

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Eficacia, seguridad y eficiencia  
de los fármacos anti-TNF $\alpha$   
en el tratamiento de la  
enfermedad de Crohn no  
fistulizante, moderada-grave,  
en pacientes adultos**

*Informe de evaluación de medicamentos*

*Efficacy, safety and efficiency of anti-TNF $\alpha$   
drugs in the treatment of non-fistulizing,  
moderate to severe Crohn's disease  
in adult patients*



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y  
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

*Informe de evaluación de medicamentos*

**Eficacia, seguridad y eficiencia de los  
fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento  
de la enfermedad de Crohn no fistulizante,  
moderada-grave, en pacientes adultos**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, marzo de 2014

2014

INFORME\_3



# **Eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$ en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos**

*Informe de evaluación de medicamentos*

*María Dolores Vega-Coca, Francisco Araujo-Rodríguez, Carmen Navarro-Palenzuela, Sergio Márquez-Peláez, Rebeca Isabel-Gómez, Carmen Beltrán-Calvo, Teresa Molina-López, Francisco Javier Bautista-Paloma, Francisco Javier De-Teresa-Galván, Antonio Galindo-Galindo, Valle García-Sánchez, M.ª Dolores López Malo-de-Molina, José Luis Márquez-Galán y Antonio Monzón-Moreno.*

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**Fecha:** marzo de 2014

Vega Coca, María Dolores.

Eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos / María Dolores Vega Coca, Francisco Araujo Rodríguez, Carmen Navarro Palenzuela, Sergio Márquez Peláez, Rebeca Isabel Gómez, Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López, Francisco Javier Bautista Paloma, Francisco Javier De Teresa Galván, Antonio Galindo Galindo, Valle García Sánchez, M.<sup>a</sup> Dolores López Malo de Molina, José Luis Márquez Galán y Antonio Monzón Moreno. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

144p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-46-6

1. Enfermedad de Crohn / farmacoterapia 2. Factor de Necrosis Tumoral alfa / uso terapéutico 3. Anticuerpos / uso terapéutico I. Araujo Rodríguez, Francisco II. Navarro Palenzuela, Carmen III. Márquez Peláez, Sergio IV. Isabel Gómez, Rebeca V. Beltrán Calvo, Carmen VI. Molina López, Teresa VII. Bautista Paloma, Francisco Javier VIII. De Teresa Galván, Francisco Javier IX. Galindo Galindo, Antonio X. García Sánchez, Valle XI. López Malo de Molina, M.<sup>a</sup> Dolores XII. Márquez Galán, José Luis XIII. Monzón Moreno, Antonio IVX. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-46-6

**Cita sugerida:** Vega-Coca MD, Araujo-Rodríguez F, Navarro-Palenzuela C, Márquez-Peláez S, Isabel-Gómez R, Beltrán-Calvo C, et al. Eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Informe 3-2014.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

## Autoría

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe Eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos.

### Grupo elaborador

#### Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

**María Dolores Vega Coca.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Francisco Araujo Rodríguez.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Carmen Navarro Palenzuela.** *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

**Sergio Márquez Peláez.** *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

**Rebeca Isabel Gómez.** *Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información. AETSA.*

**Carmen Beltrán Calvo.** *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

**Teresa Molina López.** *Directora de la AETSA.*

#### Asesores clínicos (por orden alfabético)

**Francisco Javier Bautista Paloma.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Director de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío.*

**Francisco Javier De Teresa Galván.** *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de las Nieves.*

**Antonio Galindo Galindo.** *Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Jefe de Servicio. UGC Médico Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen de Valme. Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

**Valle García Sánchez.** *Especialista en Aparato Digestivo. UGC de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.*

**M.<sup>a</sup> Dolores López Malo de Molina.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC Interniveles de Farmacia. Hospital Reina Sofía.*

**José Luis Márquez Galán.** *Especialista en Aparato Digestivo. Director de la UGC de Enfermedades Digestivas del Hospital Virgen del Rocío.*

**Antonio Monzón Moreno.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

## **Coordinación**

**Carmen Beltrán Calvo.** *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías. AETSA.*

## **Dirección**

**Francisco Javier Bautista Paloma.** *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el SSPA.*

**Teresa Molina López.** *Directora de la AETSA.*

## **Contribución a la autoría**

**FJBP, TML y CBC** han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

**CBC** se ha encargado de la coordinación técnica del proyecto.

**MDVC y FAR** han llevado a cabo la búsqueda exploratoria de información y el establecimiento de los antecedentes.

**RIG** ha realizado la búsqueda bibliográfica de la literatura.

**MDVC y FAR** han llevado a cabo la revisión de eficacia y seguridad (selección de estudios, evaluación de la calidad metodológica de los mismos, extracción de datos y síntesis de resultados).

**CNP y SMP** han realizado la revisión de la literatura económica (selección de estudios, evaluación de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de resultados).

**MDVC, FAR, CNP, SMP, CBC, FJBP, FJTG, AGG, VGS, MDLM, JLMG y AMM** han participado en la discusión de los resultados y en el establecimiento de las conclusiones.

**MDVC** se ha encargado de la redacción de las versiones preliminares del documento (exceptuando el apartado de evaluación de la eficiencia), así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la revisión crítica de los coautores.

**CNP y SMP** se han encargado de la redacción del apartado de evaluación de la eficiencia, así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficiencia tras la revisión por parte de los coautores.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

## Índice

Índice de tablas y figuras .....	9
Listado de abreviaturas.....	11
Resumen ejecutivo.....	13
Executive summary.....	16
Introducción.....	19
Justificación.....	22
Objetivos .....	23
Metodología .....	24
Resultados .....	26
Descripción de los estudios incluidos .....	26
Resultados de eficacia y seguridad .....	28
Resultados de eficiencia económica .....	80
Discusión.....	100
Conclusiones.....	103
Referencias .....	104
Anexos .....	113
Anexo I: Crohn's Disease Activity Index (CDAI).....	114
Anexo II: Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	115
Anexo III: Herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos .....	119
Anexo IV: Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados.....	126
Anexo V: Calidad metodológica de los estudios incluidos .....	127

## Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características de los fármacos anti-TNF $\alpha$ autorizados por la AEMPS para el tratamiento de la enfermedad de Crohn .....	20
Tabla 2. Características de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante incluidos en el informe de Assassi <i>et al.</i> ....	32
Tabla 3. Remisión clínica en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i> .....	36
Tabla 4. Respuesta 100 en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i> .....	36
Tabla 5. Respuesta 70 en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i> .....	37
Tabla 6. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i> .....	38
Tabla 7. Respuesta 100 en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i> .....	38
Tabla 8. Respuesta 70 en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i> .....	39
Tabla 9. Seguridad de infliximab en enfermedad de Crohn, según Assassi <i>et al.</i> .....	40
Tabla 10. Seguridad de adalimumab en enfermedad de Crohn, según Assassi <i>et al.</i> ..	40
Tabla 11. Remisión clínica en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> .....	43
Tabla 12. Respuesta 100 en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> .....	43
Tabla 13. Respuesta 70 en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> .....	44
Tabla 14. Calidad de vida en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> .....	44
Tabla 15. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i> .....	45
Tabla 16. Respuesta 100 en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i> .....	47
Tabla 17. Respuesta 70 en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i> .....	47
Tabla 18. Calidad de vida en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i> .....	49
Tabla 19. Seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$ en el tratamiento de inducción de la enfermedad de Crohn no fistulizante, según Dretzke <i>et al.</i> .....	51
Tabla 20. Seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$ en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, Dretzke <i>et al.</i> .....	52
Tabla 21. Comparación indirecta de tratamientos, en términos de remisión clínica, en los respondedores iniciales, según Liu <i>et al.</i> .....	57
Tabla 22. Comparación indirecta de tratamientos, en términos de respuesta 70, en los respondedores iniciales, según Liu <i>et al.</i> .....	58
Tabla 23. Remisión clínica para infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	60
Tabla 24. Remisión clínica para adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	60
Tabla 25. Respuesta clínica para infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	60
Tabla 26. Respuesta clínica para adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	61

Tabla 27. Seguridad de infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	62
Tabla 28. Seguridad de adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm <i>et al.</i> .....	62
Tabla 29. Fracaso de la remisión en la terapia de inducción, según Ford <i>et al.</i> .....	65
Tabla 30. Recaída en la terapia de mantenimiento, según Ford <i>et al.</i> .....	65
Tabla 31. Remisión clínica en la terapia de inducción, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> .....	69
Tabla 32. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> .....	69
Tabla 33. Mortalidad en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> .....	70
Tabla 34. Neoplasias en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> .....	71
Tabla 35. Infecciones graves en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i> .....	72
Tabla 36. Eficacia de infliximab a largo plazo en enfermedad de Crohn luminal, según Oussalah <i>et al.</i> .....	76
Tabla 37. Eficacia de adalimumab a largo plazo en enfermedad de Crohn luminal, según Oussalah <i>et al.</i> .....	78
Tabla 38. Resultados globales de seguridad para el tratamiento con infliximab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, según Oussalah <i>et al.</i> .....	79
Tabla 39. Características descriptivas de los estudios incluidos de evaluación económica.....	81
Tabla 40. Características de los estudios incluidos en la revisión de coste-efectividad de Dretzke <i>et al.</i> .....	83
Tabla 41. Resultados de coste-utilidad, según Dretzke <i>et al.</i> .....	85
Tabla 42. Costes incluidos en el análisis de Assasi <i>et al.</i> .....	87
Tabla 43. Resultados del análisis de coste-utilidad de Assasi <i>et al.</i> .....	88
Tabla 44. RCUI en función del peso corporal, según Assasi <i>et al.</i> .....	89
Tabla 45. Resultados del análisis de sensibilidad univariante de Assasi <i>et al.</i> .....	89
Tabla 46. Resultados de coste-utilidad a partir de los datos de coste medio y efectividad de Tang <i>et al.</i> .....	90
Tabla 47. Principales resultados del análisis de coste-utilidad de Bodger <i>et al.</i> .....	92
Tabla 48. Coste-utilidad de adalimumab e infliximab, según Yu <i>et al.</i> .....	93
Tabla 49. Coste-efectividad de adalimumab e infliximab, según Liu <i>et al.</i> .....	94
Tabla 50. Resumen de resultados más relevantes de los estudios incluidos sobre eficiencia. ....	96
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos .....	27

## Listado de abreviaturas

<b>5-ASA</b>	Ácido 5-aminosalicílico
<b>ACE</b>	Análisis de coste-efectividad
<b>ACU</b>	Análisis de coste-utilidad
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AETSA</b>	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
<b>AVAC</b>	Años de Vida Ajustados por Calidad
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CASPe</b>	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> español
<b>CCHTA</b>	<i>Canadian Collaborating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>CCOHTA</b>	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment</i>
<b>CDAI</b>	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CTZ</b>	Certolizumab
<b>DAP</b>	Disponibilidad a pagar
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DR</b>	Diferencia de riesgos
<b>DSU</b>	Decisión Support Unit
<b>dt</b>	desviación típica
<b>EA</b>	Eventos adversos
<b>EAG</b>	Eventos adversos graves
<b>EC</b>	Enfermedad de Crohn
<b>ECA</b>	Ensayos controlados aleatorizados
<b>EII</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5 dimensiones
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HRQoL</b>	<i>Health-related quality of life</i>
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IBDQ</b>	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>

---

<b>IBDQ-36</b>	<i>Inflammatory bowel disease questionnaire-36 ítems</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICD</b>	Infliximab según criterio clínico ( <i>infliximab clinical discretion</i> )
<b>IETS</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
<b>IMT</b>	Tratamiento de mantenimiento con infliximab
<b>INF</b>	Infliximab
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>IVA</b>	Impuesto sobre el valor añadido
<b>n</b>	Número de pacientes con evento
<b>N</b>	Número total de pacientes aleatorizados
<b>n.d.</b>	No disponible
<b>NE</b>	No especificado
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIHR</b>	<i>National Institute for Health Research</i>
<b>NK</b>	<i>Natural killer</i>
<b>NNT</b>	Número necesario a tratar
<b>n.p.</b>	No procede
<b>NS</b>	No significativo
<b>NT</b>	Natalizumab
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PLB</b>	Placebo
<b>PVL</b>	Precio de venta del laboratorio
<b>R-70</b>	Respuesta 70
<b>RCUI</b>	Ratio coste utilidad incremental
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SC</b>	Subcutánea
<b>SF-36</b>	<i>Short form health survey-36 ítems</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SSPA</b>	Sistema Sanitario Público de Andalucía
<b>TNF</b>	<i>Tumor necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral)
<b>UK HTA</b>	<i>United Kingdom Health Technology Assessment</i>
<b>WOS</b>	<i>Web of Science</i>

## Resumen ejecutivo

### Introducción

La enfermedad de Crohn es una patología de carácter inflamatorio y transmural que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, y asociarse con manifestaciones sistémicas y extraintestinales. Se trata de una condición crónica, para la que no existe actualmente una cura médica, ni quirúrgica. El objetivo terapéutico se dirige fundamentalmente a inducir y mantener el control de los síntomas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y minimizar las complicaciones que puedan surgir a corto y largo plazo.

Entre las alternativas terapéuticas disponibles se encuentran aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores y fármacos anti-TNF $\alpha$ . En la actualidad existen dos fármacos anti-TNF $\alpha$  autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en la enfermedad de Crohn: infliximab y adalimumab.

### Objetivos

Comparar la eficacia, seguridad y eficiencia de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab y adalimumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos.

### Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta marzo de 2013. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y la *Web of Science* (WOS). Adicionalmente, se consultaron la Web del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH); y se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas completas, en los que se comparara la eficacia (remisión clínica, respuesta clínica, calidad de vida), seguridad (eventos adversos) o eficiencia de infliximab frente a adalimumab (o de infliximab y adalimumab frente a un comparador común, como por ejemplo placebo), en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave.

La selección de estudios, la evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos, y la extracción de datos a partir de los mismos se llevaron a cabo por dos investigadores de forma independiente. En caso de discrepancia se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

### Resultados

#### **Resultados de eficacia y seguridad**

La eficacia y/o seguridad de la terapia con infliximab y adalimumab en la población de estudio fue evaluada en 3 informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS), 1 metanálisis en red, 1 revisión *Cochrane*, 2 metanálisis tradicionales y 1 revisión sistemática; esta última centrada en los efectos del tratamiento a largo plazo.

Ninguno de los trabajos logró identificar estudios que compararan de forma directa la eficacia y seguridad de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infiximab vs. adalimumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. La mejor evidencia disponible procedió fundamentalmente de 8 ensayos controlados aleatorizados (ECA) frente a placebo: 4 de ellos correspondientes a la terapia de inducción, y los otros 4 relacionados con la terapia de mantenimiento.

A pesar de la ausencia de evidencia directa, en la mayoría de los casos no se consideró adecuado realizar comparaciones indirectas de tratamientos, debido a la heterogeneidad existente entre los estudios identificados [diferencias en la proporción de respuesta y remisión clínica de los grupos placebo, en el caso de los ECA de inducción; diferencias en la definición de respuesta y en la fase de inducción (duración y número de dosis administradas), y variable proporción de entrecruzamientos permitidos desde grupo placebo a tratamiento activo, en el caso de los ECA de mantenimiento].

Los resultados del único estudio en el que se llevó a cabo una comparación indirecta de la eficacia de infiximab y adalimumab no mostraron diferencias significativas entre los fármacos para la terapia de mantenimiento de la enfermedad de Crohn, en términos de remisión y respuesta clínica. No obstante, el estudio presentó limitaciones metodológicas que podrían haber afectado a la validez de la comparación realizada.

En cuanto al resto de estudios incluidos, por lo general, existió una elevada concordancia respecto a las conclusiones obtenidas por los autores; considerándose que tanto infiximab, como adalimumab eran tratamientos eficaces y seguros en la terapia de inducción y mantenimiento de la enfermedad de Crohn, y que ambos presentaban un perfil de eficacia y seguridad similar en comparación con placebo.

La evidencia identificada en relación con la eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo (duración  $\geq 1$  año) fue de calidad limitada.

### **Resultados de eficiencia**

La eficiencia del tratamiento con infiximab y adalimumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, fue determinada en 7 evaluaciones económicas, en concreto: 3 IETS, 3 análisis de coste-utilidad (ACU), que presentaron resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), y un análisis de coste-efectividad (ACE). Los resultados fueron muy heterogéneos entre sí.

Un IETS, que sirvió de base para un informe del NICE, señaló que ninguno de los tratamientos (infiximab y adalimumab) podía considerarse coste-efectivo como terapia de mantenimiento para la enfermedad de Crohn moderada o grave; pero que, sin embargo, sí fueron eficientes como terapia de inducción en la enfermedad de Crohn grave. El informe del NICE añadió que dado que infiximab y adalimumab no podían diferenciarse en términos de eficacia clínica, solo podrían ser diferenciados por su coste, recomendando el inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$  con el tratamiento menos costoso en cada caso (teniendo en cuenta costes de administración, dosis requerida y coste por dosis), poniendo de manifiesto la incertidumbre relativa al coste real de ambos fármacos.

Un informe elaborado por la CADTH concluyó que en un periodo de seguimiento de 5 años de duración, aunque infiximab y adalimumab obtuvieron beneficios clínicos, el alto coste asociado a estos tratamientos hizo que la ratio coste utilidad incremental (RCUI) de estos fármacos con respecto al tratamiento convencional fuese muy elevada, y por tanto no pudieran ser considerados tratamientos eficientes. Al comparar adalimumab con infiximab, adalimumab obtuvo unos AVAC similares a infiximab, pero a menor coste, con lo que podía ser considerada

una estrategia más coste-efectiva. Este resultado fue contradictorio al de un análisis de coste-utilidad que estableció que los tratamientos biológicos (infiximab y adalimumab) obtenían unas RCUI aceptables cuando se consideraba un modelo cuya duración de tiempo era toda la vida del paciente, con períodos de hasta 4 años de terapia continuada.

Un análisis de coste-utilidad de cuatro tratamientos biológicos (infiximab, adalimumab, certulizumab pegol y natalizumab) en el ámbito de Estados Unidos, desde la perspectiva del pagador, concluyó que infiximab fue el único tratamiento biológico que resultó eficiente. Otro análisis de coste-utilidad de adalimumab e infiximab como terapias de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn en Estados Unidos, donde se utilizó un horizonte temporal de 56 semanas, concluyó que adalimumab era una estrategia dominante en comparación con infiximab, en cuanto que fue más efectiva y menos costosa.

Por último, en un análisis de coste-efectividad cuyo objetivo era comparar de forma indirecta la eficacia y eficiencia de los fármacos biológicos autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, la psoriasis y la artritis reumatoide, adalimumab fue asociado con una reducción de 8.878 \$ por respondedor inicial y 52.983 \$ en coste por remitente adicional, en comparación con infiximab.

## **Conclusiones**

### ***Conclusiones de eficacia y seguridad***

- No se han identificado estudios que comparen de forma directa la eficacia y seguridad de infiximab y adalimumab en el tratamiento de inducción y/o mantenimiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave.
- La evidencia procedente de ensayos clínicos controlados frente a placebo ha demostrado que tanto infiximab, como adalimumab son eficaces y seguros en el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave.
- La validez de las comparaciones indirectas entre los tratamientos se encuentra comprometida por la heterogeneidad existente entre los estudios identificados.
- En ausencia de evidencia directa que permita establecer la superioridad de un fármaco sobre otro, ambos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad similar.

### ***Conclusiones de eficiencia***

No se ha localizado evidencia empírica que arroje conclusiones fehacientes acerca de si los tratamientos biológicos, adalimumab e infiximab, son claramente eficientes en términos de coste-utilidad en comparación al tratamiento convencional, ni el dominio de uno de estos tratamientos frente al otro.

## Executive summary

### Introduction

Crohn's disease is a transmural inflammatory pathology that can affect any part of the gastrointestinal tract, and is associated with systemic and extraintestinal manifestations. It is a chronic condition for which there is currently no medical or surgical cure. The therapeutic target is mainly aimed to improve and maintain the control of symptoms, improve quality of life, and minimize complications that may arise in the short- and long-term.

Available therapeutic options include aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressive and anti-TNF $\alpha$ . At present, there are two anti-TNF $\alpha$  drugs approved to treat Crohn's disease by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS): infliximab and adalimumab.

### Objectives

To compare the efficacy, safety and efficiency of anti-TNF (infliximab and adalimumab) in the treatment of adult patients with moderate to severe non-fistulizing Crohn's disease.

### Material and methods

A systematic review of the published literature until March 2013 was undertaken. The searched databases were: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, and Web of Science (WOS). In addition, the websites of National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) were consulted, and references from relevant studies were also reviewed to identify additional documents.

Systematic reviews, meta-analysis, network meta-analysis and HTA reports evaluating efficacy (clinical remission, clinical response, and quality of life) and/or safety (adverse events) of infliximab versus adalimumab (or both drugs versus a common comparator) in adult patients with moderate to severe non-fistulizing Crohn's disease were included.

Study selection, quality assessment of included studies and data extraction from them were carried out by two researchers independently. Disagreements were resolved by consensus. A third reviewer was consulted if consensus cannot be reached.

### Results

#### *Efficacy and safety results*

The efficacy and/or safety of infliximab and adalimumab in the study population were assessed in 3 HTA reports, 1 network meta-analysis, 1 *Cochrane* review, 2 traditional metanalysis and 1 systematic review, the latter focused on the effects of long-term anti-TNF $\alpha$  therapy.

No head-to-head trials comparing infliximab and adalimumab were identified in any of the included studies. The best evidence available came from 8 randomized, placebo-controlled trials: 4 in induction therapy, and 4 in maintenance therapy.

Despite the absence of direct evidence, in most cases indirect treatment comparisons were considered inappropriate, due to the heterogeneity across different trials [differences in the

rates of clinical remission and response in the placebo arms of the induction trials; differences in the definition of responder status and the induction phase (duration and number of doses), and the permitted crossover of variable proportions of placebo groups patients to active treatment, in the case of the maintenance trials].

The only study in which an indirect treatment comparison was conducted failed to show significant differences between infliximab and adalimumab for the maintenance of remission or clinical response in patients with Crohn's disease. However, the study has methodological limitations which could have affected the validity of the comparison.

The remaining studies reached similar conclusions. In general, their authors considered that both infliximab and adalimumab were effective and safe treatments in induction and maintenance therapy for Crohn's disease, and that both drugs had a similar efficacy and safety profile, compared with placebo.

Poor quality evidence regarding the long-term efficacy and safety of anti-TNF $\alpha$  drugs (beyond 1 year) was identified.

### **Efficiency results**

The efficiency of infliximab and adalimumab therapies in the studied population was shown in 7 economic assessments, in particular: 3 reports HTA, 3 cost-utility analyses (CUA) and 1 cost-effectiveness analysis. The results varied widely.

An HTA report suggested that neither of the two therapies (infliximab and adalimumab) was likely to be cost-effective as a maintenance therapy for moderate or severe Crohn's disease. Nevertheless, both treatments were highly cost-effective as induction therapies in severe disease. Another economic evaluation (NICE) added that because infliximab and adalimumab could not differ in terms of clinical efficacy, they could only be differentiated by their cost. The less expensive treatment should be used at the beginning of the anti-TNF $\alpha$  therapy (considering administration cost, dose required and cost per dose), taking into consideration the uncertainty about the real cost of infliximab and adalimumab.

A CADTH's report concluded that in a follow-up period of 5 years, even though infliximab and adalimumab had achieved clinical benefits, the high cost associated to these treatments triggered a significant increase in the incremental cost-utility ratio (ICUR) of these drugs, compared to the conventional treatment. Therefore, they may not be considered efficient treatments. Comparing adalimumab to infliximab, adalimumab may be considered a more cost-effective strategy due to adalimumab obtained similar quality-adjusted life-year (QALYs) but a lower cost. Whereas, a cost-utility analysis suggested that infliximab and adalimumab obtained acceptable ICURs when considering a lifetime horizon with periods of up to 4 years continuous therapy.

A cost-utility analysis of four guideline recommended biologic treatments (infliximab, adalimumab, certulizumab pegol y natalizumab) in the United States, and based on the buyer's perspective, concluded that infliximab was the only biologic treatment which could be considered cost-effective. Other cost-utility analysis of adalimumab versus infliximab as maintenance therapies in the United States from a private payer perspective, based on a 56-week study, suggested that adalimumab was the dominant strategy. It appeared that it was the more effective and the less costly strategy.

Finally, in a cost-effectiveness analysis that indirectly compared response rates and costs per responder associated with biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease, psoriasis, and/or rheumatoid arthritis, concluded that adalimumab entailed reductions of \$8,878 in cost per additional responder, and \$52,983 in cost per additional remitter, compared to infliximab.

## Conclusions

### *Conclusions of efficacy and safety*

- No studies directly comparing the efficacy and safety of infliximab and adalimumab in the treatment of adult patients with moderate to severe non-fistulizing Crohn's disease have been identified.
- Evidence from randomized placebo-controlled trials has shown that both infliximab and adalimumab are effective and safe options in the induction and maintenance treatment of adult patients with moderate to severe non-fistulizing Crohn's disease.
- The validity of indirect treatment comparisons is compromised by the heterogeneity between studies.
- In the absence of direct evidence to establish the superiority of one drug over another, both drugs can be considered as therapeutic alternatives with similar efficacy and safety.

### *Efficiency Conclusions*

There was no empirical evidence that showed reliable conclusions about whether adalimumab or infliximab are clearly efficient in terms of cost-utility compared to conventional treatments. No firm conclusions could be drawn either in relation to the superiority of one treatment over the other.

## Introducción

### Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una patología crónica de carácter inflamatorio y transmural que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, y asociarse con manifestaciones sistémicas y extraintestinales<sup>1,2</sup>. Su etiología exacta aún se desconoce, aunque determinados factores genéticos y de carácter ambiental, como el consumo de tabaco, incrementan el riesgo de padecerla<sup>1</sup>.

En el mundo occidental, la incidencia y consecuentemente la prevalencia de esta enfermedad se han visto considerablemente incrementadas en las últimas décadas; situándose en torno a 6-15 nuevos casos/100.000 habitantes/año y 50-200 casos/100.000 habitantes, respectivamente. El debut de la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque ocurre más frecuentemente entre los 20 y 30 años<sup>3</sup>. Pese a que no se observan grandes diferencias en mortalidad, respecto a la población general, se trata de una enfermedad altamente discapacitante. Se estima que sólo el 75 % de los pacientes son plenamente capaces de trabajar un año después del diagnóstico; y que tras 5-10 años de evolución, el 15 % de los pacientes son incapaces de trabajar<sup>1</sup>.

Entre los síntomas típicos de la enfermedad de Crohn se incluyen el dolor abdominal, la diarrea y la pérdida de peso; siendo también frecuente la aparición de malestar general, anorexia o fiebre. El curso natural de la enfermedad se caracteriza por periodos de exacerbación que alternan con periodos de remisión o ausencia de los síntomas<sup>1</sup>.

La clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn se realiza en función de la edad al diagnóstico (A1:  $\leq$  16 años; A2: 17-40 años; A3:  $>$  40 años), la localización (L1: ileal; L2: colónica; L3: ileocolónica; L4: gastrointestinal alta), y el patrón evolutivo de la misma (B1: no obstructivo-no fistulizante; B2: obstructivo; B3: fistulizante; p: afectación perianal)<sup>4</sup>. Adicionalmente, se han propuesto varios índices para cuantificar el grado de actividad de la enfermedad. El más comúnmente utilizado en el ámbito de los ensayos clínicos es el *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*, que se calcula en función de 8 variables, entre las que se incluyen síntomas clínicos y parámetros analíticos (para mayor detalle consultar anexo I)<sup>5</sup>. Puntuaciones  $<$  150 se asocian con enfermedad quiescente; mientras que un CDAI  $\geq$  150 indica enfermedad activa (leve: 150-220; moderada: 220-450; grave:  $>$  450)<sup>6</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una condición crónica para la que no existe actualmente una cura médica, ni quirúrgica. El objetivo terapéutico se dirige fundamentalmente a inducir y mantener el control de los síntomas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y minimizar las complicaciones que puedan surgir a corto y largo plazo<sup>7</sup>. La estrategia a seguir va a depender de la localización de la enfermedad, de la gravedad de la misma y de las complicaciones existentes en cada caso. El tratamiento incluye farmacoterapia, terapia nutricional y cirugía; ésta última reservada para pacientes con lesiones neoplásicas, estenosis obstructiva, complicaciones supurativas o enfermedad médicamente intratable<sup>7</sup>.

El manejo de la enfermedad de Crohn incluye el tratamiento de los síntomas agudos (inducción de la remisión) y la prevención de recurrencias (mantenimiento de la remisión o respuesta clínica). Entre las alternativas terapéuticas disponibles se encuentran aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores y fármacos anti-TNF $\alpha$ <sup>8</sup>.

En la actualidad existen dos fármacos anti-TNF $\alpha$  autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en la enfermedad de Crohn: infliximab y adalimumab, cuyas principales características se resumen en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Características de los fármacos anti-TNF<math>\alpha</math> autorizados por la AEMPS para el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>9,10</sup></b>		
<b>FÁRMACO</b>	<b>INFLIXIMAB</b>	<b>ADALIMUMAB</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF $\alpha$ .	Anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.
<b>Indicaciones aprobadas (EC)</b>	EC activa, de moderada a grave, en adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. EC activa, fistulizante, en adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). EC activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias.	EC activa de moderada a grave, en adultos que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. EC activa grave en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional incluyendo tratamiento nutricional primario, un corticosteroide, y un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicadas estas terapias.
<b>Posología recomendada (adultos con EC no fistulizante)</b>	Inducción: 5 mg/kg en semanas 0 y 2. Mantenimiento (en pacientes que presenten respuesta): 5 mg/kg en semana 6, y posteriormente cada 8 semanas.	Inducción: 80 mg en semana y 40 mg en semana 2. <sup>†</sup> Mantenimiento: 40 mg en semanas alternas.
<b>Vía de administración</b>	Perfusión IV.	Inyección SC.
<b>Presentación</b>	Vial 100 mg (polvo para concentrado para solución para perfusión).	jeringa precargada 40 mg (solución inyectable).
<b>Coste unitario (PVL + IVA)<sup>‡</sup></b>	557,73 euros.	534,71 euros.
<b>Coste por dosis para un paciente de 70 kg (PVL+IVA)</b>	1.952,06 euros.	534,71 euros.

**Tabla 1. Características de los fármacos anti-TNF $\alpha$  autorizados por la AEMPS para el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>9,10</sup> (continuación)**

<b>Coste tratamiento anual por paciente (70 kg) (PVL + IVA)</b>	Inducción: 3.904,12 euros. Mantenimiento: 11.712,36 euros.	Inducción: 1.604,13 euros. <sup>§</sup> Mantenimiento: 13.367,75 euros.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Janssen Biologics B.V.	AbbVie Ltd.
<p>EC: enfermedad de Crohn; PVL: precio de venta del laboratorio; IV: intravenosa; IVA: impuesto sobre el valor añadido; SC: subcutánea; TNF: factor de necrosis tumoral.</p> <p>* En pacientes que presenten respuesta al tratamiento inicial, también se plantea la estrategia del tratamiento episódico, administrando una dosis de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.</p> <p>† En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se pueden administrar 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, siendo conscientes del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento.</p> <p>‡ Según BotPLUS<sup>11</sup>.</p> <p>§ 3.208,26 euros si se utiliza la pauta de inducción de 160 mg/80 mg.</p>		

## Justificación

La elaboración de este informe ha sido solicitada por la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, junto con la Dirección del Plan de armonización en Farmacia y uso adecuado de los medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Su finalidad es la de servir como punto de partida para el establecimiento, por parte de un grupo de expertos, de recomendaciones de uso para los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos.

## Objetivos

- Evaluar la eficacia comparada de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab y adalimumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos.
- Evaluar la seguridad comparada de los anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos.
- Comparar la eficiencia económica del tratamiento con infliximab y adalimumab en dicha población.

## Metodología

Para dar respuesta a los objetivos del informe, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos biomédicas, que abarcó hasta el 27 de marzo de 2013.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE (Ovid), EMBASE, *Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y la *Web of Science* (WOS). Las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de estas bases de datos se especifican en el anexo II. Adicionalmente, también se consultaron la Web del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), utilizando las siguientes palabras clave: *inflammatory bowel disease*, *crohn*, *adalimumab*, *infiximab*, y *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF). De forma complementaria, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

### Selección de estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica, recuperándose el texto completo de aquellas referencias que no aportaban elementos suficientes en título y resumen para decidir su inclusión o exclusión. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados.

La selección de los estudios se realizó por un par de investigadores de forma independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

No se realizó enmascaramiento de los artículos por autor o revista, dado que la evidencia que relaciona este proceso con una mejora de los resultados es débil y, por otra parte, añade dificultad al proceso de revisión<sup>12</sup>.

### Criterios de selección de los estudios

#### *Criterios de inclusión*

- **Población:** pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave.
- **Intervención:** anti-TNF $\alpha$  (infiximab o adalimumab).
- **Comparador:** adalimumab (en el caso de que la intervención fuera infiximab), infiximab (en el caso de que la intervención fuera adalimumab), u otro comparador, siempre que éste fuera común para infiximab y adalimumab (p. ej. placebo).
- **Resultados:** remisión clínica, respuesta clínica, calidad de vida, eventos adversos, o resultados de coste-efectividad.
- **Diseño:** revisiones sistemáticas, metanálisis tradicionales, metanálisis en red, informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS), y evaluaciones económicas completas.

### Criterios de exclusión

- Idioma de publicación diferente al inglés o español.

## Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

En función del tipo de diseño, se consideraron diferentes herramientas para la lectura crítica y evaluación de la calidad de los estudios incluidos:

- Revisiones sistemáticas y metanálisis (tradicional): listado de comprobación propuesto por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>13</sup>. En el caso de los informes de evaluación de tecnologías sanitarias también se utilizó esta herramienta para determinar la calidad de la revisión sistemática llevada a cabo dentro del informe.
- Metanálisis en red: listado de comprobación para comparaciones indirectas desarrollado por el grupo GENESIS<sup>14</sup>.
- Evaluaciones económicas: listado de comprobación del *Critical Appraisal Skills Programme español (CASPe)*<sup>15</sup>.

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un investigador, y revisada posteriormente por otro. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante consenso, y en caso necesario se recurrió a la participación de un tercer investigador.

En el Anexo III se muestran las plantillas utilizadas para la evaluación de la calidad de los estudios seleccionados.

## Extracción y síntesis de los datos

Para la extracción de los resultados de los estudios seleccionados en la revisión sistemática se utilizó un formulario prediseñado, en el que se registraron los siguientes aspectos: referencia (autor, año de publicación), diseño, objetivo, metodología, resultados y conclusiones.

Para garantizar la reproducibilidad y minimizar el riesgo de sesgos, todos los datos extraídos fueron revisados por dos investigadores de manera independiente.

Posteriormente, se realizó una síntesis cualitativa de los datos extraídos para cada uno de los estudios seleccionados, agrupándolos en función de su diseño.

## Resultados

Como resultado de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas se localizaron un total de 376 referencias [74 en MEDLINE (Ovid), 134 en EMBASE, 13 en la *Cochrane Library*, 35 en el CRD, y 120 en la WOS], 39 de las cuales fueron excluidas por encontrarse duplicadas. Tras la eliminación de los duplicados, el número final de referencias cribadas fue de 337. Una primera lectura por título y resumen permitió descartar 312 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática. Tras el cribado inicial, se identificaron 25 documentos potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 11 de estos 25 documentos<sup>16-26</sup>. Los motivos de exclusión de los documentos restantes se detallan en el Anexo IV.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de documentos.

### Descripción de los estudios incluidos

El conjunto de estudios incluidos en la revisión sistemática estuvo constituido por 3 informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS), 1 metanálisis en red, 4 revisiones sistemáticas y/o metanálisis tradicionales, y 3 evaluaciones económicas. A continuación se realiza una breve descripción de los mismos.

### Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

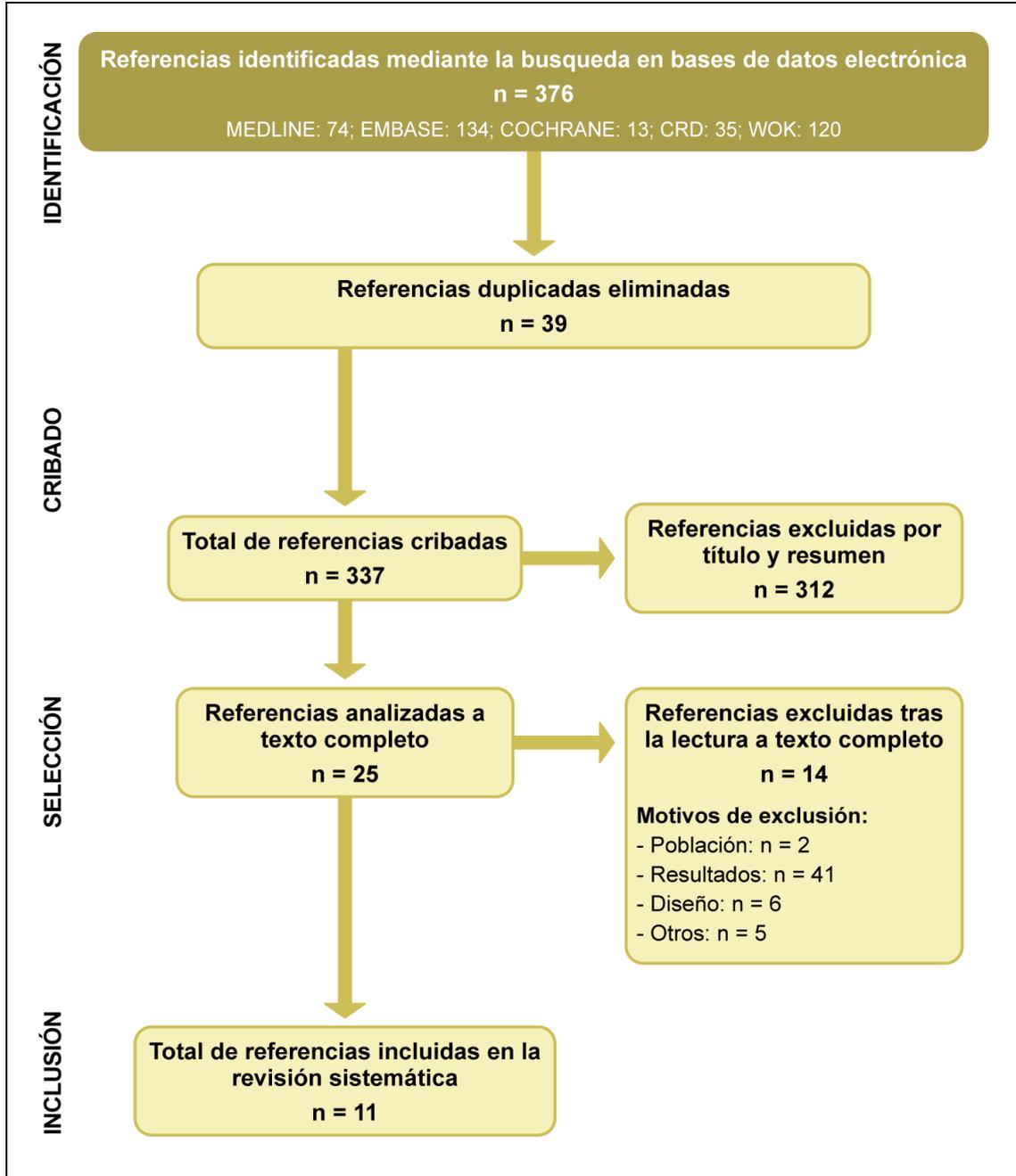
Los 3 IETS seleccionados fueron los siguientes:

- Un informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) entre cuyos objetivos principales se incluía el de comparar la eficacia clínica de los anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab y etanercept) en la EII refractaria al tratamiento convencional; analizándose de forma independiente la evidencia disponible para enfermedad de Crohn y para colitis ulcerosa<sup>16</sup>.
- Un informe del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), que analizó la evidencia disponible sobre eficacia y coste-efectividad de infliximab y adalimumab, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, con el fin de establecer recomendaciones para el uso de estos fármacos<sup>18</sup>.
- Un informe perteneciente al programa de evaluación de tecnologías sanitarias (*Health Technology Assessment programme*) del *National Institute for Health Research* (NIHR), cuya versión preliminar sirvió como base para la elaboración del informe del NICE. Entre los objetivos principales de dicho informe se encontraba el de identificar si existía evidencia de mayor eficacia o coste-efectividad para alguno de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab o adalimumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>17</sup>.

## Metaanálisis en red

Entre los documentos seleccionados, se identificó un metanálisis en red que comparaba la proporción de respuesta y los costes por respondedor asociados a los tratamientos biológicos autorizados en enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis reumatoide<sup>19</sup>.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos



## Revisiones sistemáticas y metanálisis tradicionales

Los documentos que cumplieron los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Una revisión sistemática de la *Colaboración Cochrane*, con metanálisis, que evaluó la eficacia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  para el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn<sup>20</sup>.
- Un metanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>21</sup>.
- Un metanálisis sobre la eficacia y seguridad de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>22</sup>.
- Una revisión sistemática que analizó la eficacia y seguridad de la terapia con anti-TNF $\alpha$  a largo plazo (duración del tratamiento > 1 año) en la EI<sup>23</sup>.

## Evaluaciones económicas

Además de las evaluaciones incluidas en los IETS<sup>16-18</sup>, y del metanálisis en red anteriormente mencionado<sup>19</sup>, se seleccionaron las siguientes evaluaciones económicas:

- Un análisis de coste-utilidad de adalimumab e infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, desde la perspectiva del sistema nacional de salud británico<sup>24</sup>.
- Un análisis de coste-utilidad de los fármacos biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y natalizumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, desde la perspectiva estadounidense<sup>25</sup>.
- Un estudio de coste-utilidad de adalimumab, frente a infliximab, en la terapia de mantenimiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, llevado a cabo en EEUU<sup>26</sup>.

## Resultados de eficacia y seguridad

La eficacia del tratamiento con infliximab y adalimumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, fue evaluada en 3 informes de evaluación de tecnologías sanitarias<sup>16-18</sup>, 1 metanálisis en red<sup>19</sup>, 1 revisión *Cochrane*<sup>20</sup>, 2 metanálisis tradicionales<sup>21,22</sup> y 1 revisión sistemática<sup>23</sup>; esta última centrada en la eficacia del tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo.

Respecto a la seguridad del tratamiento anti-TNF $\alpha$ , ésta fue evaluada en dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias<sup>16,17</sup>, 1 revisión *Cochrane*<sup>20</sup>, 2 metanálisis tradicionales<sup>21,22</sup> y 1 revisión sistemática<sup>23</sup>.

En general, la calidad de los estudios se consideró adecuada, excepto en el caso del metanálisis en red<sup>19</sup> y de la revisión sistemática sobre el tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo<sup>23</sup>, donde se observaron algunas limitaciones metodológicas importantes. Para más detalle, ver Anexo V.

A continuación se presenta una descripción de los aspectos más relevantes de los documentos identificados, agrupándolos en función de su diseño.

## Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

- *Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses*<sup>16</sup>

### Objetivos

El **objetivo principal** de este informe publicado por la CADTH fue evaluar la eficacia comparada de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab y etanercept) en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con respuesta inadecuada al tratamiento convencional [incluyendo derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, mercaptopurina y metotrexato) y corticosteroides], y determinar el valor económico de estos fármacos frente a la terapia convencional y las intervenciones quirúrgicas.

En el caso concreto de la enfermedad de Crohn, se formularon las siguientes **preguntas de investigación**:

- ¿Cómo es la eficacia comparada y la relación de coste-efectividad comparada de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab vs. adalimumab vs. etanercept) en pacientes adultos con enfermedad de Crohn refractaria, incluyendo las formas luminal y fistulizante?
- ¿Cómo es la eficacia y la relación de coste-efectividad de los anti-TNF $\alpha$  (incluyendo infliximab, adalimumab y etanercept) frente a la terapia convencional, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria?
- ¿Cuáles son los beneficios y riesgos asociados a la estrategia de escalado de dosis de los fármacos anti-TNF $\alpha$ ?
- En pacientes previamente tratados con un fármaco anti-TNF $\alpha$ , ¿cuáles son los potenciales beneficios y riesgos del cambio a otro anti-TNF $\alpha$  distinto?
- ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento anti-TNF $\alpha$  (inicio temprano vs. tardío)? ¿Algún grupo de pacientes podría beneficiarse especialmente de un tratamiento precoz agresivo?
- ¿Existe algún grupo de pacientes que responda a la terapia de mantenimiento con inmunosupresores aislados (tras el tratamiento de inducción con fármacos anti-TNF $\alpha$ )?
- ¿Cuál es el riesgo asociado a la formación de anticuerpos neutralizantes contra estos fármacos?
- ¿Cuál es el efecto de estos anticuerpos neutralizantes en cuanto a la dosis requerida de fármaco?
- ¿Existen intervenciones capaces de prevenir la formación de estos anticuerpos neutralizantes?
- ¿Cuál es el efecto de los anti-TNF $\alpha$  sobre las variables respuesta clínica, remisión clínica, hospitalizaciones, cirugía y muerte?

## **Metodología**

Para dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas se llevó a cabo una **revisión sistemática** de la literatura publicada hasta noviembre de 2008.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, PubMed, *Cochrane Library* y BIOSIS *Previews*. Adicionalmente se realizó una búsqueda de literatura gris en páginas Web relacionadas con la evaluación de tecnologías sanitarias, sociedades científicas implicadas, laboratorios fabricantes y registros de ensayos clínicos. Todo ello se complementó con la revisión de actas de congresos, y de la bibliografía y resúmenes de documentos clave.

En el caso concreto de la enfermedad de Crohn, los criterios establecidos para la selección de estudios fueron los siguientes:

### **Criterios de inclusión**

- Población: pacientes adultos con enfermedad de Crohn (luminal o fistulizante) que no responden al tratamiento convencional.
- Intervenciones: infliximab, adalimumab, etanercept.
- Comparadores: placebo y otros anti-TNF $\alpha$  (comparación intraclase), terapia convencional (incluyendo derivados 5-ASA, inmunosupresores y corticosteroides) e intervenciones quirúrgicas.
- Resultados: respuesta clínica, remisión clínica, hospitalización, necesidad de escalado de dosis, cirugía, eventos adversos, eventos adversos graves y muerte.
- Diseño: Ensayos controlados aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de cualquier duración, y estudios observacionales, diseñados para evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de los anti-TNF $\alpha$ . También se incluyeron estudios pre-post y estudios de cohortes de un solo brazo en los que se evaluara la inmunogenicidad de los anti-TNF $\alpha$ , los beneficios y riesgos del cambio de un anti-TNF $\alpha$  a otro, o los beneficios y riesgos del escalado de dosis.

### **Criterios de exclusión**

- Estudios en fase de reclutamiento.
- Estudios con resultados no publicados.

Para el análisis de eficacia se llevó a cabo una síntesis narrativa de los resultados de los estudios individuales. Debido a las diferencias encontradas en términos de población, intervenciones y medidas de resultados, la combinación estadística de los mismos se consideró inadecuada.

Para el análisis de seguridad, se combinaron los resultados procedentes de los diferentes ECA identificados para cada fármaco. En caso de que el mismo evento adverso fuera descrito en más de un estudio, se calculó una media ponderada de la incidencia de dicho evento adverso. Asimismo, en aquellos estudios con varios brazos de tratamiento anti-TNF $\alpha$  (diferentes pautas), se sumaron los resultados de los diferentes brazos para obtener la incidencia total de cada evento adverso en los pacientes tratados con el anti-TNF $\alpha$ .

## **Resultados**

### **Resultados de eficacia**

Los resultados que se presentan a continuación son los correspondientes a la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ , y más concretamente aquellos relativos a la población de estudio, intervenciones y variables de resultado consideradas en el presente informe. Es decir, se presentan los resultados correspondientes a infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante para las variables remisión clínica y respuesta clínica (la calidad de vida de los pacientes no fue analizada en este documento).

En la revisión sistemática no se identificaron estudios que compararan directamente la eficacia de infliximab y adalimumab. La evidencia disponible en relación con la eficacia de infliximab y adalimumab en la enfermedad de Crohn no fistulizante se limitó a 8 ensayos controlados frente a placebo, cuyas principales características se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante incluidos en el informe de Assassi *et al.*

Estudio (autor, año)	Diseño/N	Criterios de elegibilidad	Intervención	Variable principal	Tiempo de seguimiento	Calidad* (escala Jadad <sup>27</sup> )
<b>TERAPIA DE INDUCCIÓN</b>						
<b>Targan <i>et al.</i>, 1997<sup>28</sup></b> (INF)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 108	<b>Criterios de inclusión:</b> enfermedad de Crohn $\geq$ 6 meses (CDAI = 220-400). <b>Criterios de exclusión:</b> tratamiento con ciclosporina, metotrexato o fármacos experimentales en los últimos 3 meses; estenosis sintomática o estenosis ileal; proctocolectomía o colectomía total; estoma; alergia a proteínas murinas; tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados / quiméricos / murinos; tratamiento con corticosteroides parenterales o corticotropina en las 4 últimas semanas.	- INF 5 mg/kg - INF 10 mg/kg - INF 20 mg/kg - Placebo En dosis única	Respuesta clínica (reducción $\geq$ 70 puntos en CDAI en la semana 4, sin cambios en la medicación concomitante)	12 semanas	5
<b>Lémann <i>et al.</i>, 2006<sup>29</sup></b> (INF)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 115	<b>Criterios de inclusión:</b> $\geq$ 18 años; enfermedad de Crohn luminal corticoide-dependiente; tratamiento con prednisona $\geq$ 10 mg/día en el momento de inclusión. <b>Criterios de exclusión:</b> contraindicación para azatioprina / 6-mercaptopurina o INF; tratamiento con otros inmunosupresores en los últimos 6 meses; uso previo de INF u otros anti-TNF, incluyendo talidomida; tratamiento concomitante con aminosalicilatos, budesonida, corticoides tópicos o nutrición artificial; presencia de al menos 1 de las siguientes condiciones: estenosis sintomática, absceso intraabdominal o infección, sepsis grave en los últimos 3 meses, tuberculosis, historial de hepatitis B o C, VIH, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia o participación en ensayos clínicos de medicamentos en los últimos 3 meses.	- INF 5 mg/kg - Placebo En semanas 0, 2 y 6  Azatioprina (2-3 mg/kg diarios)/ 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg diarios) durante 52 semanas	Remisión clínica (CDAI < 150) libre de esteroides en semana 24	52 semanas	5

Tabla 2. Características de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante incluidos en el informe de Assasi *et al.* (contiunción)

Estudio (autor, año)	Diseño/N	Criterios de elegibilidad	Intervención	Variable principal	Tiempo de seguimiento	Calidad* (escala Jadad <sup>27</sup> )
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007</b> GAIN <sup>30</sup> (ADA)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 325	<b>Criterios de inclusión:</b> 18-75 años; enfermedad de Crohn $\geq$ 4 meses moderada-grave (CDAI= 220-450); pérdida de respuesta a INF o intolerancia al mismo. <b>Criterios de exclusión:</b> ausencia de respuesta primaria a INF; exposición a INF o a otro anti-TNF en las últimas 8 semanas; exposición previa a ADA; participación en un ensayo clínico de ADA.	- ADA 160 mg en semana 0, y 80 mg en semana 2. - Placebo (semanas 0 y 2)	Remisión (CDAI < 150) en semana 4	4 semanas	4
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2006</b> CLASSIC I <sup>31</sup> (ADA)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 299	<b>Criterios de inclusión:</b> 18-75 años; enfermedad de Crohn $\geq$ 4 meses moderada-grave (CDAI = 220-450). <b>Criterios de exclusión:</b> historial de cáncer, tuberculosis activa, listeriosis o VIH; colitis ulcerosa, estenosis obstructiva sintomática, resección intestinal en los últimos 6 meses; anastomía: resección intestinal extensa (100 cm) o síndrome del intestino corto; nutrición parenteral; exposición a fármacos en investigación en los últimos 30 días; terapia biológica en investigación en los últimos 4 meses; tratamiento antibiótico en las 3 últimas semanas para infecciones no relacionadas con la enfermedad de Crohn; embarazo o lactancia; historial de abuso de drogas o alcohol en el último año; condiciones médicas mal controladas; exposición a INF u otro anti-TNF; enemas en las últimas 2 semanas; exposición a ciclosporina o tacrolimus en las últimas 8 semanas; positivo para <i>Clostridium difficile</i> ; desviaciones clínicamente significativas en parámetros de laboratorio.	- ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2. - ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2. - ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2. - Placebo (semanas 0 y 2)	Remisión (CDAI < 150) en semana 4	4 semanas	5

**Tabla 2. Características de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante incluidos en el informe de Assasi *et al.* (contiación)**

Estudio (autor, año)	Diseño/N	Criterios de elegibilidad	Intervención	Variable principal	Tiempo de seguimiento	Calidad* (escala Jadad <sup>27</sup> )
<b>TERAPIA DE MANTENIMIENTO</b>						
<b>Rutgeerts <i>et al.</i>, 1999<sup>32</sup></b>  (INF)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 73	<b>Criterios de inclusión:</b> 18-65 años; enfermedad de Crohn $\geq$ 6 meses moderada-grave (CDAI = 220-400), resistente al tratamiento (aminosalicilatos, 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato o ciclosporina); respuesta clínica (reducción $\geq$ 70 puntos en CDAI) a una infusión inicial de INF o placebo (ECA de Targan <i>et al.</i> ) <b>Criterios de exclusión:</b> tratamiento con metotrexato, ciclosporina o fármacos experimentales.	- INF 10 mg/kg cada 8 semanas (4 dosis). - Placebo cada 8 semanas (4 dosis).	Mantenimiento de la respuesta clínica (reducción $\geq$ 70 puntos en CDAI); remisión clínica (CDAI <150) y retirada del tratamiento por falta de eficacia. <sup>†</sup>	48 semanas	4
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2002</b>  ACCENT I <sup>33</sup>  (INF)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 573	<b>Criterios de inclusión:</b> enfermedad de Crohn $\geq$ 3 meses con CDAI = 220-400; los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento médico debían haber interrumpido el mismo al menos 4 semanas antes del screening. <b>Criterios de exclusión:</b> tratamiento previo con INF u otro anti-TNF.	- INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y cada 8 semanas. - INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas. - Placebo en semanas 2 y 6, y cada 8 semanas. Todos los pacientes recibieron INF 5 mg/kg en semana 0.	Respondedores (semana 2) en remisión clínica (CDAI < 150) en semana 30. Tiempo hasta la pérdida de respuesta (CDAI $\geq$ 175, incremento en CDAI $\geq$ 35%, CDAI al menos 70 puntos mayor que CDAI en semana 2 durante $\geq$ 2 visitas consecutivas).	54 semanas	5

**Tabla 2. Características de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante incluidos en el informe de Assasi *et al.* (contiucción)**

Estudio (autor, año)	Diseño/N	Criterios de elegibilidad	Intervención	Variable principal	Tiempo de seguimiento	Calidad* (escala Jadad <sup>27</sup> )
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup> (ADA)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 778	<b>Criterios de inclusión:</b> 18-75 años; enfermedad de Crohn $\geq$ 4 meses moderada-grave (CDAI: 220-450). <b>Criterios de exclusión:</b> colitis ulcerosa, enfermedad obstructiva sintomática, resección intestinal en los últimos 6 meses, anastomía, resección extensa del intestino delgado o síndrome del intestino corto; nutrición parenteral; historial de cáncer, listeriosis, VIH, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, o tuberculosis no tratada; exposición a fármacos experimentales en los últimos 30 días o terapia biológica experimental en los últimos 3 meses; tratamiento antibiótico en las últimas 3 semanas para infecciones no relacionadas con la enfermedad de Crohn; embarazo o lactancia; historial de abuso de drogas o alcohol en el último año; condiciones médicas mal controladas; tratamiento con ADA o participación en ensayos clínicos de ADA; enemas en las 2 últimas semanas; exposición a ciclosporina, micofenolato mofetilo o tacrolimus en las 8 últimas semanas; <i>Clostridium difficile</i> positivo; desviaciones clínicamente significativas en parámetros de laboratorio preespecificados.	Inducción con ADA (fase abierta): 80 mg semana 0 y 40 mg semana 2. A partir de la semana 4: - ADA 40 mg en semanas alternas. - ADA 40 mg semanales. - Placebo semanal.	Pacientes respondedores (semana 4) en remisión clínica (CDAI < 150) en las semanas 26 y 56.	56 semanas	4
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II <sup>35</sup> (ADA)	Paralelo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  N = 55	<b>Criterios de inclusión:</b> pacientes que completan el estudio CLASSIC I y presentan remisión clínica en semana 0 (semana 4 del estudio CLASSIC I) y semana 4. <b>Criterios de exclusión:</b> los mismos que el CLASSIC I.	Fase inicial abierta: todos los pacientes recibieron ADA 40 mg en semanas 0 y 2. A partir de la semana 4: - ADA 40 mg en semanas alternas. - ADA 40 mg semanales. - Placebo.	Mantenimiento de la remisión (CDAI < 150) en semana 56.	56 semanas	3

ADA: adalimumab; CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; INF: infliximab; N: número total de pacientes aleatorizados.

\* Según los autores del informe.

† No se especificó cuál de ellas era la variable principal del estudio.

**Resultados de eficacia en la terapia de inducción**

La eficacia de infliximab en el tratamiento de inducción de la enfermedad de Crohn no fistulizante fue evaluada en los estudios de Targan *et al.*<sup>28</sup> y Lémann *et al.*<sup>29</sup>, y la de adalimumab en los estudios GAIN<sup>30</sup> y CLASSIC I<sup>31</sup>. Los resultados de dichos estudios para las variables remisión clínica (puntuación CDAI < 150), respuesta 100 (reducción  $\geq$  100 puntos en CDAI) y respuesta 70 (reducción  $\geq$  70 puntos en CDAI) se detallan en las Tablas 3, 4 y 5, respectivamente.

*Remisión clínica*

<b>Tabla 3. Remisión clínica en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i></b>						
<b>INFLIXIMAB</b>						
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Duración tratamiento	Placebo	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	INF 20 mg/kg
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	4	Dosis única	1/24 (4)	13/27 (50) <i>p</i> < 0,001	7/28 (26) <i>p</i> = 0,056	7/28 (26) <i>p</i> = 0,056
Lémann <i>et al.</i> , 2006 <sup>29</sup>	12	Semanas 0, 2 y 6	21/56 (38)	41/55 (75) <i>p</i> < 0,001	-	-
	24		15/52 (29)	31/54 (57) <i>p</i> = 0,003	-	-
<b>ADALIMUMAB</b>						
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Duración tratamiento	Placebo	ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2	ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2	ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	4		12/166 (7)	-	-	34/159 (21) <i>p</i> < 0,001
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	4		9/74 (12)	13/74 (18) <i>p</i> = 0,355	18/75 (24) <i>p</i> = 0,061	27/76 (36) <i>p</i> = 0,001

ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados.

*Respuesta 100*

<b>Tabla 4. Respuesta 100 en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i></b>					
<b>ADALIMUMAB *</b>					
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Placebo	ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2	ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2	ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2
		n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	4	41/166 (25)	-	-	61/159 (38) <i>p</i> < 0,001
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	1	18/74 (25)	25/ 74 (34) <i>p</i> = 0,205	30/ 75 (40) <i>p</i> = 0,041	36/76 (50) <i>p</i> = 0,003

ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados.  
\*La respuesta clínica definida como una reducción  $\geq$  100 puntos en el CDAI no fue evaluada en los estudios de Targan *et al.*<sup>28</sup> y Lémann *et al.*<sup>29</sup>

## Respuesta 70

Tabla 5. Respuesta 70 en la terapia de inducción, según Assassi <i>et al.</i>						
INFLIXIMAB *						
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Duración tratamiento	Placebo	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	INF 20 mg/kg
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	4	Dosis única	4/24 (17)	22/27 (81) <i>p</i> < 0,0001	14/28 (50) <i>p</i> = 0,012	18/28 (65) <i>p</i> = 0,001
ADALIMUMAB						
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Placebo	ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2	ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2	ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2	
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n /N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	4	56/166 (34)	-	-	82/159 (52) <i>p</i> < 0,01	
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	4	27/74 (37)	40/74 (54) <i>p</i> = 0,032	44/75 (59) <i>p</i> = 0,007	45/76 (59) <i>p</i> = 0,005	
ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados. * La variable respuesta 70 no fue determinada en el estudio de Lémann <i>et al.</i> <sup>29</sup>						

**Resultados de eficacia en la terapia de mantenimiento**

La eficacia de infliximab en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn fue evaluada en el estudio ACCENT I<sup>33</sup> y en el estudio de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, y la de adalimumab en los estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>. Los resultados de dichos estudios para las variables remisión clínica, respuesta 100 y respuesta 70 se presentan en las Tablas 6, 7 y 8, respectivamente.

Remisión clínica

Tabla 6. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i>					
INFLIXIMAB					
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Duración tratamiento	Placebo	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg*
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup>	30	Semanas 2 y 6, y cada 8 semanas, hasta la semana 48.	23/110 (21)	44/113 (39) <i>p</i> = 0,003	50/112 (39) <i>p</i> < 0,001
	54		15/110 (14)	32/113 (28) <i>p</i> = 0,007	43/112 (38) <i>p</i> < 0,001
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32</sup>	36	Cada 8 semanas, hasta la semana 32 (4 dosis)	13/36 (35)	–	22/37 (60) <i>p</i> = 0,046
	44		7/36 (20)	–	20/37 (53) <i>p</i> = 0,002
ADALIMUMAB					
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas	ADA 40 mg semanales	
			n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>	
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup>	26	29/170 (17)	68/172 (40) <i>p</i> < 0,001	73/157 (46) <i>p</i> < 0,001	
	56	20/170 (12)	62/172 (36) <i>p</i> < 0,001	65/157 (41) <i>p</i> < 0,001	
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II <sup>35</sup>	24	9/18 (50)	16/19 (84) <i>p</i> = 0,026	17/18 (94) <i>p</i> = 0,003	
	56	8/18 (44)	15/19 (79) <i>p</i> = 0,031	15/18 (83) <i>p</i> = 0,015	

ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados.  
\* 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas.

Respuesta 100

Tabla 7. Respuesta 100 en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i>				
ADALIMUMAB*				
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas	ADA 40 mg semanales
		n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup>	26	45/170 (27)	89/172 (52) <i>p</i> < 0,001	82/157 (52) <i>p</i> < 0,001
	56	28/170 (17)	71/172 (41) <i>p</i> < 0,001	75/157 (48) <i>p</i> < 0,001
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II <sup>35</sup>	24	11/18 (61)	16/19 (84) <i>p</i> = 0,151	17/18 (94) <i>p</i> = 0,041
	56	10/18 (56)	15/19 (79) <i>p</i> = 0,129	16/18 (89) <i>p</i> = 0,026

ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados.  
\* La variable respuesta 100 no fue evaluada en el estudio de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, ni en el estudio ACCENT I<sup>33</sup>.

Respuesta 70

Tabla 8. Respuesta 70 en la terapia de mantenimiento, según Assassi <i>et al.</i>					
INFLIXIMAB					
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)	Duración tratamiento	Placebo	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg*
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33,†</sup>	30	Semanas 2 y 6, y cada 8 semanas, hasta la semana 48.	30/110 (27)	57/113 (50) <i>p</i> < 0,0001	65/112 (58) <i>p</i> < 0,0001
	54		17/110 (15)	42/113 (37) <i>p</i> < 0,0001	53/112 (47) <i>p</i> < 0,0001
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32</sup>	36	Cada 8 semanas, (4 dosis)	16/36 (44)	–	27/37 (72) <i>p</i> = 0,013
	44		14/36 (37)	–	23/37 (62) <i>p</i> = 0,160
ADALIMUMAB					
Estudio (autor, año)	Tiempo de evaluación (semana)		Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas	ADA 40 mg semanales
			n/N (%)	n/N (%) <i>p</i>	n/N (%) <i>p</i>
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM34	26		48/170 (28)	93/172 (54) <i>p</i> < 0,001	88/157 (56) <i>p</i> < 0,001
	56		30/170 (18)	74/172 (43) <i>p</i> < 0,001	77/157 (49) <i>p</i> < 0,001
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II35	24		15/18 (83)	18/19 (95) <i>p</i> = 0,340	17/18 (94) <i>p</i> = 0,603
	56		13/18 (72)	15/19 (79) <i>p</i> = 0,714	16/18 (89) <i>p</i> = 0,402
ADA: adalimumab; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes aleatorizados. * 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas. † Respuesta clínica definida como reducción $\geq$ 70 puntos en CDAI respecto al momento basal, y al menos 25 % reducción en puntuación total.					

**Resultados de seguridad**

Se identificaron 5 ECA que analizaron la seguridad de infliximab frente a placebo, de los cuales 4 de ellos fueron llevados a cabo en pacientes que presentaban, en su mayoría, enfermedad de Crohn luminal (los estudios de Targan *et al.*<sup>28</sup>, Lémann *et al.*<sup>29</sup> y Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, y el estudio ACCENT I<sup>33</sup>). El ECA restante se realizó en pacientes con la forma fistulizante de la enfermedad<sup>36</sup>.

La evidencia identificada en relación con la seguridad de adalimumab frente a placebo procedió de 4 ECA realizados en enfermedad de Crohn luminal (los estudios GAIN<sup>30</sup>, CLASSIC I<sup>31</sup>, CLASSIC II<sup>35</sup> y CHARM<sup>34</sup>).

En las Tablas 9 y 10 se presentan las incidencias de eventos adversos totales y eventos adversos graves estimadas por los autores del informe para infliximab y adalimumab vs. placebo, respectivamente. En dichas tablas también se recogen los resultados correspondientes a aquellos eventos adversos para los que se detectaron diferencias significativas entre los fármacos anti-TNF $\alpha$  y placebo.

**Tabla 9. Seguridad de infliximab en enfermedad de Crohn, según Assassi *et al.***

Eventos adversos	Infliximab n/N (%)	Placebo n/N (%)	<i>p</i>
Eventos adversos totales	336/362 (92,8 %)	248/262 (94,8 %)	0,355
Eventos adversos graves	22/194 (11,3 %)	36/201 (17,9 %)	0,065
Nauseas	33/224 (14,7 %)	8/118 (6,8 %)	0,031

**Tabla 10. Seguridad de adalimumab en enfermedad de Crohn, según Assassi *et al.***

Eventos adversos	Adalimumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	<i>p</i>
Eventos adversos totales	719/938 (76,7 %)	415/519 (80 %)	0,145
Eventos adversos graves	52/938 (5,5 %)	53/519 (10,2 %)	0,001
Faringitis	74/742 (10 %)	21/335 (6,3 %)	0,047
Infección en el sitio de inyección	27/554 (4,9 %)	3/279 (1,1 %)	0,005
Artralgia	70/676 (10,4 %)	26/427 (6,1 %)	0,014
Infección urinaria	26/517 (5,0 %)	4/261 (1,5 %)	0,017
Reacción en el punto de inyección	83/384 (21,6 %)	29/240 (12,1 %)	0,003

### Limitaciones

La principal limitación estuvo relacionada con la ausencia de estudios que compararan de forma directa la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ , motivo por el cual la revisión se centró finalmente en los resultados de ensayos clínicos controlados frente a placebo.

A esto hay que añadir que algunos de los estudios incluidos no describieron los resultados de interés de forma adecuada, y en algunos casos los autores tuvieron que extraerlos a partir de figuras. Por otra parte, la heterogeneidad de los estudios no pudo ser explorada debido al limitado número de estudios disponibles para cada comparación. Finalmente, la síntesis de la evidencia se llevó a cabo de forma cualitativa, ya que la combinación estadística de los resultados de los estudios individuales se consideró inapropiada (estudios no comparables en términos de población, intervenciones o medidas de resultados).

No se consideró la posibilidad de llevar a cabo comparaciones indirectas entre los tratamientos evaluados.

### Conclusiones

En cuanto a la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ , los autores concluyeron que tanto infliximab como adalimumab habían demostrado una consistente superioridad frente a placebo en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria.

Assassi *et al.*<sup>16</sup> no presentaron conclusiones relacionadas con la seguridad de los fármacos anti-TNF $\alpha$ . No obstante, a partir de los resultados del análisis de seguridad podría deducirse que tanto infliximab, como adalimumab presentan un perfil de seguridad favorable frente a placebo, en términos de eventos adversos totales y eventos adversos graves.

La ausencia de evidencia directa, unida a la heterogeneidad de los estudios identificados en la revisión sistemática, impidió obtener conclusiones acerca de la eficacia y seguridad comparadas de los fármacos evaluados.

- **Dretzke J, Edliln R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease<sup>17</sup>**

### Objetivos

- Actualizar un informe previo sobre eficacia y coste-efectividad de infliximab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada-grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional, y revisar la evidencia disponible en niños.
- Revisar la evidencia sobre eficacia y coste-efectividad de adalimumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada-grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional.
- Analizar si existía evidencia de una mayor eficacia o coste-efectividad para infliximab o para adalimumab.

### Metodología

Para cumplir con los objetivos del informe se llevó a cabo una **revisión sistemática** de la literatura publicada hasta junio de 2007.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE y *Cochrane Library*. Adicionalmente se consultaron las páginas Web de la *European Medicines Agency* (EMA) y de la *US Food and Drug Administration* (FDA), así como páginas Web de registros de ensayos clínicos y de diferentes sociedades científicas.

Los **criterios de inclusión** establecidos para la selección de estudios fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos y niños con enfermedad de Crohn moderada-grave intolerantes o resistentes al tratamiento convencional.
- Intervenciones: infliximab o adalimumab.
- Comparadores: tratamiento convencional (placebo), otro anti-TNF $\alpha$  (infliximab vs. adalimumab), diferentes dosis del mismo anti-TNF $\alpha$ .
- Resultados: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida, actividad de la enfermedad (remisión, respuesta, recaída, cambios en índice de actividad de la enfermedad, número de fístulas en el caso de enfermedad fistulizante), necesidad cirugía, hospitalización y eventos adversos.
- Diseño: ECA.

Los resultados fueron descritos de forma individual para cada estudio, agrupándolos en 4 apartados diferentes: inducción en pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, mantenimiento en adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, enfermedad de Crohn fistulizante, y población pediátrica. Los resultados que se describen a continuación son los correspondientes a los dos primeros apartados, omitiéndose el resto por encontrarse fuera del alcance de este informe.

La mayoría de los resultados se presentaron en forma de diagrama de bosque ("*forest plot*"), especificándose la proporción de eventos en grupo intervención y grupo control, el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgos (DR).

La heterogeneidad de los estudios, o a la existencia de un único ensayo en algunos casos, impidió llevar a cabo un metanálisis de los resultados. Tampoco fue posible realizar

comparaciones indirectas de tratamientos, debido fundamentalmente a la variabilidad en la proporción de eventos del grupo placebo (ECA de inducción), la falta de similitud en el comparador aparentemente común (brazo placebo en ECA de mantenimiento), la comunicación de resultados únicamente para el subgrupo de pacientes respondedores iniciales (ECA de mantenimiento) y la variabilidad en la definición de respuesta.

## **Resultados**

Al igual que en el caso del informe elaborado por la CADTH<sup>16</sup>, en la revisión sistemática tampoco se identificaron estudios que compararan directamente la eficacia de infliximab y adalimumab.

Se incluyeron un total de 11 ECAs, 7 de ellos realizados en pacientes adultos con enfermedad de Crohn predominantemente no fistulizante: 1 ECA que evaluó la eficacia de infliximab en la terapia inducción (Targan *et al.*, 1997<sup>28</sup>), 2 ECAs que evaluaron la eficacia de adalimumab en la terapia de inducción (estudios CLASSIC I<sup>31</sup> y GAIN<sup>30</sup>), 2 ECAs que evaluaron la eficacia de infliximab en la terapia de mantenimiento (Rutgeerts *et al.*, 1999<sup>32</sup> y estudio ACCENT I<sup>33</sup>), y 2 ECAs que evaluaron la eficacia de adalimumab en la terapia de mantenimiento (estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>). En todos los casos se trató de estudios controlados frente a placebo, y todos ellos fueron incluidos también en el informe elaborado por la CADTH<sup>16</sup>.

A diferencia de Assassi *et al.*<sup>16</sup>, los autores de este informe decidieron excluir el ECA de Lémann *et al.*<sup>29</sup>, porque la mayoría de los pacientes presentaban un CDAI < 220; considerándose, por tanto, que el tipo de pacientes incluidos no se correspondía con la población establecida en los criterios de inclusión del informe [pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave (CDAI medio  $\geq$  220)].

## **Resultados de eficacia**

### **Resultados de eficacia en la terapia de inducción**

#### *Remisión clínica*

Los resultados para la variable remisión clínica (definida como una puntuación CDAI < 150) en la terapia de inducción se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Remisión clínica en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> (semana 4)										
INFLIXIMAB										
Estudio (autor, año)	Placebo	INF 5 mg/kg (dosis única)			INF 10 mg/kg (dosis única)			INF 20 mg/kg (dosis única)		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	1/25 (4 %)	13/27 (48,1 %)	12,04 (1,70 a 85,44)	0,44 (0,24 a 0,65)	7/28 (25 %)	6,25 (0,83 a 47,34)	0,21 (0,03 a 0,39)	7/28 (25 %)	6,25 (0,83 a 47,34)	0,21 (0,03 a 0,39)
ADALIMUMAB										
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg semana 0, 20 mg semana 2			ADA 80 mg semana 0, 40 mg semana 2			ADA 160 mg semana 0, 80 mg semana 2		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	9/74 (12,2 %)	13/74 (17,6 %)	1,44 (0,66 a 3,17)	0,05 (-0,06 a 0,17)	18/75 (24 %)	1,97 (0,95 a 4,11)	0,12 (0,00 a 0,24)	27/76 (35,5 %)	2,92 (1,48 a 5,78)	0,23 (0,10 a 0,36)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	12/159 (7,5 %)	-	-	-	-	-	-	34/159 (21,4 %)	2,96 (1,59 a 5,51)	0,14 (0,07 a 0,22)

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; RR: relativo.

Respuesta 100

Los resultados en términos de respuesta 100 (reducción en la puntuación CDAI  $\geq$  100, respecto al momento basal) en la terapia de inducción se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Respuesta 100 en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> (semana 4)										
ADALIMUMAB*										
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg semana 0, 20 mg semana 2			ADA 80 mg semana 0, 40 mg semana 2			ADA 160 mg semana 0, 80 mg semana 2		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95%)	DR (IC 95%)	n/N (%)	RR (IC 95%)	DR (IC 95%)	n/N (%)	RR (IC 95%)	DR (IC 95%)
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	19/74 (25,7 %)	25/74 (33,8 %)	1,32 (0,80 a 2,17)	0,08 (-0,07 a 0,23)	30/75 (40 %)	1,56 (0,97 a 2,51)	0,14 (-0,01 a 0,29)	38/76 (50 %)	1,95 (1,24 a 3,05)	0,24 (0,09 a 0,39)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	41/159 (25,8 %)	-	-	-	-	-	-	61/159 (38,4 %)	1,55 (1,12 a 2,16)	0,14 (0,04 a 0,24)

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; RR: relativo.  
\* En el estudio de Targan *et al.*<sup>28</sup> la respuesta clínica se definió únicamente como una reducción en el CDAI  $\geq$  70 puntos respecto al momento basal (respuesta 70), por lo que no se dispone de resultados para infliximab y la variable respuesta 100.

Respuesta 70

Los resultados para la variable respuesta 70 (reducción en CDAI  $\geq$  70 puntos respecto al momento basal) en la terapia de inducción se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Respuesta 70 en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> (semana 4)										
INFLIXIMAB										
Estudio (autor, año)	Placebo	INF 5 mg/kg (dosis única)			INF 10 mg/kg (dosis única)			INF 20 mg/kg (dosis única)		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	4/25 (16 %)	22/27 (81,5 %)	5,09 (2,04 a 12,73)	0,65 (0,45 a 0,86)	14/28 (50 %)	3,13 (1,18 a 8,26)	0,34 (0,11 a 0,57)	18/28 (64,3 %)	4,02 (1,57 a 10,28)	0,48 (0,25 a 0,71)
ADALIMUMAB										
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg semana 0, 20 mg semana 2			ADA 80 mg semana 0, 40 mg semana 2			ADA 160 mg semana 0, 80 mg semana 2		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
Hanauer <i>et al.</i> , 2006  CLASSIC I <sup>31</sup>	27/74 (36,5 %)	40/74 (54,1 %)	1,48 (1,03 a 2,14)	0,18 (0,02 a 0,33)	44/75 (58,7 %)	1,61 (1,13 a 2,29)	0,22 (0,07 a 0,38)	45/76 (59,2 %)	1,62 (1,14 a 2,31)	0,23 (0,07 a 0,38)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007  GAIN <sup>30</sup>	56/159 (35,2 %)	–	–	–	–	–	–	82/159 (51,6 %)	1,53 (1,18 a 1,98)	0,18 (0,07 a 0,28)
ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; RR: riesgo relativo.										

Calidad de vida

En la Tabla 14 se presentan los resultados de calidad de vida, determinada a través del *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), de los ECA de inducción incluidos en el informe<sup>17</sup>.

Tabla 14. Calidad de vida en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i>					
INFLIXIMAB					
Referencia (autor, año)	Puntuación IBDQ, media $\pm$ DE	Placebo	INF 5 mg/kg	INF 10 mg/kg	INF 20 mg/kg
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	Basal	128 $\pm$ 29	122 $\pm$ 29	116 $\pm$ 23	118 $\pm$ 28
	Semana 4	133 $\pm$ 28	168 $\pm$ 36	146 $\pm$ 41	149 $\pm$ 35
	<i>p</i>	–	< 0,001	0,02	0,03

Tabla 14. Calidad de vida en la terapia de inducción, según Dretzke <i>et al.</i> (continuación)					
ADALIMUMAB					
Estudio (autor, año)	Puntuación IBDQ, mediana (rango)	Placebo	ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2	ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2	ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	Basal	131 (52 a 200)	129 (81 a 218)	128 (63 a 200)	127 (37 a 192)
	Semana 4	147 (NE)	147 (NE)	158 (NE)	158 (NE)
	<i>p</i>	-	NE	< 0,05	< 0,05
Estudio (autor, año)	Puntuación IBDQ, media (DE)	Placebo	ADA 40 mg en semana 0 y 20 mg en semana 2	ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2	ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	Basal	124 (28)	-	-	120 (27)
	Semana 4	139 (NE)	-	-	150 (NE)
	<i>p</i>	-	-	-	< 0,001

ADA: adalimumab; DE: desviación estándar; INF: infliximab; NE: no especificado.

### Resultados de eficacia en la terapia de mantenimiento

#### Remisión clínica

Los resultados para la variable remisión clínica en la terapia de mantenimiento se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i>								
INFLIXIMAB								
Estudio (autor, año)	Placebo	INF 10 mg/kg, cada 8 semanas (4 dosis)						
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)		DR (IC 95 %)			
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32,*</sup>								
	Semana 36	13/36 (36,1 %)	21/37 (56,8 %)	1,57 (0,94 a 2,64)		0,21 (-0,02 a 0,43)		
	Semana 44	7/36 (19,4 %)	20/37 (54,1 %)	2,78 (1,34 a 5,76)		0,35 (0,14 a 0,55)		
Estudio (autor, año)	Placebo	INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y cada 8 semanas			INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas			
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33,†</sup>								
	Semana 30	23/110 (20,9 %)	44/113 (38,9 %)	1,86 (1,21 a 2,86)	0,18 (0,06 a 0,30)	50/112 (44,6 %) <sup>‡</sup>	NE	NE
	Semana 54	15/110 (13,6 %)	32/113 (28,3 %)	2,08 (1,19 a 3,61)	0,15 (0,04 a 0,25)	38 % <sup>§</sup>	NE	NE

**Tabla 15. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Dretzke *et al.* (continuación)**

ADALIMUMAB							
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas			ADA 40 mg semanales		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007</b> CLASSIC II <sup>35,#</sup>							
Semana 24	9/18 (50 %)	16/19 (84,2 %)	1,68 (1,18 a 3,99)	0,34 (0,06 a 0,63)	17/18 (94,4 %)	1,89 (1,17 a 3,04)	0,44 (0,19 a 0,70)
Semana 56	8/18 (44,4 %)	15/19 (78,9 %)	1,78 (1,01 a 3,13) <sup>†</sup>	0,35 (0,05 a 0,64)	15/18 (83,3 %)	1,88 (1,08 a 3,27)	0,39 (0,10 a 0,68)
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007</b> CHARM <sup>34,**</sup>							
Semana 26	29/170 (17,1 %)	68/172 (39,5 %)	2,32 (1,59 a 3,39)	0,22 (0,13 a 0,32)	73/157 (46,5 %)	2,73 (1,88 a 3,95)	0,29 (0,20 a 0,39)
Semana 56	20/170 (11,8 %)	62/172 (36 %)	3,06 (1,94 a 4,84)	0,24 (0,16 a 0,33)	65/157 (41,4 %)	3,52 (2,24 a 5,53)	0,30 (0,21 a 0,39)

Abreviaturas: ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número de total de pacientes; NE: no especificado; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos.

\* Los pacientes que presentaron respuesta 70 tras inducción previa con infliximab (o placebo), en dosis única, posteriormente fueron realeatorizados para recibir 4 dosis de INF 10 mg/kg cada 8 semanas, o placebo.

† Todos los pacientes recibieron una dosis abierta de INF 5 mg/kg en la semana 0. Tras la evaluación de la respuesta en la semana 2, fueron aleatorizados para recibir INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas/ INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas / placebo. Los resultados que se presentan en la tabla son los correspondientes a los respondedores iniciales (n=335).

‡  $p = 0,002$ .

§  $p < 0,0001$ .

# Se incluyeron pacientes procedentes del estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, a los que se administró de forma abierta ADA 40 mg en semanas 0 y 2. Los pacientes en remisión clínica (en semana 0 y 4) fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo.

¶ IC 95 % calculado, no especificado en el informe de Dretzke *et al.*<sup>17</sup>

\*\* Todos pacientes incluidos recibieron ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2 de forma abierta, y en la semana 4 fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo. Los resultados presentados en la tabla fueron los correspondientes a los pacientes con respuesta 70 en la semana 4.

### Respuesta 100

La respuesta clínica definida una como reducción en la puntuación CDAI  $\geq 100$  puntos, respecto al momento basal, no fue descrita en el estudio de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, ni tampoco en el estudio ACCENT I<sup>33</sup>. Los resultados correspondientes a adalimumab para la variable respuesta 100 se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Respuesta 100 en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i>							
ADALIMUMAB							
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas			ADA 40 mg semanales		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007</b> CLASSIC II <sup>35,*</sup>							
Semana 24	11/18 (61,1 %)	16/19 (84,2 %)	1,38 (0,91 a 2,09)	0,23 (-0,05 a 0,51)	17/18 (94,4 %)	1,55 (1,05 a 2,27)	0,33 (0,08 a 0,58)
Semana 56	10/18 (55,6 %)	15/19 (78,9 %)	1,42 (0,88 a 2,28)	0,23 (-0,06 a 0,53)	16/18 (88,9 %)	1,60 (1,03 a 2,50)	0,33 (0,06 a 0,60)
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007</b> CHARM <sup>34,†</sup>							
Semana 26	45/170 (26,5 %)	89/172 (51,7 %)‡	NE	NE	82/157 (52,2 %)‡	NE	NE
Semana 56	28/170 (16,5 %)	71/172 (41,3 %)‡	NE	NE	75/157 (47,8 %)‡	NE	NE

ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número de total de pacientes; NE: no especificado; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos.

\* Se incluyeron pacientes procedentes del estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, a los que se administró ADA 40 mg en semana 0 y 2 de forma abierta. Los pacientes en remisión clínica (en semana 0 y 4) fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo.

† Todos pacientes incluidos recibieron ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2 de forma abierta, y en la semana 4 fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo. Los resultados presentados en la tabla fueron los correspondientes a los pacientes con respuesta 70 en la semana 4.

‡  $p < 0,001$ .

### Respuesta 70

Los resultados para la variable respuesta 70 en la terapia de mantenimiento se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Respuesta 70 en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i>				
INFLIXIMAB				
Estudio (autor, año)	Placebo	INF 10 mg/kg, cada 8 semanas (4 dosis)		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
<b>Rutgeerts <i>et al.</i>, 1999<sup>32,*</sup></b>				
Semana 36	16/36 (44,4 %)	27/37 (73 %)	1,64 (1,08 a 2,49)	0,29 (0,07 a 0,50)
Semana 44	13/36 (36,1 %)	23/37 (62,2 %)	1,72 (1,04 a 2,84)	0,26 (0,04 a 0,48)

Tabla 17. Respuesta 70 en la terapia de mantenimiento, según Dretzke *et al.* (continuación)

Estudio (autor, año)	Placebo	INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y cada 8 semanas			INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2002</b> ACCENT I <sup>33,†</sup>							
Semana 30	30/110 (27,3 %)	58/113 (51,3 %)	1,88 (1,32 a 2,68)	0,24 (0,18 a 0,43)	58 % <sup>‡</sup>	NE	NE
Semana 54	17/110 (15,5 %)	43/113 (38,1 %)	2,46 (1,50 a 4,04)	0,23 (0,20 a 0,43)	47 % <sup>§</sup>	NE	NE
<b>ADALIMUMAB</b>							
Estudio (autor, año)	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas			ADA 40 mg semanales		
	n/N (%)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)	n/N (%)	RR (IC 95 %)	DR (IC 95 %)
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007</b> CLASSIC II <sup>35,#</sup>							
Semana 24	15/18 (83,3 %)	18/19 (94,7 %)	1,14 (0,9 a 1,43)	0,11 (-0,09 a 0,313)	17/18 (94,4 %)	1,13 (0,9 a 1,43)	0,11 (-0,09 a 0,313)
Semana 56	13/18 (72,2 %)	15/19 (78,9 %)	1,09 (0,76 a 1,58)	0,07 (-0,21 a 0,344)	16/18 (88,9 %)	1,23 (0,89 a 1,71)	0,17 (-0,09 a 0,419)
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007</b> CHARM <sup>34,¶</sup>							
Semana 26	48/170 (28,2 %)	93/172 (54,1 %) <sup>**</sup>	NE	NE	88/157 (56,1 %) <sup>**</sup>	NE	NE
Semana 56	30/170 (17,6 %)	74/172 (43 %) <sup>**</sup>	NE	NE	77/157 (49 %) <sup>**</sup>	NE	NE

ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número de total de pacientes; NE: no especificado; RR: riesgo relativo; DR: diferencia de riesgos.

\* Los pacientes que presentaron respuesta 70 tras inducción previa con infliximab (o placebo), en dosis única, posteriormente fueron reaseñados para recibir 4 dosis de INF 10 mg/kg cada 8 semanas, o placebo.

† Todos los pacientes recibieron una dosis abierta de INF 5 mg/kg en la semana 0. Tras la evaluación de la respuesta en la semana 2, fueron aleatorizados para recibir INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas / INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas / placebo. Los resultados que se presentan en la tabla son los correspondientes a los respondedores iniciales (n=335).

<sup>‡</sup>  $p < 0,0001$ .

<sup>§</sup>  $p = 0,0001$ .

<sup>#</sup> Se incluyeron pacientes procedentes del estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, a los que se administró ADA 40 mg en semana 0 y 2 de forma abierta. Los pacientes en remisión clínica (en semana 0 y 4) fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo.

¶ Todos los pacientes incluidos recibieron ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2 de forma abierta, y en la semana 4 fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo. Los resultados presentados en la tabla fueron los correspondientes a los pacientes con respuesta 70 en la semana 4.

<sup>\*\*</sup>  $p < 0,001$ .

Calidad de vida

Los resultados de calidad vida en la terapia de mantenimiento se presentan en la Tabla 18.

**Tabla 18. Calidad de vida en la terapia de mantenimiento, según Dretzke *et al.***

INFLIXIMAB						
Estudio (autor, año)	Puntuación IBDQ, mediana					
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32,*</sup>	Los resultados de calidad de vida fueron descritos gráficamente. Como puede observarse en la gráfica tomada del informe de Dretzke <i>et al.</i> <sup>17</sup> , dichos resultados fueron más favorables en el grupo tratado con infliximab que en el grupo placebo.					
	<p>b) 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100</p> <p>Median IBDQ score</p> <p>Weeks</p> <p>○ Placebo ● Infliximab</p> <p>Remission &gt;170</p>					
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33,†</sup>	<b>Puntuación IBDQ, mediana</b>	<b>Placebo</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y cada 8 semanas</b>	<b>p</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas</b>	<b>p</b>
	Basal	129	128	NS	130	NS
	Semana 30	144	162	0,015	167	0,001
	Semana 54	136	150	0,015	167	< 0,0001
	<b>Cambio en puntuación SF-36, respecto al momento basal (componente físico), media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Placebo</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y cada 8 semanas</b>	<b>p</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas</b>	<b>p</b>
	Semana 30	3,1 $\pm$ 9,5	7,3 $\pm$ 10,3	0,002	NE	NE
	Semana 54	2,5 $\pm$ 9	6,1 $\pm$ 10,8	0,014	NE	
	<b>Cambio en puntuación SF-36, respecto al momento basal (componente mental), media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Placebo</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y cada 8 semanas</b>	<b>p</b>	<b>INF 5 mg/kg semanas 2 y 6, y 10 mg/kg cada 8 semanas</b>	<b>p</b>
	Semana 30	2,9 $\pm$ 11,2	4,6 $\pm$ 12,7	0,348	NE	NE
	Semana 54	2,0 $\pm$ 10,9	5,1 $\pm$ 12,8	0,072	NE	

Tabla 18. Calidad de vida en la terapia de mantenimiento, según Dretzke <i>et al.</i> (continuación)						
ADALIMUMAB						
Estudio (autor, año)	Puntuación IBDQ, media	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas	<i>p</i>	ADA 40 mg semanales	<i>p</i>
Sandborn <i>et al.</i> , 2007	Basal	187,5	181	NE	191,5	NE
	Semana 24	167,6	176,3	<0,005	192,2	<0,005
CLASSIC II <sup>35,‡</sup>	Semana 56	162,4	178,4	NE	185,6	NE
	Puntuación IBDQ, mediana	Placebo	ADA 40 mg en semanas alternas	<i>p</i>	ADA 40 mg semanales	<i>p</i>
Colombel <i>et al.</i> , 2007	Basal	125	128	NE	123	NE
	Semana 4	166,6	174	NE	165	NE
CHARM <sup>34,§</sup>	Los resultados correspondientes a las semanas 26 y 56 fueron omitidos por tratarse de información no publicada remitida por la industria. En general, Dretzke <i>et al.</i> observaron un mayor incremento en la puntuación IBDQ en los grupos tratados con adalimumab, con respecto a los pacientes pertenecientes al grupo placebo. No obstante, pusieron de manifiesto la dificultad de interpretación de los resultados, debido a que no existió un verdadero grupo placebo a partir de la semana 14.					

ADA: adalimumab; DE: desviación estándar; INF: infliximab; NE: no especificado; NS: no significativa.

\* Los pacientes que presentaron respuesta 70 tras inducción previa con infliximab (o placebo), en dosis única, posteriormente fueron realeatorizados para recibir 4 dosis de INF 10 mg/kg cada 8 semanas, o placebo.

† Todos los pacientes recibieron una dosis abierta de INF 5 mg/kg en la semana 0. Tras la evaluación de la respuesta en la semana 2, fueron aleatorizados para recibir INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas / INF 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas / placebo. Los resultados que se presentan en la tabla son los correspondientes a los respondedores iniciales (n=335).

‡ Se incluyeron pacientes procedentes del estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, a los que se administró ADA 40 mg en semana 0 y 2 de forma abierta. Los pacientes en remisión clínica (en semana 0 y 4) fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo.

§ Todos los pacientes incluidos recibieron ADA 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2 de forma abierta, y en la semana 4 fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas / ADA 40 mg semanales / placebo. Los resultados presentados en la tabla fueron los correspondientes a los pacientes con respuesta 70 en la semana 4.

## Resultados de seguridad

En las Tablas 19 y 20 se presentan los resultados de seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, respectivamente. En dichas tablas se recogen los eventos adversos más graves y/o aquellos potencialmente asociados con la terapia anti-TNF $\alpha$ .

Parece que en el cómputo de eventos adversos descritos para los grupos placebo en los ECA de mantenimiento se incluyeron los pacientes que cruzaron a un grupo de tratamiento activo (en los estudios ACCENT I<sup>33</sup>, CLASSIC II<sup>35</sup> y CHARM<sup>34</sup> el entrecruzamiento estaba permitido en pacientes sin respuesta o que experimentaban una exacerbación de la enfermedad). Esta circunstancia podría haber afectado a los resultados descritos para los grupos control, en el sentido de sobreestimar aquellos eventos adversos asociados con el tratamiento (ej.: infecciones) y/o infraestimar aquellos relacionados con la ausencia de tratamiento (ej.: empeoramiento de la enfermedad). Por otra parte, también hay que tener en cuenta que todos los pacientes incluidos en los ECA de mantenimiento (incluso aquellos aleatorizados a placebo) recibieron tratamiento activo de forma inicial durante la fase de inducción, cuyos efectos podrían haber continuado en la fase de mantenimiento con placebo.

**Tabla 19. Seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de inducción de la enfermedad de Crohn no fistulizante, según Dretzke *et al.***

INFLIXIMAB										
Estudio (autor, año)	Duración	Eventos adversos, n/N (%)								
		Muerte	Retirada/suspensión tratamiento por EA	Infecciones graves	Tuberculosis	Cáncer	Síndrome similar al lupus	Enfermedades desmielinizantes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones anafilácticas
<b>Targan <i>et al.</i>, 1997<sup>28</sup></b>	4-16 semanas									
INF		NE	2/83 (2,4 %)	1/83 (1,2 %)	NE	NE	NE	NE	2/83 (2,4 %)	NE
PLB		NE	0/25 (0 %)	1/25 (4 %)	NE	NE	NE	NE	0/25 (0 %)	NE
ADALIMUMAB										
Estudio (autor, año)	Duración	Eventos adversos, n/N (%)								
		Muerte	Retirada/suspensión tratamiento por EA	Infecciones graves	Tuberculosis	Cáncer	Síndrome similar al lupus	Enfermedades desmielinizantes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones anafilácticas
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2006 CLASSIC I<sup>31</sup></b>	4 semanas									
INF		0/225 (0 %)	2/225 (0,9 %)	2/225 (0,9 %)	0/225 (0 %)	0/225 (0 %) <sup>*</sup>	0/225 (0 %)	NE	66/225 (29,3 %)	NE
PLB		0/74 (0 %)	2/74 (2,7 %)	0/74 (0 %)	0/74 (0 %)	0/74 (0 %) <sup>*</sup>	0/74 (0 %)	NE	12/74 (16,2 %)	NE
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007 GAIN<sup>30</sup></b>	4 semanas									
INF		0/159 (0 %)	2/159 (1,3 %)	0/159 (0 %)	0/159 (0 %)	0/159 (0 %)	0/159 (0 %)	NE	17/159 (10,7 %)	NE
PLB		0/166 (0 %)	4/166 (2,4 %)	4/166 (2,4 %)	0/166 (0 %)	0/166 (0 %)	0/166 (0 %)	NE	17/166 (10,2 %)	NE

EA: eventos adversos; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; NE: no especificado; PLB: placebo.  
<sup>\*</sup> Linfoma.

Tabla 20. Seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, Dretzke *et al.*

INFLIXIMAB										
Estudio (autor, año)	Duración	Eventos adversos, n/N (%)								
		Muerte	Retirada/suspensión tratamiento por EA	Infecciones graves	Tuberculosis	Cáncer	Síndrome similar al lupus	Enfermedades desmielinizantes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones anafilácticas
<b>Rutgeerts <i>et al.</i>, 1999<sup>32</sup></b>	48 semanas									
INF		0/37 (0 %)	6/37 (16,2 %)	NE	NE	0/37 (0 %)	1/37 (2,7 %)	NE	1/37 (2,7 %)	NE
PLB		1/36 (2,8 %)	0/36 (0 %)	NE	NE	1/36 (2,8 %)	0/36 (0 %)	NE	0/36 (0 %)	NE
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2002</b> ACCENT I <sup>33</sup>	54 semanas									
INF		3/385 (0,8 %)	45/385 (11,7 %)	14/385 (3,6 %)	1/385 (0,3 %)	4/385 (1 %)	2/385 (0,5 %)	NE	80/385 (20,8 %)	NE
PLB		0/188 (0 %)	5/188 (2,7 %)	8/188 (4,3 %)	0/188 (0 %)	2/188 (1,1 %)	0/188 (0 %)	NE	17/188 (9 %)	NE
ADALIMUMAB										
Estudio (autor, año)	Duración	Eventos adversos, n/N (%)								
		Muerte	Retirada/suspensión tratamiento por EA	Infecciones graves	Tuberculosis	Cáncer	Síndrome similar al lupus	Enfermedades desmielinizantes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones anafilácticas
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007</b> CLASSIC II <sup>35</sup>	56 semanas									
INF		0/37 (0 %)	2/37 (5,4 %)	0/37 (0 %)	0/37 (0 %)	0/37 (0 %)*	0/37 (0 %)	0/37 (0 %)	1/37 (2,7 %)	NE
PLB		0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)	0/18 (0 %)	0/18 (0 %)	1/18 (5,6 %)*	0/18 (0 %)	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)	NE
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007</b> CHARM <sup>34</sup>	56 semanas									
X		0/517 (0 %)	30/517 (5,8 %)	14/517 (2,7 %)	2/517 (0,4 %)	0/517 (0 %)	NE	0/517 (0 %)	80/517 (15,5 %) <sup>†</sup>	NE
PLB		0/261 (0 %)	35/261 (13,4 %)	9/261 (3,4 %)	0/261 (0 %)	1/261 (0,4 %)	NE	0/261 (0 %)	9/261 (3,4 %) <sup>†</sup>	NE

EA: eventos adversos; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; NE: no especificado; PLB: placebo.  
\* Linfoma.  
<sup>†</sup> Reacción en la zona de inyección.

## Limitaciones

La evaluación de la eficacia relativa de infliximab y adalimumab se vio limitada por la ausencia de estudios que compararan directamente los fármacos anti-TNF $\alpha$ . A pesar de ello, los autores del informe no consideraron apropiado realizar comparaciones indirectas de tratamientos, debido a la heterogeneidad de los estudios identificados.

Por lo general, se trata de una revisión sistemática bien conducida y de calidad metodológica elevada. No obstante, según los autores, el diseño y la falta de claridad de los ECA de mantenimiento arrojaron incertidumbre en cuanto a la eficacia de los fármacos evaluados, debido fundamentalmente a:

- La relativamente elevada proporción de entrecruzamientos, o de pérdidas en el seguimiento.
- El uso de prevalencias puntuales, en lugar del número de pacientes que permanecen en remisión o como respondedores.
- Las diferencias en el manejo, a veces poco claro, de los datos faltantes.
- La división de pacientes en subgrupos de respondedores y no respondedores en diferentes puntos temporales.

En cuanto a la seguridad de infliximab y adalimumab frente a placebo, la proporción de eventos adversos observada también pudo verse afectada por el diseño de los ECA de mantenimiento, ya que todos los pacientes recibieron tratamiento activo de forma inicial (antes de ser aleatorizados para recibir el fármaco anti-TNF $\alpha$  o placebo); existiendo además la posibilidad de entrecruzamiento desde placebo a tratamiento activo en determinados pacientes.

Adicionalmente, también existió incertidumbre en cuanto a la eficacia a largo plazo de los anti-TNF $\alpha$ , ya que la duración de los ECA fue  $\leq 1$  año. Asimismo, los autores del informe consideraron que las variables de resultado basadas en el CDAI pudieron no ser las más adecuadas para detectar cambios clínicamente relevantes en la gravedad de la enfermedad.

## Conclusiones

Respecto a la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ , en comparación con el tratamiento convencional, Dretzke *et al.* concluyeron que tanto infliximab como adalimumab proporcionaban un efecto beneficioso sobre las variables de resultado basadas en el CDAI, tanto en la terapia de inducción como en la de mantenimiento.

Debido al inapropiado diseño de los estudios, a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, a la presentación incompleta y/o selectiva de resultados, y a la ausencia de ECA “*head-to-head*”, los autores consideraron que no se disponía de evidencia objetiva convincente para determinar la superioridad de un fármaco sobre otro, en términos de eficacia y seguridad.

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn’s disease*<sup>18</sup>**

## Objetivos

- Analizar la evidencia existente en relación con la eficacia y coste-efectividad de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.
- Establecer recomendaciones para el uso de estos fármacos dentro del Sistema Nacional de Salud británico [*National Health Service (NHS)*], tomando como base lo anterior.

## Metodología

Los informes del NICE (denominados como “*technology appraisals*”) se desarrollan a petición del Ministerio de Sanidad británico. Al inicio del proceso, se invita a las partes interesadas a proporcionar la información relevante (publicada y no publicada) de cara a la evaluación. Por otra parte, se solicitan los servicios de un centro académico independiente para revisar la evidencia disponible y preparar el informe de evaluación de tecnologías correspondiente. Posteriormente, un comité de evaluación independiente se encarga de valorar toda la información pertinente, entre la que se incluye: el informe de evaluación de tecnologías, la información remitida por las partes interesadas, y las aportaciones de un grupo seleccionado de pacientes y especialistas clínicos. En base a todo lo anterior, el comité de evaluación emite un documento provisional de recomendaciones, existiendo un plazo para la presentación de alegaciones. Tras la consideración de las alegaciones recibidas, el comité de evaluación emite un documento final que sirve como base para la publicación por parte del NICE de las recomendaciones de uso de la/s tecnología/s en el NHS.

## Resultados

En este caso, la principal fuente de evidencia considerada por el comité de evaluación fue el informe elaborado por Dretzke *et al.*<sup>17</sup>, cuyos aspectos más relevantes ya han sido comentados con anterioridad. No obstante, a continuación se presenta un resumen de la evidencia descrita en el informe del NICE en relación con la eficacia de los anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante:

- 11 ECA cumplieron los criterios de inclusión del informe elaborado por Dretzke *et al.* (7 correspondientes a infliximab<sup>28,32,33,36-39</sup> y 4 correspondientes a adalimumab<sup>30,31,34,35</sup>), pero únicamente 7 de ellos fueron realizados en pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante (o pacientes adultos que presentaban en su mayoría la forma no fistulizante de la enfermedad)<sup>28,30-35</sup>. Dichos ECA incluyeron pacientes con una actividad moderada-grave de la enfermedad; y en ellos se evaluaron tanto tratamientos de corta duración (destinados a inducir la remisión clínica,) como regímenes de larga duración (dirigidos a prevenir la aparición de recaídas en aquellos pacientes que logran responder a la terapia de inducción).
- Las variables de resultado utilizadas en los ECA estuvieron basadas fundamentalmente en el CDAI.
- Se identificaron 3 ensayos controlados frente a placebo en el **tratamiento de inducción** de pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante (1 para infliximab<sup>28</sup>, y 2 para adalimumab<sup>30,31</sup>). El ECA correspondiente a infliximab incluyó 108 pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante, y 94 pacientes con la forma fistulizante de la enfermedad<sup>28</sup>. Uno de los ECA de adalimumab (el estudio CLASSIC I<sup>31</sup>) incluyó 299 pacientes con enfermedad de Crohn moderada grave (el 11 % de ellos con enfermedad fistulizante) que no habían recibido terapia anti-TNF $\alpha$  con anterioridad. El segundo de los ECA de adalimumab (estudio GAIN<sup>30</sup>) incluyó 325 pacientes que habían sido tratados previamente con infliximab y que, o bien no habían respondido al tratamiento, o bien presentaban intolerancia al mismo. Debido a la heterogeneidad de los estudios, no fue posible llevar a cabo un metanálisis de los resultados, ni tampoco realizar comparaciones indirectas entre los tratamientos.
- El ECA de **infliximab** en el tratamiento de inducción evaluó la eficacia de la administración de una dosis única<sup>28</sup>. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg, infliximab 20 mg/kg o placebo. La

evaluación a las 4 semanas mostró que infliximab a la posología autorizada (5 mg/kg) consiguió mejorar de forma significativa el porcentaje de remisión frente a placebo [RR (IC 95 %) = 12,04 (1,7 a 85,44)]. Del mismo modo, la proporción de pacientes con “respuesta 70” fue significativamente mayor en el grupo infliximab 5 mg/kg.

- Los ECA de **adalimumab** en la terapia de inducción utilizaron un régimen basado en la administración de una dosis inicial, seguida de una segunda dosis a las 2 semanas<sup>30,31</sup>. En el estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir adalimumab 40 mg / 20 mg, adalimumab 80 mg / 40 mg, adalimumab 160 mg / 80 mg o placebo (en ficha técnica únicamente se recogen las pautas de 80 mg / 40 mg y 160 mg / 80 mg). En el estudio GAIN<sup>30</sup> los participantes fueron aleatorizados para recibir adalimumab 160 mg / 80 mg o placebo. La pauta de adalimumab 160 mg / 80 mg presentó beneficios estadísticamente significativos frente a placebo en ambos estudios, en términos de remisión [RR = 2,92 (CLASSIC I) y 2,96 (GAIN)], “respuesta 70” [RR = 1,62 (CLASSIC I) y 1,53 (GAIN)], y “respuesta 100” [RR = 1,95 (CLASSIC I) y 1,55 (GAIN)]. La pauta de adalimumab 80 mg / 40 mg no presentó diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en términos de remisión [RR (IC 95 %) = 1,97 (0,95 a 4,11)] o respuesta 100 [RR (IC 95 %) = 1,56 (0,97 a 2,51)].
- Se identificaron 4 ECA en el **tratamiento de mantenimiento** de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, dos de ellos correspondientes a infliximab<sup>32,33</sup> y los otros dos a adalimumab<sup>34,35</sup>. Uno de los ECA de infliximab (estudio ACCENT I<sup>33</sup>) incluyó a 573 pacientes que recibieron una dosis inicial de infliximab 5 mg/kg y, posteriormente, fueron aleatorizados para recibir infliximab 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas, hasta la semana 54 (grupo infliximab 5 mg/kg) / infliximab 5 mg/kg en semanas 2 y 6, y posteriormente infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas, hasta la semana 54 (grupo infliximab 10 mg/kg) / placebo. No obstante, a aquellos pacientes que respondieron inicialmente pero luego empeoraron se les permitió el cambio a una dosis mayor de infliximab en la semana 14. Aquellos pacientes que procedían del grupo placebo fueron considerados como pacientes con un tratamiento episódico; mientras que los pacientes que procedían de un grupo de tratamiento activo se consideraron como no respondedores para la mayoría de los análisis. El otro ECA de infliximab en la terapia de mantenimiento<sup>32</sup> incluyó 73 pacientes procedentes del ECA de infliximab en inducción<sup>28</sup>. Únicamente aquellos que respondieron a infliximab en el ECA de inducción se consideraron elegibles para entrar en el estudio. Los participantes fueron aleatorizados para recibir infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas o placebo (posología diferente a la recomendada en ficha técnica: 5 mg/kg cada 8 semanas). El tiempo de seguimiento fue de 48 semanas.
- Los resultados del estudio ACCENT I<sup>33</sup> demostraron que infliximab mejoró la prevalencia puntual de remisión en las semanas 30 y 54. En la semana 54, el RR (IC 95 %) para la variable remisión en el grupo infliximab 5 mg/kg vs. placebo fue 2,08 (1,19 a 3,61), y el RR (IC 95 %) para la variable “respuesta 70” fue 2,46 (1,50 a 4,04).
- Dos estudios [CHARM<sup>34</sup> (n = 778) y CLASSIC II<sup>35</sup> (n = 55)] evaluaron adalimumab (a la dosis de 40 mg semanales, o en semanas alternas) en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante (mayoritariamente) que habían respondido a la terapia de inducción. En ambos estudios, el período de seguimiento fue

de 56 semanas, y la variable principal fue la proporción de pacientes en remisión (en las semanas 26 y 56 en el caso del estudio CHARM<sup>34</sup>, y en la semana 56 en el caso del estudio CLASSIC II<sup>35</sup>). Se permitió el cambio a un tratamiento abierto en el caso de pacientes con falta de respuesta sostenida o de exacerbación de la enfermedad. En el estudio CHARM<sup>34</sup>, adalimumab (en semanas alternas y en administración semanal) presentó beneficios estadísticamente significativos frente a placebo en cuanto a la proporción de pacientes en remisión en la semana 56 [RR (IC 95 %) = 3,06 (1,94 a 4,84) para adalimumab en semanas alternas, y 3,52 (2,24 a 5,53) para adalimumab semanal]. En el estudio CLASSIC II<sup>35</sup> el RR (IC 95 %) de adalimumab frente a placebo para la variable remisión en la semana 56 fue 1,78 (1,01 a 3,13), en el caso de la pauta en semanas alternas, y 1,88 (1,08 a 3,27) en el caso de la pauta semanal.

### **Limitaciones**

Las consideradas para el informe de Dreztko *et al.*<sup>17</sup>

### **Conclusiones**

Siendo consciente de las limitaciones, el comité de evaluación consideró que el análisis presentado proporcionaba la mejor evidencia disponible en relación con la eficacia de los tratamientos. En línea con la experiencia clínica, los especialistas clínicos consideraron que infliximab y adalimumab eran alternativas igualmente eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En definitiva, en ausencia de estudios comparativos directos, el comité de evaluación determinó que infliximab y adalimumab no podían diferenciarse en términos de eficacia clínica.

### **Recomendaciones**

Basándose en todo lo anterior, el NICE finalmente decidió recomendar infliximab y adalimumab (dentro de sus indicaciones autorizadas) como alternativas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes que no responden al tratamiento convencional (incluyendo inmunosupresores y/o corticosteroides), o que presentan intolerancia o contraindicaciones para la misma; debiendo iniciarse el tratamiento anti-TNF $\alpha$ , en los casos indicados, con el tratamiento menos costoso (teniendo en cuenta costes de administración, dosis requerida y coste por dosis).

## **Metanálisis en red**

- **Liu Y, Wu E, Bensimon A, Fan C, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis**<sup>19</sup>

### **Objetivos**

Comparar de forma indirecta la eficacia y eficiencia de los fármacos biológicos autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, la psoriasis y la artritis reumatoide.

### **Metodología**

En primer lugar, se llevó a cabo una **revisión de la literatura** dirigida a identificar los ECA publicados de fármacos biológicos para el tratamiento de las patologías indicadas.

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, consultándose de forma adicional el registro de *ClinicalTrials.gov* (fecha de búsqueda no especificada).

Los **criterios de inclusión** considerados en el caso de la enfermedad de Crohn fueron los siguientes:

- Población: pacientes con enfermedad de Crohn.
- Intervención: infliximab y adalimumab.
- Comparador: placebo (tras un régimen de inducción el fármaco biológico).
- Resultados: remisión y respuesta clínica (basadas en el CDAI).
- Diseño: ECA en fase III, con período de seguimiento  $\geq$  52 semanas.

Posteriormente, para sintetizar los resultados de los estudios identificados en la revisión, se planteó un **metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos**. Esta técnica permite la combinación de evidencia directa (procedente de ECA que comparan diferentes fármacos biológicos) con evidencia indirecta (procedente de ECA controlados frente a placebo).

En el caso concreto de la enfermedad de Crohn esto último no fue posible, debido a que únicamente se identificó evidencia indirecta procedente de ECA de infliximab y adalimumab frente a placebo; por lo que simplemente se llevó a cabo una comparación indirecta entre los tratamientos, ajustada en base a sus efectos relativos frente a un comparador común (placebo).

## Resultados

Se identificaron 2 ECA que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para la enfermedad de Crohn: 1 para infliximab (estudio ACCENT I<sup>33</sup>) y otro para adalimumab (estudio CHARM<sup>34</sup>).

En ambos estudios los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con el fármaco anti-TNF $\alpha$  y, posteriormente, fueron asignados de forma aleatoria para recibir infliximab/adalimumab o placebo. En el análisis que se presenta a continuación se consideraron los resultados para las variables remisión y respuesta 70 en el grupo de pacientes respondedores iniciales, y en los brazos correspondientes a la posología recomendada en ficha técnica (infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas, y adalimumab 40 mg en semanas alternas), aproximadamente al año de tratamiento.

### Remisión clínica

En la Tabla 21 se presentan los resultados de la comparación indirecta de tratamientos para la variable remisión en los pacientes con respuesta inicial a la terapia de inducción.

<b>Tabla 21. Comparación indirecta de tratamientos, en términos de remisión clínica, en los respondedores iniciales, según Liu <i>et al.</i></b>				
Tratamiento	Remisión intervención	Remisión PLB	DR (IC 95 %) intervención vs. PLB	DR (IC 95 %) INF vs. ADA
INF 5 mg/kg	28,7 %	13,8 %	14,9 % (2,6 % a 27,2 %)	- 8,7 % (-24,0 % a 5,4 %)
ADA 40 mg en semanas alternas	37,4 %	13,8 %	23,6 % (10,4 % a 38,1 %)	—

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; PLB: placebo.

### Respuesta 70

En la Tabla 22 se presentan los resultados de la comparación indirecta de tratamientos para la variable respuesta 70 en los respondedores iniciales.

<b>Tabla 22. Comparación indirecta de tratamientos, en términos de respuesta 70, en los respondedores iniciales, según Liu et al.</b>				
<b>Tratamiento</b>	<b>Respuesta 70 intervención</b>	<b>Respuesta 70 PLB</b>	<b>DR (IC 95 %) intervención vs. PLB</b>	<b>DR (IC 95 %) INF vs. ADA</b>
<b>INF 5 mg/kg</b>	39 %	18,2 %	20,8 % (7,7 % a 34,9 %)	-3,9 % (-18,2 % a 11,2 %)
<b>ADA 40 mg en semanas alternas</b>	42,9 %	18,2 %	24,7 % (12,6 % a 37,5 %)	-

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; PLB: placebo.

### Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la falta de exhaustividad en la búsqueda bibliográfica, así como la poca claridad en cuanto a los términos utilizados y la fecha de realización de la misma. Por otra parte, los criterios de inclusión establecidos limitaron el número de estudios incluidos en enfermedad de Crohn a sólo 2 ECA (uno para cada fármaco), ambos realizados en terapia de mantenimiento. A todo ello se une la incertidumbre en cuanto a la fiabilidad de los datos de partida utilizados (algunos resultados no coinciden exactamente con los publicados en los artículos originales<sup>33,34</sup>). Por otra parte, la heterogeneidad existente entre los estudios analizados pudo afectar a la validez de la comparación realizada. Por último, cabe destacar el conflicto de intereses derivado de la relación existente entre los autores del estudio y el laboratorio titular de la autorización de comercialización de uno de los fármacos evaluados (adalimumab).

### Conclusiones

Los autores se centran fundamentalmente en la eficiencia comparada de los agentes biológicos. En cuanto a la eficacia relativa de estos fármacos en cada una de las patologías consideradas, no se establecieron conclusiones específicas. No obstante, y asumiendo las limitaciones del estudio, de los resultados de la comparación indirecta entre infliximab y adalimumab, podría deducirse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, en términos de remisión y respuesta clínica, en la terapia de mantenimiento de pacientes con enfermedad de Crohn con respuesta inicial a la pauta de inducción.

## Revisiones sistemáticas y metanálisis tradicionales

- **Behm B, Bickston S. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease<sup>20</sup>**

### Objetivos

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn.

### Metodología

Se llevó a cabo una **revisión sistemática** de la literatura publicada hasta julio de 2007 (última actualización realizada en octubre del mismo año). Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, y el

Registro Especializado de Ensayos del grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. La búsqueda en las bases de datos electrónicas se complementó con una búsqueda manual de literatura gris, y con la revisión de las referencias de los artículos potencialmente relevantes. Para la identificación de datos no publicados se contactó con expertos en la materia y con los autores de los estudios identificados.

Los **criterios de inclusión** utilizados para la selección de estudios fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos con enfermedad de Crohn refractaria o corticoide-dependiente (pacientes con enfermedad de Crohn activa que presentan remisión o respuesta clínica a la terapia de inducción con un anti-TNF $\alpha$ , o pacientes con enfermedad de Crohn en remisión pero incapaces de abandonar el tratamiento con corticoides).
- Intervención: tratamiento anti-TNF $\alpha$ .
- Comparador: placebo o medicación de control.
- Resultados: remisión clínica, respuesta clínica, remisión libre de corticoides, calidad de vida y eventos adversos.
- Diseño: ECA.

Se analizaron los resultados de la población por intención de tratar. En el caso de estudios comparables, los resultados para las variables dicotómicas de eficacia fueron combinados mediante metanálisis (utilizando un modelo de efectos fijos o aleatorios, en función de la heterogeneidad existente), expresándose en forma de RR (IC 95 %). Los resultados de calidad de vida y los relativos a la seguridad fueron descritos de forma cualitativa.

## Resultados

9 ECA cumplieron los criterios de inclusión establecidos en la revisión sistemática: 3 de ellos evaluaron infliximab (el estudio ACCENT I<sup>33</sup>, el estudio de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, y un estudio realizado en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante<sup>36</sup>), 2 de ellos evaluaron adalimumab (estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>), y los 4 restantes estuvieron relacionados con otras moléculas<sup>40-43</sup>. No se identificaron ensayos comparativos que evaluaran la eficacia relativa de los fármacos.

### Resultados de eficacia

A continuación se presenta un resumen del análisis de los resultados de eficacia de los ECA de infliximab y adalimumab realizados en pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante, para las variables consideradas en el presente informe (remisión, respuesta clínica y calidad de vida).

#### *Remisión clínica (CDAI < 150)*

Los resultados de los ECA de infliximab, en términos de remisión y respuesta clínica, pudieron combinarse para obtener una estimación global. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas, los resultados de los ECA de adalimumab fueron analizados de forma independiente.

En la Tabla 23 se muestran los resultados de infliximab vs. placebo para la variable remisión clínica.

**Tabla 23. Remisión clínica para infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm *et al.***

Estudio (autor, año)	INF n/N (%)	PLB n/N (%)	Peso	RR (IC 95 %)*
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup> †	75/225 (33,3 %)	15/110 (13,6 %)	74,5 %	2,44 (1,47 a 4,05)
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32,‡</sup>	18/34 (52,9 %)	7/35 (20 %)	25,5%	2,65 (1,27 a 5,52)
<b>TOTAL</b> §	93/259 (35,9 %)	22/145 (15,2 %)	100 %	2,50 (1,64 a 3,80)

IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.

\* Mantel-Haenszel, modelo de efectos fijos.

† Resultados en la semana 54 para infliximab (5 mg/kg ó 10 mg/kg) vs. placebo, obtenidos a través de los autores [infliximab 5 mg/kg: 32/113 (28,3 %),  $p = 0,007$ ; infliximab 10 mg/kg: 43/112 (38,4%),  $p < 0,001$ ].

‡ Resultados en la semana 44 para infliximab 10 mg/kg vs. placebo, obtenidos a partir de los autores.

§ Heterogeneidad:  $\chi^2 = 0,03$ ; d.f. = 1 ( $p = 0,86$ );  $I^2 = 0,0$  %. Test de efecto global:  $Z = 4,27$  ( $p = 0,000019$ ).

En la Tabla 24 se muestran los resultados correspondientes a los estudios que evaluaron adalimumab vs. placebo.

**Tabla 24. Remisión clínica para adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm *et al.***

Estudio (autor, año)	ADA n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)
Colombel <i>et al.</i> , 2007* CHARM <sup>34</sup>	127/329 (38,6 %)	20/170 (11,8 %)	3,28 (2,13 a 5,06)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007† CLASSIC II <sup>35</sup>	30/37 (81,1 %)	8/18 (44,4 %)	1,82 (1,06 a 3,13)

ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.

\* Resultados en la semana 56 para adalimumab (40 mg, en semanas alternas o una vez por semana) vs. placebo en pacientes con respuesta inicial [adalimumab 40 mg en semanas alternas: 62/172 (36 %),  $p < 0,001$ ; adalimumab 40 mg semanales: 65/157 (41 %),  $p < 0,001$ ]

† Resultados en la semana 56 para adalimumab (40 mg, en semanas alternas o una vez por semana) vs. placebo [adalimumab 40 mg en semanas alternas: 15/19 (79 %),  $p < 0,05$ ; adalimumab 40 mg semanales: 15/18 (83 %),  $p < 0,05$ ].

*Respuesta clínica (definición variable, según el estudio)*

En la Tabla 25 se muestran los resultados de infliximab vs. placebo para la variable respuesta clínica (en el ECA de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup> dicha variable fue definida como una reducción  $\geq 70$  puntos en el CDAI; mientras que en el estudio ACCENT I<sup>33</sup> se definió como una reducción en el CDAI  $\geq 70$  puntos y al menos un 25 % respecto al momento basal).

**Tabla 25. Respuesta clínica para infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm *et al.***

Estudio	INF n/N (%)	PLB n/N (%)	Peso	RR (IC 95 %)*
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup> †	98/225 (43,6 %)	17/110 (15,5 %)	51,8 %	2,82 (1,78 a 4,47)
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32,‡</sup>	21/34 (61,8 %)	13/35 (37,1 %)	48,2 %	1,66 (1,00 a 2,76)
<b>TOTAL</b> §	119/259 (45,9 %)	30/145 (20,7 %)	100 %	2,19 (1,27 a 3,75)

IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.

\* Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios.

† Resultados en la semana 54 para infliximab (5 mg/kg ó 10 mg/kg) vs. placebo.

‡ Resultados en la semana 44 para infliximab (10 mg/kg) vs. placebo.

§ Heterogeneidad:  $\tau^2 = 0,09$ ;  $\chi^2 = 2,49$ ; d.f. = 1 ( $p = 0,11$ );  $I^2 = 60$  %. Test de efecto global:  $Z = 2,84$  ( $p = 0,0046$ ).

**Tabla 26. Respuesta clínica para adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm *et al.***

Estudio	ADA n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)
Colombel <i>et al.</i> , 2007 <sup>*</sup> CHARM <sup>34</sup>	146/329 (44,4 %)	28/170 (16,5 %)	2,69 (1,88 a 3,86)

ADA: adalimumab; IC intervalo de confianza; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.  
<sup>\*</sup> Resultados en la semana 56 para adalimumab (40 mg, en semanas alternas o una vez por semana) vs. PLB en pacientes con respuesta inicial [adalimumab 40 mg en semanas alternas: 71/172 (41,3 %),  $p < 0,001$ ; adalimumab 40 mg semanales: 75/157 (47,8 %),  $p < 0,001$ ]. La proporción de respuesta 70 también fue significativamente mayor en los grupos tratados con adalimumab, en comparación con placebo ( $p < 0,001$ ).

Los resultados numéricos absolutos del estudio CLASSIC II<sup>35</sup> para la variable respuesta clínica no estuvieron disponibles. Se describió un porcentaje de respuesta 100 superior en el grupo tratado con adalimumab, con respecto a placebo; así como una tendencia a un mayor porcentaje de respuesta 70, aunque la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa<sup>20</sup>.

*Calidad de vida [determinada mediante el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)]*

#### ▪ INFLIXIMAB

En el ECA llevado a cabo por Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, la mediana de las puntuaciones del IBDQ obtenidas en el grupo tratado con infliximab fue superior a la mediana de las puntuaciones del grupo placebo; aunque no quedó claro si las diferencias alcanzaron la significación estadística.

En el caso del estudio ACCENT I<sup>33</sup>, las puntuaciones del IBDQ fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con infliximab que en los pacientes pertenecientes al grupo placebo ( $p = 0,015$  para infliximab 5 mg/kg vs. placebo;  $p < 0,0001$  para infliximab 10 mg/kg vs. placebo, en la semana 54).

#### ▪ ADALIMUMAB

En el caso de los estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>, las puntuaciones del IBDQ también fueron superiores en los pacientes tratados con adalimumab que en el grupo placebo; pero a partir de los datos publicados no fue posible determinar si las diferencias eran estadísticamente significativas.

### Resultados de seguridad

En la Tabla 27 se presenta un resumen de los eventos adversos descritos para los ECA de infliximab realizados en pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante.

En la Tabla 28 se presenta un resumen de los eventos adversos observados en los ECA de adalimumab.

**Tabla 27. Seguridad de infliximab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm et al.**

Estudio (autor, año)	Eventos adversos
<p><b>Hanauer et al., 2002</b> ACCENT I<sup>33</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EA similares entre los grupos INF y PLB.</li> <li>▪ Sin diferencias significativas en EAG (28 % INF 5 mg/kg; 22 % INF 10 mg/kg; 29 % PLB).</li> <li>▪ Mayor proporción de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes tratados con INF (23 % INF 5 mg/kg; 19 % INF 10 mg/kg; 9 % PLB).</li> <li>▪ Un paciente que cruzó a INF episódico 15 mg/kg presentó tuberculosis en la semana 18.</li> <li>▪ Se registraron 6 casos de cáncer, incluyendo un linfoma de células "natural-killer" en 1 paciente del grupo PLB (13 meses después de recibir la infusión abierta de INF).</li> <li>▪ Anticuerpos contra INF en el 14% de los pacientes del estudio (28 % PLB, 9 % INF 5 mg/kg y 6 % INF 10 mg/kg).</li> </ul>
<p><b>Rutgeerts et al., 1999</b><sup>32</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interrupción del tratamiento: 10/37 (27 %) pacientes tratados con INF vs. 14/36 (39 %) pacientes en grupo PLB.</li> <li>▪ EA similares entre los grupos INF y PLB (94,6 % vs. 97,2 %).</li> <li>▪ No se especificó la incidencia de EAG.</li> <li>▪ EA más frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, dolor abdominal, disnea, náuseas y fiebre.</li> <li>▪ 1 paciente que recibió una dosis única de INF 10 mg/kg desarrolló un linfoma de células B (9 meses y medio después de la infusión inicial).</li> <li>▪ Se registró 1 caso de sospecha de lupus.</li> <li>▪ No se registraron casos de tuberculosis ni de infecciones oportunistas.</li> <li>▪ Anticuerpos contra INF en 7/47 pacientes en los que se analizó la presencia de anticuerpos.</li> </ul>

EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; INF: infliximab; PLB: placebo.

**Tabla 28. Seguridad de adalimumab vs. placebo en la terapia de mantenimiento, según Behm et al.**

Estudio (autor, año)	Eventos adversos
<p><b>Colombel et al., 2007</b> CHARM<sup>34</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interrupción del tratamiento antes de la semana 56: 170/329 (52 %) pacientes tratados con ADA vs. 138/170 (81 %) pacientes en grupo PLB.</li> <li>▪ Frecuencia de EA similar entre los grupos ADA y PLB (88,8 % ADA 40 mg en semanas alternas; 85,6 % ADA 40 mg semanales; 84,7 % PLB).</li> <li>▪ EA más frecuentes: artralgias, faringitis, dolor abdominal, e infecciones del tracto respiratorio superior.</li> <li>▪ Frecuencia de EAG superior en el grupo PLB (9,2 % ADA 40 mg en semanas alternas; 8,2 % ADA 40 semanales; 15,3 % PLB; p &lt; 0,05).</li> <li>▪ Frecuencia similar de infecciones graves en los grupos ADA y PLB.</li> <li>▪ 2 pacientes que recibieron ADA de forma abierta desarrollaron tuberculosis.</li> <li>▪ No se identificaron infecciones oportunistas.</li> <li>▪ 1 paciente del grupo PLB presentó cáncer de mama (77 días después de la inducción con ADA).</li> <li>▪ Se detectó 1 caso de esclerosis múltiple durante la fase abierta de inducción.</li> <li>▪ No se determinó la presencia de anticuerpos contra ADA.</li> </ul>
<p><b>Sandborn et al., 2007</b> CLASSIC II<sup>35</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interrupción del tratamiento antes de la semana 56: 11/37 (30 %) pacientes tratados con ADA vs. 12/18 (67 %) pacientes en grupo PLB.</li> <li>▪ La proporción de pacientes con EA fue superior en el grupo PLB.</li> <li>▪ EA más frecuentes: nasofaringitis, empeoramiento de la enfermedad de Crohn y sinusitis.</li> <li>▪ La proporción de EAG fue superior en el grupo PLB (5 % ADA 40 mg en semanas alternas; 0 % ADA 40 mg semanales; 11 % PLB).</li> <li>▪ Se registró 1 caso de cáncer (carcinoma de células escamosas con afectación de la cabeza) en el grupo PLB.</li> <li>▪ Anticuerpos contra ADA en un 2,6 % de los pacientes (incluyendo los aleatorizados y los pertenecientes a grupos abiertos).</li> </ul>

ADA: adalimumab; EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; PLB: placebo.

## Limitaciones

Al igual que en el caso de los trabajos anteriormente descritos<sup>16-19</sup>, tampoco se identificaron ECA que compararan de forma directa la eficacia y seguridad de los anti-TNF $\alpha$ .

Adicionalmente, el tiempo de seguimiento de los ECA identificados fue demasiado corto para poder evaluar adecuadamente la seguridad del tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo. Por otra parte, los pacientes pertenecientes al grupo placebo recibieron frecuentemente terapia de inducción anti-TNF $\alpha$ , o se les permitió el cambio a un tratamiento abierto con posterioridad, dificultando todo ello la comparación del riesgo entre los grupos intervención y placebo.

## Conclusiones

Behm *et al.* concluyeron que tanto infliximab (5 mg/kg ó 10 mg/kg, cada 8 semanas), como adalimumab (40 mg, en semanas alternas o una vez a la semana) eran eficaces para el mantenimiento de la remisión en pacientes que habían respondido previamente a la terapia de inducción.

Respecto a la seguridad, los autores concluyeron que los eventos adversos fueron similares en los grupos tratados con infliximab y adalimumab, en comparación con placebo. No obstante, se destacó el hecho de que el tamaño de los estudios y su duración fueron insuficientes para evaluar de forma adecuada los eventos adversos graves asociados con el tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo.

- **Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis<sup>21</sup>**

## Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal.

## Metodología

En primer lugar se llevó a cabo una **revisión sistemática** de la literatura publicada hasta diciembre de 2010.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, y el Registro Especializado de Ensayos del grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en libros de actas de congresos de los años 2002-2009, y se revisaron las referencias de los estudios relevantes identificados. Asimismo, con el objeto de identificar estudios no publicados, se contactó con especialistas en la materia.

Los **criterios de inclusión** establecidos para la selección de estudios fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Intervención: fármacos biológicos autorizados por la FDA (infliximab, adalimumab, certolizumab o natalizumab).
- Comparador: placebo.
- Resultados: fracaso de la remisión en enfermedad de Crohn luminal activa o colitis ulcerosa activa, fracaso en la curación de la fístula en enfermedad de Crohn fistulizante activa, recaída de la actividad de la enfermedad en enfermedad de Crohn luminal quiescente o colitis ulcerosa quiescente, recrudescencia de la fístula en enfermedad de Crohn fistulizante quiescente, y eventos adversos.

- Diseño: ECA (duración mínima del tratamiento en ECA de inducción: 14 días; duración mínima del tratamiento en ECA de mantenimiento: 6 meses).

Siempre que fue posible se extrajeron los resultados correspondientes a la población por intención de tratar.

Para el **análisis de los datos**, los resultados de los estudios identificados se combinaron utilizando un modelo de efectos aleatorios. El impacto de las diferentes intervenciones sobre las variables de resultado consideradas se expresó en forma de RR (IC 95 %). Adicionalmente, se calculó el número necesario a tratar [*number needed to treat*, NNT (IC 95 %)], o el número necesario para dañar [*number needed to harm*, NNH (IC 95 %)]. En caso de heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 > 25\%$ ), se llevó a cabo un análisis de sensibilidad.

## Resultados

Se identificaron un total de 27 ECA que cumplieron los criterios de inclusión establecidos:

- 15 de ellos evaluaron la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn luminal activa [3 correspondientes a infliximab (estudio de Targan *et al.*<sup>28</sup>, estudio de Lémann *et al.*<sup>29</sup> y estudio SONIC<sup>44,a</sup>); 3 correspondientes a adalimumab (estudio CLASSIC I<sup>31</sup>, estudio GAIN<sup>30</sup>, y estudio de Hibi *et al.*<sup>45,b</sup>, realizado en población Japonesa); 4 correspondientes a certolizumab pegol<sup>46-49</sup>; 5 correspondientes a natalizumab<sup>50-54</sup>].
- 6 de ellos evaluaron la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos en la prevención de recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn luminal quiescente [2 correspondientes a infliximab (estudio de Rutgeerts *et al.*<sup>32</sup>, y estudio ACCENT I<sup>33</sup>); 2 correspondientes a adalimumab (estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>); 1 correspondiente a certolizumab<sup>40</sup>; 1 correspondiente a natalizumab<sup>52</sup>].
- El resto de ECA se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante o en pacientes con colitis ulcerosa (fuera del alcance de este informe).

## Resultados de eficacia

### Resultados de eficacia en la terapia de inducción

A continuación se presentan los resultados correspondientes a infliximab y adalimumab en la terapia de inducción de la enfermedad de Crohn luminal.

#### Fracaso de la remisión

En este caso, a diferencia de los estudios anteriores, lo que se determinó fue la proporción de pacientes que no logró alcanzar la remisión de la enfermedad. En la Tabla 29 se presentan los resultados correspondientes a los ECA de infliximab y adalimumab, en términos de fracaso de la remisión.

<sup>a</sup> Ensayo aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de infliximab en monoterapia, de azatioprina en monoterapia, y de la terapia combinada con ambos fármacos, en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave que no habían recibido previamente tratamiento inmunosupresor o biológico.

<sup>b</sup> Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes japoneses con enfermedad de Crohn activa moderada-grave.

Tabla 29. Fracaso de la remisión en la terapia de inducción, según Ford <i>et al.</i>				
INFLIXIMAB				
Estudio (autor, año)	INF n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)*	NNT (IC 95 %)
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	63/83 (75,9 %)	23/25 (92 %)	0,83 (0,70 a 0,98)	NE
Lémann <i>et al.</i> , 2006 <sup>29</sup>	16/57 (28,1 %)	37/58 (63,8 %)	0,44 (0,28 a 0,70)	NE
Colombel <i>et al.</i> , 2010 SONIC <sup>44</sup>	90/169 (53,3 %)	129/170 (75,9 %)	0,70 (0,60 a 0,83)	NE
<b>TOTAL</b> <sup>†</sup>	169/309 (54,7 %)	189/253 (74,7 %)	0,68 (0,52 a 0,90)	4 (3 a 7)
ADALIMUMAB				
Estudio (autor, año)	ADA n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)*	NNT (IC 95 %)
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	167/225 (74,2 %)	65/74 (87,8 %)	0,84 (0,75 a 0,95)	NE
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	125/159 (78,6 %)	154/166 (92,8 %)	0,85 (0,77 a 0,93)	NE
Hibi <i>et al.</i> , 2008 <sup>45</sup>	50/67 (74,6 %)	20/23 (87 %)	0,86 (0,69 a 1,06)	NE
<b>TOTAL</b> <sup>‡</sup>	342/451 (75,8 %)	239/263 (90,9 %)	0,85 (0,79 a 0,91)	7 (5 a 13)

ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; NE: no especificado; NNT: número necesario a tratar; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.

\* Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios.

† Heterogeneidad:  $\tau^2 = 0,04$ ;  $\chi^2 = 9,03$ ; d.f. = 2 ( $p = 0,01$ );  $I^2 = 78$  %. Test de efecto global:  $Z = 2,73$  ( $p = 0,006$ ). Al excluir el estudio SONIC del análisis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en términos de fracaso de la remisión, entre INF y PLB [RR (IC 95 %) = 0,61 (0,26 a 1,45)].

‡ Heterogeneidad:  $\tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 0,02$ ; d.f. = 2 ( $p = 0,99$ );  $I^2 = 0$  %. Test de efecto global:  $Z = 4,78$  ( $p < 0,00001$ ).

En el análisis en función de la pauta administrada, tanto infliximab 5 mg/kg, como adalimumab 80/40 mg y adalimumab 160/80 mg demostraron superioridad frente a placebo [RR (IC 95 %) = 0,66 (0,52 a 0,84), 0,84 (0,74 a 0,96) y 0,84 (0,74 a 0,94), respectivamente].

### Resultados de eficacia en la terapia de mantenimiento

#### Recaída

En este caso se determinó la proporción de pacientes con recaída en la actividad de la enfermedad. En la Tabla 30 se presentan los resultados correspondientes a los ECA de infliximab y adalimumab, en términos de recaída.

Tabla 30. Recaída en la terapia de mantenimiento, según Ford <i>et al.</i>				
INFLIXIMAB				
Estudio (autor, año)	INF n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)*	NNT (IC 95 %)
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32</sup>	19/37 (51,4 %)	29/36 (80,6 %)	0,64 (0,45 a 0,91)	NE
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup>	131/225 (58,2 %)	87/110 (79,1 %)	0,74 (0,64 a 0,85)	NE
<b>TOTAL</b> <sup>†</sup>	150/262 (57,3 %)	116/146 (79,5 %)	0,72 (0,63 a 0,83)	NE

Tabla 30. Recaída en la terapia de mantenimiento, según Ford *et al.* (contenido)

ADALIMUMAB				
Estudio (autor, año)	ADA n/N (%)	PLB n/N (%)	RR (IC 95 %)*	NNT (IC 95 %)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II <sup>35</sup>	7/37 (18,9 %)	10/18 (55,6 %)	0,34 (0,16 a 0,75)	NE
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup>	202/329 (61,4 %)	150/170 (88,2 %)	0,70 (0,63 a 0,77)	NE
<b>TOTAL</b> <sup>‡§</sup>	209/366 (57,1 %)	160/188 (85,1 %)	0,54 (0,27 a 1,07)	NE

ADA: adalimumab; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; NE: no especificado; NNT: número necesario a tratar; PLB: placebo; RR: riesgo relativo.

\* Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios.

† Heterogeneidad:  $\tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 0,55$ ; d.f. = 1 ( $p = 0,46$ );  $I^2 = 0$  %. Test de efecto global:  $Z = 4,74$  ( $p < 0,00001$ ).

‡ Heterogeneidad:  $\tau^2 = 0,19$ ;  $\chi^2 = 3,30$ ; d.f. = 1 ( $p = 0,07$ );  $I^2 = 70$  %. Test de efecto global:  $Z = 1,75$  ( $p = 0,08$ ).

§ Al combinar los resultados de los ECA CLASSIC II<sup>35</sup> y CHARM<sup>34</sup>, no se observaron diferencias significativas entre ADA y PLB. No obstante, dichos resultados han de interpretarse con precaución, ya que hay que tener en cuenta la elevada heterogeneidad de los estudios (motivo por el cual la mayoría de los autores de los trabajos incluidos en el presente informe no ha considerado adecuado combinar sus resultados). Por otra parte, según los resultados individuales de cada uno de los ECA, las diferencias entre ADA y PLB sí alcanzaron la significación estadística.

### Resultados de seguridad

Para el análisis de la seguridad, tanto en la terapia de inducción como en la terapia de mantenimiento de la enfermedad de Crohn luminal, Ford *et al.*<sup>21</sup> combinaron los eventos adversos observados en los ECA de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab y certolizumab). No se presentaron los resultados desglosados para cada fármaco.

### Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio, se destacó el riesgo de sesgo de los ECA considerados en el análisis (que únicamente se consideró bajo en el caso del estudio de Lémann *et al.*<sup>29</sup> y del estudio GAIN<sup>30</sup>). Por otra parte, también fue destacable la heterogeneidad existente entre los estudios que se combinaron para determinar la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ . Adicionalmente, el análisis de subgrupos realizado para explorar la heterogeneidad estuvo limitado por el pequeño número de estudios disponibles; siendo difícil determinar si las diferencias entre los estudios se resolvían realmente mediante el análisis de subgrupos, o simplemente existía una falta de potencia para detectar la heterogeneidad cuando se incluían menos estudios.

A las limitaciones destacadas por los autores hay que añadir la dificultad para la comparabilidad de resultados con los estudios anteriores, debido a la diferente forma de presentación de los mismos (fracaso de la remisión y recaída, en lugar de remisión clínica y respuesta clínica).

Por otra parte, al analizar de forma global los eventos adversos de la terapia anti-TNF $\alpha$ , no fue posible establecer conclusiones específicas sobre la seguridad de infliximab y adalimumab. Adicionalmente, los autores destacaron el hecho de que los ECA incluyeran a un número relativamente pequeño de pacientes y que la duración del seguimiento fuera relativamente corta, traduciéndose esto en una falta de robustez de los datos.

## Conclusiones

La conclusión general obtenida por Ford *et al.* fue que los fármacos biológicos eran superiores a placebo en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa activa, así como en la prevención de recaídas en la enfermedad de Crohn quiescente.

En cuanto a la eficacia concreta de los anti-TNF $\alpha$  en la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn luminal activa, tanto infliximab como adalimumab se consideraron superiores a placebo.

Según los resultados del análisis realizado, infliximab fue superior a placebo para la prevención de recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn luminal quiescente (una vez que se ha alcanzado la remisión o respuesta a la terapia). En el caso de adalimumab, al combinar los resultados de los estudios CLASSIC II<sup>35</sup> y CHARM<sup>34</sup>, se perdió la significación estadística de las diferencias demostradas en los ECA individuales. No obstante, debido a la heterogeneidad existente entre los estudios, dichos resultados deben interpretarse con cautela. En este sentido, otros autores pusieron de manifiesto previamente la imposibilidad de combinar sus resultados debido a las diferencias en las poblaciones analizadas<sup>16,17,20</sup>.

En cuanto a la seguridad global de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal, el número de pacientes que experimentó eventos adversos graves no fue superior en los pacientes tratados con terapias biológicas, en comparación con placebo; y tampoco se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos de cualquier tipo.

- ***Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials*<sup>22</sup>**

## Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad, tanto de forma global como individual, de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

## Metodología

Se llevó a cabo una **revisión sistemática** de la literatura publicada hasta diciembre de 2006. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE (a través de PubMed), *Cochrane Library* y EMBASE. Para identificar estudios adicionales se llevó cabo una búsqueda manual en libros de resúmenes de congresos (*Digestive Disease Week* y *United European Gastroenterology Week*), y se revisaron además las referencias bibliográficas de revisiones, metanálisis y ECA. Adicionalmente, con el objeto de recuperar datos no publicados, se contactó con los autores de los estudios identificados y con las compañías farmacéuticas.

Los **criterios establecidos para la selección de estudios** fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos con enfermedad de Crohn.
- Intervención: fármacos anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, onercept o CDP571).
- Comparador: placebo.

- Resultados: (enfermedad de Crohn luminal): remisión clínica (en semana 4, semanas 20-30 y semanas 48-52), remisión libre de corticoides (en semanas 48-52), muertes, neoplasias, infecciones graves (infecciones que requieren terapia antimicrobiana u hospitalización)<sup>c</sup>.
- Diseño: ECA.

Se excluyeron aquellos estudios presentados únicamente en forma de resumen. No se establecieron límites por idioma de publicación.

Para el análisis de la eficacia global de la terapia anti-TNF $\alpha$ , los resultados de los ECA identificados [expresados en forma de diferencia de riesgos (IC 95%)] fueron combinados mediante **metanálisis**, utilizando un modelo de efectos aleatorios (Der Simonian y Laird). Adicionalmente, debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, se analizaron tres tipos de estudios de forma individualizada: ECA de inducción a corto plazo (4-12 semanas, aleatorización previa a la inducción), ECA de mantenimiento a largo plazo (20-52 semanas, aleatorización tras terapia de inducción abierta), y ECA de inducción a largo plazo (24-28 semanas, aleatorización previa a la inducción). Asimismo, para cada variable de eficacia, se llevó a cabo un análisis de subgrupos estratificado en función del fármaco anti-TNF $\alpha$  evaluado. Para el análisis de seguridad, se combinaron los resultados de todos los ECA, y el análisis de subgrupos se realizó en función del tipo de diseño utilizado. Los resultados utilizados para el análisis fueron los de la población por intención de tratar (pacientes que habían recibido al menos una dosis de anti-TNF $\alpha$  o placebo).

## Resultados

La revisión de la literatura permitió identificar 21 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos por los autores<sup>28-37,40-43,46-48,55-58</sup>; todos ellos fueron considerados de calidad metodológica alta (puntuación  $\geq 3$  en la escala de Jadad<sup>27</sup>).

### Resultados de eficacia

Para el análisis de eficacia en enfermedad de Crohn no fistulizante se tuvieron en cuenta 14 de los 21 estudios incluidos<sup>28,30-34,40-42,46-48,56,57</sup>, de los cuales 3 correspondieron a infliximab (1 ECA de inducción a corto plazo<sup>28</sup> y 2 ECA de mantenimiento a largo plazo<sup>32,33</sup>), otros 3 a adalimumab (2 ECA de inducción a corto plazo<sup>30,31</sup> y 1 ECA de mantenimiento a largo plazo<sup>34</sup>), y el resto a otras moléculas.

#### Resultados de eficacia en la terapia de inducción

##### Remisión clínica

En la Tabla 31 se presentan los resultados de infliximab y adalimumab para la variable remisión clínica (CDAI  $\leq 150$ ) correspondientes a los ECA de inducción a corto plazo en enfermedad de Crohn no fistulizante.

#### Resultados de eficacia en la terapia de mantenimiento

##### Remisión clínica

En la Tabla 32 se presentan los resultados correspondientes a los ECA de mantenimiento a largo plazo de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante.

<sup>c</sup> En el caso de la forma fistulizante de la enfermedad de Crohn, los resultados de eficacia considerados fueron el cierre de al menos el 50% de las fístulas drenantes, y el cierre completo de las fístulas en 2 ó mas visitas consecutivas.

**Tabla 31. Remisión clínica en la terapia de inducción (semana 4), según Peyrin-Biroulet *et al.***

INFLIXIMAB					
Estudio (autor, año)	INF 5 mg/kg n/N (%)	INF 10 mg/kg n/N (%)	INF 20 mg/kg n/N (%)	PLB n/N (%)	DR (IC 95 %) INF vs. PLB
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	13/27 (48 %)	7/28 (25 %)	7/28 (25 %)	1/25 (4 %)	29 % (16 % a 41 %)
ADALIMUMAB					
Estudio (autor, año)	ADA 40/20 mg n/N (%)	ADA 80/40 mg n/N (%)	ADA 160/80 mg n/N (%)	PLB n/N (%)	DR (IC 95 %), ADA vs. PLB
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	13/74 (18 %)	18/75 (24 %)	27/76 (36 %)	9/74 (12 %)	14 % (4 % a 23 %)
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	–	–	34/159 (21 %)	12/166 (7 %)	14 % (7 % a 22 %)
<b>TOTAL*</b>	–	–	–	–	14 % (8 % a 20 %)

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; PLB: placebo.  
\* Modelo de efectos aleatorios (Der Simonian y Laird).

**Tabla 32. Remisión clínica en la terapia de mantenimiento, según Peyrin-Biroulet *et al.***

INFLIXIMAB				
Estudio (autor, año)	INF 5 mg/kg n/N (%)	INF 10 mg/kg n/N (%)	PLB n/N (%)	DR (IC 95 %) INF vs. PLB
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32</sup>				
Semanas 20-30	–	22/37 (59 %)	11/36 (31 %)	29 % (7 % a 51 %)
Semanas 48-52	–	13/37 (35 %)	7/36 (19 %)	NE
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup>				
Semanas 20-30	44/113 (39 %)	51/112 (46 %)	23/110 (21 %)	21 % (11 % a 31 %)
Semanas 48-52	32/113 (28 %)	43/112 (38 %)	15/110 (14 %)	NE
<b>TOTAL*</b>				
Semanas 20-30	–	–	–	23 % (14 % a 32 %)
Semanas 48-52	–	–	–	19 % (11 % a 27 %)
ADALIMUMAB				
Estudio (autor, año)	ADA 40 mg en semanas alternas n/N (%)	ADA 40 mg semanales n/N (%)	PLB n/N (%)	DR (IC 95 %) ADA vs. PLB
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup>				
Semanas 20-30	69/172 (40 %)	74/157 (47 %)	29/170 (16 %)	26 % (19 % a 34 %)
Semanas 48-52	62/172 (36 %)	64/157 (41 %)	20/170 (12 %)	NE

ADA: adalimumab; DR: diferencia de riesgos; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; NE: no especificado; PLB: placebo.  
\* Modelo de efectos aleatorios (Der Simonian y Laird).

### Resultados de seguridad

Para el análisis de seguridad fueron considerados los 21 estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>28-37,40-43,46-48,55-58</sup>, de los cuales 8 correspondieron a infliximab y adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante<sup>28-35</sup>.

#### Mortalidad

En el análisis global no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de muerte entre los grupos anti-TNF $\alpha$  y placebo, con independencia del tipo de estudio llevado a cabo.

En la Tabla 33 se detallan los resultados individuales de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, en términos de mortalidad.

<b>Tabla 33. Mortalidad en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i></b>					
<b>INFLIXIMAB</b>					
<b>Estudio (autor,año)</b>	<b>Tipo de ECA</b>	<b>INF n/N*</b>	<b>Causa muerte</b>	<b>PLB n/N</b>	<b>Causa muerte</b>
<b>Targan <i>et al.</i>, 1997<sup>28</sup></b>	Inducción a corto plazo	0/83	–	0/25	–
<b>Lémann <i>et al.</i>, 2006<sup>29</sup></b>	Inducción a corto y largo plazo	0/57	–	0/56	–
<b>Rutgeerts <i>et al.</i>, 1999<sup>32</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	0/37	–	1/36	sepsis
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2002 ACCENT I<sup>33</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	3/385 <sup>†</sup>	2 sepsis, 1 IAM	0/188	–
<b>ADALIMUMAB</b>					
<b>Estudio (autor,año)</b>	<b>Tipo de ECA</b>	<b>INF n/N*</b>	<b>Causa muerte</b>	<b>PLB n/N</b>	<b>Causa muerte</b>
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2006 CLASSIC I<sup>31</sup></b>	Inducción a corto plazo	0/225	–	0/74	–
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007 GAIN<sup>30</sup></b>	Inducción a corto plazo	0/159	–	0/166	–
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007 CHARM<sup>34</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	0/517	–	0/261	–
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007 CLASSIC II<sup>35</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	0/37	–	0/18	–
ADA: adalimumab; ECA: ensayo controlado aleatorizado; IAM: infarto agudo de miocardio; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; PLB: placebo. * Cualquier pauta. † 3 en el grupo INF 5 mg/kg y 0 en el grupo INF10 mg/kg.					

Neoplasias

En el análisis global tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de neoplasias entre los grupos anti-TNF $\alpha$  y placebo, independientemente del tipo de diseño de los estudios.

Los resultados individuales de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante se presentan en la Tabla 34.

**Tabla 34. Neoplasias en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet *et al.***

INFLIXIMAB					
Estudio (autor, año)	Tipo de ECA	INF n/N*	Tipo de neoplasia	PLB n/N	Tipo de neoplasia
Targan <i>et al.</i> , 1997 <sup>28</sup>	Inducción a corto plazo	0/83	–	0/25	–
Lémann <i>et al.</i> , 2006 <sup>29</sup>	Inducción a corto y largo plazo	0/57	–	0/56	–
Rutgeerts <i>et al.</i> , 1999 <sup>32</sup>	Mantenimiento a largo plazo	0/37	–	1/36	Linfoma de células B duodenal intravascular <sup>†</sup>
Hanauer <i>et al.</i> , 2002 ACCENT I <sup>33</sup>	Mantenimiento a largo plazo	4/385	1 carcinoma de células basales <sup>‡</sup> , 1 hipernefroma <sup>‡</sup> , 1 neoplasia maligna de mama <sup>‡</sup> , 1 carcinoma de vejiga <sup>§</sup>	2/188	1 neoplasia cutánea de células epiteliales <sup>#</sup> , 1 linfoma de células NK <sup>#</sup>
ADALIMUMAB					
Estudio (autor, año)	Tipo de ECA	ADA n/N*	Tipo de neoplasia	PLB n/N	Tipo de neoplasia
Hanauer <i>et al.</i> , 2006 CLASSIC I <sup>31</sup>	Inducción a corto plazo	0/225	–	0/74	–
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 GAIN <sup>30</sup>	Inducción a corto plazo	0/159	–	0/166	–
Colombel <i>et al.</i> , 2007 CHARM <sup>34</sup>	Mantenimiento a largo plazo	0/517	–	1/261	Cáncer de mama <sup>¶</sup>
Sandborn <i>et al.</i> , 2007 CLASSIC II <sup>35</sup>	Mantenimiento a largo plazo	0/37	–	1/18	Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>**</sup>

ADA: adalimumab; ECA: ensayo controlado aleatorizado; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; NK: *natural killer*; PLB: placebo.

\* Cualquier pauta.

<sup>†</sup> Recibió 1 dosis de INF 10 mg/kg en el ECA inicial (Targan, 1997).

<sup>‡</sup> Grupo INF 5 mg/kg en semanas 0,2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas.

<sup>§</sup> Grupo INF 5 mg/kg en semanas 0,2 y 6, y posteriormente 10 mg/kg cada 8 semanas.

<sup>#</sup> Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron 1 dosis de INF 5 mg/kg en la semana 0, y posteriormente fueron aleatorizados para recibir INF 5 mg/kg, INF 10 mg/kg o PLB.

<sup>¶</sup> Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron 2 dosis de ADA de forma abierta (80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2), y posteriormente fueron aleatorizados para recibir ADA 40 mg en semanas alternas, ADA 40 mg semanales o PLB.

<sup>\*\*</sup> Todos los pacientes recibieron 2 dosis de ADA en la fase inicial abierta del estudio (ADA 40 mg en semanas 0 y 2).

*Infecciones graves*

En el análisis global no se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de infecciones graves entre los grupos anti-TNF $\alpha$  y placebo, con independencia del tipo de estudio llevado a cabo.

En la Tabla 35 se muestran los resultados individuales de los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante.

<b>Tabla 35. Infecciones graves en los ECA de infliximab y adalimumab en enfermedad de Crohn no fistulizante, según Peyrin-Biroulet <i>et al.</i></b>			
<b>INFLIXIMAB</b>			
<b>Estudio (autor, año)</b>	<b>Tipo de ECA</b>	<b>INF n/N<sup>*</sup></b>	<b>PLB n/N</b>
<b>Targan <i>et al.</i>, 1997<sup>28</sup></b>	Inducción a corto plazo	1/83 <sup>†</sup>	1/25 <sup>‡</sup>
<b>Lémann <i>et al.</i>, 2006<sup>29</sup></b>	Inducción a corto y largo plazo	1/57 <sup>§</sup>	2/56
<b>Rutgeerts <i>et al.</i>, 1999<sup>32</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	0/37	0/36
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2002 ACCENT I<sup>33</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	14/385 <sup>#</sup>	8/188
<b>ADALIMUMAB</b>			
<b>Estudio (autor, año)</b>	<b>Tipo de ECA</b>	<b>ADA n/N<sup>*</sup></b>	<b>PLB n/N</b>
<b>Hanauer <i>et al.</i>, 2006 CLASSIC I<sup>31</sup></b>	Inducción a corto plazo	2/225 <sup>¶</sup>	0/74
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007 GAIN<sup>30</sup></b>	Inducción a corto plazo	0/159	4/166
<b>Colombel <i>et al.</i>, 2007 CHARM<sup>34</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	14/517 <sup>**</sup>	9/261
<b>Sandborn <i>et al.</i>, 2007 CLASSIC II<sup>35</sup></b>	Mantenimiento a largo plazo	0 / 37	0 / 18

ADA: adalimumab; ECA: ensayo controlado aleatorizado; INF: infliximab; n: número de pacientes con evento; N: número total de pacientes; PLB: placebo.  
<sup>\*</sup> Cualquier pauta.  
<sup>†</sup> 1 ó 2 dosis de INF 5, 10 ó 20 mg/kg.  
<sup>‡</sup> 19 pacientes del grupo placebo recibieron 1 infusión de INF 10 mg/kg durante la fase abierta. En ninguno de ellos ocurrió una infección grave.  
<sup>§</sup> INF 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6.  
<sup>#</sup> 8 en el grupo INF 5 mg/kg, y 6 en el grupo INF 10 mg/kg.  
<sup>¶</sup> Grupo ADA 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2.  
<sup>\*\*</sup> 7 en el grupo ADA 40 mg en semanas alternas, y 7 en el grupo ADA 40 mg semanales.

**Limitaciones**

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la ausencia de información sobre los documentos excluidos de la revisión sistemática y los motivos de exclusión de los mismos. Por otra parte, se desconoce si existió conflicto de intereses, ya que los autores no realizaron una declaración de los mismos.

**Conclusiones**

De forma global, los autores concluyeron que la terapia anti-TNF $\alpha$  era efectiva y segura en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria al tratamiento convencional. No obstante,

consideraron necesario disponer de estudios con mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes para poder determinar adecuadamente el perfil de seguridad de la terapia anti-TNF $\alpha$  en la enfermedad de Crohn. Asimismo, pusieron de manifiesto la necesidad de disponer de evidencia directa procedente de estudios “*head to head*” para comparar entre sí los diferentes fármacos anti-TNF $\alpha$ .

En lo que respecta a infliximab y adalimumab, y tomando como base los resultados del metanálisis, los autores concluyeron que ambos fármacos eran efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn luminal.

- **Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review<sup>23</sup>**

### **Objetivos**

Revisar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad a largo plazo (> 1 año) de los fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn (luminal y fistulizante), en población adulta y pediátrica.

### **Metodología**

Para ello se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada hasta septiembre de 2009. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE (a través de Ovid y PubMed), EMBASE y *Cochrane Library*. La búsqueda en las bases de datos electrónicas se complementó con una búsqueda manual en resúmenes de congresos (*Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week y European Crohn's and Colitis Organisation*), y con la revisión de las referencias bibliográficas de los estudios relevantes.

Los **criterios de inclusión** establecidos para la selección de estudios fueron los siguientes:

- Población: pacientes adultos o pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo colitis ulcerosa, y enfermedad de Crohn luminal y fistulizante).
- Intervención: infliximab, adalimumab y certolizumab.
- Diseño: estudios prospectivos y retrospectivos con un período de seguimiento superior a 12 meses.

Se incluyeron tanto resúmenes como artículos a texto completo, no estableciéndose límites por idioma de publicación.

No se especificó el tipo de comparador, ni las variables de resultado a considerar.

### **Resultados**

#### **Resultados de eficacia**

Se identificaron un total de 53 estudios que evaluaron la eficacia a largo plazo de la terapia anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; de los cuales, 41 de ellos se realizaron en pacientes con enfermedad de Crohn (29 en pacientes con enfermedad de Crohn luminal<sup>59-87</sup>).

De los 29 estudios realizados en enfermedad de Crohn luminal<sup>59-87</sup>, 24 correspondieron a infliximab<sup>59-70,72,75-78,80,81,83-87</sup> (3 de ellos realizados en población pediátrica<sup>65,70,86</sup>), 4 a adalimumab<sup>71,73,74,79</sup>, y 1 a certolizumab<sup>82</sup>.

De los 21 estudios de **infiximab** realizados en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal<sup>59-64,66-69,72,75-78,80,81,83-85,87</sup>, 12 fueron estudios retrospectivos que presentaron resultados de eficacia basados en la actividad de la enfermedad<sup>59,61,62,67,69,75-78,81,83,85</sup>, mostrando que el tratamiento de mantenimiento programado con infiximab era superior al tratamiento episódico (en términos de mantenimiento de la respuesta clínica, remisión o beneficio clínico). Adicionalmente, se identificó un estudio que describió de forma retrospectiva los resultados obtenidos a largo plazo en los pacientes incluidos en el ECA de Lémann *et al.*<sup>29</sup> [donde se evaluó infiximab (terapia puente) vs. placebo + azatioprina / mercaptopurina en pacientes corticoide-dependientes], mostrando la ineficacia de la terapia puente para el mantenimiento de la remisión libre de corticoides<sup>64</sup>. Por otra parte se identificaron 2 estudios que evaluaron de forma prospectiva los resultados de la terapia con infiximab a largo plazo, mostrando que el porcentaje de mantenimiento de la remisión se reduce progresivamente con el tiempo, a pesar de la combinación del tratamiento con inmunosupresores<sup>60,66</sup>. Para mayor detalle consultar la Tabla 36.

Adicionalmente, se identificaron 6 estudios que analizaron otras variables fuera del alcance de este informe<sup>63,68,72,80,84,87</sup>, cuyos resultados no se muestran en la Tabla 31.

La evidencia identificada sobre eficacia a largo plazo de **adalimumab** en enfermedad de Crohn luminal procedía de 4 análisis prospectivos de los resultados del estudio ADHERE<sup>71,73,74,79</sup> (estudio abierto de extensión del ECA CHARM<sup>34</sup>). Para mayor detalle consultar Tabla 37. Según los autores, los datos procedentes del estudio ADHERE demostraron que adalimumab era un tratamiento efectivo en el mantenimiento de la remisión, la reducción de la necesidad de corticoides y la mejoría de la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Crohn luminal.

## Resultados de seguridad

Se identificaron 18 estudios que evaluaron la seguridad a largo plazo del tratamiento con **infiximab** en pacientes adultos con enfermedad de Crohn<sup>66-69,72,75,78,81,83-85,88-94</sup> (no se aportó información que permitiera determinar si dichos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con enfermedad de Crohn luminal, fistulizante, o ambas). En la mayoría de los casos se trataba de estudios retrospectivos, con un número de pacientes que osciló entre 12 y 614, y con un tiempo de seguimiento comprendido entre 13 meses y 5 años. Para el análisis de los datos se tuvieron en cuenta 5 categorías de eventos adversos diferentes: reacciones relacionadas con la infusión, infecciones, neoplasias, mortalidad y pacientes con al menos un evento adverso. Los resultados globales de dicho análisis se presentan en la Tabla 38.

Adicionalmente, se describieron los resultados del análisis de los datos procedentes del registro TREAT<sup>95</sup>, en que se incluyeron un total de 6.290 pacientes con enfermedad de Crohn, de los cuales 3.179 estuvieron en tratamiento con infiximab (el 87 % recibieron al menos 2 infusiones del fármaco y fueron seguidos durante una media de 1,9 años). Cabe destacar que no se observaron diferencias en términos de mortalidad entre los pacientes tratados con infiximab y los pacientes tratados con otras alternativas. Por otra parte, sobre la base del análisis de regresión logística, el uso de infiximab no se consideró un predictor independiente de infecciones graves (OR = 0,99).

En el caso de **adalimumab**, los datos de seguridad a largo plazo procedieron del estudio realizado por Colombel *et al.*<sup>96</sup>, en el que se evaluó la seguridad global del fármaco en los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Crohn (ECA de inducción y de mantenimiento, ensayos en fase IIIb, y estudios de extensión abiertos, entre los que se incluyeron un total de 3.160 pacientes). Las infecciones graves fueron el evento adverso grave

más frecuentemente descrito en los estudios incluidos, siendo los abscesos intraabdominales las infecciones graves más comunes. Aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrolló una neoplasia maligna; siendo la duración media de la exposición a adalimumab previa a su aparición de 19 meses, y de 17 meses en el caso de 2 pacientes que desarrollaron un linfoma. La tasa de mortalidad estandarizada para los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con adalimumab fue 0,44 (inferior a la publicada en un metanálisis previo<sup>97</sup> realizado en enfermedad de Crohn: 1,52).

Tabla 36. Eficacia de infliximab a largo plazo en enfermedad de Crohn luminal, según Oussalah *et al.*

Estudio (autor, año)	Diseño	N	Intervención	Tiempo de seguimiento (media/mediana)	Resultados
Wenzl <i>et al.</i> , 2004 <sup>85</sup>	Retrospectivo	58	Media: 3,9 infusiones por paciente	29 meses	Respuesta inicial buena o excelente: 48/58 (83 %). Retirada de corticoides: 25 %.
Pacault <i>et al.</i> , 2006 <sup>78</sup>	Retrospectivo	137	Tratamiento episódico (0, 2 y 6 semanas)	35 meses	Remisión sostenida al año, 2 años y 4 años: 33 %, 24 % y 15 %, respectivamente. Cambio a tratamiento programado al año, 2 años y 4 años: 10 %, 23 % y 41 %, respectivamente.
Caviglia <i>et al.</i> , 2007 <sup>62</sup>	Retrospectivo	40	Tratamiento programado (cada 8 semanas)	27 meses	Mantenimiento respuesta clínica o remisión: 32/40 (80 %).
Moss <i>et al.</i> , 2008 <sup>77</sup>	Retrospectivo	222	NE	2 años	Remisión a los 2 años: 51 %.
Moss <i>et al.</i> , 2008 <sup>76</sup>	Retrospectivo	287	NE	35 meses	Remisión en pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión: OR al año = 0,6; OR a los 2 años = 0,4; OR a los 5 años = 0,4.
Caspersen <i>et al.</i> , 2008 <sup>61</sup>	Retrospectivo	384	Media: 3 infusiones por paciente	29,1 meses	Respuesta clínica positiva (mejoría o remisión clínica): 84,9 %.
Milestone <i>et al.</i> , 2008 <sup>75</sup>	Retrospectivo	69	Tratamiento programado: 60/69 (87 %); tratamiento episódico: 9/69 (13 %).	28 meses	Remisión: 33 %. Respuesta mantenida: 32 %. Pérdida de respuesta: 35 %.
González-Lama <i>et al.</i> , 2008 <sup>69</sup>	Restrospectivo, multicéntrico	169	NE	28 meses	Respuesta completa: 95/169 (56 %). Respuesta parcial: 52/169 (31 %). Fracaso: 22/169 (13 %).
Rudolph <i>et al.</i> , 2008 <sup>81</sup>	Retrospectivo	198	Tratamiento programado	> 30 meses	Mantenimiento respuesta a los 72 meses en respondedores iniciales: 66,4 %. Mantenimiento respuesta a los 72 meses en todos los pacientes: 58,2 %.

Tabla 36. Eficacia de infliximab a largo plazo en enfermedad de Crohn luminal, según Oussalah *et al.* (comunicación)

Estudio (autor, año)	Diseño	N	Intervención	Tiempo de seguimiento (media/mediana)	Resultados
Armuzzi <i>et al.</i> , 2009 <sup>59</sup>	Retrospectivo	64	Tratamiento programado (> 1 año)	25 meses	Mantenimiento remisión tras retirada de INF: 78 %.
Dibb <i>et al.</i> , 2009 <sup>67</sup>	Retrospectivo	106 (86 respondedores iniciales)	Tratamiento programado: 14 (13,2 %) Tratamiento episódico: 72 (68 %)	19,5 meses	Remisión en respondedores iniciales a los 5 años: 44 %. Remisión en respondedores iniciales a los 8 años: 16 %.
Teshima <i>et al.</i> , 2009 <sup>83</sup>	Retrospectivo	133 (117 respondedores iniciales)	NE	NE	Mantenimiento respuesta en semana 30: 83,2 %. Mantenimiento respuesta en semana 54: 63,6 %. Mantenimiento respuesta en semana 108: 44,9 %.
Costes <i>et al.</i> , 2008 <sup>64</sup>	Retrospectivo	70	Terapia puente	Hasta 4 años	Recaída grupo INF al año y a los 4 años: 41% y 85 %, respectivamente. Recaída grupo PLB al año y a los 4 años: 35% y 88 %, respectivamente.
D'Haens <i>et al.</i> , 2008 <sup>66</sup>	ECA abierto	133	IINF (inducción y tratamiento episódico) + AZA vs. tratamiento convencional	104 semanas	Remisión libre de corticoides en el grupo INF: 57 %. Remisión libre de corticoides en el grupo control: 50 %. Diferencias no significativas.
Casellas <i>et al.</i> , 2007 <sup>60</sup>	Observacional, prospectivo	49 (pacientes en remisión clínica)	Terapia de mantenimiento con INF + AZA	4 años	Remisión clínica al año, a los 2 años, a los 3 años y a los 4 años: 42/49 (86 %), 32/49 (65 %), 13/49 (27 %) y 6/49 (12 %), respectivamente. La calidad de vida (IBDQ-36) en el subgrupo de pacientes que se mantuvieron en remisión a lo largo del estudio permaneció inalterada.

AZA: azatioprina; IBDQ-36: *inflammatory bowel disease questionnaire* (36 ítems); INF: infliximab; N: número de pacientes incluidos; NE: no especificado; OR: *odds ratio*; PLB: placebo.  
Tabla adaptada de Oussalah *et al.*<sup>23</sup>

Tabla 37. Eficacia de adalimumab a largo plazo en enfermedad de Crohn luminal, según Oussalah *et al.*

Estudio (autor, año)	Diseño	N	Intervención	Tiempo de seguimiento (media mediana)	Resultados
<b>Panaccione <i>et al.</i>, 2009<sup>79</sup></b>	Extensión abierta del ECA CHARM <sup>34</sup> (estudio ADHERE).	145 (pacientes aleatorizados a ADA y en remisión en la semana 56).	Mantenimiento con ADA (en semanas alternas, o semanal).	3 años	Remisión a los 2 años (desde inicio en el estudio CHARM): 72 %. Remisión a los 3 años: 64 %.
<b>Kamm <i>et al.</i>, 2009<sup>71</sup></b>	Extensión abierta del ECA CHARM <sup>34</sup> (estudio ADHERE).	206 (pacientes en tratamiento con corticoides).	Mantenimiento con ADA (en semanas alternas, o semanal).	3 años	Remisión libre de corticoides a los 2 años (desde inicio en el estudio CHARM): 27 %. Remisión libre de corticoides a los 3 años: 28 %.
<b>Loftus <i>et al.</i>, 2009<sup>74</sup></b>	Extensión abierta del ECA CHARM <sup>34</sup> (estudio ADHERE).	177 (pacientes anti-TNF <i>naïve</i> ).	Mantenimiento con ADA (en semanas alternas, o semanal).	3 años	Remisión clínica a los 2 años: 67 %. Remisión clínica a los 3 años: 69 %. Remisión IBDQ ( $\geq 170$ ) a los 2 años: 64 %. Remisión IBDQ ( $\geq 170$ ) a los 3 años: 63 %.
<b>Loftus, 2009<sup>73</sup></b>	Extensión abierta del ECA CHARM <sup>34</sup> (estudio ADHERE).	328 (pacientes con ADA que entran en el estudio de extensión).	Mantenimiento con ADA (en semanas alternas, o semanal).	3 años	Remisión IBDQ ( $\geq 170$ ) basal (inicio CHARM), a los 2 años y a los 3 años: 5,5 %, 58,5 % y 56,4 %. respectivamente. Puntuación media SF-36 componente mental, basal y a los 3 años: 36 y 46, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Puntuación media SF-36 componente físico, basal: y los 3 años: 38 y 46, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

ADA: adalimumab; IBDQ: *inflammatory bowel disease questionnaire*; N: número de pacientes incluidos; SF-36: *36-item short form health survey*.

Tabla adaptada de Oussalah *et al.*<sup>23</sup>

**Tabla 38. Resultados globales de seguridad para el tratamiento con infliximab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, según Oussalah *et al.***

Reacciones relacionadas con la infusión		Infecciones	Neoplasias	Mortalidad	$\geq 1$ eventos adversos
Agudas	Tardías				
0,7 % a 16 %	0 % a 7 %	0 % a 27,5 %	0 % a 2,5 %	0 % a 2 %	11,4 % a 61,3 %

**Limitaciones**

Se echaron en falta algunos elementos en la pregunta de investigación planteada, como el comparador y las variables de resultado a considerar. Por otra parte, debido a la falta de información, no fue posible determinar la forma en que se llevaron a cabo la selección de estudios y la extracción de los datos; y tampoco se proporcionó un listado de los estudios excluidos, ni de sus motivos de exclusión. Otro hecho destacable fue que no se tuvo en consideración la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión, circunstancia que pudo influir en las conclusiones obtenidas. A todo esto hay que añadir el conflicto de intereses presente en uno de los autores. Por todo ello, la calidad metodológica de la revisión sistemática se consideró baja.

**Conclusiones**

Los autores concluyeron que tanto infliximab como adalimumab eran eficaces para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn luminal; y que existía una relación beneficio-riesgo favorable para la terapia anti-TNF $\alpha$  a largo plazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## Resultados de eficiencia económica

La eficiencia del tratamiento con infliximab y adalimumab en pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante moderada-grave fue evaluada en 7 documentos, en concreto: 3 IETS<sup>16-18</sup>, 3 análisis de coste-utilidad (ACU)<sup>24-26</sup>, que presentaron resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), y un análisis de coste-efectividad (ACE)<sup>19</sup>, que presentó resultados de coste por respondedor y remitente adicional.

En la Tabla 39 se presentan las principales características descriptivas de los estudios incluidos, ordenados por tipo de estudio y año de publicación. Dicha tabla recoge el país de realización del estudio, el tipo de análisis realizado, la perspectiva adoptada por los autores, la moneda y año en la que se presentaron los resultados, las intervenciones comparadas, el horizonte temporal del modelo así como la tasa de descuento, el umbral considerado y la presencia o ausencia de análisis de sensibilidad, con indicación del tipo.

La calidad de los estudios incluidos se evaluó siguiendo la guía CASPe (ver Anexo V). En general los estudios fueron evaluados como de buena calidad, definieron bien los objetivos, describieron las alternativas, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, presentaron análisis incrementales y todos incluyeron análisis de sensibilidad apropiados, excepto el estudio de Liu *et al.*<sup>19</sup>

El horizonte temporal fue muy variado entre los estudios incluidos, desde un año o menos<sup>17,25,26</sup> hasta toda la vida del paciente<sup>24</sup>. Esto provoca que los resultados en algunos casos difieran considerablemente. En los modelos a largo plazo se han utilizado las tasas de descuento, siendo del 3,5 % para los costes y efectos en el estudio de Bodger *et al.*<sup>24</sup>, y del 5 % para costes y efectos en el informe de Assassi *et al.*<sup>16</sup>

Tabla 39. Características descriptivas de los estudios incluidos de evaluación económica.

Estudio (autor, año) País	Tipo de estudio Perspectiva	Moneda Año	Tratamientos comparados	Población	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Umbral considerado	Análisis de sensibilidad
<b>Dretzke et al., 2011<sup>17</sup></b> Reino Unido *	IETS Sistema	Libra n.d.	Tratamiento convencional Infliximab (tratamiento de inducción) Infliximab (tratamiento de mantenimiento) Adalimumab (tratamiento de inducción) Adalimumab (tratamiento de inducción)	Adultos con EC moderada-grave refractarios a terapia convencional	Modelo de Markov 1 año	n.p.	100.000 £/AVAC	Probabilístico
<b>Assasi et al., 2009<sup>16</sup></b> Canadá	IETS Sistema	Dólar canadiense n.d.	Tratamiento convencional Infliximab Adalimumab (tratamiento de inducción y mantenimiento)	Adultos con EC (CDAI $\geq$ 200) refractarios a terapia convencional, 37 años, 75 kg	Modelo de Markov 5 años	5 % anual coste y efectos	n.d.	Univariante y probabilístico
<b>Tang et al., 2012<sup>25</sup></b> EEUU	ACU Pagador	Dólar 2010	Adalimumab Infliximab Certolizumab Natalizumab	10.000 sujetos, 35 años y 70 kg	Árbol decisión probabilístico 54 semanas	n.p.	100.000 \$ por AVAC	Probabilístico
<b>Bodger et al., 2009<sup>24</sup></b> Reino Unido	ACU Sistema	Libra 2006-2007	Adalimumab Infliximab	Pacientes de 35-40 años, 40% hombres, diagnosticados de EC al menos 3 meses antes, con un CDAI > 220	Modelo de Markov 65 años	3,5 % anual coste y efectos	30.000 £ por AVAC	Univariante
<b>Yu et al., 2009<sup>26</sup></b> EEUU	ACU Pagador	Dólar 2006	Adalimumab Infliximab	234 pacientes con adalimumab 2.000 con técnicas de remuestreo	n.p. 56 semanas	n.p.	50.000 \$ y 100.000 \$ por AVAC	Univariante y probabilístico
<b>Liu et al., 2012<sup>19</sup></b>	ACE Pagador	Dólar 2011	Adalimumab Infliximab	Pacientes con EC moderada-grave.	n.p. 1 año	n.p.	n.p.	n.p.

AC: análisis de coste; ACU: análisis de coste-utilidad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CDAI: *Crohn's disease activity index*; EC: enfermedad de Crohn; IETS: informe de evaluación de tecnologías sanitarias; n.d.: no disponible; n.p.: no procede.

\* Este informe sirvió como principal fuente de evidencia para la elaboración del informe del NICE<sup>18</sup>.

A continuación se presenta una descripción de los aspectos más relevantes de los estudios incluidos en la revisión, agrupándolos según su diseño y ordenados por año de publicación.

## Informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- **Dretzke J, Edliln R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease<sup>17</sup>**

En el informe elaborado por Dretzke *et al.*<sup>17</sup> se incluyó un capítulo de evaluación económica dividido en tres partes: revisión de la literatura, evaluación de los modelos presentados por la industria y evaluación económica propia.

La revisión de la literatura incluía la literatura publicada sobre los costes y beneficios de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (adalimumab e infliximab), en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional, hasta junio de 2007. Se localizaron 4 trabajos que cumplieron los criterios de inclusión: dos artículos independientes (uno de Francia<sup>98</sup> y otro de EE.UU<sup>99</sup>), un encargo al centro de colaboración canadiense para la evaluación de tecnologías sanitarias [*Canadian Collaborating Centre for Health Technology Assessment (CCHTA)*]<sup>100</sup>, y un IETS encargado por el NICE<sup>101</sup>. De estos 4 estudios, sólo 3 consideraron la enfermedad de Crohn no fistulizante<sup>98,100,101</sup>. Las principales características de estos trabajos quedan recogidas en la Tabla 40.

En el informe de Dretzke *et al.*<sup>17</sup> se describieron también las siguientes evaluaciones presentadas por la industria:

La farmacéutica *Schering-Plough* presentó 3 evaluaciones: un análisis de coste-utilidad del tratamiento de mantenimiento de infliximab (IMT) comparado con infliximab según criterio clínico (ICD) y tratamiento convencional sin infliximab, en pacientes con EC activa grave en Inglaterra y Gales; un modelo de la enfermedad de Crohn fistulizante; y un tercer modelo para pacientes pediátricos. El modelo elaborado para pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante fue un modelo de Markov, de 5 años de duración, que analizó el coste por AVAC del tratamiento con infliximab desde la perspectiva del sistema de salud. Los resultados del modelo establecieron que el tratamiento de mantenimiento con infliximab resultó coste-efectivo en comparación al tratamiento estándar. Sin embargo, la RCUI del tratamiento de mantenimiento vs. ICD fue superior a 400.000 £/AVAC en todos los análisis. Dretzke *et al.*<sup>17</sup> consideraron que el modelo presentado por la industria para pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, una vez corregido tras las críticas iniciales, fue adecuado; aunque estuvo limitado por algunas consideraciones que implicaban unos resultados de coste-utilidad subestimados. Se concluyó que para enfermedad de Crohn activa, infliximab puede ser un tratamiento coste-efectivo (ICD); mientras que el tratamiento de mantenimiento no puede ser considerado coste-efectivo, teniendo en cuenta los umbrales comúnmente considerados.

La farmacéutica *Abbot* proporcionó dos análisis de coste-utilidad: uno que comparaba adalimumab como terapia de mantenimiento vs. tratamiento convencional, y otro que comparaba la eficiencia de adalimumab e infliximab como tratamiento de mantenimiento. Ambos modelos consideraron la enfermedad de Crohn fistulizante y no fistulizante en conjunto. Los resultados del ACU de adalimumab como terapia de mantenimiento vs. tratamiento convencional, llevado a cabo por un modelo de Markov de 56 semanas de duración, establecieron que para pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave, el coste incremental de adalimumab era de 2.496 £, y las ganancias en AVAC de 0,0823, lo que producía una RCUI de 30.319 £/AVAC.

Tabla 40. Características de los estudios incluidos en la revisión de coste-efectividad de Dretzke *et al.*

Estudio (autor, año)	Jaisson-Hot <i>et al.</i> , 2004 <sup>98</sup>	Clark <i>et al.</i> , 2003 <sup>101</sup>	Marshall <i>et al.</i> , 2002 <sup>100</sup>
<b>Tipo de evaluación y país</b>	ACU Francia	ACU, IETS Reino Unido	ACU Canadá
<b>Intervenciones</b>	a) Cirugía y tratamiento médico (sin infliximab). b) Infliximab (infusiones +reinfusiones episódicas para recaídas). c) Infliximab (mantenimiento).	a) Placebo. b) Dosis única: infliximab. c) Episódico: infliximab inicial + (para respondedores) más de tres tratamientos posterior a recaída.	a) Tratamiento convencional. b) Dosis única: infusión de infliximab en semana 0, recaídas tratadas con tratamiento convencional. c) Episódico: infusión de infliximab en semana 0, recaídas tratadas con dosis única de infliximab. d) Mantenimiento: infusiones de infliximab en semana 0, con pacientes respondedores que reciben infusiones de mantenimiento de infliximab de 5mg/kg cada 8 semanas, empezando en semana 12. No responderos o pacientes con sucesivas recaídas tratados con tratamiento convencional.
<b>Población de estudio</b>	Pacientes adultos con EC no fistulizante (CDAI: 220-440), que no responden, de 38 años.	Pacientes adultos de 70 kg de peso, con EC no fistulizante, no respondedores, de 37 años de edad.	Pacientes adultos, de 70 kg con EC resistente a terapia médica convencional.
<b>Tipo de modelo. Duración. Ciclos</b>	Modelo de Markov. Toda la vida. Ciclos de 2 meses.	Modelo de Markov. No se especifica. Ciclos de 2 meses.	Modelo de Markov. 1 año. Ciclos iniciales de 12 semanas, con ciclos posteriores de 8 semanas.
<b>Perspectiva</b>	Pagador.	No se especifica.	Pagador (provisión de Ministerio de Salud canadiense).
<b>Costes incluidos</b>	Hospitalización, atención ambulatoria (visitas, cuidados de enfermería, laboratorio), medicación y transporte de los pacientes.	Coste farmacológico y de administración. El resto de los recursos no quedan claros.	Infusiones de infliximab, prescripciones relativas a la EC de pacientes externos, visitas, hospitalizaciones médicas, cirugía.
<b>Moneda. Año</b>	Euros. No indica año.	Libras. No indica año.	Dólar canadiense, 2001.
<b>Tasa de descuento</b>	5 %	No se aplica.	No se aplica.
<b>Coste de los tratamientos anti-TNF</b>	No se indica	1.457 £ por dosis	Coste de dosis única 5.064,11 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Costes totales</b>	a) Cirugía + tratamientos médicos: 71.296,44 € b) Infliximab (episódico): 119.801,60 € c) Infliximab (mantenimiento): 687.086,96 €	No se indica	a) 9.940 \$ <sub>CAN</sub> b) 12.702 \$ <sub>CAN</sub> c) 13.739 \$ <sub>CAN</sub> d) 21.597 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Costes incrementales</b>	- b) vs. a): 48.505,16 € - c) vs. a): 615.790,52 €	Vs. placebo: - Dosis única 1.457 £ por paciente - Tratamiento episódico: 3.861 £	- b) vs. a): 2.7624 \$ <sub>CAN</sub> - c) vs. b): 1.037 \$ <sub>CAN</sub> - d) vs. c): 7.858 \$ <sub>CAN</sub>

Tabla 40. Características de los estudios incluidos en la revisión de coste-efectividad de Dretzke *et al.* (continuación)

Estudio (autor, año)	Jaisson-Hot <i>et al.</i> , 2004 <sup>98</sup>	Clark <i>et al.</i> , 2003 <sup>101</sup>	Marshall <i>et al.</i> , 2002 <sup>100</sup>
<b>Utilidades</b>	No se indica	No se indica	a) 0,6281 b) 0,6433 c) 0,6455 d) 0,6568
<b>AVAC incrementales</b>	No se indica	Vs. placebo: Tratamiento único: - Escenario 1: 0,006 - Escenario 2: 0,009 Tratamiento episódico: - Escenario 1: 0,043 - Escenario 2: 0,067	- b) vs. a): 0,0152 - c) vs. b): 0,0022 - d) vs. c): 0,00132762
<b>Ratios de coste-efectividad</b>	- b) vs. a): infliximab (episódico): 63.700,82 €/AVAC - c) vs. a) infliximab (mantenimiento) vs. tratamiento convencional: 784.057,49 €/AVAC	Vs. placebo: Tratamiento único - Escenario 1: 244.756 £/AVAC - Escenario 2: 165.445 £/AVAC Tratamiento episódico - Escenario 1: 72.261 £/AVAC - Escenario 2: 62.016 £/AVAC	- b) vs. a): 181.201 \$CAN/AVAC - c) vs. b): 480.111 \$CAN/AVAC - d) vs. c): 696.078 \$CAN/AVAC
<b>Análisis de sensibilidad</b>	Análisis de sensibilidad univariante y análisis de tornado.	Análisis de sensibilidad univariante.	Análisis de sensibilidad probabilístico y univariante.
<b>Conclusiones de los autores</b>	El tratamiento de infliximab (episódico) podría ser coste-efectivo, pero el tratamiento de infliximab como terapia de mantenimiento no justifica los elevados costes.	La reestimación del análisis de coste-efectividad usando las estimaciones de la proporción de pacientes dada por la compañía, resultan de un coste por AVAC del tratamiento episódico de 72.000 £ cuando se usan los datos de eficacia del brazo de infliximab y 62.000 £/AVAC cuando se usa la dosis de 5mg/kg. Las conclusiones están muy relacionadas con las asunciones realizadas en el modelo sobre todo con respecto a la duración y beneficios por tratamiento.	Para un umbral de coste-efectividad menor a 180.000 \$CAN, el tratamiento convencional fue el que tuvo más probabilidad de maximizar los beneficios netos que la estrategia de tratamiento con infliximab.
<b>Conflictos de intereses</b>	Ninguno declarado.	Ninguno declarado. Informe financiado por UK HTA.	Ninguno declarado. Estudio financiado por CCOHTA.

ACU: análisis de coste-utilidad; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CCOHTA: *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*; EC: enfermedad de Crohn; IETS: informe de evaluación de tecnologías sanitarias; UK HTA: *United Kingdom Health Technology Assessment*.

El modelo revisado emitió los resultados para los pacientes con enfermedad de Crohn grave. Para estos pacientes, la RCUI fue de 11.998 £/AVAC. A pesar de las limitaciones encontradas en los modelos remitidos por la industria, se concluyó que el coste-utilidad del tratamiento de adalimumab vs. el tratamiento convencional fue más favorable para pacientes con enfermedad de Crohn grave. El modelo presentado de adalimumab vs. infliximab no fue detallado en este informe por quedar fuera de los objetivos del mismo, al no comparar ambos tratamientos con la terapia convencional.

**Evaluación económica propia**

Los autores llevaron a cabo un análisis de coste-utilidad para pacientes con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada o grave, cuyo objetivo era estimar el coste incremental por AVAC entre la terapia convencional, terapia de inducción y terapia de mantenimiento para la enfermedad de Crohn moderada y grave. Para ello se llevaron a cabo modelos de Markov con un horizonte temporal de 1 año y ciclos de 4 semanas. Se consideraron 4 estados de salud: remisión, recaída, cirugía y remisión post-cirugía. En ambos modelos, de inducción y mantenimiento, los pacientes incluidos eran refractarios al tratamiento convencional. Las probabilidades de transición entre los estados de salud de la terapia convencional se obtuvieron a partir de diversas modificaciones realizadas en los datos de Silverstein *et al.*<sup>102</sup>. Para los tratamientos de inducción y mantenimiento, los datos se obtuvieron de los estudios ACCENT I<sup>33</sup> y CHARM<sup>34</sup>, para infliximab y adalimumab respectivamente. Los datos de utilidades fueron obtenidos en su mayoría del cuestionario *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) en enfermedad de Crohn. Los costes fueron presentados en libras. Sólo se consideraron los costes directos, obtenidos como la suma del coste del tratamiento anti-TNF $\alpha$  y el coste relativo a cada estado de salud. No se incluyeron los costes de hospitalización, a excepción del coste de administración de infliximab. En el informe se recogen de forma detallada los costes para la terapia de inducción y mantenimiento.

Los resultados del modelo base se presentan en la Tabla 41.

<b>Tabla 41. Resultados de coste-utilidad, según Dretzke <i>et al.</i></b>				
	<b>Coste, media (dt)</b>	<b>AVAC, media (dt)</b>	<b>RCU vs. tratamiento estándar</b>	<b>RCUI</b>
<b>ENFERMEDAD GRAVE</b>				
<b>Tratamiento estándar</b>	13.415 (278) £	0,8119 (0,0455)	–	Dominada
<b>Infliximab (inducción)</b>	12.051 (488) £	0,8943 (0,8193)	Dominante	Referencia
<b>Infliximab (mantenimiento)</b>	19.143 (187) £	0,8957 (0,0813)	68.315 £/AVAC	5,03 mill/AVAC
<b>Tratamiento estándar</b>	13.421 (283) £	0,8118 (0,0457)	–	Dominada
<b>Adalimumab (inducción)</b>	7.053 (410) £	0,8942 (0,0816)	Dominante	Referencia
<b>Adalimumab (mantenimiento)</b>	14.047 (197) £	0,8956 (0,0823)	7.749 £/AVAC	4,98 mill/AVAC
<b>ENFERMEDAD MODERADA</b>				
<b>Tratamiento estándar</b>	6.615 (117) £	0,8926 (0,0454)	–	Referencia
<b>Infliximab (inducción)</b>	9.573 (202) £	0,9240 (0,0813)	94.321 £/AVAC	94.321 £/AVAC
<b>Infliximab (mantenimiento)</b>	16.751 (146) £	0,9245 (0,0819)	317.991 £/AVAC	13,9 mill/AVAC
<b>Tratamiento estándar</b>	6.615 (117) £	0,8922 (0,0459)	–	Dominado
<b>Adalimumab (inducción)</b>	4.583 (175) £	0,9231 (0,0818)	Dominante	Referencia
<b>Adalimumab (mantenimiento)</b>	11.657 (95) £	0,9236 (0,0824)	160.079 £/AVAC	13,9 mill/AVAC
AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCU: ratio coste utilidad; RCUI: ratio coste utilidad incremental; dt: desviación típica.				

Los resultados del modelo base para pacientes con enfermedad grave mostraron que las terapias de inducción de infliximab y adalimumab dominaron a la terapia estándar, mientras que la RCUI de infliximab como terapia de mantenimiento vs. tratamiento estándar fue de 68.315 £/AVAC; y la de adalimumab vs. tratamiento estándar fue de 7.749 £/AVAC. Para el caso de la enfermedad moderada, el tratamiento de inducción de infliximab vs. tratamiento convencional obtuvo una RCUI de 94.321 £/AVAC, la de infliximab de mantenimiento fue de 317.991 £/AVAC, la terapia de adalimumab como terapia de inducción dominó al tratamiento convencional, y la RCUI de adalimumab de mantenimiento vs. tratamiento convencional fue de 160.079 £/AVAC.

Los análisis de sensibilidad realizados fueron análisis probabilísticos mediante la técnica de simulación de Montecarlo, con una muestra de 10.000 pacientes. Los análisis se centraron en pacientes cuyo estado de la enfermedad era severo.

Las conclusiones del informe señalaron que ninguno de los tratamientos (infliximab y adalimumab) podía considerarse eficiente como terapia de mantenimiento para la enfermedad de Crohn moderada o grave (aunque adalimumab obtuvo una RCUI por debajo de los umbrales comúnmente aceptados, los resultados mantenían una alta incertidumbre). Sin embargo, sí fueron eficientes como terapia de inducción en la enfermedad de Crohn grave.

▪ **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease*<sup>18</sup>**

El NICE analizó la evidencia disponible sobre eficacia y coste-efectividad de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, con el fin de establecer recomendaciones para el uso de estos fármacos.

La evidencia de coste-efectividad considerada por el comité de evaluación procedió fundamentalmente del informe elaborado por Dretzke *et al.*<sup>17</sup>, cuyos aspectos más relevantes ya han sido comentados anteriormente. No obstante, a continuación se presenta un resumen de lo descrito por el NICE en relación al coste-efectividad de los anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante:

- Las notables diferencias entre los modelos presentados por las farmacéuticas y el centro académico<sup>17</sup> (en cuanto a su estructura y los parámetros incluidos en el modelo) derivaron en diferencias en los resultados emitidos por las distintas partes, por lo que se creó una Unidad de Ayuda a la Decisión [*Decisión Support Unit* (DSU)], encargada de conciliar los modelos emitidos por la industria y el centro académico. Los revisores externos proporcionaron información acerca del análisis elaborado por Bodger *et al.*<sup>24</sup> (descrito más adelante). Los revisores también proporcionaron datos sobre los costes del tratamiento anual con infliximab y adalimumab, recalcando la incertidumbre existente sobre los costes reales de ambos tratamientos.
- Finalmente, el Comité de evaluación consideró que, aunque las diferencias encontradas en los modelos presentados eran notables y presentaban algunas limitaciones, la evidencia era suficiente como para concluir que ambos tratamientos, adalimumab e infliximab, eran coste-efectivos en los casos descritos en la parte de eficacia y seguridad. En ausencia de estudios comparativos directos, el comité de evaluación determinó que infliximab y adalimumab no podían diferenciarse en términos de eficacia clínica, con lo que solo podrían diferenciarse por su coste. El Comité notificó la incertidumbre relativa a los costes reales de ambos tratamientos. El coste anual estimado del tratamiento con infliximab varió en función de los supuestos considerados, relativos al número medio de viales usados, al peso del paciente, y a la optimización o no de los viales. Para adalimumab, la dosis de inducción también provocó variabilidad en los costes.

▪ **Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses<sup>16</sup>**

En el informe elaborado por la CADHT se analizó la eficiencia de los fármacos anti-TNF $\alpha$  (infiximab, adalimumab y etarnecept) en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con respuesta inadecuada al tratamiento convencional. El análisis económico se dividió en dos partes: revisión sistemática de la literatura y evaluación económica propia.

La búsqueda bibliográfica abarcó hasta noviembre de 2008. Se seleccionaron 7 evaluaciones económicas sobre fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En concreto, para la enfermedad de Crohn no fistulizante se encontraron 2 artículos en los que se evaluó infiximab vs. el tratamiento convencional<sup>100,101</sup>, un informe que evaluó infiximab y adalimumab en comparación con el tratamiento convencional<sup>103</sup>, y dos artículos en los que se llevó a cabo una comparación directa entre infiximab y adalimumab<sup>98,104</sup>. Todos los trabajos han sido descritos con anterioridad en el apartado correspondiente al informe de Dretzke *et al.*<sup>17</sup>, a excepción del artículo de Kaplan *et al.*<sup>104</sup>, en el que se comparó la estrategia de escalado de dosis de infiximab frente al inicio de adalimumab en pacientes con pérdida de respuesta, quedando por tanto fuera del alcance de este informe.

El modelo económico presentado fue un análisis de coste-utilidad del tratamiento convencional (corticoides o inmunosupresores), infiximab como tratamiento de inducción (infusiones de 5mg/kg en semanas 0, 2 y 6) y mantenimiento (infusiones de 5mg/kg cada 8 semanas), y adalimumab como tratamiento de inducción (160 mg en inyección subcutánea en semana 0, y 80 mg en semana 2) y de mantenimiento (40 mg de inyección subcutánea cada dos semanas), mediante un modelo de Markov, y desde la perspectiva del sistema sanitario público. Los pacientes incluidos en el modelo fueron adultos con enfermedad de Crohn, de 37 años, 75 kg de peso, refractarios al tratamiento convencional y con CDAI  $\geq$  200.

El modelo tenía una duración de 5 años. La estructura era una versión simplificada del modelo presentado por Marshall *et al.*<sup>100</sup>. El primer ciclo del modelo tenía una duración de 12 semanas, y los sucesivos de 8 semanas. No se consideraron efectos adversos. Las probabilidades de transición entre los estados de salud y los valores de utilidades fueron obtenidas de la literatura. Los costes de infiximab y adalimumab incluidos en el modelo se presentan en la Tabla 42.

<b>Tabla 42. Costes incluidos en el análisis de Assasi <i>et al.</i></b>		
<b>Categoría</b>	<b>Coste unitario (excluyendo un 8 % de aumento del precio de farmacia)</b>	<b>Coste unitario (incluyendo un 8 % de aumento del precio de farmacia)</b>
<b>Infiximab 100 mg vial</b>	951,67 \$ <sub>CAN</sub>	1.027,80 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Adalimumab 40 mg</b>	715,21 \$ <sub>CAN</sub>	772,42 \$ <sub>CAN</sub>

El coste unitario de infiximab usado en el modelo fue de 952 \$<sub>CAN</sub> (vial de 100 mg), derivado del precio emitido por el fabricante. El precio unitario para adalimumab fue de 715 \$<sub>CAN</sub> (40 mg), y se basó en el precio medio disponible en los formularios de reembolso de fármacos de Alberta, Saskatchewan y Québec. Se consideró un aumento en el coste unitario de los fármacos en un 8 %. Además se incluyeron los costes de rayos X (54 \$<sub>CAN</sub>), test cutáneo de tuberculosis (9 \$<sub>CAN</sub>), y test sanguíneo de hepatitis B (14 \$<sub>CAN</sub>) previos al inicio de la terapia anti-TNF $\alpha$ . El coste total de estas pruebas se estimó en 77 \$<sub>CAN</sub>. El coste de administración de adalimumab no se incluyó en el modelo. Los costes iniciales de infiximab se estimaron en 12.410 \$<sub>CAN</sub> en total, mientras que los de adalimumab fueron de 7.801 \$<sub>CAN</sub>. Los costes de mantenimiento de infiximab por ciclos de 8 semanas fueron de 4.111 \$<sub>CAN</sub>, y los de adalimumab de 3.088 \$<sub>CAN</sub>. El coste de cada estado de salud se consensuó por un grupo de

expertos. El coste del tratamiento ambulatorio en el estado de salud de respuesta al tratamiento fue de 116,30 \$<sub>CAN</sub>, mientras que el coste del estado de salud refractario al tratamiento fue de 85,95 \$<sub>CAN</sub>. El coste del resto de estados de salud se asumió que era de 0 \$. Por último, el coste de los pacientes ingresados fue de 16.674 \$<sub>CAN</sub> por admisión quirúrgica, y el coste de no admisión quirúrgica de 4.868 \$<sub>CAN</sub>.

A todos los costes y resultados se les aplicó una tasa de descuento del 5 %.

Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad univariantes, cambiando el peso de los pacientes, la tasa de descuento aplicada, la duración del modelo, y la mayoría de las probabilidades de transición entre estados de salud aplicadas en el modelo base. También se llevó a cabo un modelo de sensibilidad probabilístico variando todos los parámetros de forma simultánea. Los resultados fueron expresados en la curva de aceptabilidad.

Los resultados del modelo base reflejaron que el tratamiento con infliximab era la opción más cara, con 54.084 \$<sub>CAN</sub>; mientras que el tratamiento convencional fue la estrategia más barata, con un coste de 17.017 \$<sub>CAN</sub>. El coste del tratamiento con adalimumab se estimó en 45.480 \$<sub>CAN</sub>. Los AVAC obtenidos fueron 2,555, 2,721 y 2,701, para tratamiento convencional, infliximab y adalimumab, respectivamente. La diferencia en los AVAC obtenidos con infliximab y adalimumab fue pequeña, aunque infliximab obtuvo una ganancia de AVAC algo mayor. Esto fue debido a que infliximab obtuvo tasas más altas de remisión inicial y de respuesta, mientras que adalimumab se asoció a una menor tasa de recaída.

Los resultados del modelo base se presentan en la Tabla 43.

<b>Tabla 43. Resultados del análisis de coste-utilidad de Assassi et al.</b>					
	<b>Coste</b>	<b>Coste incremental</b>	<b>Efectividad (AVAC)</b>	<b>Efectividad incremental (AVAC)</b>	<b>RCUI vs. tratamiento convencional</b>
<b>Tratamiento convencional</b>	17.107 \$ <sub>CAN</sub>	–	2,555	–	–
<b>Adalimumab</b>	45.480 \$ <sub>CAN</sub>	28.373 \$ <sub>CAN</sub>	2,701	0,147	193.305 \$ <sub>CAN</sub> /AVAC
<b>Infliximab</b>	54.084 \$ <sub>CAN</sub>	36.977 \$ <sub>CAN</sub>	2,721	0,166	222.955 \$ <sub>CAN</sub> /AVAC*

AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCUI: ratio coste utilidad incremental.  
 \* RCUI estimada de infliximab vs. adalimumab: 451.165 \$<sub>CAN</sub>/AVAC.

La RCUI de adalimumab vs. tratamiento estándar fue de 193.305 \$<sub>CAN</sub>/AVAC, y la de infliximab vs. tratamiento de referencia de 222.955 \$<sub>CAN</sub>/AVAC. Al comparar infliximab vs. adalimumab la RCUI se situó en 451.165 \$<sub>CAN</sub>/AVAC. Si el decisor no está dispuesto a pagar más de 193.305 \$<sub>CAN</sub>/AVAC, el tratamiento convencional sería la opción más coste-efectiva.

Los resultados de los análisis de sensibilidad univariantes modificando la mayoría de asunciones realizadas en el modelo base quedan recogidos en las Tablas 44 y 45.

El análisis de sensibilidad probabilístico realizado señaló que el tratamiento con adalimumab tenía la probabilidad más alta de ser coste-efectivo, si la disponibilidad a pagar (DAP) era igual o mayor a 208.000 \$<sub>CAN</sub>.

Los autores concluyeron que, aunque infliximab y adalimumab obtienen beneficios clínicos, el alto coste asociado a estos tratamientos hace que la RCUI de estos fármacos con respecto al tratamiento convencional sea muy elevada, y por tanto no puedan ser considerados tratamientos eficientes. Al comparar adalimumab con infliximab, adalimumab obtuvo unos AVAC similares a infliximab, pero a menor coste, con lo que puede ser considerado una

estrategia más coste-efectiva. Blackhouse *et al.*<sup>105</sup> publicaron posteriormente un artículo con los resultados de este informe, no aportando ninguna información adicional.

<b>Tabla 44. RCUI en función del peso corporal, según Assasi <i>et al.</i></b>				
<b>Peso</b>	<b>Tratamiento convencional</b>	<b>ADA vs. tratamiento convencional</b>	<b>INF vs. ADA</b>	<b>INF vs. tratamiento convencional</b>
40kg	Referencia	172.723 \$ <sub>CAN</sub>	221.722 \$ <sub>CAN</sub>	178.353 \$ <sub>CAN</sub>
50kg	Referencia	172.723 \$ <sub>CAN</sub>	221.722 \$ <sub>CAN</sub>	178.353 \$ <sub>CAN</sub>
60kg	Referencia	193.295 \$ <sub>CAN</sub>	451.372 \$ <sub>CAN</sub>	222.955 \$ <sub>CAN</sub>
70kg	Referencia	193.295 \$ <sub>CAN</sub>	451.372 \$ <sub>CAN</sub>	222.955 \$ <sub>CAN</sub>
80kg	Referencia	213.866 \$ <sub>CAN</sub>	681.022 \$ <sub>CAN</sub>	267.556 \$ <sub>CAN</sub>
90kg	Referencia	213.866 \$ <sub>CAN</sub>	681.022 \$ <sub>CAN</sub>	267.556 \$ <sub>CAN</sub>

ADA: adalimumab; INF: infliximab; RCUI: ratio coste utilidad incremental.

<b>Tabla 45. Resultados del análisis de sensibilidad univariante de Assasi <i>et al.</i></b>				
<b>VARIABLES</b>	<b>Tratamiento convencional</b>	<b>ADA vs. tratamiento convencional</b>	<b>INF vs. ADA</b>	<b>INF vs. tratamiento convencional</b>
<b>Tasa de descuento</b>				
0 %	Referencia	190.415 \$ <sub>CAN</sub>	448.825 \$ <sub>CAN</sub>	218.757 \$ <sub>CAN</sub>
3 %	Referencia	192.146 \$ <sub>CAN</sub>	450.282 \$ <sub>CAN</sub>	221.280 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Duración del modelo</b>				
1 año	Referencia	304.472 \$ <sub>CAN</sub>	595.616 \$ <sub>CAN</sub>	364.706 \$ <sub>CAN</sub>
3 años	Referencia	193.295 \$ <sub>CAN</sub>	451.372 \$ <sub>CAN</sub>	222.955 \$ <sub>CAN</sub>
10 años	Referencia	203.979 \$ <sub>CAN</sub>	509.351 \$ <sub>CAN</sub>	235.553 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Asumiendo que no hay cambio a 2ª línea anti-TNF después de fracaso</b>				
	Referencia	176.208 \$ <sub>CAN</sub>	2.347.791 \$ <sub>CAN</sub>	266.863 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Cambios en las tasas de remisión y respuesta (Targan <i>et al.</i><sup>28</sup>, CLASSIC I<sup>31</sup>)</b>				
	Referencia	183.484 \$ <sub>CAN</sub>	Dominado	250.672 \$ <sub>CAN</sub>
<b>Cambio en los datos de eficacia de infliximab (Rutgeerts <i>et al.</i><sup>32</sup>)</b>				
	Referencia	193.295 \$ <sub>CAN</sub>	241.608 \$ <sub>CAN</sub>	204.933 \$ <sub>CAN</sub>

ADA: adalimumab; INF: infliximab.

## Análisis de coste-utilidad

### ▪ Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-utility analysis of biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease<sup>25</sup>

El objetivo de este estudio fue comparar la relación coste-utilidad de cuatro tratamientos biológicos (infliximab, adalimumab, certulizumab pegol y natalizumab) en el ámbito de Estados Unidos, desde la perspectiva del pagador.

Se utilizó un modelo de simulación de Montecarlo con una cohorte hipotética de 10.000 casos, siendo el caso base un paciente de 35 años con enfermedad de Crohn moderada-grave, refractario al tratamiento convencional y que no había sido tratado previamente con ningún tratamiento biológico, y con un peso de 70 kg. El horizonte temporal fue de 54 semanas. Los datos de eficacia se tomaron de la literatura, y las utilidades también. Los costes incluidos en el

modelo fueron los de la medicación, la administración, la hospitalización y los costes quirúrgicos. Estos fueron presentados en dólares de 2010. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, al objeto de identificar los efectos individuales y agregados de las variables incluidas en el modelo. Se presentó la curva de aceptabilidad para determinar en que proporción los tratamientos eran coste-efectivos, teniendo en cuenta diferentes umbrales de disponibilidad a pagar. También se llevó a cabo un diagrama de tornado para determinar el efecto de las variables individuales con un umbral establecido de 100.000 \$ por AVAC.

Los cuatro tratamientos biológicos demostraron una eficacia similar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave que no han respondido a la terapia habitual.

Los AVAC estimados para los cuatro agentes estuvieron entre 0,79 y 0,80; mientras que el coste (IC 95 %) para infliximab fue el menor, situándose en 22.663 \$ (19.105 \$ a 26.433 \$), frente a los 27.515 \$ (23.796 \$ a 31.584 \$) de adalimumab y los 29.062 \$ (24.592 \$ a 33.882 \$) de certolizumab pegol. Cuando se calcularon los ratios incrementales, infliximab fue el único considerado eficiente en la mayoría de los escenarios (95,2 %), bajo el umbral de 100.000 \$/AVAC. El modelo fue consistente en los análisis de sensibilidad realizados.

Los autores no presentaron los ratios de coste-utilidad incrementales (RCUI) entre las opciones. En la Tabla 46 se presenta la estimación de las mismas, a partir de la información disponible sobre coste medio y efectividad media de cada opción.

**Tabla 46. Resultados de coste-utilidad a partir de los datos de coste medio y efectividad de Tang et al.**

	Coste medio	Efectividad media (AVAC)	Coste incremental	Efectividad incremental	RCUI vs. infliximab
<b>Infliximab</b>	22.686 \$	0,796	–	–	–
<b>Adalimumab</b>	27.561 \$	0,799	4.875 \$	0,003	1.625.000
<b>Certolizumab</b>	29.158 \$	0,800	6.472 \$	0,004	1.618.000
<b>Natalizumab</b>	31.270 \$	0,790	8.584 \$	-0,006	Dominado

AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCUI: ratio coste utilidad incremental.

Las mejoras en efectividad media frente a infliximab presentaron valores muy bajos, implicando valores de RCUI muy elevados.

Los autores concluyeron que, en los pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave que no responden al tratamiento convencional, infliximab sería la primera opción de tratamiento biológico, puesto que presentaba la mayor probabilidad de ser una terapia coste-efectiva en comparación con el resto de tratamientos biológicos.

▪ **Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data<sup>24</sup>**

El objetivo de este estudio fue evaluar en términos de coste-utilidad el uso de infliximab y adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada o grave, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de Reino Unido (NHS).

Para ello se llevó a cabo un modelo de Markov, con un horizonte temporal de 60 años de duración, 5 estados de salud [establecidos según el CDAI: respuesta completa al tratamiento: CDAI < 150; respuesta parcial (150 < CDAI < 220), no respuesta (220 < CDAI < 600), cirugía y muerte], y duración de los ciclos de Markov de 8 semanas. La estructura del modelo se basó en un estudio de cohortes del condado de Olmsted (Minnesota, USA), que representaba el estado natural de la enfermedad en pacientes que recibían tratamiento convencional.

El caso base tenía como población diana a pacientes de 35-40 años, de los cuales un 40 % eran hombres diagnosticados de la enfermedad con tres meses como mínimo de antelación, con un CDAI > 220. Los pacientes se dividieron en dos grupos: aquellos tratados con infliximab 5 mg/kg en infusión intravenosa, en semanas 0, 2 y 6 para la inducción de la remisión, y cada 8 semanas para mantener la remisión clínica; y los pacientes tratados con adalimumab 80 mg vía subcutánea en semana 0, y 40 mg en semana 2 para la inducción de la remisión, y 40 mg en semanas alternas para mantener la remisión. El comparador utilizado fue el tratamiento estándar. La duración del tratamiento fue 1 ó 2 años (volviendo a partir de entonces al tratamiento estándar).

Las probabilidades de transición entre estados de salud fueron ajustadas por la tasa de mortalidad. Los datos de eficacia fueron obtenidos de dos ensayos clínicos aleatorizados, ACCENT I<sup>33</sup> (infliximab) y CHARM<sup>34</sup> (adalimumab), y de la literatura. Los datos de utilidades de los estados de salud respuesta total al tratamiento, respuesta parcial y no respuesta fueron calculados a través de un algoritmo (obtenido de la literatura) que convierte el CDAI en EQ-5D (EQ-5D = 0,9168-0,0012 x CDAI). Los costes fueron calculados desde la perspectiva del NHS. Se estimaron los costes directos relacionados con el cuidado en el hospital de 160 pacientes con enfermedad de Crohn (ninguno de ellos recibía tratamiento biológico), en un período de 6 meses, para el año 2000/2001. Se incluyeron costes de servicios de los pacientes hospitalizados, no hospitalizados, investigación, medicación y cirugía. Los costes unitarios de los fármacos fueron obtenidos del Recetario Nacional Británico (*British National Formulary*). Para el cálculo del coste de infliximab se tuvo en cuenta el peso medio de los pacientes en Reino Unido, el coste de administración considerado fue de 168 £ por infusión (atención en el hospital de día), asumiendo no optimización de viales. Se aplicó una tasa de descuento del 3,5 % en costes y AVAC.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante un modelo de Montecarlo con una muestra de 1.000 pacientes. También se realizaron diferentes análisis de sensibilidad modificando variables como la duración del tratamiento, el riesgo relativo de cirugía de los tratamientos biológicos en comparación con el tratamiento estándar, la tasa de descuento y el horizonte temporal del modelo. Se aportó un análisis de umbrales para determinar la duración del tratamiento a la cual dicho fármaco dejaba de ser coste efectivo bajo un umbral establecido de 30.000 £ por AVAC ganado.

Los resultados presentaron un coste medio por infusión de infliximab (incluido el coste de administración) de 1.691 £, y de 1.430 £ para 8 semanas de tratamiento con adalimumab. El coste medio considerado del tratamiento convencional durante toda la vida del paciente fue de 43.490 £. El modelo presentaba un aumento de los AVAC en los pacientes tratados con el tratamiento convencional de 14,209. Con un año en tratamiento para pacientes que respondían inicialmente a infliximab, el coste se estimaba en 50.330 £ y 14,568 AVAC. La RCUI de infliximab frente al tratamiento convencional fue por tanto de 19.050 £ por AVAC. Si el tratamiento se prolongaba durante dos años, el coste estimado ascendía a 7.900 £, y 0,333 AVAC adicionales. Comparado con el tratamiento estándar, la ratio incremental de infliximab era de 21.300 £ por AVAC ganado. Un año de terapia con adalimumab en pacientes que respondían inicialmente al tratamiento tenía un coste de 46.730 £ y 14,682 AVAC adicionales. Comparado con la terapia convencional, esto implicaba un RCUI de 7.190 £ por AVAC. Por último, al tratamiento de dos años de adalimumab se le asociaba un coste de 6.360 £ y 0,474 AVAC adicionales. Comparado con la terapia de referencia, la RCUI se situaba en este caso en 10.310 £. Por tanto, con un umbral de 30.000 £/AVAC, en uno o dos años de tratamiento, ambos tratamientos biológicos se consideraron eficientes. En la Tabla 47 se resumen los resultados del caso base.

<b>Tabla 47. Principales resultados del análisis de coste-utilidad de Bodger et al.</b>			
	<b>Coste medio</b>	<b>AVAC medios</b>	<b>RCUI vs. tratamiento convencional</b>
<b>Tratamiento convencional</b>	43.490 £	14,209	–
<b>Infliximab-1 año</b>	50.330 £	14,568	19.050 £/AVAC
<b>Infliximab-2 años</b>	58.230 £	14,901	21.300 £/AVAC
<b>Adalimumab-1 año</b>	46.730 £	14,682	7.190 £/AVAC
<b>Adalimumab-2 años</b>	53.090 £	15,156	10.310 £/AVAC

AVAC: años de vida ajustados por calidad; RCUI: ratio coste utilidad incremental.

El análisis de sensibilidad realizado, sin embargo, estableció que los resultados del modelo base dependían en gran medida de los supuestos considerados, siendo muy sensibles a la duración del tratamiento y al horizonte temporal considerado en el análisis. Si los pacientes son tratados durante 4 años, infliximab deja de ser coste-efectivo con un umbral de 30.000 £ por AVAC. Adalimumab sin embargo, se consideró coste-efectivo a largo plazo, pero con las limitaciones que la extrapolación suponía. Si se consideraba la duración del tratamiento para toda la vida del paciente, infliximab se convertía en estrategia dominada y adalimumab se situaba con una RCUI de 181.620 £ por AVAC.

Cuando el horizonte temporal del modelo se reducía coincidiendo con la duración del tratamiento en el modelo base (uno o dos años), ninguno de los agentes resultaba coste-efectivo. Los autores concluyeron que los tratamientos biológicos (infliximab y adalimumab) son coste-efectivos solo cuando se considera como horizonte temporal toda la vida del paciente, con períodos de hasta 4 años de terapia continuada.

▪ ***Yu APA, Johnson S, Wang SS-T, Atanasov P, Tang J, Wu E, et al. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease<sup>26</sup>***

Este estudio tenía como objetivo determinar y comparar el coste-utilidad de los fármacos adalimumab e infliximab como terapias de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn, en Estados Unidos.

Para ello, los autores utilizaron los datos de los ensayos clínicos CHARM<sup>34</sup> y ACCENT I<sup>33</sup>, realizando un ajuste para minimizar las diferencias en cuanto al estado basal de los pacientes en cada estudio y la duración para construir un modelo de decisión. El horizonte temporal utilizado fue de 56 semanas. Los costes considerados fueron los de los fármacos (17.176 \$ y 14.663 \$, para adalimumab e infliximab respectivamente), los costes de administración (0 \$ y 1.605 \$), los costes debidos a la no optimización de viales de anti-TNF $\alpha$  (0 \$ para adalimumab y 1.946 \$ para infliximab) y los recursos médicos hospitalarios (5.892 \$ frente a 9.044 \$) y no hospitalarios (11.125 \$ frente a 11.787 \$). Los resultados de coste se presentaron en dólares americanos de 2006. Los valores de utilidad considerados se obtuvieron de datos primarios por métodos de lotería estándar tanto de pacientes con remisión y sin ella, que junto con los tiempos de remisión presentados en los estudios CHARM<sup>34</sup> y ACCENT I<sup>33</sup> sirvieron para obtener los AVAC.

Se llevaron a cabo diferentes análisis de sensibilidad univariantes modificando la mayoría de variables relevantes del modelo, así como un análisis de sensibilidad probabilístico con una muestra de 1.000 pacientes.

Se estimó una ganancia de 0,014 AVAC con adalimumab frente a infliximab [IC 95 %: (0,000 - 0,022)]; siendo 0,865 los AVAC obtenidos con adalimumab y 0,851 los AVAC obtenidos

con infliximab. El coste del tratamiento con adalimumab, así como el coste de los recursos médicos utilizados, fueron menores que los costes propiciados por el tratamiento con infliximab. Incluyendo los costes de administración, infliximab obtuvo un coste de 1.038 \$ más que adalimumab. Infliximab fue asociado también a mayores costes de hospitalización y cuidados médicos sin hospitalización. En general, los pacientes que recibieron 5mg/kg de infliximab supusieron un coste directo de 4.852 \$ más (incluyendo costes de hospitalización y otros recursos médicos) que los pacientes que recibieron adalimumab 40 mg en el periodo de 56 semanas. Con un IC del 95 %, la diferencia de coste se situó entre 491 \$ y 6.758 \$ a favor de adalimumab. En la Tabla 48 se resumen los costes de cada tratamiento, el coste incremental, los AVAC y los AVAC incrementales.

<b>Tabla 48. Coste-utilidad de adalimumab e infliximab, según Yu <i>et al.</i></b>			
	<b>ADA 40 mg</b>	<b>INF 5 mg/kg</b>	<b>Diferencia</b>
<b>Coste anti-TNF<math>\alpha</math></b>	17.176	14.663	2.513
<b>Coste de administración</b>	0	1.605	-1.605
<b>Costes de la no optimización de viales</b>	0	1.954	-1.946
<b>Hospitalización</b>	5.892	9.044	-3.152
<b>Otros costes médicos directos</b>	11.125	11.787	-663
<b>Costes totales (IC 95 %)</b>	34.193	39.045	-4.852 (491 a -6.758)
<b>AVAC (IC 95 %)</b>	0,865	0,851	0,014 (0,000 a 0,022)

ADA; adalimumab; AVAC: años de vida ajustados por calidad; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab.  
Los costes se expresan en \$.

Por lo tanto, debido que adalimumab supuso menores costes y mejores resultados en AVAC, la terapia con dicho fármaco resultó la estrategia dominante.

Los análisis de sensibilidad realizados corroboraron los resultados del modelo. Con un IC del 95 %, el análisis de sensibilidad probabilístico indicó una RCUI que oscilaba entre los 17.500 y los 54.298 \$/AVAC. La curva de aceptabilidad estableció que en el 94,1 % de los casos adalimumab fue la estrategia dominante, bajo un umbral de 30.000 \$/AVAC. Si el umbral considerado se sitúa en 50.000 \$/AVAC, esta cifra aumenta al 97,2 % de los casos; y si se fija en 100.000 \$/AVAC el porcentaje de casos sería del 98,4 %.

El estudio concluyó que adalimumab, en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn, es una estrategia que ahorra costes frente a infliximab, desde la perspectiva del pagador privado en Estados Unidos. Los autores argumentan que estos resultados son trasladables a cualquier sistema de salud debido a los importantes beneficios (menores tasas de hospitalización, mejores utilidades y estados de salud) de adalimumab frente a infliximab. Por lo tanto, adalimumab resultó una estrategia dominante ya que supone un ahorro de costes y una mejora de los resultados en salud.

Se ha de tener en cuenta el conflicto de intereses latente en este trabajo, ya que es un estudio financiado por el laboratorio *Abbott* (laboratorio titular de la autorización de comercialización del fármaco adalimumab).

## Análisis de coste-efectividad

- **Liu Y, Wu E, Bensimon A, Fan C, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis<sup>19</sup>**

Se llevó a cabo un metanálisis en red con un análisis de coste-efectividad, cuyo objetivo era comparar de forma indirecta la eficacia y eficiencia de los fármacos biológicos autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, la psoriasis y la artritis reumatoide.

Para medir la eficiencia de los agentes biológicos considerados en este trabajo (infiximab y adalimumab) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, se estimó el coste por respondedor y por remitente adicional para cada fármaco, calculado como el número necesario a tratar (NNT) multiplicado por el coste estimado del fármaco por paciente. En concordancia con la duración de los ensayos clínicos incluidos en el metanálisis, el coste de adquisición y administración del fármaco fue calculado para un horizonte temporal de 52 semanas. Se asumió que los pacientes que respondían inicialmente eran tratados hasta el final de las 52 semanas, mientras que los pacientes que no respondían inicialmente sólo eran tratados hasta el final de la cuarta semana. Para los tratamientos comunes (infiximab y adalimumab) a las tres patologías de estudio (enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis reumatoide) se calcularon los costes combinados por respuesta/remisión adicional de adalimumab frente a infiximab. El coste por indicación específica de respuesta/remisión estimado fue ponderado por la media combinada de acuerdo con el volumen total de prescripciones hechas para cada tratamiento biológico establecido en el contexto americano para cada indicación. Para el cálculo del coste por respondedor y remitente se utilizaron los costes de adquisición en Estados Unidos, al por mayor, en enero de 2011. Las dosis usadas en el cálculo del coste para cada tratamiento se consideraron también con base a lo establecido en el contexto americano, y los costes de infusión de infiximab se calcularon para un paciente con un peso medio de 70 kg. Los costes de adquisición y administración fueron prorrateados al objeto de obtener el coste total en el periodo de tiempo considerado para cada indicación.

El coste (IC 95 %) a las 52 semanas por respondedor fue estimado en 116.291 \$ (71.637 \$ a 208.348 \$) para adalimumab, y 125.169 \$ (60.532 \$ a 267.101 \$) para infiximab. Comparado con infiximab, adalimumab fue asociado con una reducción de 8.878 \$ por respondedor inicial y 52.983 \$ en coste por remitente adicional. Los resultados del análisis de coste-efectividad se detallan en la Tabla 49.

<b>Tabla 49. Coste-efectividad de adalimumab e infiximab, según Liu <i>et al.</i></b>						
	<b>Coste por respondedor (R-70)</b>			<b>Coste por remitente (CDAI &lt; 150)</b>		
<b>Tratamiento</b>	NNT por respondedor adicional (IC 95 %)	Coste por respondedor adicional (IC 95 %)	Diferencia vs. ADA (IC 95 %)	NNT por remitente adicional (IC 95 %)	Coste por remitente adicional (IC 95 %)	Diferencia vs. ADA (IC 95 %)
<b>ADA 40 mg</b>	6,97 (4,29 a 12,48)	116.291 \$ (71.637 \$ a 208.348 \$)	–	7,30 (3,87 a 13,5)	121.863 \$ (64.670 \$ a 224.447 \$)	–
<b>INF 5 mg/kg</b>	8,27 (4 a 17,65)	125.169 \$ (60.532 \$ a 267.101 \$)	8.878\$ (-101.760 \$ a 154.935 \$)	11,55 (4,53 a 35,17)	174.846 \$ (68.563 \$ a 532.350 \$)	52.983 \$ (-93.956 \$ a 398.005 \$)

ADA: adalimumab; CDAI: *Crohn's disease activity index*; IC: intervalo de confianza; INF: infiximab; NNT: número necesario a tratar; R-70: respuesta 70.

Teniendo en consideración las tres indicaciones, adalimumab obtuvo en 1 año una reducción de 23.984 \$ de coste por respondedor inicial y 41.919 \$ por remitente, en comparación con infiximab.

Se ha de tener en cuenta el conflicto de intereses de este trabajo, derivado de la financiación del mismo por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del fármaco adalimumab (*Abbott*).

Los autores concluyeron que para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave, adalimumab consigue una reducción del coste por respondedor y remitente en el periodo de tiempo considerado en el estudio (un año), comparado con infliximab. Considerando las tres patologías estudiadas, adalimumab consiguió una reducción de costes (combinados) por respondedor y remitente, comparado con el resto de agentes biológicos.

En la Tabla 50 se recogen los principales resultados en términos de costes, efectos y relación coste-efectos de los estudios incluidos en la revisión sobre eficiencia económica.

Tabla 50. Resumen de resultados más relevantes de los estudios incluidos sobre eficiencia.

Estudio (autor, año)	Costes	Efectos	Coste-efecto	Conclusiones
Informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias				
Dretzke <i>et al.</i> , 2011 <sup>17</sup>	<p>FÁRMACOS:</p> <p><i>Inducción:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INF: 1.936,42 £ (4 viales de 100mg a 419,73 £, más coste de administración de 257,50 £). Coste total de la inducción (3 dosis): 5.809,26 £.</li> <li>- ADA: 357,50 £ por dosis de 40mg. Coste total de la inducción (3 dosis): 1072,5 £.</li> </ul> <p><i>Mantenimiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INF: 968,21 £ cada 4 semanas.</li> <li>- ADA: 715 £.</li> </ul> <p>COSTES TOTALES:</p> <p><i>Enfermedad grave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento convencional: 13.415 £</li> <li>- INF inducción: 12.051 £</li> <li>- INF mantenimiento: 19.143 £</li> <li>- Tratamiento convencional: 13.421 £</li> <li>- ADA inducción: 7.053 £</li> <li>- ADA mantenimiento: 14.047 £</li> </ul> <p><i>Enfermedad moderada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento convencional: 6.615 £</li> <li>- INF inducción: 9.573 £</li> <li>- INF mantenimiento: 16.751 £</li> <li>- Tratamiento convencional: 6.615 £</li> <li>- ADA inducción: 4.583 £</li> <li>- ADA mantenimiento: 11.657 £</li> </ul>	<p>AVAC:</p> <p><i>Enfermedad grave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento convencional: 0,8119</li> <li>- INF inducción: 0,8943</li> <li>- INF mantenimiento: 0,8957</li> <li>- Tratamiento convencional: 0,8118</li> <li>- ADA inducción: 0,8942</li> <li>- ADA mantenimiento: 0,8956</li> </ul> <p><i>Enfermedad moderada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento convencional: 0,8926</li> <li>- INF inducción: 0,9240</li> <li>- INF mantenimiento: 0,9245</li> <li>- Tratamiento convencional: 0,8922</li> <li>- ADA inducción: 0,9231</li> <li>- ADA mantenimiento: 0,9236</li> </ul>	<p>Enfermedad grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCUI INF inducción vs. tratamiento estándar: dominante</li> <li>- RCUI INF mantenimiento vs. tratamiento estándar: 68.315 £/AVAC</li> <li>- RCUI ADA inducción vs. tratamiento convencional: dominante</li> <li>- RCUI ADA mantenimiento vs. tratamiento convencional: 7.749 £/AVAC</li> </ul> <p>Enfermedad moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCUI INF inducción vs. tratamiento estándar: 94.321 £/AVAC</li> <li>- RCUI INF mantenimiento vs. tratamiento estándar: 317.991 £/AVAC</li> <li>- RCUI: ADA inducción vs. tratamiento convencional: dominante</li> <li>- RCUI ADA mantenimiento vs. tratamiento convencional: 160.079 £/AVAC</li> </ul>	<p>Ninguno de los tratamientos (INF y ADA) puede considerarse coste-efectivo como terapia de mantenimiento para la EC moderada o grave. Sin embargo, sí fueron coste-efectivos como terapia de inducción en la EC grave.</p>

**Tabla 50. Resumen de resultados más relevantes de los estudios incluidos sobre eficiencia. (continuación)**

Estudio (autor, año)	Costes	Efectos	Coste-efecto	Conclusiones
Informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (continuación)				
<b>Assasi et al., 2009<sup>16</sup></b>	<b>FÁRMACOS:</b> - INF: 952 \$CAN(vial de 100 mg) - ADA: 715 \$CAN (40 mg) Costes totales tratamiento inicial: - INF: 12.410 \$CAN - ADA:7.801 \$CAN Costes de mantenimiento: - INF: 4.111 \$CAN - ADA:3.088 \$CAN Coste del tratamiento convencional: - Remisión: 0.00 \$CAN - Respuesta al tratamiento: 116,30 \$CAN - Refractario al tratamiento:85,95 \$CAN - Cirugía y remisión post-cirugía: 0.00 \$CAN <b>COSTES TOTALES:</b> - INF: 54.084 \$CAN - ADA: 45.480 \$CAN - Tratamiento convencional: 17.107 \$CAN	<b>AVAC:</b> - INF: 2,721 - ADA: 2,707 - Tratamiento convencional: 5,555	- RCUI ADA vs. tratamiento convencional: 193.305 \$CAN/AVAC - RCUI INF vs. tratamiento convencional: 222.955 \$CAN/AVAC - RCUI INF vs. ADA: 451.165 \$ CAN /AVAC	Ninguna de las terapias biológicas estudiadas es coste-efectiva para el tratamiento de la EC.
Análisis de coste-utilidad				
<b>Tang et al. 2012<sup>25</sup></b>	<b>FÁRMACOS:</b> - Precio ADA: 1.820 \$ - Precio INF: 735,96 \$ - Precio CTZ: 1.909,99 \$ - Precio NTZ: 3.554,66 \$ <b>TOTAL TERAPIA:</b> - ADA: 27.561 \$ - INF: 22.686 \$ - CTZ: 29.158 \$ - NTZ: 31.270 \$ Hospitalización (código CIE-9 0.46.3).	<b>AVAC:</b> - ADA: 0.799 - INF: 0.796 - CTZ: 0.800 - NTZ: 0.790	No se aporta una tabla con el cálculo de las RCUI	INF resultó la terapia biológica más eficiente en términos de coste-utilidad, bajo el umbral de disponibilidad a pagar de 100.000 \$/AVAC, en el 95,2 % de los escenarios.

Tabla 50. Resumen de resultados más relevantes de los estudios incluidos sobre eficiencia. (continuación)

Estudio (autor, año)	Costes	Efectos	Coste-efecto	Conclusiones
Análisis de coste-utilidad (continuación)				
<b>Bodger et al., 2009<sup>24</sup></b>	<b>FÁRMACOS:</b> - INF: 1.691 £ (coste del tratamiento, 8 semanas) - ADA: 1.430 £ (coste del tratamiento, 8 semanas) Coste medio de las 8 semanas de tratamiento por estado de salud: - Respuesta total: 96 £ - Respuesta parcial: 274 £ - No respuesta: 428 £ - Cirugía: 9.251 £ <b>COSTES TOTALES:</b> - Tratamiento estándar: 43.490 £ - INF-1 año: 50.330 £ - 2 años: 58.230 £ - ADA-1 año: 46.730 £ - 2 años: 53.090 £	<b>AVAC:</b> - Tratamiento estándar: 14,209 - INF-1 año: 14,568 - INF-2 años: 14,901 - ADA-1 año: 14,682 - ADA-2 años: 15,156	<b>RCUI vs. tratamiento estándar:</b> - INF-1 año: 19.050 £ - INF-2 años: 21.300 £ - ADA-1 año: 7.190 £ - ADA-2 años: 10.310 £	Los tratamientos biológicos (INF y ADA) son coste-efectivos solo cuando se considera como horizonte temporal toda la vida del paciente, con períodos de hasta 4 años de terapia continuada.
<b>Yu et al., 2009<sup>26</sup></b>	<b>FÁRMACOS:</b> - Precio ADA: 660,11 \$ - Precio INF: 580.94 \$ Coste total anti-TNF $\alpha$ : - ADA: 17.176 \$ - INF: 14.663 \$ Administración: - ADA: 0 \$ - INF: 1.605 \$ Desechos: - ADA: 0 \$ - INF: 1.946 \$ Total terapia: - ADA: 17.176 \$ - INF: 18.214 \$	<b>Remisión:</b> - ADA: 47,2 % - INF: 37,1 % Número de hospitalizaciones estimadas: - ADA: 0,185 - INF: 0,283 <b>AVAC:</b> - ADA: 0.865 - INF: 0.851	Debido a una mayor eficacia y menor coste esperado los resultados sugieren que ADA domina a INF. La RCUI oscila entre 17.500 \$/AVAC y 54.298 \$/AVAC. La curva de coste-aceptabilidad aproxima hasta un 94,1 % de los valores como dominantes, con un umbral de 30.000 \$/AVAC.	ADA en el tratamiento de mantenimiento de la EC es una estrategia que ahorra costes frente a INF, desde la perspectiva del pagador privado en Estados Unidos.

Tabla 50. Resumen de resultados más relevantes de los estudios incluidos sobre eficiencia. (continuación)

Estudio (autor, año)	Costes	Efectos	Coste-efecto	Conclusiones
<b>Yu et al., 2009</b> <sup>26</sup> (continuación)	HOSPITALARIOS: - Hospitalizaciones esperadas basadas en eventos adversos en las 56 semanas, estancia por EC de 31.923 \$. NO HOSPITALARIOS: - Coste semana de pacientes sin remisión 257 \$ y con remisión 127 \$ semanales. TOTAL: - ADA: 34.193 \$ - INF: 39.045 \$			
Análisis de coste-efectividad				
<b>Liu et al., 2012</b> <sup>19</sup>	NE	Probabilidad de respuesta 70 en respondedores iniciales: - ADA: 42,9 % - INF: 39 % - PLB: 18,2 % Probabilidad de remisión en respondedores iniciales: - ADA: 37,4 % - INF: 28,7 % - PLB: 13,8 %	Coste por respondedor adicional (IC 95 %): - ADA: 116.291 \$ (71.637 \$ a 208.348 \$) - INF: 125.169 \$ (60.532 \$ a 267.101 \$). Diferencia vs. ADA: 8.878 \$ (-101.760 \$ a 154.935 \$). Coste por remitente adicional (IC 95 %): - ADA: 121.863 \$ (64.670 \$ a 224.447 \$) - INF: 174.846 \$ (68.563 \$ a 532.350 \$). Diferencia vs. ADA: 52.983 \$ (-93.956 \$ a 398.005 \$).	Comparado con INF, ADA fue asociado con una reducción de 8.878 \$ por respuesta inicial, y 52.983 \$ en coste por remitente adicional.
ADA: adalimumab; AVAC: años de vida ajustados por calidad; CTZ: certolizumab; EC: enfermedad de Crohn; IC: intervalo de confianza; INF: infliximab; NE: no especificados; NTZ: natalizumab; PLB: placebo; RCU: ratio coste utilidad incremental.				

## Discusión

### Revisión de eficacia y seguridad

Con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad comparadas de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos, se llevó a cabo una revisión sistemática de fuentes secundarias.

En total se identificaron 8 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para la revisión de eficacia y seguridad: 3 IETS<sup>16-18</sup>, 1 metanálisis en red<sup>19</sup>, 1 revisión *Cochrane* con metanálisis<sup>20</sup>, 2 metanálisis tradicionales<sup>21,22</sup>, y 1 revisión sistemática sobre los efectos del tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo<sup>23</sup>.

En general, la calidad metodológica de los estudios incluidos se consideró elevada<sup>16,17,20,21</sup>, o al menos aceptable<sup>22</sup>; excepto en el caso del metanálisis en red<sup>19</sup>, y de la revisión sistemática sobre eficacia y seguridad a largo plazo<sup>23</sup>, donde se observaron algunas limitaciones que podrían haber sesgado los resultados.

Ninguno de los trabajos incluidos en el presente informe logró identificar estudios que compararan de forma directa la eficacia y seguridad de los anti-TNF $\alpha$  (infliximab vs. adalimumab) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. La mejor evidencia disponible procedió fundamentalmente de 8 ensayos clínicos controlados frente a placebo: 4 de ellos correspondientes a la terapia de inducción (los estudios de Targan *et al.*<sup>28</sup> y Lémann *et al.*<sup>29</sup>, en el caso de infliximab; y los estudios GAIN<sup>30</sup> y CLASSIC I<sup>31</sup>, en el caso de adalimumab), y los 4 restantes relativos a la terapia de mantenimiento (el estudio de Rutgerts *et al.*<sup>32</sup> y el estudio ACCENT I<sup>33</sup>, en el caso de infliximab; y los estudios CHARM<sup>34</sup> y CLASSIC II<sup>35</sup>, en el caso de adalimumab). No obstante, en alguno de los trabajos se incluyeron estudios adicionales, como en el metanálisis realizado por Ford *et al.*<sup>21</sup>, donde se consideraron también el estudio SONIC<sup>44</sup> (ECA de infliximab vs. azatioprina vs. terapia combinada en pacientes *naïve* a inmunosupresores o biológicos), y el estudio llevado a cabo por Hibi *et al.*<sup>45</sup> (ECA de adalimumab vs. placebo en población japonesa). Por otra parte, para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF $\alpha$  a largo plazo, se tuvieron en cuenta los resultados de estudios observacionales<sup>23</sup>.

A pesar de la ausencia de evidencia directa, en la mayoría de los casos no se consideró adecuado realizar comparaciones indirectas de tratamientos, debido a la heterogeneidad existente entre los estudios identificados. Entre las principales causas de heterogeneidad destacaron: por una lado, las diferencias encontradas en la proporción de remisión y respuesta clínica de los grupos placebo, en el caso de los ECA de inducción; y por otro lado, las diferencias existentes en cuanto a la definición de respuesta utilizada y la fase inicial de inducción (duración y número de dosis administradas), así como la variable proporción de entrecruzamientos permitidos desde grupo placebo a tratamiento activo, en el caso de los ECA de mantenimiento.

Tan sólo Lui *et al.*<sup>19</sup> llevaron a cabo una comparación indirecta de la eficacia de infliximab y adalimumab en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn, considerando un único ECA para cada fármaco<sup>33,34</sup>. En dicho análisis, no se encontraron diferencias significativas entre infliximab y adalimumab, en términos de respuesta clínica y

remisión clínica. No obstante, las limitaciones metodológicas del estudio podrían haber afectado a la validez de la comparación realizada.

En cuanto al resto de estudios incluidos, por lo general, existió una elevada concordancia respecto a las conclusiones obtenidas por los autores, considerándose que tanto infliximab, como adalimumab eran tratamientos eficaces y seguros en la terapia de inducción y mantenimiento de la enfermedad de Crohn, y que ambos presentaban un perfil de eficacia y seguridad similar en comparación con placebo.

En general, la evidencia procedió de ECA con una duración  $\leq 1$  año. Los efectos de la terapia anti-TNF $\alpha$  a largo plazo únicamente fueron evaluados por Oussalah *et al.*<sup>23</sup> En este caso, la evidencia procedió fundamentalmente de estudios de calidad limitada. Los autores concluyeron que existía una relación beneficio-riesgo favorable para el mantenimiento de la terapia anti-TNF $\alpha$  a largo plazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, existieron determinados aspectos metodológicos que pudieron sesgar los resultados de la revisión.

## Revisión de eficiencia

Para extraer información acerca de la eficiencia de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos, se llevó a cabo una revisión de la literatura de contenido económico (análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de coste o impacto presupuestario). Bajo estos criterios se localizaron 7 evaluaciones económicas, 3 IETS<sup>16-18</sup>, 3 ACU<sup>24-26</sup> y 1 ACE<sup>19</sup>.

En general, la calidad de estos estudios fue buena, a excepción del análisis de coste-efectividad que presentó algunas limitaciones metodológicas importantes. Los estudios estuvieron limitados por la ausencia de ensayos clínicos que compararan de forma directa la eficacia de los anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Los resultados de los estudios han sido contradictorios entre sí, debido fundamentalmente a los diferentes supuestos inherentes en los modelos.

El informe de Dretzke *et al.*<sup>17</sup>, que sirvió de base para el informe emitido por el NICE<sup>18</sup>, concluyó que ninguno de los tratamientos anti-TNF analizados (infliximab y adalimumab) fueron efectivos como terapias de mantenimiento para la enfermedad de Crohn moderada o grave; aunque sí lo fueron como terapias de inducción. El informe del NICE<sup>18</sup> añadió que, dado que infliximab y adalimumab no podían diferenciarse en términos de eficacia clínica, sólo podrían ser diferenciados por su coste, recomendando el inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$  con el tratamiento menos costoso en cada caso (teniendo en cuenta costes de administración, dosis requerida y coste por dosis), poniendo de manifiesto la incertidumbre relativa al coste real de ambos fármacos. El informe elaborado por la CADTH<sup>16</sup> concluyó que en un periodo de seguimiento de 5 años de duración, ninguno de los tratamientos biológicos (infliximab y adalimumab) fue coste-efectivo en comparación con el tratamiento convencional, teniendo en cuenta los umbrales comúnmente aceptados. Este resultado fue contradictorio al de Bodger *et al.*<sup>24</sup>, que establecieron que los tratamientos biológicos fueron coste-efectivos cuando se consideró un modelo cuyo horizonte temporal fue toda la vida del paciente, y cuyos tratamientos tenían una duración de 1 y 2 años.

En el trabajo de Tang *et al.*<sup>25</sup> infliximab fue el único tratamiento biológico que resultó coste-efectivo en la mayoría de los escenarios contemplados (95,2 %) bajo el umbral de 100.000 \$/AVAC. Aunque en dicho trabajo no se presentaron los resultados de la RCUI de infliximab frente a adalimumab, conociendo el coste medio y efectividad media de cada uno de

los tratamientos se pudo extraer esta información. Dicho resultado mostró que la RCUI estaba muy por encima de los umbrales comunes usados como referencia. Los autores concluyeron que, en los pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave, refractarios al tratamiento convencional, se debería preferir la administración de infliximab como primer tratamiento biológico, puesto que presentó la mayor probabilidad de ser una terapia económicamente eficiente en comparación con el resto de tratamientos biológicos. Este resultado fue contradictorio al de Yu *et al.*<sup>26</sup>, que concluyeron que adalimumab, en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn, era una estrategia que ahorra costes frente a infliximab desde la perspectiva del pagador privado en Estados Unidos, y permitía una ganancia de 0,014 AVAC. Los autores lo argumentan indicando que en su modelo consideraron la fase de inducción y la de mantenimiento por separado; mientras que el trabajo de Yu *et al.*<sup>26</sup> se agrupaba la eficacia de ambas fases. Hay que tener en cuenta los conflictos de intereses latentes en el trabajo de Yu *et al.*<sup>26</sup>, ya que es un estudio financiado por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del fármaco adalimumab (*Abbott*). Por último, en su análisis de coste-efectividad Liu *et al.*<sup>19</sup> concluyeron que, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave, adalimumab conseguía una reducción del coste por respondedor y remitente comparado con infliximab. Este trabajo no está exento de conflicto de intereses ya que también es un estudio financiado por el laboratorio *Abbott*.

A la luz de todos estos resultados, no parece existir evidencia empírica que arroje conclusiones fehacientes acerca de si los tratamientos biológicos adalimumab e infliximab son claramente eficientes, en términos de coste-utilidad, en comparación al tratamiento convencional, ni el dominio de uno de estos tratamientos frente al otro. Sería necesario disponer de más trabajos de evaluación económica, cuyos modelos tengan un horizonte temporal superior a un año, basados en datos de efectividad directamente comparables y exentos de conflictos de intereses.

## Conclusiones

### Conclusiones de eficacia y seguridad

- No se han identificado estudios que comparen de forma directa la eficacia y seguridad de infliximab y adalimumab en el tratamiento de inducción y/o mantenimiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave.
- La evidencia procedente de ensayos clínicos controlados frente a placebo ha demostrado que tanto infliximab, como adalimumab son eficaces y seguros en el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave.
- La validez de las comparaciones indirectas entre los tratamientos se encuentra comprometida por la heterogeneidad existente entre los estudios identificados.
- En ausencia de evidencia directa que permita establecer la superioridad de un fármaco sobre otro, ambos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad similar.

### Conclusiones de eficiencia

- No se ha localizado evidencia empírica que arroje conclusiones fehacientes acerca de si los tratamientos biológicos, adalimumab e infliximab, son claramente eficientes en términos de coste-utilidad en comparación al tratamiento convencional, ni el dominio de uno de estos tratamientos frente al otro.

## Referencias

1. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571–607.
2. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Marshall JK, Irvine EJ, Gaebel K, et al. Patient outcomes after anti TNF-alpha drugs for Crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:163–75.
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
4. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:321–6.
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439–44.
6. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 2013;48:31–72.
7. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:465–84.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Health Technology Inquiry Service. Infiximab for maintenance therapy for treatment of Crohn's disease: a review of the clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa: CADTH; 2010 [citado 17 oct 2013]. Rapid response. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/10180\\_infliximab\\_crohn%27s\\_disease\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/10180_infliximab_crohn%27s_disease_htis-2.pdf)
9. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Remicade (infiximab) [Internet]. Londres: EMA; jul 2013 [citado 17 oct 2013]. 59 p. EMEA/H/C/000240 -WS/0400. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
10. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Humira (adalimumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2009 [citado 17 oct 2013]. 248 p. EMEA/H/C/000481 -IA/0115. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
11. BotPLUS 2.0 [Internet]. [Madrid]: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, [2012] [citado 17 oct 2013]. URL: <http://botplusweb.portalfarma.com>
12. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011 [actualizado mar 2011]. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8, Assessing risk of bias in included studies; [citado 17 oct 2013]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Methodology checklist 1: systematic reviews and meta - analyses. 2011 [citado 17 oct 2013]; [ 3 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

14. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Borrador de lista de comprobación de comparaciones indirectas [Borrador]. 2012. Material preliminar del Programa Madre GENESIS-SEFH. versión 4.0.
15. Cabello López J. Plantilla para ayudarte a entender una evaluación económica. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.31-35.
16. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009 [citado 17 oct 2013]. 203 p. Technology report number 120. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0479\\_Anti\\_TNF\\_a\\_Drugs\\_for\\_Refractory\\_Inflammatory\\_Bowel\\_Disease\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0479_Anti_TNF_a_Drugs_for_Refractory_Inflammatory_Bowel_Disease_tr_e.pdf)
17. Dretzke J, Edliln R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess*. 2011;15:1–250.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease [Internet]. Londres: NICE; 2010 [citado 17 oct 2013]. 43 p. NICE technology appraisal guidance 187. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA187>
19. Liu Y, Wu E, Bensimon A, Fan C, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2012;29:620–34.
20. Behm B, Bickston S. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jan 23 [revisado 2009; citado 17 oct 2013]:CD0068932009. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006893/pdf>
21. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644–59.
22. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J-F. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:644–53.
23. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr Drug Targets*. 2010;11:156–75.
24. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:265–74.
25. Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-utility analysis of biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease. *Pharmacotherapy*. 2012;32:515–26.
26. Yu APA, Johnson S, Wang SS-T, Atanasov P, Tang J, Wu E, et al. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:609–21.

27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
28. Targan S, Hanauer S, van Deventer S, Mayer L, Present D, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alfa for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1029–35.
29. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054–61.
30. Sandborn W, Rutgeerts P. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829–38.
31. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33.
32. Rutgeerts P, Haens GD, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761–9.
33. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
34. Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
35. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232–9.
36. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876–85.
37. Present D, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer S, Mayer L, van Hogezaand R, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–405.
38. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:833–8.
39. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863–73.
40. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239–50.
41. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;120:1330–8.

42. Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2004;53:1485–93.
43. Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, Radford-Smith G, Patel J, Innes A. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, for steroid-dependent Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:617–28.
44. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:95.
45. Hibi T, Watanabe M, Camez A, Khan M. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of japanese patients with moderately to severe active Crohn's disease: results from a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:S414–5.
46. Sandborn W, Feagan B. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228–38.
47. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807–18.
48. Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1337–46.
49. Sandborn W, Schreiber S, Feagan B, Rutgeerts P, Younes Z, Bloomfield R, et al. Induction therapy with certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:S419.
50. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;121:268–74.
51. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:24–32.
52. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1912–25.
53. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:2–11.
54. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology*. 2007;132:1672–83.
55. Feagan BG, Sandborn WJ, Baker JP, Cominelli F, Sutherland LR, Elson CO, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:373–84.

56. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Fedorak RN, Rachmilewitz D, Tarabar D, Gibson P, et al. Onercept for moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:888–93.
57. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121:1088–94.
58. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet*. 1997;349:521–4.
59. Armuzzi A, de Vicentis F, Marzo M, Mocci G, Felice G, Fedeli P, et al. Long-term scheduled therapy with infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136:A663.
60. Casellas F, Rodrigo L, Niño P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1395–400.
61. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1212–7.
62. Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M, Emerenziani S, Annunziata ML, Cicala M. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5238–44.
63. Chaparro M, Panés J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab (IFX) treatment in Crohn's disease (CD) and efficacy of dose "intensification" in patients losing response. *J Crohns Colitis* 2009;3:S93.
64. Costes L, Colombel J, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, et al. Long term follow-up of a cohort of steroid-dependent Crohn's disease patients included in a randomized trial evaluating short term infliximab combined with azathioprine. *Gastroenterology*. 2008;134:A134.
65. De Ridder L, Rings EHHM, Damen GM, Kneepkens CMF, Schweizer JJ, Kokke FTM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:353–8.
66. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660–7.
67. Dibb M, Kemp K, Johnson C, Makin A, Watson A, Campbell S. Infliximab in Crohn's disease: long term durability experience. *Gastroenterology*. 2009;136:A195.
68. Gonzaga JE, Ananthkrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadvornova Y, et al. Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1837–43.
69. González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I, Casis B, Vera I, Bermejo F, et al. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:421–6.

70. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:816–22.
71. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Lomax KG, et al. Steroid-free remission in patients with Crohn's disease who received adalimumab therapy for at least 3 years: long-term results from CHARM. *J Crohns Colitis.* 2009;3:S43–4.
72. Keshavarazian A, Mayer L, Salzberg B, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, et al. Treatment persistency in infliximab-treated Crohn's disease patients: a multicenter retrospective experience. *Gastroenterology.* 2007;132:A145.
73. Loftus E V, Colombel JF, Panaccione R, Rubin DT, Chen N, Chao J, et al. Adalimumab sustains quality-of-life improvements in patients with Crohn's disease: 3-year data from CHARM. *J Crohns Colitis.* 2009;3:S14.
74. Loftus E V, Rubin DT, Chen N, Chao J, Mulani P. Adalimumab sustains remission and quality-of-life improvements in anti-TNF-naive patients with Crohn's disease: 3-year data from CHARM. *J Crohns Colitis.* 2009;3:S26.
75. Milestone A, Bullas D, Hart A, Kamm M, Arebi N. Long-term outcome and adverse events in Crohn's disease patients treated with infliximab at a single tertiary referral center over 9 years. *Gastroenterology.* 2008;134:A348.
76. Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K, Cury D, Cheifetz AS. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:221–7.
77. Moss A, Kim K, Fernandez-Becker N, Cury D, Cheifetz A. Long-term outcomes in infliximab recipients are independent of concomitant immunomodulator use in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;134:A–349.
78. Pacault V, Ben Hriz F, Gornet J, Allez M, Nachury M, Iacob R, et al. Long term follow up of Crohn's disease patients treated with infliximab using an episodic strategy. *Gastroenterology.* 2006;130:A655.
79. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax KG, et al. Adalimumab maintains long-term remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease through 3 years of therapy. *J Crohns Colitis.* 2009;3:S69–70.
80. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1093–9.
81. Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1033–41.
82. Schreiber S, Panes J, Mason D, Lichtenstein G, Sandborn W. Efficacy and tolerability of certolizumab pegol are sustained over 18 months: data from PRECISE 2 and its extension studies (PRECISE 3 and 4). *Gastroenterology.* 2008;134:A490.
83. Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol.* 2009;23:348–52.
84. van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134:1861–8.

85. Wenzl HH, Reinisch W, Jahnel J, Stockenhuber F, Tilg H, Kirchgatterer A, et al. Austrian infliximab experience in Crohn's disease: a nationwide cooperative study with long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:767–73.
86. Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:40–5.
87. Williams J, Weber L, Beaulieu D, Issa M, Knox J, Emmons J, et al. Long-term infliximab maintenance infusion regimens and rates of hospitalization, surgery and disability in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130:A143.
88. Kevans D, Keegan D, Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Infliximab therapy in Crohn's disease: a pragmatic approach? *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006;24:351–9.
89. Choi KD, Song HJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. [Efficacy and safety of treatment with infliximab in Crohn's disease-the experience of single center in Korea]. *Korean J Gastroenterol.* 2005;46:48–55.
90. Poupardin C, Lémann M, Gendre JP, Sabaté JM, Marteau P, Chaussade S, et al. Efficacy of infliximab in Crohn's disease. Results of a retrospective multicenter study with a 15-month follow-up. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:247–52.
91. Vera Mendoza I, Calvo M, de la Revilla J, Abreu L. Long-term infliximab in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2008;2:S34–5.
92. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009;58:492–500.
93. Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J. Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:295–301.
94. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004;126:19–31.
95. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621–30.
96. Colombel J-F, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1308–19.
97. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:861–70.
98. Jaisson-Hot I, Flourié B, Descos L, Colin C. Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004;20:274–9.
99. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology.* 2001;120:1640–56.
100. Marshall JK, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine EJ, Faulkner L, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost utility analysis [Internet]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2002 [citado 17 oct 2013]. 78 p. Technology report 24. URL: <http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/315>

101. Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, et al. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technol Assess.* 2003;7:1–67.
102. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology.* 1999;117:49–57.
103. Dretzke J, Round J, Edlin R, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. Use of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) inhibitors adalimumab and infliximab for Crohn's disease. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, University of Birmingham; 2008.
104. Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1509–20.
105. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, et al. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF-alpha drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:77–85.
106. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:119–30.
107. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:36–41.
108. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2404–13.
109. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921–7.
110. Kabaçam G, Törüner M. What is the importance of anti-TNF agents in the treatment of luminal (inflammatory type) Crohn's disease?. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21:107–12.
111. Kamm MA, Ng SC, de Cruz P, Allen P, Hanauer SB. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2366–91.
112. Lichtenstein GR. Emerging data in the concomitant use of immunomodulators and biologic therapies. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4:481–3.
113. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am.* 2010;94:53–73.
114. Manz M, Vavricka SR, Wanner R, Lakatos PL, Rogler G, Frei P, et al. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86:11–5.
115. Chan J. A review on the management of Crohn's disease. *US Pharm.* 2007;32:HS18–33.
116. D'Inca R, Caccaro R. Randomized controlled trials in maintenance of remission in Crohn's disease. *Rev Recent Clin Trials.* 2012;7:270–83.

117. Evaluating the safety and efficacy of biologic agents in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;3(8 supl. 23):5–12.
118. Grupo de trabajo sobre el uso de fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Recomendaciones para el uso de fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, de moderada a grave, en pacientes adultos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. [En prensa].

## Anexos

- Anexo I: Crohn's Disease Activity Index (CDAI).
- Anexo II: Estrategia de búsqueda bibliográfica.
- Anexo III: Herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos.
- Anexo IV: Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados.
- Anexo V: Calidad metodológica de los estudios incluidos.

## Anexo I: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)<sup>5</sup>

Variable	Descripción	Puntuación	Factor multiplicador
<b>Nº heces líquidas</b>	Durante 7 días.		x2
<b>Dolor abdominal</b>	Durante 7 días.	No = 0; leve = 1; moderado = 2; intenso = 3.	x5
<b>Estado general</b>	Durante 7 días.	Bueno = 0; ligeramente deteriorado = 1; malo = 2; muy malo = 3; terrible = 4.	x7
<b>Complicaciones extraintestinales</b>	N.º de complicaciones de la lista presentes.	Artritis o artralgia, iritis o uveítis, eritema nodoso / pioderma gangrenoso / estomatitis aftosa, fisura anal / fístula / absceso perirrectal, otras fístulas intestinales, fiebre > 37,8 °C en la semana previa.	x20
<b>Fármacos antidiarreicos</b>	Uso en los 7 días anteriores.	No = 0; sí = 1	x30
<b>Masa abdominal</b>		No = 0; dudosa = 1; presente = 2.	x10
<b>Hematocrito</b>	% esperado - % observado.	Hombres: 47 % - % observado; mujeres: 42 % - % observado.	x6
<b>Peso corporal</b>	Porcentaje por debajo del peso estándar.	(Peso estándar - peso observado / peso estándar) x 100	x1
Remisión: CDAI < 150; respuesta: reducción en CDAI > 70 ó > 100 (dependiendo del estudio); enfermedad de Crohn moderada-grave: 220 - 250; enfermedad de Crohn grave: CDAI > 450.			

## Anexo II: Estrategia de búsqueda bibliográfica

### MEDLINE<sup>d</sup>

#### Bases de datos

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to March Week 2 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 26, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 26, 2013>

#### Estrategia de búsqueda

- #1 \*inflammatory bowel diseases/ or \*crohn disease/
- #2 "crohn diseas\*".m\_titl.
- #3 1 or 2
- #4 \*Tumor Necrosis Factor-alpha/ad, ae, ag, ai, ct, de, im, tu
- #5 exp Antibodies, Monoclonal/ad, ae, ct, de, im, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Drug Effects, Immunology, Therapeutic Use] {Incluyendo términos relacionados}
- #6 Anti-Inflammatory Agents/tu [Therapeutic Use]
- #7 Gastrointestinal Agents/tu [Therapeutic Use]
- #8 4 or 5 or 6 or 7
- #9 3 and 8
- #10 meta-analysis/ or review/
- #11 ("review" or "technical report" or "meta analysis").pt.
- #12 (metaanal\* or meta anal\* or (systematic adj1 (review\* or overview\*)) or ((review adj3 literature) not (report and (case\* or patient\*))))).ti.
- #13 ("letter" or "case reports" or "historical article").pt.
- #14 or/10-12
- #15 14 not 13
- #16 animals/ not humans/
- #17 15 not 16
- #18 9 and 17
- #19 (infliximab and adalimumab).mp.
- #20 18 and 19
- #21 limit 9 to (guideline or practice guideline)
- #22 20 or 21
- #23 limit 22 to (yr="2007 -Current" and (english or spanish))

<sup>d</sup> La estrategia de búsqueda bibliográfica fue utilizada además para la identificación de guías de práctica clínica, utilizadas posteriormente para la elaboración de un documento de recomendaciones sobre el uso de fármacos anti-TNF $\alpha$  en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos <sup>18</sup>.

**Resultados**

74 (fecha: 27 de marzo de 2013)

**EMBASE**

**Estrategia de búsqueda**

- #1 'crohn disease'/mj OR 'colon crohn disease'/mj OR 'enteritis'/mj
- #2 crohn:ti AND diseases\*:ti
- #3 #1 OR #2
- #4 'tumor necrosis factor alpha'/mj OR 'monoclonal antibody'/exp
- #5 'antiinflammatory agent'/de OR 'gastrointestinal agent'/de AND ('therapy'/de OR 'drug therapy'/de)
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)/exp OR meta\$anal\*:ab,ti
- #9 (systematic NEAR/2 (review\* OR overview\*)):ab,ti OR (review NEAR/3 literature):ab,ti
- #10 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)/de OR 'review'/de
- #11 report:ti AND (case\*:ti OR patient\*:ti)
- #12 editorial:ti OR letter:ti
- #13 'case report'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/exp
- #14 #8 OR #9 OR #10
- #15 #11 OR #12 OR #13
- #16 #14 NOT #15 AND [2007-2013]/py
- #17 #7 AND #16
- #18 #17 AND [embase]/lim
- #19 #17 AND [medline]/lim
- #20 #18 NOT #19
- #21 'adalimumab'/exp AND 'infliximab'/exp
- #22 adalimumab:ab,ti AND infliximab:ab,ti
- #23 #21 OR #22
- #24 #20 AND #23
- #25 #24 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)

**Resultados**

134 (fecha: 27 de marzo de 2013)

## **COCHRANE LIBRARY**

### **Estrategia de búsqueda**

- #1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees
- #3 Crohn\* diseas\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Agents] explode all trees
- #9 anti-TNF:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #4 and #10
- #12 infliximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 #12 and #13
- #15 #11 and #14

### **Resultados**

13 (fecha: 3 de abril de 2013)

## **CRD**

### **Estrategia de búsqueda**

- #1 (crohn) OR (inflammatory bowel disease) FROM 2007 TO 2013
- #2 (adalimumab) AND (infliximab) FROM 2007 TO 2013
- #3 (anti-TNF) OR (antiTNF) OR (tumor necrosis factor) FROM 2007 TO 2013
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4

### **Resultados**

35 (fecha: 27 de marzo de 2013)

## **WOS**

### **Bases de datos**

SCI-EXPANDED, CPCI-S

Timespan = 2011-01-01 - 2013-04-01

### **Estrategia de búsqueda:**

- # 1 TS=(crohn disease\*) OR TI=(crohn disease\*) or TS=(inflammatory bowel disease\*) OR TI=(inflammatory bowel disease\*)
- # 2 TS=(infliximab) OR TI=(infliximab)
- #3 TS=(adalimumab) OR TI=(adalimumab)
- #4 TS=((anti tnf) or (anti-tnf)) OR TI=((anti tnf) or (anti-tnf))
- #5 TS=(tumo?r NEAR Necrosis NEAR factor NEAR alpha) OR TI=(tumo?r NEAR Necrosis NEAR factor NEAR alpha)
- #6 #5 OR #4
- #7 #6 AND #1
- #8 #3 AND #2
- #9 #8 AND #7
- #10 (#9) AND Language=(English OR Spanish) AND Document Types=(Article OR Review)

### **Resultados**

120 (fecha: 1 de abril de 2013)

## Anexo III: Herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis<sup>13</sup> (adaptación al castellano)

Referencia		
<i>Según normas de Vancouver.</i>		
Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí No No sé
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por dos investigadores?	Sí No No sé
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí No No sé No aplicable
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación y cómo se han establecido estos?	Sí No
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	Sí No
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí No
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí No
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	Sí No No sé
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí No No sé
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí No No sé
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	Sí No
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	Calidad alta (++) Aceptable (+) Inaceptable (0)
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí No

Listado de comprobación GÉNESIS para comparaciones indirectas (borrador no publicado)<sup>14</sup>

PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?				
1. ¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)?		SÍ	NO	NO SÉ
2. ¿El método de CI es apropiado?		SÍ	NO	NO SÉ
3. ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?		SÍ	NO	NO SÉ
PREGUNTAS DE DETALLE: Guía de ayuda para valorar una comparación indirecta				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (Explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Comparador común</b> ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre A y B?	1		Fiabilidad alta	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza de la diferencia estimada son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados porque generalmente se hace poco caso de los intervalos de confianza.
	2		Fiabilidad dudosa	
	> 2		Fiabilidad baja	
<b>Estrategia de búsqueda</b> ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes?	Si, cumple todo.		Fiabilidad alta	Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente, pero se especifica el sesgo y como puede afectar.		Fiabilidad aceptable	
	No se cumple ni se indica el sesgo.		Fiabilidad baja	
<b>Criterios de selección de estudios para la comparación</b> ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Sí, cumple todo.		Fiabilidad alta	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados.
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable.		Fiabilidad aceptable	
	No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante).		Fiabilidad baja	
<b>Variable común</b> ¿Se utiliza la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma forma?	Sí.		Fiabilidad alta	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos puede condicionar totalmente los resultados.
	No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante.		Fiabilidad dudosa	
	No.		Fiabilidad baja	

<b>PREGUNTAS DE DETALLE: Guía de ayuda para valorar una comparación indirecta (continuación)</b>				
<b>ÍTEM</b>	<b>OPCIONES</b>	<b>MARCAR</b> (Explicación)	<b>CALIFICACIÓN</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>Relevancia de la variable</b> ¿La variable elegida para la comparación es clínicamente la más relevante posible? ¿Es la variable principal de los estudios?	Sí, es la más relevante y es la variable principal.		Fiabilidad alta	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna.
	Es la más relevante, pero no la principal de los estudios.		Fiabilidad aceptable	
	No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone.		Fiabilidad dudosa	
	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente.		Fiabilidad baja	
<b>Similitud clínica, similitud de pacientes incluidos</b> Mirar los estudios que se combinan: ¿los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? ¿Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio eran comparables?	Sí, con diferencias muy poco relevantes.		Fiabilidad alta	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos, similares. Esto puede paliarse parcialmente al utilizar una comparación ajustada por el grupo control.
	Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.		Fiabilidad aceptable	
	Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.		Fiabilidad baja	
<b>Comparador común</b> ¿El comparador común está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento?	Sí.		Fiabilidad alta	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales compromete totalmente la validez de la comparación.
	Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado.		Fiabilidad aceptable	
	Existen diferencias relevantes.		Fiabilidad baja	

PREGUNTAS DE DETALLE: Guía de ayuda para valorar una comparación indirecta (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (Explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Resultado del grupo control</b> ¿Es similar en los estudios que se combinan?	Sí. O no existen diferencias, o claramente carecen de relevancia clínica.		Fiabilidad alta	Para poder combinar los estudios, el resultado del grupo control debería ser similar. No obstante, si las poblaciones son comparables, una diferencia en el grupo control puede paliarse por un análisis ajustado por el resultado del control.
	No. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero resultan aceptables.		Fiabilidad aceptable	
	No. Existen diferencias que ponen en evidencia que las poblaciones y/o la intervención y/o la medida de resultados probablemente presentan diferencias importantes.		Fiabilidad baja	
<b>Calidad de los estudios combinados</b> ¿Cuál es la calidad / validez interna de los estudios combinados? ¿Se dan los resultados de los estudios individuales? (La transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad).	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o metanálisis directos de ensayos clínicos homogéneos.		Fiabilidad alta	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna. La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales).
	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos; pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en nº de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.		Fiabilidad dudosa	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.		Fiabilidad baja	

<b>PREGUNTAS DE DETALLE: Guía de ayuda para valorar una comparación indirecta (continuación)</b>				
<b>ÍTEM</b>	<b>OPCIONES</b>	<b>MARCAR</b> (Explicación)	<b>CALIFICACIÓN</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>Tratamiento de las pérdidas</b> En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿Se trataban de la misma manera? ¿El tipo de análisis es el mismo (por protocolo, por intención de tratar)?	Sí, cumple todo; o bien existen diferencias irrelevantes.		Fiabilidad alta	Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis por intención de tratar.
	Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos ítems, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es por intención de tratar en todos los estudios que se combinan.		Fiabilidad dudosa	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.		Fiabilidad baja	
<b>Fiabilidad de los datos de partida</b> ¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación / manipulación previa?	Los datos coinciden con los publicados.		Fiabilidad alta	La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente.		Fiabilidad baja	
<b>Ajuste por grupo control</b> ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, network metanálisis, etc.)?	Sí.		Fiabilidad alta	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
	No.		Fiabilidad baja	
<b>Análisis de datos / estadístico</b> ¿El análisis es adecuado? ¿Son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad, ¿es adecuado?	Sí (si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables).		Fiabilidad alta	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea.
	No.		Fiabilidad baja	

<b>PREGUNTAS DE DETALLE: Guía de ayuda para valorar una comparación indirecta (continuación)</b>				
<b>ÍTEM</b>	<b>OPCIONES</b>	<b>MARCAR</b> (Explicación)	<b>CALIFICACIÓN</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>Similitud de los estudios</b> ¿Se detecta alguna otra característica diferencial de los estudios que se combinan, que haga inaceptable la comparación de los resultados?	No.		Fiabilidad alta	Puede haber otras causas de heteogeneidad específicas, no incluidas en ítems anteriores, que dificulten la comparabilidad de los distintos estudios utilizados.
	Se han detectado otras diferencias entre los estudios, pero no condicionan los datos de forma relevante.		Fiabilidad aceptable	
	Se ha detectado alguna diferencia que condiciona ampliamente los datos y hace incomparables los resultados de los estudios.		Fiabilidad dudosa	
	Sí.		Fiabilidad baja	
<b>¿Existe inconsistencia?</b> Constestar únicamente si hay publicadas comparaciones directas. ¿Se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?	No.		Fiabilidad alta	
	Sí, hay diferencias, o no se analiza.		Fiabilidad baja	
<b>Aplicabilidad y validez externa</b> ¿Las conclusiones se deducen de los resultados? ¿Se pueden generalizar estos resultados a nuestra población?	Sí.		Fiabilidad alta	
	No.		Fiabilidad baja	
<b>Conflicto de intereses</b> ¿Existe declaración de conflicto de intereses?	Está declarado el conflicto de intereses y no se observa manipulación.		Fiabilidad alta	Una comparación indirecta está sometida a un riesgo de sesgos y manipulaciones, se debe valorar si el conflicto de intereses ha influido en la comparación.
	Falta declaración de intereses o se observa manipulación ligada al conflicto de intereses.		Fiabilidad baja	

Listado de comprobación CASPe para evaluaciones económicas<sup>15</sup>

Estudio (autor, año):				
<b>A. Validez: Preguntas de eliminación</b>	¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	Sí	No sé	No
	¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	Sí	No sé	No
<b>Evaluación de costes y consecuencias</b>	¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	Sí	No sé	No
	¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	Sí	No sé	No
	¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	Sí	No sé	No
	¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿Y a los efectos?	Sí	No sé	No
<b>B. Resultados</b>	¿Cuáles son los resultados de la evaluación?			
	¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	Sí	No sé	No
<b>C. ¿Ayudan los resultados?</b>	¿Sería igualmente efectivo en su medio?	Sí	No sé	No
	¿Serían los costes trasladables a su medio?	Sí	No sé	No
	¿Vale la pena trasladarlos a su medio?	Sí	No sé	No

## Anexo IV: Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados

### Motivos de exclusión de las referencias eliminadas por título y resumen

Motivo de exclusión	n
<b>Población</b> diferente a la analizada	54
<b>Intervención</b> diferente a la de estudio	32
<b>Comparador</b> diferente a los considerados	13
Variables de <b>resultados</b> diferentes a las de interés	14
<b>Diseño</b> distinto a los considerados	193
<b>Otros</b> motivos*	6
<b>TOTAL</b>	312

\* Resúmenes de congresos (n = 5), idioma de publicación diferente a inglés/español (n = 1).

### Motivos de exclusión de las referencias analizadas a texto completo

Motivo de exclusión	n	Estudio (autor, año)	Comentarios
<b>Población</b> diferente a la analizada	2	Askling, 2011 <sup>106</sup>	Metanálisis que evalúa el riesgo de cáncer asociado al uso de los anti-TNF $\alpha$ . La población de estudio está constituida por pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$ , en cualquier indicación (artritis reumatoide en la mayoría de los casos).
		Kotlyar, 2011 <sup>107</sup>	Revisión sistemática sobre factores que contribuyen a la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn + colitis ulcerosa).
Variables de <b>resultados</b> diferentes a las de interés	1	Kopylov, 2012 <sup>108</sup>	Revisión sistemática y metanálisis que tiene como objetivo evaluar el impacto del tratamiento preoperatorio con anti-TNF $\alpha$ en la aparición de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía abdominal.
<b>Diseño</b> distinto a los considerados	6	Fiorino, 2009 <sup>109</sup> ; Kabaçam, 2010 <sup>110</sup> ; Kamm, 2011 <sup>111</sup> ; Lichtenstein, 2008 <sup>112</sup> ; Mahadevan, 2010 <sup>113</sup> ; Manz, 2012 <sup>114</sup> .	Revisión narrativa.
<b>Otros</b> motivos	5	Asassi, 2010 <sup>2</sup>	Artículo que resume parte del informe de publicado por la CADTH <sup>16</sup> (documento incluido).
		Blackhouse, 2012 <sup>105</sup>	Artículo que resume parte del informe de publicado por la CADTH <sup>16</sup> (documento incluido).
		Chan, 2007 <sup>115</sup> ; D'Inca, 2012 <sup>116</sup> ; n.d., 2007 <sup>117</sup> .	Imposibilidad de recuperación a texto completo.
<b>TOTAL</b>	14		

## Anexo V: Calidad metodológica de los estudios incluidos

### Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

Assasi *et al.*<sup>16</sup>

#### Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis

Referencia		
Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF-alpha drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]: Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.		
Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	Sí
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	Sí
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	Sí
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí <sup>*</sup>
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	Sí <sup>†</sup>
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	No sé
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No sé <sup>‡</sup>
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	++
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<p><b>COMENTARIOS:</b></p> <p><sup>*</sup> En el apartado de metodología, los autores especificaron las herramientas utilizadas para la evaluación de la calidad de los estudios (ECA: escala de Jadad; observacionales: escala de Newcastle-Ottawa). Finalmente, la calidad de los diferentes ECA se detalló en el informe, aunque no la de los estudios observacionales.</p> <p><sup>†</sup> En el caso de los ECA (no en el de los estudios observacionales). En el análisis de la eficacia de los anti-TNF<math>\alpha</math> únicamente se consideran ECA.</p> <p><sup>‡</sup> Se declaró el conflicto de intereses de los autores del informe, aunque no se presentó una descripción de los conflictos de intereses presentes en los estudios incluidos. Uno de los autores del informe declaró haber recibido honorarios como conferenciante, haber colaborado como asesor, y haber participado en ensayos clínicos promovidos por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de los fármacos evaluados (tanto adalimumab, como infliximab).</p>	

Dretzke *et al.*<sup>17</sup>**Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis**

Referencia		
Dretzke J, Edliln R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. <i>Health Technol Assess.</i> 2011;15:1–250.		
Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	Sí
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	Sí*
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	No <sup>†</sup>
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí <sup>‡</sup>
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	Sí
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	No sé
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No sé <sup>§</sup>
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	++
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<b>COMENTARIOS</b> * No se establecieron límites por idioma de publicación. † El listado de estudios excluidos únicamente se proporcionó para la revisión de coste-efectividad. ‡ Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios mediante el sistema adoptado por la <i>Colaboración Cochrane</i> . § Se declaró el conflicto de intereses de los autores del informe, aunque no se presentó una descripción de los conflictos de intereses presentes en los estudios incluidos.	

## Metanálisis en red

Liu *et al.*<sup>19</sup>

### Listado de comprobación GÉNESIS para comparaciones indirectas de tratamientos

Referencia				
Liu Y, Wu E, Bensimon A, Fan C, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. <i>Adv Ther.</i> 2012;29:620–34.				
Preguntas de eliminación: ¿Son válidos los resultados de la comparación indirecta?				
<b>G</b>		<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>NO SÉ</b>
<b>2. ¿El método de CI es apropiado?</b>		<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>NO SÉ</b>
<b>3. ¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes?</b>		<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>NO SÉ</b>
Preguntas de detalle				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Comparador común</b> Construir el gráfico del estudio. ¿Cuántos comparadores intermedios existen entre A y B?	1	<b>X</b>	<b>Fiabilidad alta</b>	Con más de 2 comparadores entre A y B, los intervalos de confianza de la diferencia estimada son muy amplios y existe mucho riesgo al interpretar los resultados porque generalmente se hace poco caso de los intervalos de confianza.
	2		Fiabilidad dudosa	
	> 2		Fiabilidad baja	
<b>Estrategia de búsqueda</b> ¿Se utilizaron métodos sistemáticos para localizar todos los estudios relevantes?	Si, cumple todo.		Fiabilidad alta	Debe especificarse la estrategia para que pueda reproducirse y comprobar que cumple los criterios especificados.
	No se cumple totalmente, pero se especifica el sesgo y como puede afectar.		Fiabilidad aceptable	
	No se cumple ni se indica el sesgo.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad baja</b>	

Preguntas de detalle (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Criterios de selección de estudios para la comparación</b> ¿Están definidos previamente? ¿Son razonables? ¿Se han aplicado de forma sistemática?	Sí, cumple todo.		Fiabilidad alta	Una selección sesgada de estudios puede condicionar totalmente los resultados.
	Alguno de estos puntos es mejorable, aunque aceptable.		Fiabilidad aceptable	
	No se cumple alguno de los puntos o se hace de forma inaceptable (sesgo importante).	<b>X</b> Muy restrictivos. Sólo cumplen 2 ECA. Quedan fuera otros 2 ECA realizados en terapia de mantenimiento.	<b>Fiabilidad baja</b>	
<b>Variable común</b> ¿Se utiliza la misma variable definida de la misma forma (incluyendo mismo horizonte temporal) y presentada de la misma forma?	Sí.		Fiabilidad alta	Comparar distintas variables o medidas en tiempos distintos puede condicionar totalmente los resultados.
	No, pero la diferencia entre ambas variables es muy poco relevante.	<b>X</b> El horizonte temporal es ligeramente diferente (un par de semanas).	<b>Fiabilidad dudosa</b>	
	No.		Fiabilidad baja	
<b>Relevancia de la variable</b> ¿La variable elegida para la comparación es clínicamente la más relevante posible? ¿Es la variable principal de los estudios?	Sí, es la más relevante y es la variable principal.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad alta</b>	La elección de una variable poco relevante clínicamente cuando había otras opciones posibles constituye un sesgo inaceptable. En cambio, si la elección de una variable relevante, coincide con que sea la principal de los estudios, aporta una mayor validez interna.
	Es la más relevante, pero no la principal de los estudios.		Fiabilidad aceptable	
	No es la más relevante posible, pero es razonable y es la mejor de la que se dispone.		Fiabilidad dudosa	
	Debería haberse elegido otra variable más relevante clínicamente, o bien no se disponía de ninguna variable medida con relevancia clínica suficiente.		Fiabilidad baja	

Preguntas de detalle (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Similitud clínica, similitud de pacientes incluidos</b> Mirar los estudios que se combinan: ¿Los criterios de inclusión y exclusión son similares y razonables? ¿Los grupos aleatorizados dentro de cada estudio eran comparables?	Sí, con diferencias muy poco relevantes.		Fiabilidad alta	Es fundamental combinar poblaciones que sean, al menos, similares. Esto puede paliarse parcialmente al utilizar una comparación ajustada por el grupo control.
	Existen diferencias, pero la mayor parte de los pacientes son similares en los diversos estudios. Se compara un subgrupo y los pacientes de los subgrupos que se comparan son similares.	<b>X</b> Los criterios de inclusión de los estudios son similares, aunque los criterios de exclusión son más restrictivos en el caso del estudio ACCENT I <sup>33</sup> . Por ejemplo, en dicho estudio únicamente se incluyeron pacientes anti-TNF $\alpha$ <i>naïve</i> ; mientras que en el caso del estudio CHARM <sup>34</sup> , la mitad de los pacientes incluidos habían sido tratados previamente con infliximab.	<b>Fiabilidad aceptable</b>	
	Existen muchas diferencias de población o en los subgrupos comparados entre los estudios.		Fiabilidad baja	
<b>Comparador común</b> ¿El comparador común está usado en la misma posología y con la misma duración del tratamiento?	Sí.		Fiabilidad alta	La combinación de estudios con comparadores comunes que no son realmente iguales compromete totalmente la validez de la comparación.
	Existen diferencias con muy poca influencia potencial en el resultado.	<b>X</b> Placebo (intervalo posológico adaptado a la pauta de administración de infliximab/adalimumab).	<b>Fiabilidad aceptable</b>	
	Existen diferencias relevantes.		Fiabilidad baja	

Preguntas de detalle (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Resultado del grupo control</b> ¿Es similar en los estudios que se combinan?	Sí. O no existen diferencias, o claramente carecen de relevancia clínica.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad alta</b>	Para poder combinar los estudios, el resultado del grupo control debería ser similar. No obstante, si las poblaciones son comparables, una diferencia en el grupo control puede paliarse por un análisis ajustado por el resultado del control.
	No. Existen diferencias que podrían ser clínicamente relevantes, pero resultan aceptables.		Fiabilidad aceptable	
	No. Existen diferencias que ponen en evidencia que las poblaciones y/o la intervención y/o la medida de resultados probablemente presentan diferencias importantes.		Fiabilidad baja	
<b>Calidad de los estudios combinados</b> ¿Cuál es la calidad / validez interna de los estudios combinados? ¿Se dan los resultados de los estudios individuales (la transparencia es imprescindible para valorar la aplicabilidad)?	Los estudios que se combinan tienen baja probabilidad de sesgos, y son ensayos clínicos bien diseñados, o metanálisis directos de ensayos clínicos homogéneos.	<b>X</b> El diseño de los ECA arroja cierta incertidumbre en cuanto a la eficacia de los fármacos evaluados (elevada proporción de entrecruzamientos, división de pacientes en subgrupos de pacientes respondedores y no respondedores, etc.).	<b>Fiabilidad alta</b>	Los estudios observacionales tienen <i>per se</i> , una elevada probabilidad de sesgos. Combinarlos, además, con un comparador común, los multiplica y condiciona una baja validez interna. La transparencia en los estudios de partida es imprescindible para valoración de la comparación indirecta (se deberían dar no solo los valores relativos sino también los datos reales).
	Los estudios que se combinan incluyen algún estudio de cohortes con baja probabilidad de sesgos; pero existe al menos un ensayo clínico bien diseñado de cada fármaco que se compara, y el peso de los estudios de cohortes (en nº de pacientes) no supera al de los ensayos clínicos para cada fármaco.		Fiabilidad dudosa	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.		Fiabilidad baja	

<b>Preguntas de detalle (continuación)</b>				
<b>ÍTEM</b>	<b>OPCIONES</b>	<b>MARCAR (explicación)</b>	<b>CALIFICACIÓN</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>Tratamiento de las pérdidas</b> En los estudios que se han combinado, ¿las pérdidas son similares y aceptables? ¿Se trataban de la misma manera? ¿El tipo de análisis es el mismo (por protocolo, por intención de tratar)?	Sí, cumple todo; o bien existen diferencias irrelevantes.		Fiabilidad alta	Un tratamiento distinto de los pacientes que abandonan el estudio, si éstos son numerosos, puede condicionar en gran medida los resultados. Puede paliarse parcialmente mediante el análisis por intención de tratar.
	Falta información, o bien existen diferencias relevantes en alguno de estos ítems, pero no anulan completamente la validez de la comparación. Sin embargo, el análisis es por intención de tratar en todos los estudios que se combinan.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad dudosa</b>	
	No se puede incluir en ninguno de los dos perfiles anteriores.		Fiabilidad baja	
<b>Fiabilidad de los datos de partida</b> ¿Se han sometido a algún tipo de extrapolación / manipulación previa?	Los datos coinciden con los publicados.		Fiabilidad alta	La manipulación o extrapolación de datos supone ya una merma de validez que además se multiplica por la comparación indirecta.
	No coinciden, se han manipulado o extrapolado previamente.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad baja</b>	
<b>Ajuste por grupo control</b> ¿Se trata de una comparación ajustada por el grupo control (método de Bucher, network metanálisis, etc.)?	Sí.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad alta</b>	Es imprescindible tener en cuenta los resultados en los grupos control para poder comparar los tratamientos.
	No.		Fiabilidad baja	
<b>Análisis de datos / estadístico</b> ¿El análisis es adecuado? ¿Son razonables las asunciones realizadas? Si es necesario el análisis de sensibilidad, ¿es adecuado?	Sí (si se usan métodos bayesianos, están claramente descritos y las asunciones son razonables).	<b>X</b>	<b>Fiabilidad alta</b>	Las simulaciones a menudo se basan en asunciones subjetivas, y su validez interna es menor. La superposición de intervalos de confianza es una práctica errónea.
	No.		Fiabilidad baja	

Preguntas de detalle (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Similitud de los estudios</b> ¿Se detecta alguna otra característica diferencial de los estudios que se combinan, que haga inaceptable la comparación de los resultados?	No.		Fiabilidad alta	Puede haber otras causas de heteogeneidad específicas, no incluidas en ítems anteriores, que dificulten la comparabilidad de los distintos estudios utilizados.
	Se han detectado otras diferencias entre los estudios, pero no condicionan los datos de forma relevante.		Fiabilidad aceptable	
	Se ha detectado alguna diferencia que condiciona ampliamente los datos y hace incomparables los resultados de los estudios.	<b>X</b> En los estudios CHARM <sup>34</sup> y ACCENT I, los resultados publicados de eficacia se centran en el grupo de pacientes respondedores iniciales. No obstante, la definición de respuesta difiere ligeramente entre los estudios, al igual que la terapia de inducción utilizada en la fase inicial (diferente duración y n.º de dosis). Adicionalmente, cabe destacar la variable proporción de entrecruzamientos permitidos desde grupo placebo a tratamiento activo. Debido a la heterogeneidad de los estudios, otros autores no han considerado adecuada la realización de CI entre los tratamientos.	<b>Fiabilidad dudosa</b>	
	Sí.		Fiabilidad baja	
<b>¿Existe inconsistencia?</b> Si hay comparaciones directas, ¿se observan diferencias en las estimaciones de los efectos de los tratamientos entre las comparaciones directas e indirectas?	No.	NA	Fiabilidad alta	
	Sí.	NA	Fiabilidad baja	

Preguntas de detalle (continuación)				
ÍTEM	OPCIONES	MARCAR (explicación)	CALIFICACIÓN	CRITERIO
<b>Aplicabilidad y validez externa</b> ¿Las conclusiones se deducen de los resultados? ¿Se pueden generalizar estos resultados a nuestra población?	Sí.	<b>X</b> Conclusiones centradas en la eficiencia de los tratamientos. Los resultados correspondientes a enfermedad de Crohn son aplicables.	<b>Fiabilidad alta</b>	
	No.		Fiabilidad baja	
<b>Conflicto de intereses</b> ¿Existe declaración de conflicto de intereses?	Está declarado el conflicto de intereses y no se observa manipulación.		Fiabilidad alta	Una comparación indirecta está sometida a un riesgo de sesgos y manipulaciones, se debe valorar si el conflicto de intereses ha influido en la comparación.
	Falta declaración de intereses o se observa manipulación ligada al conflicto de intereses.	<b>X</b>	<b>Fiabilidad baja</b>	
CI: comparación indirecta; ECA: ensayo controlado aleatorizado; NA: no aplicable.				

## Revisiones sistemáticas y metanálisis tradicionales

Behm *et al.*<sup>20</sup>

### Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis

Referencia		
Behm B, Bickston S. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008 Jan 23 [revisado 2009; citado 17 oct 2013]:CD0068932009. URL: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006893/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006893/pdf</a>		
Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	Sí
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	No*
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	Sí
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí <sup>†</sup>
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	Sí
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	No sé
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No sé <sup>‡</sup>
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	++
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<b>COMENTARIOS:</b> * No se especificaron criterios de exclusión. † El análisis de la calidad metodológica de los estudios se llevó a cabo mediante el sistema de evaluación del riesgo de sesgo adoptado por la <i>Colaboración Cochrane</i> , y mediante la escala de Jadad. ‡ Se declaró el conflicto de intereses de los autores del informe (existente en uno de ellos), aunque no se presentó una descripción de los conflictos de intereses presentes en los estudios incluidos.	

Ford et al.<sup>21</sup>

**Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis**

<b>Referencia:</b>		
Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106:644-59.		
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	Sí
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	Sí*
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	No†
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí‡
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	Sí
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí§
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	No sé#
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No sé¶
<b>Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	++
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<p><b>COMENTARIOS:</b></p> <p>* No se establecieron límites por idioma de publicación. No se hizo referencia a criterios de exclusión relacionados con el estado de publicación.</p> <p>† No se especificaron los estudios excluidos.</p> <p>‡ El análisis de la calidad metodológica de los estudios se llevó a cabo mediante el sistema de evaluación del riesgo de sesgo adoptado por la <i>Colaboración Cochrane</i>.</p> <p>§ No obstante, hay que destacar la existencia de heterogeneidad entre los estudios considerados.</p> <p># Se describió su evaluación en el apartado de metodología. Sin embargo, posteriormente no se hizo ninguna referencia a los resultados de dicho análisis.</p> <p>¶ Se declaró el conflicto de intereses de los autores del informe (existente en algunos de ellos), aunque no se presentó una descripción de los conflictos de intereses presentes en los estudios incluidos.</p>	

Peyrin-Biroulet *et al.*<sup>22</sup>

**Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis**

<b>Referencia:</b>		
Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:644-53.		
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	Sí
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	Sí <sup>*</sup>
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	Sí <sup>†</sup>
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	No <sup>‡</sup>
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí <sup>§</sup>
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	Sí <sup>#</sup>
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	No sé
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	Sí
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí <sup>¶</sup>
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No
<b>Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	+
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<p><b>COMENTARIOS:</b></p> <p><sup>*</sup> Esto se hace explícito para el proceso de extracción de los datos, aunque no se dice nada del proceso de selección de estudios.</p> <p><sup>†</sup> No se establecieron límites por idioma de publicación.</p> <p><sup>‡</sup> No se especificaron los estudios excluidos.</p> <p><sup>§</sup> Parcialmente.</p> <p><sup>#</sup> En general, todos los estudios incluidos se consideraron de calidad alta (puntuación <math>\geq 3</math> en la escala de Jadad). No se detalló la calidad metodológica de cada estudio.</p> <p><sup>¶</sup> Aunque únicamente se describe la evaluación del riesgo de sesgo de publicación correspondiente a los ECA de inducción a corto plazo, para la variable remisión en la semana 4.</p>	

Oussalah *et al.*<sup>23</sup>**Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis**

<b>Referencia:</b>		
Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. <i>Curr Drug Targets</i> . 2010;11:156-75.		
<b>Sección 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	No sé*
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	No sé
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	Sí <sup>†</sup>
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	No <sup>‡</sup>
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	Sí <sup>§</sup>
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	No sé
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	No sé
1.9	¿Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales?	NA
1.10	¿Se evalúa la probabilidad de sesgo de publicación?	No sé
1.11	¿Se declaran los conflictos de intereses?	No sé <sup>#</sup>
<b>Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	0
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	Sí
2.3	<b>COMENTARIOS:</b> NA: no aplicable. * No se especificó el comparador, ni los resultados a considerar. † Se incluyeron estudios publicados en inglés y otros idiomas, publicados en forma de resumen o a texto completo. ‡ No se especificaron los estudios excluidos. § Parcialmente. # Se declaró el conflicto de intereses de los autores del informe (existente en uno de ellos), aunque no se presentó una descripción de los conflictos de intereses presentes en los estudios incluidos.	

## Evaluaciones económicas

### Listado de comprobación CASPe para evaluaciones económicas

Estudio (autor, año)		Assasi <i>et al.</i> , 2009 <sup>16</sup>	Dretzke <i>et al.</i> , 2011 <sup>17</sup>	Bodger <i>et al.</i> , 2009 <sup>24</sup>	Yu <i>et al.</i> , 2009 <sup>26</sup>	Tang <i>et al.</i> , 2012 <sup>25</sup>	Liu <i>et al.</i> , 2012 <sup>19</sup>
<b>A. Validez: Preguntas de eliminación</b>	¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
	¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Evaluación de costes y consecuencias</b>	¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
	¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿Y a los efectos?	Sí	n.p.	Sí	n.p.	n.p.	n.p.
<b>B. Resultados</b>	¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Dólar canadiense/AVAC	Libras/AVAC	Libras/AVAC	Remisión, hospitalización, AVAC, dólar	Dólar/AVAC	Dólar/respondedor adicional, dólar/remitente adicional
	¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
<b>C. ¿Ayudan los resultados?</b>	¿Sería igualmente efectivo en su medio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	¿Serían los costes trasladables a su medio?	No	No	No	No	No	No
	¿Vale la pena trasladarlos a su medio?	No	No	No	No	No	No

AVAC: años de vida ajustados por calidad; n.p.: no procede.



AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.  
41020 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

[www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)

