

# ADALIMUMAB

## Enfermedad de Crohn

Informe para el Comité de Actualización de la  
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
28/11/2007

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Adalimumab

**Indicación clínica solicitada:** Enfermedad de Crohn

**Autores / Revisores:** Miriam Nieto Guindo, Maria Victoria Gil Navarro. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguna.

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Adalimumab

**Nombre comercial:** Humira®

**Laboratorio:** Abbot

**Vía de administración:** Subcutánea

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizada

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
HUMIRA® 40MG	2 PLUMAS	658151	1049,3 euros

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, con actividad inmunosupresora selectiva, que actúa neutralizando la función biológica del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). El Adalimumab se une al TNF, impidiendo que éste interactúe con ninguno de sus dos tipos de receptores (p55 y p75), cualesquiera que sea su forma: ligados a la membrana celular (elemento de anclaje del TNF) y en forma soluble (regulador de la actividad biológica del TNF, según las necesidades fisiológicas).

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**AEMyPS Y EMEA:** Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

Se debe iniciar el tratamiento en combinación con corticoesteroides, aunque puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticoesteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado.

**FDA:** Esta indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o severa, y que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Reducir signos y síntomas e inducir remisión clínica en aquellos pacientes que no responden o son intolerantes a Infliximab.

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

El régimen de dosificación inicial recomendado es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea.

Si un paciente interrumpe el tratamiento con Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede readministrar, aunque hay poca experiencia en la re-administración, transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa.

Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica.

#### **4.4 Farmacocinética.**

Tras la administración subcutánea de una dosis de 40 mg, la absorción y distribución de Adalimumab es lenta alcanzando el pico de concentración sérica 5 días de la administración. La biodisponibilidad es del 64% y el 31-96% de los niveles plasmáticos se distribuyen en el líquido sinovial. Presenta un CI que oscila entre 11- 15 ml/h, un Vd 5-6 L y una semivida de eliminación de unas dos semanas. La eliminación no es dosis dependiente.

Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de Adalimumab era mínimo.

#### **4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

Características comparadas con otros medicamentos similares		
	<b>Adalimumab</b>	<b>Infliximab</b>
<b>Presentación</b>	Humira®/ jeringas precargadas con 40 mg de Adalimumab en 0.8 ml	Remicade® Vial de 100 mg polvo liofilizado
<b>Posología</b>	80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea.	5 mg/ kg a las 0,2,6 semanas Dosis de mantenimiento 5 mg/kg cada 8 semanas.
<b>Características diferenciales</b>	Administración Subcutánea Mayor frecuencia de administración.	Administración IV Frecuencia de administración menor Autorización en pacientes pediátricos

### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

#### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Existen 4 ensayos clínicos aleatorizados, randomizados y doble-ciego en los que se compara la eficacia de Adalimumab frente a placebo en pacientes con enfermedad de Crohn activa moderada a severa.

Existen 2 ensayos clínicos (EC) en los que se evalúa inducción de respuesta a Adalimumab (CDAI < 150 en la semana 4<sup>a</sup>) tras 2 dosis de Adalimumab: ensayo CLASSIC I en pacientes naive a fármacos antiTNF, y ensayo GAIN en pacientes que habían dejado de responder o eran intolerantes a Infliximab.

En los otros 2 EC se evalúa la capacidad de Adalimumab para mantener la remisión clínica en los pacientes que alcanzan respuesta. En el ensayo CLASSIC II se evalúa la remisión a las 56 semanas en los pacientes que respondieron en el CLASSIC I y en el estudio CHARM se evalúa el mantenimiento de remisión clínica en la semana 24 y 56 de pacientes con enfermedad de Crohn activa moderada o severa que hubieran estado en tratamiento previo o no con Infliximab.

**5.2. Resultados de los ensayos clínicos**

**Tabla 1.  
Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. Hanauer et al. Gastroenterology 2006;130:323-33**

Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Se incluyeron 299 pacientes adultos con enfermedad activa de Crohn moderada a severa (CDAI 220-450), diagnosticada al menos hace 4 meses y que **no habían recibido tratamiento previo con ningún anti TNF**. Se aleatorizaron en 4 brazos según la dosis de Adalimumab que recibían la semana 0 y 2. Se permitía la administración concomitante de aminosalicilatos, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, metotrexate y antibióticos a dosis estables.

Pérdidas: 13 pacientes. Análisis por intención de tratar.

Limitación:

No aplicable a la práctica habitual. El 29% tratado solo con 5-asa, cuando tratamiento de base son corticoides.

**Resultados**

**Variable principal: Remisión clínica (CDAI < 150) en la semanas 4.**

	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
Adalimumab 40 mg/20 mg N=74	6% (-5,46 - 17,46)	NS	
Adalimumab 80 mg/40 mg N=75	12%(-0,18 - 37,09)	NS	
Adalimumab 160 mg/80 mg N=76	24%(2,70,9,16)	<0,001	4 (3-9)

**Variables secundarias**

Con dosis de 80/40 mg no se alcanza diferencias estadísticamente significativas en Descenso  $\geq 70$  puntos en semana 4 respecto al valor CDAI basal y si en el descenso de  $\geq 100$  y en la puntuación IBDQ. Con la dosis superior sí se observan diferencias significativas vs. placebo; aunque los resultados son similares con ambas dosis.

**Tabla 2.**  
**Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab.**  
**Sandborn et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-838. (Ensayo GAIN).**

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Se incluyeron 325 pacientes adultos con enfermedad activa de Crohn moderada a severa (CDAI 220–450), **que mantenían síntomas a pesar de tratamiento con Infliximab o eran intolerantes a éste.**

Se incluyen pacientes intolerantes y pacientes que han mostrado respuesta a Infliximab y posteriormente la pierden (recibido > 2 dosis y empeorado en algún síntomas de enfermedad de Crohn, 2 semanas después de la última dosis de Infliximab). Quedan excluidos los pacientes que no responden inicialmente a Infliximab.

Pérdidas: 14 pacientes. Análisis por intención de tratar.

Limitaciones: Evaluación retrospectiva de los pacientes no respondedores o no tolerantes a Infliximab.

**Resultados**

	<b>Adalimumab 160/80 mg N=159</b>	<b>Placebo N=166</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
<b>Variable principal</b>					
<b>Remisión clínica (CDAI &lt; 150) en la semanas 4</b>	21%	7%	14,2% (6,7-21,6)	<0,001	7 (5-15)
<b>Variables secundarias:</b>					
<b>Descenso ≥70 puntos en semana 4 respecto al valor CDAI basal</b>	52%	34%	17,8% (7,3-28,4)	<0,001	6 (4-14))
<b>Descenso ≥100 puntos en semana 4 respecto al valor CDAI basal</b>	38%	25%	13,7%(3,7-23,7)	<0,001	7 (4-27)

**Tabla 3**  
**Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. Sandborn et al. Gut. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.**

Estudio abierto, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

El ensayo incluyó 276 pacientes del estudio CLASSIC I que recibieron terapia de inducción abierta con Adalimumab la semana 0 y 2 (semana 4 y 6 del CLASSIC I). Se retiraron 17 pacientes antes de la aleatorización. Los pacientes en remisión clínica en la semana 4 (55 pacientes) se randomizaron en 3 brazos: Adalimumab 40 mg/semanal, Adalimumab 40 mg/2 semanas, placebo. El resto de pacientes en estudio (204 pacientes) se incluyeron en un estudio abierto en el que se administraba Adalimumab 40 mg/2 semana.

En el estudio se permite que los pacientes del estudio abierto si no presentan respuesta con dosis de 40 mg/15 días pasen a administración semanal; así como los no respondedores de los brazos aleatorizados pasen al estudio abierto del ensayo.

Perdidas: En la fase de aleatorización 10 pacientes (18%). En la fase abierta 36% se retiraron del ensayo (11,3% por efectos adversos y 9% por falta de eficacia).

Análisis por intención de tratar

Limitaciones:  
No se hace cálculo del tamaño de muestra específico en este estudio.  
Tamaño de muestra pequeño  
Grupo de análisis (población mantienen en remisión durante 8 semanas) selección de la muestra, no muestra la población general.

**Resultados**

<b>Remisión clínica (CDAI &lt; 150) en la semanas 56</b>			
	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
<b>Adalimumab 40 mg/2 semanas (15/19)-79%</b>	34,5%(5,13-63,88)	<0,05	3(2-20)
<b>Adalimumab 40 mg/semana (15/18- 83%)</b>	38,9%(10,19-67,58)	<0,05	3(1-10)
<b>Placebo (8/18-44%)</b>			

\*\*Fase abierta (N=204) 45,58% consiguen remisión clínica (CDAI < 150) en la semanas 56 (el 49% de los que mantenían pauta quincenal y el 42% de los que habían aumentado dosis a pauta semanal)

**Tabla 4.**  
**Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. Colombel et al. Gastroenterology 2007;132:52-65**

Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 56 semanas de duración. Se compara la administración de Adalimumab 40 mg semanalmente y en semanas alternas, en comparación con placebo.

Se incluyeron pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa (CDAI 220-450), se permitía la administración de medicamentos de forma concomitante y la administración previa de fármacos antiTNF. Se excluyen los pacientes no respondedores primarios a Infliximab.

El ensayo incluyó 854 que recibieron terapia de inducción abierta con Adalimumab (80 mg semana 0 y 40 mg semana 2). Los pacientes fueron randomizados en la 4ª semana y estratificados en función de la respuesta a la 4ª semana (disminución del CDAI igual o superior a 70 respecto del valor basal) y la exposición previa a fármacos antiTNF.

De los 778 randomizados, la población respondedora fue de 499 pacientes, 279 no respondieron al tratamiento a las 4 semanas.

Los pacientes que presentaran recaída o no respuesta a partir de la semana 12, pasaban a un ensayo abierto, en el que se permitía administrar hasta 40 mg/semana.

263 pacientes presentaron no respuesta o recaída y salieron de la fase doble ciego a fase abierta (123

pacientes en administración quincenal y 140 en administración semanal)

**Perdidas:**

Se retiraron 76 pacientes antes de la aleatorización (45 por efectos adversos, 13 por falta de eficacia y resto por otras causas).

Se retiraron del estudio 273 pacientes (35%) de la población randomizada (143 pacientes de la población de análisis (respondedores)

**Análisis por intención de tratar**

**Limitaciones:**

No se muestran las características basales de la población; según ramas de randomización.

%Retirada del estudio alto (35%). Se desconoce el motivo de perdidas del estudio (% por efectos adversos, % falta de eficacia)

% Pacientes presentan recaídas, se desconoce el porcentaje de recaídas en cada brazo de randomización

En el estudio se menciona que las variables secundarias se evaluarían en toda la población, pero solo se evalúa en los respondedores.

**Resultados**

**Variable principal**

Porcentaje de *pacientes respondedores* (disminución del CDAI igual o superior a 70 respecto del valor basal en la semana 4ª) que alcanzan remisión clínica (CDAI<150) en la semana 26 y 56.

**Remisión clínica (CDAI < 150) en las semanas 26 en población respondedora**

	<b>RAR (IC95)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
Adalimumab 40 mg en semanas alternas N=172 (68/172- <b>40%</b> )	22,5% (13,24-31,72)	<0,001	4 (3-8)
Adalimumab 40 mg semanalmente N=157 (73/157- <b>47%</b> )	29,4% (19,8-39,07)	<0,001	3 (3-5)
Placebo N=170 (29/170- <b>17%</b> )			

**Remisión clínica (CDAI < 150) en las semanas 56 en población respondedora**

	<b>RAR (IC95)</b>	<b>P</b>	<b>NNT</b>
Adalimumab 40 mg en semanas alternas N=172 (62/172- <b>36%</b> )	24,3%(15,62-32,94)	<0,001	4 (3-6)
Adalimumab 40 mg semanalmente N=157(65/157- <b>41%</b> )	29,6% (20,54-38,74)	<0,001	3 (3-5)
Placebo N=170 (20/170 <b>12%</b> )			

**Variable secundaria**

**1. Porcentaje de pacientes respondedores en la semanas 26 y 56.**

Diferencias estadísticamente significativas de ambas posologías vs placebo en ambas semanas.

**2. Cambios en la puntuación IBDQ en la semanas 26 y 56 respecto a la basal**

No diferencias de significación, mejoría

**3. Porcentaje de pacientes en remisión a la semana 26 y 56 que consiguen retirar corticoesteroides**

Diferencias estadísticamente significativas

**4. Porcentaje de pacientes en remisión a la semana 26 y 56 que consiguen retirar corticoesteroides durante >90 días**

Diferencias estadísticamente significativas

**5. Porcentaje de pacientes con remisión de fistula**

Diferencias no estadísticamente significativas, datos agrupados de ambos brazos de tratamiento con Adalimumab, no se muestran datos de cada brazo por separado.

**Análisis por subgrupos**

- **PCR** (<1 mg/dl, > 1mg/dl). Mayor porcentaje de respondedores con adalimumab, independientemente del valor de PCR basal
- **Inmunosupresores** (con (47%) /sin (53%). Mayor porcentaje de respondedores con adalimumab.
- **AntiTNF** (naive/administración previa (50%) Mayor porcentaje de respondedores con adalimumab, numéricamente mayor en los pacientes naive.

## 5.2. ESTUDIOS COMPARATIVOS DIRECTOS ENTRE FÁRMACOS ANTI-TNF

No se dispone hasta la fecha de ningún estudio comparativo directo entre los anti-TNF comercializados (Infliximab y Adalimumab) indicados en enfermedad de Crohn por lo que debemos analizar las evidencias que apoyan las ventajas de cada uno y compararlos de forma indirecta.

**Tabla 5. Descripción de los ensayos**

	% pacientes con exposición previa a antiTNF	% pacientes con terapia inmunomoduladora	Semana en la que se randomiza a los respondedores	Criterio de randomización	Población randomizada
<b>ACCENT I (Infliximab)</b>	0	29,1	2 (tras periodo de inducción abierto)	Respuesta (Disminución en CDAI al menos 70 puntos y un 25% del CDAI basal)	N= 335 (58% población inicial)
<b>CLASSIC II (Adalimumab)</b>	0	29,4	8 (continuación del EC CLASSIC I)	Remisión clínica en la semana 4 y 8	n=55 (20% población inicial)
<b>CHARM (Adalimumab)</b>	49,6%	46,7	4 ((tras periodo de inducción abierto)	Respuesta (Disminución en CDAI al menos 70 puntos)	N= 499 (58,4% población inicial)

**Tabla 6 .Estudios independientes**

<b>Variable final. Remisión clínica (CDAI &lt; 150) en población respondedora vs placebo</b>				
	Fármaco	Control	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
<b>ACCENT I (Infliximab 5 mg/kg) evaluación semana 30</b>	39	21	18 (6,26-29,80)	6 (3-16)
<b>CLASSIC II (Adalimumab 40 mg/15 días) evaluación semana 56</b>	79	44	34,5 (5,13-63,88)	3(2-20)
<b>CHARM (Adalimumab 40 mg/15 días) evaluación semana 56</b>	36	12	24,3 (15,62-32,94)	4 (3-6)
<b>Pretatados</b>	32	16	15,7 (2,99-28,44)	6 (4- 33)
<b>Naive</b>	47	18	29,1 (15,97-42,33)	3(2 -6)

Los anteriores ensayos no son exactamente comparables, puesto que la población estudio varía (en unos se incluyen pacientes tratados previamente con antiTNF y otros no), el criterio de randomización y el momento es diferente) y el tiempo de evaluación de respuesta también.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn.

Los datos que se muestran se basan en los ensayos controlados (I-IX, CLASSIC I, GAIN y CHARM) (que abarcan 3271 pacientes tratados con Adalimumab y 1809 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado).

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas fue 5,7 % para los pacientes tratados con Adalimumab y 5,3 % para el grupo control.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- *Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes*  
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito)
- *Frecuentes (≥1/100, <1/10) (TABLA 7)*

Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio inferior(incluyendo neumonía, bronquitis), infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza, trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias)
Trastornos oculares	Infección, irritación o inflamación del ojo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, dolor nasofaríngeo.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas.
Trastornos hepatobiliares	Incremento de enzimas hepáticas. Necrosis hepática, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, dermatitis y eccema, prurito, alopecia Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura. Eritrema multiforme, paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos	Dolor músculo esquelético

Los resultados de los 2 EC de larga duración realizados en enfermedad de Crohn, un hubo diferencias significativas en la notificación de efectos adversos comparado con placebo.

**Tabla 6. Reacciones adversas en las que existen diferencias estadísticas vs. Placebo en estudio CHARM**

	Placebo N=261	Adalimumab 40 mg/2 semanas N=260	Adalimumab 40 mg/semana N=257
Dolor de cabeza	5,7	9,6	11,7*
Fatiga	2,3	4,2	7,8**
Reacción en punto de inyección	0,2	4,2**	5,8***
Infección urinaria	1,5	4,2	5,8**
Infecciones graves	36,8	46,2*	44,4

\* P<0,05, \*\* P<0,01. \*\*\* P<0,001



En el estudio CLASSIC II las reacciones adversas mas frecuentes fueron: nasofaringitis, sinusitis, infección respiratoria de vías altas, reacciones en el punto de inyección. No casos de tuberculosis, linfomas, demielinizaciones.  
Mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que abandonan por efectos adversos.

**Inmunogenicidad**

En el estudio CLASSIC ,se analiza el desarrollo de anticuerpos anti adalimumab .Desarrollan el 2 ,6% de los pacientes anticuerpos , ninguno de ellos estaba en tratamiento concomitante con inmunosupresores. De los 7 pacientes 3 alcanzaron remisión en la semana 24 y 2 en la 56.  
En los pacientes con Artritis reumatoide se han notificado en los ensayos una incidencia mayor a esta, pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR20 a las 26 semanas entre los pacientes positivos y negativos a tales anticuerpos

**6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

Otras reacciones adversas notificadas en estudios de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV son las siguientes. Estos estudios no fueron realizados en pacientes con enfermedad de Crohn.

- Trastornos hepato biliares Reactivación de hepatitis B
- Trastornos del sistema nervioso Trastornos desmielinizantes (ej, neuritis óptica)
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
- Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Vasculitis cutánea
- Trastornos del sistema inmunológico

**6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

**-Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis e infecciones oportunistas.  
Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	<b>Adalimumab</b>	<b>Infliximab</b>
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	524,65	592,27
<b>Posología</b>	80 mg (1ª dosis) , 40 mg/2 semanas	5 mg/kg semana 0,2 y 6, seguido cada 8 semanas 60-80 kg- 4 viales
<b>Coste día</b>	524,65	2.369,08
<b>Coste tratamiento completo (56 semanas)</b>	15.214,85	21321,72
<b>Costes asociados a</b>		2241*
<b>Coste global</b>	15.214,85	23.562,72

\*Soikos 2004 (cote estancia H Dia -249 euros)

Para pacientes de 60-80 kg el coste de Infliximab es aproximadamente un 50% superior.  
(-8.347 euros al año).

**7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI).**

Coste Eficacia Incremental (CEI)				
	Referencia	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Infliximab en paciente naive	ACCENT I	6 (3-16)	23.562,72	141.376,32 ( 70.688 -377.052)
Adalimumab en paciente naive	CLASSIC II	3 (2-20)	15.214,85	45.644,59 (30.429- 304.297)
	CHARM (datos del subgrupo de pacientes naive)	3 (2-6)	15.214,85	45.644,59 (30.429- 91.289)
Adalimumab en paciente ya tratados	CHARM (datos del subgrupo de pacientes tratados)	6 (4-33)	15.214,85	91.289 (60.859 – 502.090)

Según los datos de eficacia del ensayo CLASSIC II y el coste del tratamiento, en pacientes que naive a antiTNF , por cada paciente adicional en el que se logre remisión clínica durante un año el coste adicional estimado es de 45.644,59 €, aunque también es compatible con un CEI de 30.429- 304.297 euros. Con Infliximab, el coste para que un paciente alcance remisión es de 141.376 euros.

En pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave en los que no se ha alcanzado respuesta con Infliximab, por cada paciente adicional en el que se logre remisión clínica durante un año con Adalimumab el coste adicional estimado es de 91.289 €

**8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

**8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

**Eficacia.**

Adalimumab ha demostrado ser más eficaz que placebo en tratamientos de inducción, logrando remisión clínica a las 4 semanas en el 25% de los pacientes tratados con dosis de 160 mg la semana 0 y una segunda dosis de 80 mg, tanto en enfermos de Crohn naive a antiTNF, como en aquellos intolerantes o que presentan síntomas a pesar de tratamiento con Infliximab.

En aquellos pacientes que han presentado respuesta inicial se consigue mantener remisión clínica hasta 56 semanas en un porcentaje de pacientes considerable.

En los pacientes naive del EC CLASSIC II se mantiene remisión clínica en el 79% de los pacientes en tratamiento con adalimumab 40 mg/semanas alternas, diferencia estadísticamente significativa vs. placebo (RAR 34,5%,NNT 3) y sin diferencias respecto a la pauta semanal. En el EC CHARM, en el subgrupo de pacientes naive a antiTNF el porcentaje de pacientes en remisión clínica es 47%(RAR 29,1%, NNT 4) respecto a placebo con la pauta bisemanal.

En los pacientes en tratamiento con Infliximab en los que se pierde eficacia o bien no lo toleran, el porcentaje de pacientes que consiguen remisión clínica es del 32% (RAR 15,7% vs. placebo).

Aquellos pacientes que no presentan respuesta inicial no se ha evaluado su respuesta en EC controlados. Se dispone de datos del ensayo CLASSIC II de la fase abierta, en el que el 46% alcanzó remisión, aunque alrededor del 40% aumento la dosis a 40 mg adalimumab semanal. No se pueden extraer conclusiones de este estudio abierto debido al efecto placebo.

En ficha técnica la dosis indicada en cambio, es la dosis de 80 mg la primera semana continuando con 40 mg de adalimumab cada 2 semanas. En el ensayo CLASSIC I no había diferencias significativas respecto a placebo ni en el porcentaje de remisión, ni en el descenso de > 70 puntos el CDAI basal. La indicación de esta dosis en ficha técnica se basa en los resultados obtenidos en el ensayo CHARM, en el que el 58% alcanzan respuesta a las 4 semanas (> 70 puntos el CDAI basal) y en los niveles plasmáticos alcanzados.

#### **Seguridad.**

No existen diferencias significativas en el porcentaje de efectos adversos respecto a placebo. Las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones de vías urinaria y respiratorias y dolor en el punto de inyección. Se ha comunicado un caso de tuberculosis y otro de esclerosis múltiple, aunque por los datos de estudios previos, se conoce un porcentaje superior a placebo de infecciones graves, enfermedades desmielinizantes y trastornos linfoproliferativos. En cuanto a la inmunogenicidad, sólo se poseen datos de un estudio (CLASSIC II), y el porcentaje es inferior al que se desarrollan en otras patologías como AR y al que se desarrolla con Infliximab cuando no se utiliza la pauta mantenida.

#### **Coste**

El coste tratamiento /año para que un paciente alcance remisión es casi el doble con Infliximab que con Adalimumab en pacientes no tratados previamente con antiTNF.

En aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento con Infliximab, la única alternativa actualmente ensayada es adalimumab, lo que supone un coste incremental de 91.289 euros, con un rango entre 60.859 – 502.090 euros.

Teniendo en cuenta que con la alternativa disponible, el porcentaje de respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa naive a antiTNF es inferior, el número de pacientes a tratar para que uno consiga remisión es mayor, (RAR 18% , NNT es 6) el coste del tratamiento/año es superior y más incomodo para el paciente; se considera como mejor alternativa terapéutica para estos pacientes Adalimumab.

En pacientes que han fracasado a Infliximab, el Adalimumab es la única alternativa que ha demostrado ser eficaz y que consigue aumentar estadísticamente el numero de pacientes en remisión, aunque el coste para que un paciente logré remisión es muy alto.

Esta recomendación posee la limitación de proceder de datos de EC en los que calidad metodológica no es del todo buena, los pacientes están muy seleccionados y se extraen datos de subgrupos. Se precisan EC en los que se comparen directamente ambas alternativas en pacientes naive (Infliximab vs. Adalimumab) y en los que se evalúa el porcentaje de remisión en función del tratamiento previo con Infliximab.

### **8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

#### **EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

Fecha de evaluación por la CFyT: 28.11.2007

“Decisión adoptada por la CFyT” : **C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente.**

#### **Indicaciones**

Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Se considera alternativa terapéutica equivalente a Infliximab en esta indicación.

Utilizar como dosis de inducción 80 mg/40 mg , tal como se indica en ficha técnica.

Evaluar la respuesta a las 2 semanas y suspender en aquellos en los que no se alcanza respuesta (descenso de > 70 puntos en índice CDAI respecto al basal).

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Hanauer SB et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
2. Sandborn WJ, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with Infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
3. Colombel JF et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.
4. Sandborn WJ et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9.
5. Peyrin-Biroulet al. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to Infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 15;25(6):675-80.
6. Seiderer J, et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease--safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 1;25(7):787-96.
7. Konstantinos A, et al. Safety and efficacy of Adalimumab (d2e7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to Infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:75-79
8. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Baumgart et al. *Lancet* 2007 ;369 :1941-57
9. Travis et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(Suppl I):i16-i35
10. Hanauer SB, et al., ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
11. Ficha Técnica de Adalimumab
12. Ficha Técnica de Infliximab