



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

### **DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 005-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE 6 AÑOS A 17 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN MODERADA A SEVERA CON FALLA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL E INFLIXIMAB**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Febrero, 2026*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

## **CONSULTOR CLÍNICO**

- Lucas David Rojas Vásquez, médico gastroenterólogo pediatra del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI–EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento convencional e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI –EsSalud; 2026.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se elaboró el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento convencional e infliximab.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Lucas David Rojas Vásquez, médico gastroenterólogo pediatra del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico adalimumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión con el Dr. Lucas David Rojas Vásquez, médico gastroenterólogo pediatra, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 1:** Pregunta PICO validada con el especialista

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b>    | Pacientes de 6 años a 17 años con enfermedad de Crohn moderada a severa*, con falla <sup>†</sup> al tratamiento convencional <sup>‡</sup> , e infliximab**.                                                                                                                                                                           |
| <b>Intervención</b> | Adalimumab§ vía subcutánea                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Comparador</b>   | Mejor tratamiento de soporte <sup>¶</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Desenlaces</b>   | <p><b>Eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión (PCDAIw# &lt; 12.5)</li> <li>• Calidad de vida\$</li> <li>• Frecuencia de complicaciones (e.g. fístulas, perforaciones, masas)</li> <li>• Mortalidad</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> </ul> |

\*Definido según valoración clínica que incluya la evaluación de dolor abdominal, frecuencia y consistencia de deposiciones, e indicadores de crecimiento, o mediante el uso de escalas (PCDAIw > 40).

† Ausencia de respuesta primaria, falla secundaria o intolerancia.

‡ Incluyendo al tratamiento nutricional primario, los corticoesteroides y/o a los inmunomoduladores.

\*\*Asociado a un inmunomodulador (metrotexate y azatioprina).

§ Se describen dos esquemas de dosificación según peso. Para aquellos con < 40 kg se indica 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2, seguido por 20 mg en semanas alternas comenzando en la semana 4. Para aquellos con un peso ≥ 40 kg se indica 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, seguido por 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 4.

¶ Manejo de recurrencias con corticoesteroides y/o inmunomoduladores.

# Según el sistema de clasificación de Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica ponderada (PCDAIw por sus siglas en inglés) (Turner 2012).

\$ Evaluado con escalas (e.g. IMPACT-III).

## II. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica recurrente que presenta un curso prolongado e impredecible con episodios de recaída y remisión (Long et al., 2024). Su incidencia en población pediátrica varía según región geográfica entre 0.1 a 13.9 nuevos casos por cada 100 mil habitantes (Sýkora et al., 2018) con predominancia en Norteamérica y Europa; y tendencia de aumento de nuevos casos registrados a nivel global (Sýkora et al., 2018).

La patogenia de la EC se considera multifactorial, siendo el principal mecanismo fisiopatológico la activación desregulada de los linfocitos T, con particular activación persistente de los Th1 y Th17. Consecuentemente la secreción incrementada de citoquinas como la interleucina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), estimulan la respuesta inflamatoria y provocan lesiones tisulares. Estas se manifiestan en inflamación transmural afectando cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta la zona perianal (Gajendran, Loganathan, Catinella, & Hashash, 2018; Roda et al., 2020). Aunque las bases fisiopatológicas de la EC no difieren entre la población pediátrica y la adulta, su presentación clínica muestra diferencias (Pigneur et al., 2010).

La EC de inicio pediátrico suele presentar mayor extensión de mucosa afectada y tener un curso más agresivo que el del adulto (Mitchel & Rosh, 2022). De forma particular, los pacientes pediátricos, a diferencia de los adultos, presentan retos específicos como el retraso del crecimiento. Si bien esta complicación es considerada de origen multifactorial, se describe como parte de los mecanismos la disminución de la ingesta oral, la malabsorción intestinal y el aumento del gasto energético debido al constante estado de inflamación (Ishige, 2019). A esto se le suman otras complicaciones asociadas, como estenosis, fistulas o el compromiso perianal; lo cual requiere emplear intervenciones adicionales como la hospitalización o cirugía (Vuijk, Camman, & de Ridder, 2024). Además, la población pediátrica con EC presentan afectación significativa en la calidad de vida, función social, educación y el bienestar psicológico, tanto a nivel personal como familiar (Regueiro, Greer, & Szigethy, 2017). La cronicidad y recurrencia de la EC representa una necesidad económica considerable para los sistemas de salud debido al costo del cuidado de los pacientes y sus complicaciones (Lichtenstein et al., 2020).

El manejo terapéutico de la EC pediátrica se orienta en base al comportamiento de la enfermedad, presencia de complicaciones y el grado de severidad (Mitchel & Rosh, 2022). Con respecto a este último, existen distintos sistemas de puntaje clínicos dirigidos a cada grupo etario que permiten tanto la clasificación de la severidad (leve, moderado, severo) como la valoración de la respuesta terapéutica. Entre estos, destaca el *Pediatric Crohn Disease Activity Index* (PCDAI) (Shaoul & Day, 2021), que incluye 11 ítems relacionados a síntomas, examen físico, crecimiento y marcadores inflamatorios. Un puntaje global más alto se correlaciona con una mayor actividad de la enfermedad

(Shaoul & Day, 2021). Además, existen variaciones del PCDAI, como el PCDAI ponderado, el cual se basa en diferenciar la relevancia de ciertos ítems utilizando un sistema de ponderación matemática. Este instrumento ha mostrado tener mayor precisión al determinar el estado de remisión clínica en comparación con el PCDAI. Resulta importante mencionar que se describen distintos puntos de corte según los indicadores clínicos utilizados (Turner et al., 2017). Para concluir que un paciente pediátrico alcanzó la remisión clínica se debe considerar un puntaje  $< 10$  si se utiliza PCDAI o  $< 12.5$  si se emplea el PCDAI ponderado (Turner et al., 2012). Si bien estos indicadores por si solos no reflejan un estado de curación de la mucosa, son útiles para evaluar el estado de remisión clínica (Van Rheenen et al., 2021).

El tratamiento de la EC tiene como objetivo inducir y mantener la remisión clínica, mejorar el estadio nutricional y optimizar procesos como el crecimiento. Para ello se emplean desde intervenciones nutricionales hasta farmacológicas que incluyen agentes antiinflamatorios, inmunosupresores y biológicos (von Allmen, 2018). La decisión de la primera línea de tratamiento se basa en la severidad de la enfermedad. En los casos considerados leves, suele emplearse terapia nutricional y corticoesteroides (Mack, Benchimol, Critch, & Tse, 2019); mientras que, en pacientes con EC moderada a severa, pueden emplearse, en las fases de inducción y mantenimiento, terapias biológicas como los anti-TNF (Van Rheenen et al., 2021) y/o corticoesteroides (Mack et al., 2019). Sin embargo, a pesar de recibir terapia anti-TNF, entre el 10 al 30 % de los pacientes no responden al tratamiento inicial, y aproximadamente el 50 % de quienes sí responden pierden dicha respuesta posteriormente (Van Rheenen et al., 2021). En este contexto, se ha propuesto el cambio de infliximab a adalimumab ante la identificación de anticuerpos anti-infliximab (Van Rheenen et al., 2021); no obstante, este escenario explicaría solo alrededor del 50 % de los casos de falla terapéutica tras infliximab (Chanchlani et al., 2024). En este escenario, el manejo de pacientes pediátricos con EC que presentan falla a dos líneas terapéuticas, incluyendo tratamiento convencional y al menos un anti-TNF, representa un escenario clínico complejo, ya que la selección de terapias posteriores no sigue una secuencia terapéutica claramente establecida.

En EsSalud, actualmente, para los pacientes de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn moderada a severa, se dispone el tratamiento convencional (tratamiento nutricional, corticoesteroides e inmunomoduladores) como primera línea de tratamiento. Asimismo, se cuenta con el anticuerpo anti-TNF infliximab como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, ante la falta de respuesta a los tratamientos sistémicos mencionados, su intolerancia o contraindicación, no existen otras opciones terapéuticas disponibles. Actualmente el manejo de estos casos se basa en el uso de corticoesteroides y/o inmunomoduladores para el manejo de las recurrencias<sup>1</sup>. En este contexto, los especialistas consideran que adalimumab representa una potencial opción terapéutica

---

<sup>1</sup> Según lo declarado por el médico especialista solicitante durante la reunión de la validación de pregunta PICO.

para lograr la remisión clínica<sup>2</sup>, endoscópica<sup>3</sup> e histológica<sup>4</sup>. Por ello, y dada su ausencia en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de adalimumab para este grupo de pacientes.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que pertenece al grupo de los TNF- $\alpha$  antagonistas (anti-TNF). La semivida terminal de este medicamento es de aproximadamente 2 semanas (The United States Food and Drug Administration (FDA), 2025). Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión de la molécula TNF- $\alpha$  y sus receptores de membrana; de forma adicional, induce la lisis de las células que expresan TNF- $\alpha$  (Azevedo et al., 2016).

En Perú, adalimumab cuenta con registros sanitarios vigentes otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización (Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID), 2025b). Adalimumab se encuentra indicado para la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de los 6 años de edad) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticoesteroide y/o un inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos (Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID), 2025a). Respecto a la vía de administración, adalimumab debe administrarse vía subcutánea y según el peso del paciente, esto incluye para aquellos con < 40 kg la administración de 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2, seguido por 20 mg en semanas alternas comenzando en la semana 4. Mientras que, para aquellos con un peso  $\geq$  40 kg se indica 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2, seguido por 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 4. Además, se puede utilizar de forma concomitante con corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores (Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID), 2025a). En la Tabla 2 se describen los registros sanitarios en DIGEMID del producto.

**Tabla 2.** Listado de registros sanitarios vigentes de adalimumab autorizados por la DIGEMID

| Nombre     | Registro Sanitario* | Titular del registro          | Presentación† |
|------------|---------------------|-------------------------------|---------------|
| HUMIRA AC  | BE01122             | ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU | 40 mg/0.4 mL  |
| AMGEVITA ® | BE01175             | TECNOFARMA S.A.               | 40 mg/0.8 mL  |
| HYRIMOZ    | BE01296             | H REPS S.A.C.                 | 40 mg/0.8 mL  |

<sup>2</sup> Hace referencia al control o ausencia de los síntomas asociados a la EC. Suele ser evaluado con sistemas de puntaje (Pierre, Vieujean, Peyrin-Biroulet, Meuwis, & Louis, 2023).

<sup>3</sup> Habitualmente hace referencia al término “curación de la mucosa”, entendido como la ausencia de afectación de la mucosa verificado por una examinación endoscópica (Bossuyt, Louis, Mary, Vermeire, & Bouhnik, 2018).

<sup>4</sup> Hace referencia a la ausencia de afectación microscópica (Villanacci, Del Sordo, Mino, Locci, & Bassotti, 2025).

|           |         |                                     |              |
|-----------|---------|-------------------------------------|--------------|
| YUFLYMA   | BE01312 | CELLTRION HEALTHCARE<br>PERU S.A.C. | 40 mg/0.4 mL |
| ATENFE 40 | BE01324 | MEGA LABS LATAM S.A.                | 40 mg/0.4 mL |
| ATENFE 80 | BE01325 | MEGA LABS LATAM S.A.                | 80 mg/0.8 mL |
| ATENFE 40 | BE01326 | MEGA LABS LATAM S.A.                | 40 mg/0.4 mL |
| CINNORA   | BE01352 | D & M PHARMA PERU<br>S.A.C.         | 40 mg/0.8 mL |
| HULIO     | BE01425 | PHARMARIS PERU S.A.C.               | 40 mg/0.8 mL |
| YUFLYMA®  | BE01442 | CELLTRION HEALTHCARE<br>PERU S.A.C. | 40 mg/0.4 mL |
| AMGEVITA® | BE01454 | TECNOFARMA S.A.                     | 40 mg/0.4 mL |

\*Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 8 setiembre de 2025).

†Todos corresponden a la presentación de solución inyectable.

Según el código de registro SAP (010350126) de EsSalud, el costo de adalimumab en solución inyectable de 0.4 mL, con una concentración de 40 mg, fue de S/ 400.00 por unidad (fecha de consulta: 30 de diciembre de 2025). Los costos estimados del tratamiento con adalimumab por paciente se muestran en la Tablas 3.

**Tabla 3.** Costos estimados del tratamiento con adalimumab para la fase de inducción y de mantenimiento

| Tratamiento                              | Precio por Unidad* | Dosis recomendada                     | Costo total                             |
|------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Adalimumab®<br>(YUFLYMA)<br>40 mg/0.4 mL | S/ 400.00          | Fase de inducción <sup>a</sup>        | S/ 800 – S/ 1600 <sup>c</sup>           |
| Adalimumab®<br>(YUFLYMA)<br>40 mg/0.4 mL | S/ 400.00          | Fase de<br>mantenimiento <sup>b</sup> | S/ 9,600.00 – S/ 19,200.00 <sup>d</sup> |

\* Por cada frasco de 40 mg/0.4 mL. Precio consultado el 30 de diciembre de 2025 en el sistema ESSALUD-SAP, código 010350126.

a Según ficha técnica de DIGEMID: para aquellos con < 40 kg la administración de 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2; mientras que, para aquellos con un peso ≥ 40 kg se indica 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2.

b Según ficha técnica de DIGEMID: para aquellos con < 40 kg la administración de 20 mg desde la semana 4 en semanas alternas; mientras que, para aquellos con un peso ≥ 40 kg se indica 40 mg desde la semana 4 en semanas alternas.

c Rango calculado considerando ambos pesos descritos en la ficha técnica de DIGEMID. Se calculó la cantidad de miligramos a utilizar en total por cada esquema según peso. Se consideró la administración de 2 a 4 dosis en las 4 primeras semanas de un año de 52 semanas. Posteriormente, se calculó el costo total al multiplicar la dosis final por el precio unitario, resultando un rango de S/ 800 a S/ 1600.

d Rango calculado considerando ambos pesos descritos en la ficha técnica de DIGEMID. Se calculó la cantidad de miligramos a utilizar en total por cada esquema según peso. Se consideró la administración de 24 a 48 dosis en las 48 semanas restantes de un año de 52 semanas. Posteriormente, se calculó el costo total al multiplicar la dosis final por el precio unitario, resultando un rango de S/ 9,600.00 a S/ 19,200.00.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento convencional e infliximab.

### III. METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Biblioteca Regional de Información en Salud (BRISA), Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, Organización Mundial de la Salud (OMS), y páginas web de sociedades especializadas en enfermedades inflamatorias intestinales, tales como *American Gastroenterological Association (AGA)*, *American College of Gastroenterology (ACG)*, *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)*, *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* y *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de adalimumab versus el mejor tratamiento de soporte en la *población* de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO.

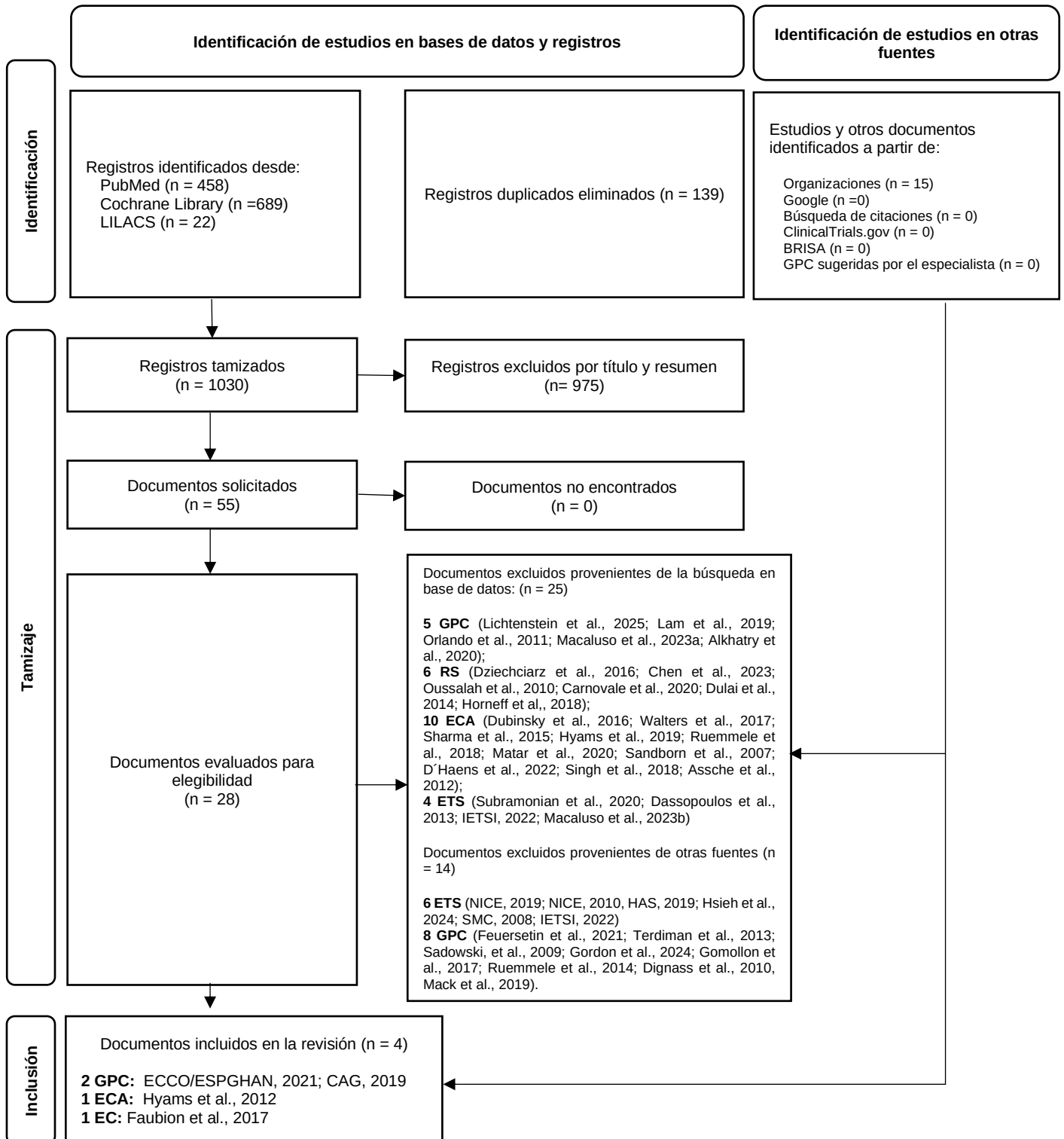
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.



Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad al contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

#### IV. RESULTADOS

**Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada**



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; CAG: *Canadian Association of Gastroenterology*; ECCO/ESPGHAN: *European Crohn's and Colitis Organisation / European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyó dos GPC, una desarrollada por la *European Crohn's and Colitis Organisation* en conjunto con la *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition* (ECCO/ESPGHAN) y la otra por la *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG); un ECA (IMaGINE 1) y un ensayo clínico que fue extensión del ECA (IMaGINE 2). No se identificaron RS ni ETS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La actualización de la GPC de la ECCO/ESPGHAN publicada en el año 2021 abordó el manejo médico de la enfermedad de Crohn pediátrica (Van Rheenen et al., 2021). Se conformó un panel de 25 expertos en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica divididos en 10 grupos de trabajo que formularon las preguntas clínicas en formato PICO y fueron liderados y supervisados por los coordinadores de la guía. Cada grupo de trabajo revisó la evidencia a texto completo, generó tablas de evidencia y recomendaciones provisionales. Utilizando un consenso siguiendo la metodología de Delphi, se dieron dos rondas de votación. La primera incluyó a todos los panelistas, y la segunda, a los representantes de la ECCO y un panel internacional. Una recomendación se consideró como final cuando al menos presentaba 80 % votos a favor en la segunda ronda. Para generar las recomendaciones, se emplearon estudios de diseño tipo ECA, tipo cohorte y casos-control que hayan evaluado pacientes con enfermedad de Crohn luminal o fistulizante en zona perianal. El nivel de evidencia fue evaluado con los criterios del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford.

Respecto al uso de anti-TNF la GPC recomienda que en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa que hayan fallado en alcanzar o mantener la remisión con un inmunomodulador, los agentes anti-TNF son recomendados para la inducción y mantenimiento de la remisión (Nivel de evidencia 2<sup>5</sup>; Concordancia 96 %). Para sustentar esta recomendación, la GPC utilizó dos ECA que evaluaron a adalimumab e infliximab (J. Hyams et al., 2007; J. S. Hyams et al., 2012), así como la fase de extensión del ECA de infliximab (J. Hyams et al., 2011) y un estudio retrospectivo (deBruyn et al., 2018). Respecto a adalimumab, la GPC consideró que los resultados del ECA IMaGINE se encontraban a favor de la tecnología en términos de inducción y tasas de remisión, alcanzando valores de 39 % y 29 % para la dosis alta y baja evaluadas en el ECA, respectivamente. Cabe destacar que el ECA IMaGINE compara dosis distintas de la tecnología adalimumab y solo una proporción de la muestra participante había recibido como tratamiento previo corticoides e infliximab; es decir, la totalidad de la muestra y el comparador no responden directamente a la pregunta establecida para el dictamen (más detalles en párrafos posteriores). Asimismo, la GPC declaró que otros estudios como los de “*real-life*”, observacionales y basados en registros sostenían los hallazgos mencionados. Sin embargo, la publicación citada para esta afirmación muestra evidencia respecto al uso de infliximab, mas no para adalimumab (deBruyn et al., 2018).

---

<sup>5</sup> Nivel de evidencia 2: Corresponde a ensayos clínicos aleatorizados o a estudios observacionales con efecto gran magnitud.

El análisis crítico de la GPC mostró que: i) La recomendación de la GPC referente al uso de anti-TNF responde parcialmente a la pregunta de interés del presente dictamen debido a que la población objetivo de la recomendación no incluye a pacientes con falla a terapias anti-TNF. Asimismo, la evidencia utilizada por la guía que considera a adalimumab correspondió a un ECA (IMaGINE) que comparó dosis distintas de la tecnología sin contar con el comparador de interés para la presente evaluación. Además, la GPC hace referencia a otros estudios en población pediátrica que sostienen lo identificado en el ECA en mención, sin embargo, la publicación mencionada no evaluó a adalimumab. En este sentido, la recomendación no es directamente aplicable a nuestro grupo objetivo; ii) Dentro de la discusión de la recomendación, no se brindó detalles de la valoración de calidad de los estudios, no se realizó la valoración de beneficios y efectos adversos, ni el reporte de aspectos de seguridad; iii) La guía fue revisada externamente por expertos; sin embargo, no se detalla cómo se incorporaron estos comentarios en la versión final de la guía; iv) Si bien se declararon las bases de datos empleadas para la búsqueda sistemática; no se reportaron las estrategias de búsqueda utilizadas; v) Durante el desarrollo de la GPC, se implementaron estrategias para manejar posibles conflictos de interés. La ECCO y la ESPGHAN emplearon una vigilancia rigurosa de conflicto de intereses, incluyendo la declaración bajo el formato del ICMJE (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, por sus siglas en inglés) y manteniendo esta información disponible para escrutinio público. Las declaraciones de conflicto de intereses no se encuentran accesibles en la página web; además, no se detalla en la metodología como manejaron estas en la formulación de las recomendaciones.

La GPC de la CAG abordó el manejo de EC luminal en pacientes pediátricos (Mack et al., 2019). En primera instancia, los miembros del comité directivo y expertos en la metodología *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) formularon las preguntas clínicas a evaluar. Para desarrollar el consenso se empleó la metodología de Delphi modificada y se contó con un panel de 15 gastroenterólogos pediatras. En la reunión de consenso, se presentaron los resultados y evaluaciones de certeza utilizando la metodología del grupo GRADE, y cada recomendación planteada fue discutida y redactada. Para valorar el nivel de consenso, se estableció una escala ordinal del 1 al 5. Si más del 75 % de participantes votaban por la categoría 4 (de acuerdo) o 5 (fuertemente de acuerdo), la recomendación era aceptada; y era parte de una segunda votación para determinar la fuerza de la recomendación. Para este último se consideró el balance riesgo-beneficio, los valores y preferencias de los pacientes, los costos y recursos a emplear, y la calidad de la evidencia.

Para generar las recomendaciones y valorar la certeza de la evidencia, se tuvo en cuenta que la mayoría de la literatura disponible se enfoca en adultos. En base a esto, se penalizó por evidencia indirecta algunas recomendaciones sostenidas en la extrapolación de estudios realizados en pacientes adultos. Esto debido a las posibles

diferencias que pueden presentarse entre grupos etarios en aspectos como el curso de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la relación dosis-respuesta. Sin embargo, la GPC señaló que de identificarse estudios realizados en población pediátrica que fueran coherentes con los hallazgos mostrados en los adultos, la evidencia no se penalizó.

Con relación al uso de anti-TNF, la GPC estable que en los pacientes con EC moderado a severo que fallen a la remisión clínica con corticoesteroides, se recomienda la terapia anti-TNF (adalimumab o infliximab) para inducir o mantener la remisión clínica (Recomendación fuerte; Evidencia de calidad alta). Asimismo, en los pacientes con EC moderado a severo que fallen a la remisión clínica con tiopurina o metrotexato, la GPC recomienda la terapia anti-TNF para inducir o mantener la remisión clínica (Recomendación fuerte; Evidencia de calidad alta).

Para sustentar estas recomendaciones, la GPC utilizó tres RS que fueron incorporadas en su síntesis de evidencia y que en conjunto fueron consideradas por la guía como evidencia de alta calidad. De estas RS, dos de ellas incluyeron solo a población adulta (Akobeng & Zachos, 2003; Ford et al., 2011) y la restante incluyó tanto a población adulta como pediátrica (Dretzke et al., 2011) Respecto a esta última RS, la evidencia incorporada de población pediátrica provino de los ECA REACH (J. Hyams et al., 2007) y el de Balsassano (Baldassano et al., 2003) que evaluaron a infliximab en mantenimiento e inducción, respectivamente. De este modo, la evaluación de los desenlaces priorizados de falla de remisión en inducción, eventos adversos en las fases de inducción y mantenimiento provinieron exclusivamente de los resultados de población adulta y fueron clasificados con calidad moderada de evidencia<sup>6</sup>. Para el desenlace de recurrencia durante el mantenimiento la información provino tanto de población adulta como pediátrica y recibió una calificación de evidencia alta<sup>7</sup>.

La guía consideró que existía evidencia de alta calidad para el uso de los anti-TNF en pacientes que han fallado a corticoesteroides o inmunosupresores, resaltando que los estudios disponibles suelen incluir a ambos subgrupos y estos no suelen ser diferenciados. Respecto a la evidencia en población pediátrica sobre el efecto del uso de adalimumab, la GPC reportó los resultados del ECA IMAGINE 1 (en términos de tasa de remisión) y del ensayo IMAGINE 2 (en términos de velocidad de crecimiento), siendo este último la extensión de un solo brazo del ECA IMAGINE1. Por otro lado, la GPC consideró que los anti-TNF suelen ser bien tolerados, sin embargo, en la población pediátrica pueden presentarse con mayor frecuencia infecciones del tracto superior bajo y nasofaringitis, enfatizando los resultados del ensayo IMAGINE 2, donde se evidenció que la incidencia de las infecciones oportunistas fue 5.7 % y casi todos los casos fueron considerados efectos adversos no serios.

---

<sup>6</sup> Estos desenlaces fueron penalizados por considerarse evidencia indirecta al no provenir de ECA en población pediátrica.

<sup>7</sup> La GPC decidió no penalizar por evidencia indirecta dado que consideró que un ECA que evaluó infliximab para el mantenimiento dentro de los respondedores tuvo un efecto similar al observado en adultos.

Ambas recomendaciones señaladas dieron una indicación general y no hicieron mención al uso de una intervención en específico; y en esta GPC las emitieron con una evidencia calificada con calidad global “alta”. Dentro de la tabla de evidencia, se mostró que los desenlaces de eficacia considerados fueron falla en alcanzar la remisión clínica y recurrencia; y los desenlaces de seguridad fueron eventos adversos en la inducción y el mantenimiento. Solo el desenlace de recurrencia incluyó evidencia para la población pediátrica. Si bien se consideró que el desenlace de eventos adversos tuvo una calidad “moderada” al ser penalizado por evidencia indirecta (por basarse en estudios únicamente en adultos), es importante mencionar que la extrapolación de evidencia de seguridad en grupos de adultos a pediátricos debe ser evaluada con suma prudencia.

El análisis crítico de la GPC mostró que: i) Respecto a la aplicabilidad de las recomendaciones analizadas, estas se consideran limitadas. Las recomendaciones no alcanzan a la población con falla previa a agentes anti-TNF que es una característica de la población de interés del presente dictamen. Sumado a lo anterior, las recomendaciones no presentaron una preferencia particular por algún agente anti-TNF; ii) Las recomendaciones formuladas se sostuvieron de forma casi exclusiva en evidencia proveniente de población adulta y donde el comparador fue el placebo. Esto reduce en mayor medida la aplicabilidad de las recomendaciones. En particular, esto podría afectar a los desenlaces de seguridad donde la extrapolación de los resultados no se da con igual factibilidad que los de eficacia; y requiere una evaluación amplia de distintos aspectos como estudios de farmacocinética, estudios tipo *real-world*, observacionales o idealmente ensayos clínicos que permitan evaluar la exposición del medicamento en este grupo etario (Park, 2021). Adicionalmente, destacó que para el desenlace de recurrencia la GPC no calificó la evidencia como indirecta, bajo el argumento de que el efecto observado en el ensayo pediátrico REACH sería comparable al descrito en adultos. Sin embargo, dado que los efectos terapéuticos dependen del comparador utilizado y del diseño de estudio, resulta cuestionable asumir similaridad de efectos entre estudios que comparan anti-TNF contra placebo y el ensayo REACH que comparó dos dosis de infliximab; iii) La guía fue revisada externamente por expertos vinculados a la CAG; sin embargo, no se detalla cómo se incorporaron estos comentarios en la versión final de la guía; iv) Durante el desarrollo de la GPC, se implementaron estrategias para manejar posibles conflictos de interés. Siguiendo las políticas de CAG, los potenciales conflictos de intereses dentro de los 24 meses antes de la reunión de consenso debían de ser registrados; y estar disponibles para todos los participantes y los revisores del manuscrito.

No se identificaron ECA de fase III y/o fase II que respondieran de forma completa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen; es decir, estudios que evaluaran a adalimumab en pacientes con falla previa a infliximab y que tuvieran como comparador la mejor terapia de soporte. Sin embargo, se incluyó el ECA denominado IMAGINE 1 (J. S. Hyams et al., 2012), que fue el estudio pivotal para la aprobación de comercialización

de adalimumab por las agencias FDA y EMA, así como el ensayo IMaGINE 2 que corresponde a la extensión de IMaGINE 1 (Faubion et al., 2017).

El ECA IMaGINE 1 fue de fase III, de diseño paralelo, doble ciego y multicéntrico. Evaluó la eficacia y seguridad de dos esquemas de dosis distintos de adalimumab en 192 pacientes de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn activa moderada a severa, definida con un puntaje basal PCDAI > 30, a pesar de recibir tratamientos previos. Estos incluyeron el uso de corticoesteroides orales en una dosis estable por al menos 2 semanas antes de la evaluación basal y/o un inmunomodulador (azatriopina, 6-mercaptopurina o metrotexato) iniciado al menos 8 semanas antes de la evaluación basal, con una dosis estable de al menos 4 semanas. Pacientes que habían recibido previamente infliximab también fueron elegidos si habían experimentado una respuesta inicial, habían recibido al menos dos dosis posteriores y luego habían interrumpido su uso debido a la pérdida de respuesta o reacciones adversas. Se excluyeron a aquellos que habían recibido tratamiento previo con algún anti-TNF distinto a infliximab o cualquier agente biológico en investigación en las últimas 16 semanas o 5 vidas medias.

Este estudio se organizó en dos fases, la primera fue de inducción, seguida de la fase de mantenimiento. Durante la fase de inducción, que fue de etiqueta abierta, se administró adalimumab en la semana 0 y la semana 2 con dosis dependientes del peso<sup>8</sup>. En la semana 4 se inició la fase de mantenimiento bajo un diseño de doble ciego. Los pacientes fueron asignados en una proporción 1:1 a un esquema de dosis baja<sup>9</sup> y una dosis alta<sup>10</sup> de adalimumab, con estratificación según la respuesta al tratamiento en la semana 4<sup>11</sup> y la exposición previa a infliximab. La aleatorización fue centralizada, y el estudio fue cegado durante esta fase.

Durante la fase de seguimiento y a partir de la semana 12, los pacientes con exacerbaciones o no respuesta al tratamiento recibieron un cambio de régimen en la administración de adalimumab, pasando de una administración en semanas alternas a una dosificación semanal bajo un diseño cegado. Si persistían las exacerbaciones o la no respuesta tras 8 semanas, se podía implementar un tratamiento de rescate semanal en etiqueta abierta. De mantenerse las exacerbaciones o estado de no respuesta al tratamiento, se decidía la discontinuación del tratamiento.

El ECA permitió el uso de terapias concomitantes durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que recibían corticoesteroides, mantuvieron dosis estable hasta la semana 4, momento en el que se estableció un esquema de reducción. Se podía aumentar la dosis hasta la dosis basal si se identificaba una exacerbación o falta de respuesta. Por otro lado, los inmunosupresores podían suspenderse desde la semana 26 para los que

<sup>8</sup> En pacientes con peso  $\geq 40$  kg las dosis fueron 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2. Para los pacientes de < 40 kg la dosis fue 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2.

<sup>9</sup> 20mg en semanas alternas para un peso  $\geq 40$  kg y 10 mg para un peso < 40 kg

<sup>10</sup> 40mg en semanas alternas para un peso  $\geq 40$  kg y 20 mg para un peso < 40 kg

<sup>11</sup> Se consideró como respuesta al tratamiento una disminución del puntaje PCDAI  $\geq 15$

cumplían la respuesta clínica. No se permitió el inicio de corticoesteroides, inmunosupresores, ni otras terapias durante el estudio.

El estudio reportó que se calculó el tamaño de muestra asumiendo una remisión de 20 % en el grupo de dosis baja y de 40 % en la dosis alta de adalimumab, una significancia de 0.05, potencia estadística del 80 % y una tasa de retiro del 10 %. Con ello el ECA estimó un tamaño de muestra de 164 pacientes, con 82 pacientes por grupo.

El desenlace primario fue el porcentaje de pacientes con remisión clínica, definida como un puntaje del PCDAI  $\leq 10$  en la semana 26. Dentro de los desenlaces secundarios de interés para esta evaluación se incluyen: la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52; la proporción de pacientes con respuesta clínica en las semanas 26 y 52; el cambio en la velocidad de crecimiento de altura de la medida basal hasta la semana 26 y 52; y la mejoría en las fistulas identificadas a nivel abdominal y perianal en la semana 52. El ECA reportó que los desenlaces de eficacia se trabajaron en la población por intención a tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco a doble ciego. La población para desenlaces de seguridad se definió como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de adalimumab.

Un total de 192 pacientes iniciaron la fase de inducción, de los cuales 4 no fueron aleatorizados a la fase doble ciego. Los motivos de no aleatorización fueron: 1 paciente por evento adverso, 1 paciente por falta de eficacia, 1 paciente por violación de protocolo (no se brinda detalles) y 1 paciente por otros motivos (sin detalles). Se aleatorizaron un total de 188 pacientes a los grupos de baja dosis (95 participantes) y alta dosis (93 participantes) de adalimumab. El número de pacientes que completó el tratamiento a las 26 semanas y hacia el final del estudio fue de 152 (80.9 %) y 124 (66 %), respectivamente. Las razones de discontinuación principales fueron la falta de eficacia (18 y 12 pacientes en baja y alta dosis, respectivamente) y eventos adversos (10 y 11 pacientes).

Respecto a las características basales de los 188 pacientes aleatorizados, la media (DE) de la edad en el grupo de baja dosis fue 13.5 años (2.47), y 13.7 años (2.52) en el de alta dosis. El número de pacientes con fistulas en cada grupo fue 21 (22.1 %) y 15 (16.1 %); y la media (DE) del puntaje de PCDAI basal registrado fue 40.76 (6.77) y 41.34 (7.21), correspondientemente. De los 192 pacientes que iniciaron la inducción, 41 pacientes (43.2 %) de baja dosis y 42 (45.2 %) de alta dosis habían recibido infliximab previamente. Los que habían recibido inmunomoduladores previamente fueron 57 pacientes (60 %) y 60 (64.5 %) para los brazos mencionados, respectivamente.

Se consideró los resultados reportados por el ECA del subgrupo de pacientes con uso previo de infliximab por ser interés para la evaluación del presente dictamen. Asimismo,



los hallazgos comparativos entre brazos con diferentes dosis de adalimumab fueron considerados como información complementaria, al no incluir el comparador de interés para nuestra pregunta PICO el presente dictamen.

El porcentaje de pacientes con remisión clínica en la semana 26 y con uso previo de infliximab fue de forma global de 18.1 % (15/83<sup>12</sup>; IC 95 %: 11.27 a 27.70<sup>13</sup>), con 19.5 % (8/41) en baja dosis y de 16.7 % (7/42) en alta dosis ( $p = 0.736$ ). A las 52 semanas la remisión global fue de 18.1 % (15/83<sup>14</sup>; IC 95 %: 11.27 a 27.70<sup>15</sup>), con 17.1 % (7/41) y 19.0 % (8/42) en las dosis baja y alta ( $p = 0.815$ ), respectivamente. Cuando se consideraron a los pacientes con uso previo de infliximab que tras la fase de inducción habían alcanzado respuesta clínica (descenso de PCDAI  $\geq 15$ ), la remisión global a la semana 26 fue de 20.3 % (13/64; IC 95 %: 12.27 a 31.71<sup>16</sup>), con 21.9 % (7/32) y 18.8 % (6/32) en los grupos baja y alta dosis, respectivamente ( $p = 0.756$ ). A las 52 semanas, para el global fue 20.3 % (13/64<sup>17</sup>; IC 95 %: 12.27 a 31.71<sup>18</sup>), con 15.6 % (5/32) en baja dosis y 25.0 % (8/32) en alta dosis ( $p = 0.351$ ).

Adicionalmente, la proporción de remisión clínica en el total de pacientes analizados en la semana 26 fue de 38.7 % (36/93) y de 28.4 % (27/95) en baja y alta dosis, respectivamente. A la semana 52 la remisión fue 33.3 % (31/93) para el brazo de alta dosis y 23.2 % (22/95) en baja dosis.

La velocidad de crecimiento se expresó como cambios desde el basal usando puntajes z. En la semana 26, se registró para el brazo de baja dosis un cambio promedio de +2.64 (DE 4.14) ( $p < 0.001$ ) y de +1.75 (DE 5.29) para el brazo de alta dosis ( $p = 0.008$ ). En la semana 52, el cambio fue de +2.77 (DE 4.36) ( $p < 0.001$ ) y de +2.44 (DE 6.03) ( $p = 0.001$ ), respectivamente. No se reportaron los cambios en velocidad de crecimiento para el subgrupo que usaba previamente infliximab.

En referencia a las complicaciones se identificó en la evaluación basal que 21 y 15 pacientes en los brazos de baja dosis y alta dosis presentaban fistulas drenantes, respectivamente. En la semana 52, el 23.8 % (5/21) del grupo de baja dosis y el 40 % (6/15) del grupo de alta dosis presentó remisión (cierre de la fistula verificada en al menos 2 visitas consecutivas). La comparación de estos resultados debe ser realizado con cautela debido a que los grupos no han sido aleatorizados para el control de variables confusoras ni hay un análisis de tamaño muestral que pueda apoyar una interpretación posterior en asociación con la tecnología.

---

<sup>12</sup> Calculado manualmente por el equipo de IETSI.

<sup>13</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA usando el comando *cii proportions* 83 15, *wilson*.

<sup>14</sup> Calculado manualmente por el equipo de IETSI.

<sup>15</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA usando el comando *cii proportions* 83 15, *wilson*.

<sup>16</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA usando el comando *cii proportions* 64 13, *wilson*.

<sup>17</sup> Calculado manualmente por el equipo de IETSI.

<sup>18</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA usando el comando *cii proportions* 64 13, *wilson*.

Respecto al desenlace calidad de vida se identificaron resultados en la plataforma *Clinicaltrials.gov* en base al instrumento IMPACT III<sup>19</sup> donde se evaluaron a los participantes con una edad igual o mayor a 10 años. El análisis por ITT en casos observados en la semana 26 tuvo una media (DE) de 26.40 (15.589) en baja dosis (n = 48) y de 23.70 (18.990) en alta dosis (n = 56). En la semana 52, la media (DE) del cambio dentro de cada grupo fue de 26.49 (16.182) en baja dosis (n = 31) y de 24.25 (14.678) en alta dosis (n = 38). Las diferencias de medias al comparar alta dosis versus baja dosis fue de -4.10 (IC 95 %: -9.86 a 1.66) en semana 26 y de -1 (IC 95 %: -6.88 a 4.88) en semana 52.

Respecto a la seguridad, durante la fase de inducción el 52.6 % (101/192) presentó eventos adversos emergentes. Durante la fase de mantenimiento, el 85.3 % (81/95) del grupo de baja dosis y el 92.5 % (86/93) del grupo de alta dosis presentó eventos adversos. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con eventos adversos infecciosos fue 49.5 % (47/95) y 60.2 % (56/93); y el 1.1 % (1/95) y el 1.1 % (1/93) presentaron infecciones oportunistas excluyendo tuberculosis, correspondientemente. Finalmente, el 20 % (19/95) y el 23.7 % (22/93) reportaron eventos adversos serios; el 2.1 % (2/95) y 1.1 % (1/93) presentaron eventos adversos serios posiblemente relacionados con adalimumab según el juicio de los investigadores; y el 3.2 % (3/95) y 5.4 % (5/93), infecciones serias, respectivamente. En ninguno de los brazos se registraron muertes durante el curso del estudio.

El análisis crítico destacó que: i) De la muestra incluida en el ECA, alrededor del 50 % había recibido corticoesteroides y/o inmunomodulares, e infliximab antes del inicio del estudio, lo que se corresponde con la población de interés del presente dictamen. Si bien el ECA reportó resultados para este subgrupo, el estudio no fue diseñado para contar con la potencia estadística para evaluar a este subgrupo, ni contó con un grupo de control que permitiera comparar la remisión en pacientes con terapia de soporte, por lo que no es posible estimar la eficacia comparativa de adalimumab. Asimismo, el ECA reportó que un total de 37 y 27 pacientes discontinuaron el tratamiento en los grupos de baja y alta dosis, respectivamente. Sin embargo, se desconoce si estas discontinuaciones afectaron al subgrupo con uso previo de infliximab, lo que podría subestimar la remisión reportada en este subgrupo; ii) La secuencia de aleatorización, así como el método de cegamiento para la fase de mantenimiento no fueron descritos. Asimismo, el cegamiento se rompió en participantes que pasaron a tratamiento bajo etiqueta abierta debido a exacerbaciones o no respuesta al tratamiento, lo cual puede influir en desenlaces subjetivos como calidad de vida y, en menor medida, en componentes subjetivos del PCDAI para valorar la remisión. Sin embargo, dado que este ECA no aporta información sobre eficacia comparativa, las limitaciones de la aleatorización y cegamiento descritas, se interpretan en términos de la reducción de la

---

<sup>19</sup> Instrumento que incluye 33 preguntas ordenadas en 6 dominios: función intestinal, función sistémica, función emocional, función social, imagen corporal y tratamientos o pruebas. Los puntajes totales van entre 35 a 175, y un mayor puntaje se correlaciona con una mejor calidad de vida (Otley et al., 2002).

validez interna de las estimaciones absolutas reportadas; iii) El estudio utilizó la metodología de imputación por no respondedor para manejar los datos incompletos en quienes discontinuaron o cambiaron a esquema de dosificación. Este enfoque es conservador y tiende a subestimar la eficacia, pero evita el sesgo derivado de incluir únicamente a quienes completan el estudio. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes con uso previo de infliximab, la magnitud de subestimación puede ser más acentuada que la observada en el análisis global, particularmente para el desenlace de remisión; iv) Se reportó que no se dieron muertes durante la conducción del estudio. Este hallazgo fue parte del análisis de seguridad, por lo que debe de interpretarse a la muerte como un daño posiblemente asociado al mecanismo de acción del medicamento y no como un efecto de la intervención en aumentar o disminuir la mortalidad (perspectiva usualmente empleada en el análisis de eficacia); v) Aunque se observaron cambios significativos en velocidad de crecimiento desde el basal para cada brazo del estudio, se desconoce si este hallazgo se replicó en el subgrupo de pacientes de interés, así como su magnitud.

El ensayo IMAGINE 2 corresponde a una fase de extensión de los participantes que completaron y tuvieron respuesta clínica en algún punto del ECA IMAGINE 1. IMAGINE 2 tuvo un seguimiento de más de 5 años, bajo un diseño de evaluación de un solo brazo en etiqueta abierta (Faubion et al., 2017). La evaluación a la semana 52 del ECA IMAGINE 1 fue considerada como la evaluación basal de IMAGINE 2. Los participantes que habían recibido adalimumab bajo un diseño cegado en IMAGINE 1 pasaron a recibir una dosis alta en semanas alternas. Los que recibieron adalimumab en diseño cegado con frecuencia semanal en IMAGINE 1 pasaron a recibirlo a semanas alternas. Finalmente, aquellos que recibieron terapia semanal en etiqueta abierta continuaron recibiendo la misma dosis. Además, aquellos que presentaban exacerbaciones (aumento de PCDAI en  $\geq 15$  puntos) podían pasar a recibir adalimumab de semanas alternas a semanal, continuando con la misma dosis.

Si bien este estudio no realizó comparación entre distintos brazos, reportó hallazgos sobre eficacia y seguridad con un periodo de seguimiento relevante, así como un reporte del subgrupo de interés para este dictamen, por lo que se decidió analizar sus resultados. Este estudio evaluó la eficacia desde la semana 0 a la 240 en términos de remisión clínica, velocidad de crecimiento, y calidad de vida. Para este último desenlace utilizaron el instrumento IMPACT III en participantes con una edad  $\geq 10$  años. De los 192 participantes incluidos en IMAGINE 1, un total de 100 (52.08 %) participantes entraron al IMAGINE 2. La media (DE) de la edad fue de 14.5 años (2.4). La media, mediana y rango del puntaje de PCDAI al inicio de IMAGINE 2 fueron de 10.2, 7.5 y 0 a 57.5, correspondientemente. El 29 % (n = 29) de los participantes habían sido tratados anteriormente con infliximab. Durante el ensayo IMAGINE 2 un total de 72 pacientes discontinuaron el tratamiento, principalmente por falta de eficacia (n = 22), eventos adversos (n = 19) y falta de disponibilidad comercial de adalimumab (n = 18).

Respecto a los desenlaces de eficacia, el porcentaje de remisión en el grupo de pacientes con uso previo de infliximab fue de 31.0 % (IC 95 %: 17.27 a 49.23)<sup>20</sup>. Adicionalmente, en la evaluación basal se identificó que el 67 % de los participantes se encontraba en remisión clínica, de estos el 45 % lo mantuvo durante el transcurso del estudio. En la semana 240, el 41 % de los participantes que entraron a IMAgINE 2 alcanzó la remisión clínica.

En cuanto a la velocidad de crecimiento, se registró una mediana del cambio de los puntajes z desde la medición basal de IMAgINE 1 de 1.7 [-4.7 a 21.3] hasta el basal de IMAgINE 2, y de 0.85 [-7.6 a 9.6] hasta la semana 48, valor cercano al registrado en pacientes sanos del mismo grupo etario. Esta mediana fue mantenida en la semana 192 en los 16 participantes evaluados (0; [-2.6 a 14.2]). Finalmente, respecto a la calidad de vida, la media (DE) del puntaje de IMPACT III cambió de 116.9 (16.7) al inicio del IMAgINE 1 a 146.3 (12.3) al inicio del IMAgINE 2 (evaluado en 58 participantes); esta mejora en el puntaje se mantuvo durante la evaluación en la semana 240 del ECA IMAgINE 2 con una media (DE) de 144.1 (18.7; evaluado en 45 participantes).

Hasta el punto de corte de datos (31 de enero del 2015) un total de 192 pacientes pediátricos habían recibido al menos una dosis de adalimumab incluyendo el ECA IMAgINE 1 y su fase de extensión IMAgINE 2 representando 498.1 años-personas de exposición. La duración promedio de la exposición fue 4.5 años y el 25 % de la muestra fue seguido por un total de 286 semanas (5.5 años considerando ambos ECA). Los eventos adversos más frecuentes fueron las exacerbaciones de la EC (55 %, 105/192); cefalea (27 %, 51/192); infecciones respiratorias de la vía aérea superior (22 %, 43/192), nasofaringitis (21 %, 40/192) y diarrea (19 %, 37/192). No se reportaron muertes. Los casos que presentaron eventos adversos serios reportados fueron 92/192 (48 %) y los eventos adversos que generaron discontinuación fueron 61/192 (32 %). Si bien estos porcentajes son altos, el estudio reportó que se asociaron principalmente al empeoramiento o exacerbación propia de la EC. Por otro lado, se reportó 143/192 (74.5 %) eventos adversos infecciosos y 24/192 (12.5 %) eventos de infecciones serias<sup>21</sup>.

El análisis crítico resaltó que: i) La muestra incluida en este ensayo clínico de un solo brazo corresponde a aquellos participantes que concluyeron el ECA IMAgINE 1. Por lo tanto, no fue diseñado para contar con la potencia estadística para evaluar algún grupo de interés, ni contó con un grupo de control, por lo que no es posible estimar la eficacia comparativa de adalimumab; ii) El ensayo reportó hallazgos de eficacia y seguridad con un tiempo de seguimiento de más de 5 años. Los resultados de eficacia mostraron una mejoría en la calidad de vida y velocidad de crecimiento respecto a la evaluación basal; además, estos hallazgos se mantuvieron constantes durante el tiempo de seguimiento.

<sup>20</sup> Estimado a partir del análisis gráfico del material suplementario 1 (Gráfico B) disponible en <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001021>. El intervalo de confianza se calculó por el equipo de IETSI usando el comando *cii proportions* 29 9, *Wilson* en STATA.

<sup>21</sup> Obtenido del material suplementario 4 (tabla suplementaria 1), disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001021>

Sin embargo, la ausencia de un grupo comparador no permite asociar estos cambios al uso de adalimumab. Por otro lado, el reporte de los desenlaces de seguridad expuso el perfil de eventos adversos esperable en un tiempo de seguimiento significativo. Los principales resultados mostraron que la mayor proporción de eventos adversos serios, así como aquellos que generaron la interrupción del tratamiento, se atribuyeron al empeoramiento o exacerbación de la misma enfermedad. Del mismo modo, la menor parte de los eventos adversos infecciosos correspondieron a infecciones serias.

De esta forma, se consideraron los siguientes aspectos: i) La EC es una patología crónica recurrente que presenta un curso prolongado con episodios de recaída y remisión. Si bien existen opciones terapéuticas como el tratamiento convencional y el uso de anti-TNF, hasta el 50 % de los casos pueden presentar una respuesta inadecuada a estos tratamientos; ii) Las GPC evaluadas recomiendan el uso de anti-TNF en pacientes pediátricos con falla a tratamientos previos. Sin embargo, sus recomendaciones y la evidencia que las sustenta responden parcialmente a la población de interés para el presente dictamen, por lo que estas recomendaciones tendrían limitada aplicabilidad a nuestro contexto; iii) Las GPC incluidas muestran heterogeneidad en sus pautas de manejo de la EC, y solo la guía europea basa el tratamiento en el grado de severidad de la enfermedad. Actualmente, en EsSalud, el manejo consiste en emplear líneas de tratamiento de forma secuencial, que incluyen al tratamiento convencional (primera línea) e infliximab (segunda línea). A la fecha, en nuestra institución no se cuenta con alternativas disponibles para pacientes que requieran una tercera línea terapéutica; iv) Los ensayos clínicos incluidos corresponden a IMaGINE 1 e IMaGINE 2. Si bien estos ensayos no responden directamente a la pregunta PICO planteada, principalmente debido a que el comparador no fue el definido para el presente dictamen, limitando así la valoración de eficacia comparativa, y porque una fracción de la población evaluada había recibido infliximab previamente, el IETSI valoró que sus resultados aportan información relevante sobre los valores absolutos de remisión del uso de adalimumab, así como sobre su perfil de seguridad. Esta evidencia fue considerada de especial importancia, teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de estudios aleatorizados en población pediátrica; v) Los ensayos clínicos IMaGINE 1 e IMaGINE 2 reportaron resultados del subgrupo que correspondiente a nuestra población objetivo. Sin embargo, estos podrían estar subestimados por la menor potencia estadística inherente a los análisis por subgrupos y al método de imputación por no respondedor, que corresponde a un enfoque conservador al clasificar como no respondedores a los pacientes con información incompleta. Esto afecta particularmente la estimación del desenlace de remisión, traduciéndose en valores más conservadores; vi) La evidencia de los ensayos evaluados sugiere beneficios clínicos en términos de calidad de vida y velocidad de crecimiento, observados como cambios favorables respecto a la evaluación basal. En contraste, para la tasa de remisión, desenlace clave en la valoración de esta tecnología, y dado el diseño de los ensayos IMaGINE 1 y 2, no es posible estimar eficacia comparativa frente a la mejor terapia de soporte. No obstante, en el contexto de EsSalud, donde tras la falla a dos líneas de tratamiento no se dispone

de otras alternativas terapéuticas disponibles, lo que constituye un vacío terapéutico, y considerando el curso crónico y recurrente de la enfermedad de Crohn, el IETSI estima que la probabilidad de alcanzar remisión bajo la mejor terapia de soporte sería sustancialmente menor que la observada con adalimumab; vii) Respecto al perfil de seguridad, los eventos adversos serios se asociaron principalmente con la enfermedad de base, y los eventos infecciosos serios representaron una proporción no mayoritaria. Por lo tanto, el perfil de seguridad de adalimumab se considera aceptable en la población pediátrica con enfermedad de Crohn en el contexto de EsSalud; viii) Existe experiencia de uso de adalimumab en EsSalud, ya que actualmente esta tecnología se administra en adultos con EC severa con falla a infliximab (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitarias N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016).

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de adalimumab en pacientes mayores de 6 años con enfermedad de Crohn moderada a severa con falla al tratamiento convencional e infliximab como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akobeng, A. K., & Zachos, M. (2003). Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003574.pub2>
- Azevedo, V., Dela Coletta Troiano Araujo, L., Bassalobre Galli, N., Kleinfelder, A., marostica Catolino, N., & martins Urbano, paulo cesar. (2016). Adalimumab: a review of the reference product and biosimilars. *Biosimilars, Volume 6*, 29–44. <https://doi.org/10.2147/BS.S98177>
- Baldassano, R., Braegger, C. P., Escher, J. C., DeWoody, K., Hendricks, D. F., Keenan, G. F., & Winter, H. S. (2003). Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(4), 833–838. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07343.x>
- Bossuyt, P., Louis, E., Mary, J.-Y., Vermeire, S., & Bouhnik, Y. (2018). Defining Endoscopic Remission in Ileocolonic Crohn's Disease: Let's Start from Scratch. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(10), 1245–1248. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy097>
- Chanchlani, N., Lin, S., Bewshea, C., Hamilton, B., Thomas, A., Smith, R., ... Gore, S. (2024). Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 9(6), 521–538. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00044-X)
- deBruyn, J. C., Jacobson, K., El-Matary, W., Carroll, M., Wine, E., Wrobel, I., ... Huynh, H. Q. (2018). Long-term Outcomes of Infliximab Use for Pediatric Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(2), 268–273. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001672>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID). (2025a). Adalimumab - Ficha tecnica. Retrieved from [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE00956\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00956_V01.pdf)
- Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID). (2025b). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- Dretzke, J., Edlin, R., Round, J., Connock, M., Hulme, C., Czechtot, J., ... Meads, C. (2011). A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technology Assessment*, 15(06). <https://doi.org/10.3310/hta15060>
- Faubion, W. A., Dubinsky, M., Ruemmele, F. M., Escher, J., Rosh, J., Hyams, J. S., ... Lazar, A. (2017). Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(3), 453–460. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001021>
- Ford, A. C., Sandborn, W. J., Khan, K. J., Hanauer, S. B., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 644–659. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.73>
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
- Hyams, J., Crandall, W., Kugathasan, S., Griffiths, A., Olson, A., Johanns, J., ... Baldassano, R. (2007). Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*, 132(3), 863–873. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.003>
- Hyams, J. S., Griffiths, A., Markowitz, J., Baldassano, R. N., Faubion, W. A., Colletti, R. B., ... Lazar, A. (2012). Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe

- Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*, 143(2), 365-374.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.046>
- Hyams, J., Walters, T. D., Crandall, W., Kugathasan, S., Griffiths, A., Blank, M., ... Baldassano, R. (2011). Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Current Medical Research and Opinion*, 27(3), 651-662. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.547575>
- Ishige, T. (2019). Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Translational Pediatrics*, 8(1), 16-22. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.04>
- Lichtenstein, G. R., Shahabi, A., Seabury, S. A., Lakdawalla, D. N., Espinosa, O. D., Green, S., ... Baldassano, R. N. (2020). Lifetime Economic Burden of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis by Age at Diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(4), 889-897.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.022>
- Long, D., Wang, C., Huang, Y., Mao, C., Xu, Y., & Zhu, Y. (2024). Changing epidemiology of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *International Journal of Colorectal Disease*, 39(1), 73. <https://doi.org/10.1007/s00384-024-04640-9>
- Mack, D. R., Benchimol, E. I., Critch, J., & Tse, F. (2019). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Pediatric Luminal Crohn's Disease, 2(3), 35-63. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz018>
- Mitchel, E. B., & Rosh, J. R. (2022). Pediatric Management of Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 51(2), 401-424. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.12.013>
- Otley, A., Smith, C., Nicholas, D., Munk, M., Avolio, J., Sherman, P. M., & Griffiths, A. M. (2002). The IMPACT Questionnaire: A Valid Measure of Health-Related Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35(4), 557-563. <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00018>
- Park, M. S. (2021). Adequacy of safety data for regulatory approval of pediatric indication through extrapolation algorithm. *Translational and Clinical Pharmacology*, 29(2), 73. <https://doi.org/10.12793/tcp.2021.29.e11>
- Pierre, N., Vieujean, S., Peyrin-Biroulet, L., Meuwis, M.-A., & Louis, E. (2023). Defining Biological Remission in Crohn's Disease: Interest, Challenges and Future Directions. *Journal of Crohn's and Colitis*, 17(10), 1698-1702. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad086>
- Pigneur, B., Seksik, P., Viola, S., Viala, J., Beaugerie, L., Girardet, J.-P., ... Cosnes, J. (2010). Natural history of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(6), 953-961. <https://doi.org/10.1002/ibd.21152>
- Regueiro, M., Greer, J. B., & Szigethy, E. (2017). Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 152(2), 430-439.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.036>
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., ... Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
- Shaoul, R., & Day, A. S. (2021). An Overview of Tools to Score Severity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.615216>
- Sýkora, J., Pomahačová, R., Kreslová, M., Cvalínová, D., Štych, P., & Schwarz, J. (2018). Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 24(25), 2741-2763. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>
- The United States Food and Drug Administration (FDA). (2025). HUMIRA® (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Retrieved from



- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/125057s424lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125057s424lbl.pdf)
- Turner, D., Griffiths, A. M., Walters, T. D., Seah, T., Markowitz, J., Pfefferkorn, M., ... Levine, A. (2012). Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(1), 55–62. <https://doi.org/10.1002/ibd.21649>
- Turner, D., Levine, A., Walters, T. D., Focht, G., Otley, A., López, V. N., ... Griffiths, A. M. (2017). Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(2), 254–260. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001227>
- Van Rheenen, P. F., Aloï, M., Assa, A., Bronsky, J., Escher, J. C., Fagerberg, U. L., ... Ruemmele, F. M. (2021). The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(2), 171–194. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
- Villanacci, V., Del Sordo, R., Mino, S., Locci, G., & Bassotti, G. (2025). Histological healing in IBD: Ready for prime time? *Digestive and Liver Disease*, 57(5), 954–960. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.01.039>
- von Allmen, D. (2018). Pediatric Crohn's Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 31(02), 080–088. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609022>
- Vuijk, S. A., Camman, A. E., & de Ridder, L. (2024). Considerations in Paediatric and Adolescent Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 18(Supplement\_2), ii31–ii45. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae087>

## VIII. ANEXO

### ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

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

|                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diagnóstico/ condición de salud</b>                                                                         | Paciente pediátrico con enfermedad de Crohn moderada a severa, con falla <sup>†</sup> al tratamiento convencional <sup>‡</sup> , e infliximab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Grupo etario</b>                                                                                            | 6 a 17 años                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>    | 12 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>§</sup></b>                      | Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de enfermedad de Crohn</li> <li>2. Enfermedad con severidad moderada a severa evaluado con un sistema de puntaje (PCDAIw &gt;40 o PCDAI &gt;30)</li> <li>3. Intolerancia (presencia de eventos adversos que ameriten la discontinuación del tratamiento**) o falla al uso de infliximab usado como segunda línea de tratamiento bajo los siguientes escenarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla primaria: Ausencia de remisión clínica (no alcanzar un puntaje de PCDAIw &lt;12.5 o PCDAI &lt;10) tras inicio de terapia de inducción con infliximab.</li> <li>• Falla secundaria: Pérdida de respuesta terapéutica tras haber alcanzado la remisión clínica, puede darse durante la fase de inducción o mantenimiento.</li> </ul> </li> </ol>                                                  |
| <b>Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento<sup>§</sup> utilizando el Anexo N.º 7</b> | Se debe enviar un informe a los seis y doce meses y al término de la administración adjuntando la siguiente información: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de remisión de la enfermedad (monitoreo de puntaje según las escalas PCDAIw o PCDAI).</li> <li>2. Curvas de crecimiento</li> <li>3. Presencia de complicaciones y su frecuencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevas fistulas (si/no)</li> <li>• Nuevas masas (si/no)</li> <li>• Nuevas perforaciones (si/no)</li> <li>• Nuevas cirugías (si/no)</li> <li>• Compromiso perianal (si/no)</li> </ul> </li> <li>4. Informes de endoscopia o colonoscopia, según corresponda.</li> <li>5. Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM<sup>§</sup>) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia*** del centro asistencial, de corresponder.</li> </ol> |
| <b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones adversas serias</li> <li>• Infección fúngica invasiva con signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltraciones pulmonares u otros síntomas de enfermedad sistémica grave con o sin shock concomitante.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de gastroenterología pediátrica, inmunología o reumatología.

\*\* Incluye reacciones adversas descritas en la ficha técnica.

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

† Ausencia de respuesta primaria, falla secundaria o intolerancia.

‡ Incluyendo al tratamiento nutricional primario, los corticosteroides y/o a los inmunomoduladores.

§ RAM: Reacción adversa medicamentosa.

\*\*\* Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed<br>Fecha de búsqueda: 14 de setiembre de 2025 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Resultado |
|---------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                   | (Crohn Disease[Mesh] OR Crohn[tiab] OR Granulomatous Colitis[tiab] OR Granulomatous Enteritis[tiab] OR Regional Ileitis[tiab] OR Terminal Ileitis[tiab]) AND (Adalimumab[Mesh] OR Adalimumab[tiab] OR Humira[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Cyltezo[tiab] OR ADA[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:~3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 458       |

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library<br>Fecha de búsqueda: 14 de setiembre de 2025 |                                           | Resultado |
|---------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                             | MH Crohn Disease                          | 113       |
|               | #2                                                             | Crohn:ti,ab,kw                            | 6643      |
|               | #3                                                             | (Granulomatous NEAR/1 Colitis):ti,ab,kw   | 0         |
|               | #4                                                             | (Granulomatous NEAR/1 Enteritis):ti,ab,kw | 2         |
|               | #5                                                             | (Regional NEAR/1 Ileitis):ti,ab,kw        | 2         |
|               | #6                                                             | (Terminal NEAR/1 Ileitis):ti,ab,kw        | 24        |
|               | #7                                                             | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6          | 6695      |
|               | #8                                                             | MH Adalimumab                             | 109       |
|               | #9                                                             | Adalimumab:ti,ab,kw                       | 4204      |
|               | #10                                                            | Humira:ti,ab,kw                           | 463       |
|               | #11                                                            | Amjevita:ti,ab,kw                         | 3         |
|               | #12                                                            | Cyltezo:ti,ab,kw                          | 5         |
|               | #13                                                            | ADA:ti,ab,kw                              | 4049      |
|               | #14                                                            | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13      | 6925      |
|               | #15                                                            | #7 AND #14                                | 689       |

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

| Base de datos | LILACS<br>Fecha de búsqueda: 14 de setiembre de 2025 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Resultado |
|---------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Estrategia    | #1                                                   | ((mh:(crohn disease) OR (crohn) OR (granulomatous colitis) OR (colitis granulomatosa) OR (colite granulomatosa) OR (granulomatous enteritis) OR (enteritis granulomatosa) OR (enterite granulomatosa) OR (regional ileitis) OR (ileítis regional ) OR (ileíte regional ) OR (terminal ileitis) OR (ileitis terminal) OR (ileite terminal)) AND (mh:(adalimumab) OR (adalimumab) OR (humira) OR (amjevita) OR (cyltezo) OR (ada))) AND ((pt:(systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guia) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendacion*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview))) AND db:("BRISA" OR "LILACS" OR "MINSALCHILE") AND instance:"lilacsplus") | 22        |