

# Adalimumab

## Indicació avaluada:

Per al tractament de la uveïtis no infecciosa no anterior en pacients adults

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament.

4 de setembre del 2017



**CatSalut**



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

Servei Català  
de la Salut

## Autoria

---

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.
- Experts clínics externs: Dra. O. Garcia (Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de Bellvitge), Dra. M. Mesquida (Servei d'Oftalmologia de l'hospital Clínic de Barcelona) i Dr. A. Segura (Servei de medicina interna de l'Hospital Vall d'Hebron).
- Oficina tècnica externa: Anna Feliu i Laura Villamarín.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab per al tractament de la uveïtis no infecciosa no anterior en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

## Índex

---

Autoria .....	2
1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
3.1. Mecanisme d'acció .....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització .....	7
3.3. Posologia i forma d'administració .....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques .....	8
4. Evidència disponible .....	9
5. Avaluació de l'eficàcia .....	10
5.1. Assaigs clínics .....	10
6. Avaluació de la seguretat .....	15
6.1. Esdeveniments adverso .....	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	16
6.3. Pla de gestió de riscos .....	16
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	17
8. Àrea econòmica .....	19
8.1. Cost del tractament / Cost incremental .....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	20
A1.1. Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions .....	20
A1.2. Informe de posicionament terapèutic .....	21
A1.3. Avaluacions per altres organismes .....	21
Annex 2. Informació sobre els comparadors .....	22
Annex 3. Definicions d'interès .....	23
Bibliografia .....	24

## 1. Punts clau

---

- Adalimumab ha rebut l'autorització per l'EMA per l'extensió d'indicació per al tractament sistèmic de segona línia en pacients amb uveïtis no infecciosa no anterior (pacients amb resposta inadequada, necessitat de reducció o contraindicació al tractament amb corticoides). És el primer fàrmac biològic amb aquesta indicació.
- La uveïtis no infecciosa és una malaltia inflamatòria ocular greu. És important l'inici temprà del tractament per reduir el risc d'aparició de complicacions oculars i la pèrdua de visió que poden produir ceguesa permanent.
- El tractament habitual es realitza amb corticoides (intra i perioculars o sistèmics) i immunosupressors sistèmics, però no tots els pacients responen i en altres casos els pacients perden la resposta amb el temps.
- Adalimumab ha mostrat una eficàcia superior a placebo en la variable combinada de fracàs de tractament que inclou inflamació ocular, complicacions i pèrdua d'agudes visual tant en pacients amb uveïtis activa com inactiva. L'efecte en pacients amb uveïtis activa es considera modest, però clínicament rellevant.
- Als assaigs clínics VISUAL I i II, no s'ha pogut demostrar una associació estadísticament significativa entre el tractament amb adalimumab i la millora d'agudes visual, reducció de l'edema macular i la millora en la qualitat de vida”.
- El tractament amb adalimumab s'ha d'iniciar en pacients en tractament concomitant amb corticoides, excepte contraindicació.
- Adalimumab presenta un perfil de seguretat conegut. Les principals reaccions adverses greus són infeccions, increment del risc de malalties desmielinitzants i de neoplàsies.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

---

### 2.1. Descripció del problema de salut <sup>1,2,3</sup>

La uveïtis és una **malaltia inflamatòria** que afecta a **capa intermèdia de l'ull o úvea** (iris, cos ciliat i coroides), i que molts cops també pot afectar a estructures adjacents. La malaltia cursa amb símptomes d'**inflamació intraocular greu, dolor i afectació de la visió**, i els pacients tenen risc de desenvolupar dany ocular permanent i ceguesa.

En base a la **localització anatòmica** de la inflamació, el grup de treball International Uveitis Study Group (IUSG)<sup>4</sup> va establir **4 categories clíniques**: uveïtis **anterior** (iritis i iridociclitis), **uveïtis** intermèdia (pars planitis, hialitis), **uveïtis** posterior (coroïditis, corioretinitis, retinocoroïditis) i panuveïtis. Aquesta classificació és important atès que dicta el pronòstic i el tractament de la malaltia.

S'estima que la incidència de la uveïtis és de 45 casos per 100.000 habitants, i la prevalença oscil·la segons els diferents estudis entre 70-140 casos per 100.000 habitants<sup>5,6,7</sup>. La uveïtis no infecciosa (UNI) és el resultat d'una resposta inflamatòria anormal i suposa un 70% de tots els casos d'uveïtis en els països occidentals<sup>8</sup>. La uveïtis intermèdia, posterior i la panuveïtis, a partir d'ara uveïtis no infecciosa no anterior (UNINA); són menys comunes que la uveïtis anterior (1 de cada 4 diagnòstics d'UNI<sup>9</sup>), però són més greus i tenen més risc de presentar una pèrdua de visió.

En alguns casos **l'UNI** pot ser la primera **manifestació d'una malaltia autoimmunitària sistèmica**, no obstant, cal remarcar en la majoria de casos es desconeix la causa, i es classifiquen com uveïtis idiopàtiques. Les **principals malalties associades a UNINA** són malaltia de **Behçet** (MB), **sarcoïdosi** (S), **lupus eritematós sistèmic** (LES), síndrome **Von-Koyanagi-Harada** (VKH) i coroidopatia tipus **Birdshot**, entre d'altres. Les uveïtis secundàries a artritis idiopàtica juvenil (AIJ) i a espondiloartropatia seronegativa generalment s'associen a UNI anterior, tot i que en alguns casos també poden produir UNI intermèdies<sup>10</sup>.

Els símptomes més comuns de la uveïtis són disminució de la visió, dolor ocular, envermelliment de l'ull, sensibilitat a la llum i miodesòpsies, i dependran de la part de la úvea afectada. L'envermelliment i el dolor són característics de la uveïtis anterior, mentre que els canvis visuals com la visió borrosa, les miodesòpsies o la reducció de l'agudesia visual són més característics de la uveïtis posterior.

Els pacients amb UNINA habitualment presenten un curs remitent-recurrent de la malaltia i alternen períodes d'uveïtis activa amb uveïtis inactiva o quiescent (veure definicions a l'annex 3). El pronòstic de les uveïtis és variable i depèn en gran mesura de quina sigui la etiologia causant. En les uveïtis secundàries la malaltia de Behçet la uveïtis es pot cronificar i està associada a múltiples complicacions, mentre que les secundàries a espondiloartropaties presenten una millor evolució.

Les **uveïtis no controlades** poden presentar **complicacions greus** com glaucoma i edema macular, cataractes, hipertensió intraocular, sinèquies, queratopatia en banda, desprendiment de retina i isquèmia retiniana que poden **conduir a la pèrdua total de visió**. La uveïtis és la responsable del 5-20% de tots els casos de ceguesa legal i es considera la quarta causa de ceguesa entre la població activa en els països desenvolupats<sup>11,12,13</sup>.

## 2.2. Tractament de la malaltia<sup>3,14,15,16</sup>

El tractament dels pacients amb **UNI** és simptomàtic, l'**objectiu** del qual és **controlar la inflamació aguda, prevenir les recurrències** i controlar les complicacions per **preservar l'agudes visual**. És important un control ràpid de la malaltia per prevenir les complicacions visuals a llarg termini.

La base del tractament són els fàrmacs immunomoduladors. Existeixen dades limitades provinents d'assajos clínics controlats i molts dels fàrmacs utilitzats no tenen indicació aprovada.

Els **corticoides** (GC) són l'eix de tractament de la uveïtis no infecciosa. Els GC **peri o intraoculars** (implants de dexametasona o acetat de fluocinolona) s'utilitzen en casos de **UNINA unilaterals**, quan no és possible l'administració sistèmica o com a fàrmac coadjuvant per tractar l'edema macular. Els **corticoides sistèmics** són el primer esglao de tractament en els casos de **UNINA bilaterals i/o greus**, on hi ha risc de pèrdua visual.

El tractament a llarg termini només amb corticoides acostuma a ser insuficient per controlar les uveïtis cròniques i el seu ús està associat amb complicacions oculars (augment de la pressió intraocular [PIO], cataractes i endoftalmitis com a conseqüència de la injecció intravítrea) i sistèmiques a llarg termini. En la pràctica clínica habitual, s'accepta que es necessari afegir un altre tractament estalviador d'esteroides en pacients que requereixen dosis de prednisona (o equivalent) >10mg/dia<sup>3</sup>.

El panell d'experts de l'American Uveitis Society recomana l'ús **agents immunosupressors sistèmics** per controlar millor la malaltia i reduir les dosis de corticoides. Els immunosupressors clàssics més utilitzats en el tractament de manteniment de la uveïtis no infecciosa són l'azatioprina (AZA), metotrexat (MTX), micofenolat mofetil (MFM), ciclosporina (CsA) i tacrolimús (tacro). Malgrat que aquests fàrmacs són efectius, aproximadament un 30% dels pacients són refractaris o presenten intolerància al tractament. L'únic immunosupressor clàssic amb indicació aprovada és la CsA, però el seu inici d'acció és força lent i el seu ús perllongat s'associa amb efectes secundaris importants<sup>3</sup>.

En els últims anys hi ha hagut un gran interès en identificar tractaments més efectius, que actuïn sobre mediadors específics de la resposta immunitària, obtenint així una major eficàcia i una reducció dels efectes adversos. Els agents anti-TNF s'han utilitzat en el tractament de diversos tipus d'uveïtis en la pràctica clínica habitual, tot i no tenir indicació autoritzada (excepte infliximab, que està aprovat al Japó per al tractament de la UNI refractària associada amb la malaltia de Behçet). Recentment, l'EMA ha aprovat **adalimumab (ADA)** per al tractament de la **uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior i/o panuveïtis en pacients corticorefractaris, corticodependents** o amb **contraindicació a glucocorticoides**.

### La uveïtis no infecciosa a Catalunya segons dades de l'RPT:

Segons dades del registre de pacients i tractaments (RPT) (des del 2012 fins el 03/03/2017, abans de l'autorització d'adalimumab per a la indicació avaluada), es va registrar l'inici de tractament amb fàrmacs biològics en un total de 106 pacients adults. Durant aquest període 21 pacients van rebre  $\geq 2$  tractaments biològics. Només el 67% dels pacients (71/106) tenen un tractament actiu en el moment d'extracció de les dades. Tot i les limitacions de l'anàlisi,

aquestes dades permeten fer una estimació d'una prevalença d'ús de biològics per al tractament de la uveïtis no infecciosa de 1.2 pacients/100.000 habitants.

Els pacients adults tractats presenten una edat mitjana a l'inici de tractament de 46,2 anys (rang 18,1-93,1 anys), i el 61% eren dones.

En un 25% dels casos la uveïtis era no anterior (UNINA), però aquestes dades poden estar infraestimades atès a que en un gran número de pacients manca informació sobre la localització de la uveïtis (camp de text lliure).

En els pacients amb tractament finalitzat la durada mitjana del tractament amb adalimumab va ser de 1.009 dies (rang 654-1802 dies). En els pacients amb tractament actiu amb adalimumab la durada mitjana del tractament biològic, a data d'extracció de les dades, va ser 583 dies (rang 38-1160 dies).

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Adalimumab (Humira®)	
Laboratori	Abbvie Ltd.
Presentacions	Humira® 40 mg/0,8 ml Solució injectable- (Ús pediàtric) Humira® 40 mg xeringues precarregades 0,8 mL Humira® 40 mg plomes precarregades 0,8 mL
Excipients de declaració obligatòria	---
Codi ATC	L04AB04
Grup terapèutic	Inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )
Procediment d'autorització	centralitzat (EMA)
Data de finançament de la indicació	01/04/2017
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>17</sup> per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Adalimumab és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix a formes bioactives del TNF- $\alpha$  humà i en neutralitza la seva funció biològica reduint la cascada inflamatòria.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (26.05.2016/01.04.2017<sup>1</sup>):

- Uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior i panuveïtis en pacients adults que han presentat una resposta inadequada a corticoides, que necessitin disminuir el seu tractament amb corticoides, o en aquells en els quals el tractament amb corticoides sigui inadequat.

FDA (30.06.2016)

- Uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior i panuveïtis en pacients adults

<sup>1</sup> Data d'aprovació per l'AEMPS i inclusió en el finançament en el Sistema Nacional de Salut.

### **Altres indicacions aprovades per l'EMA**

- Artritis reumatoide (AR) activa en adults en combinació amb MTX, quan la resposta a fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMMs) inclòs el MTX, no ha estat adequada, i AR progressiva en adults, en combinació amb MTX, en pacients prèviament no tractats amb MTX o altres FAMMs.
- AIJ poliarticular activa moderada-greu amb resposta inadequada a altres FAMMs.
- Espondilitis anquilosant (EA) activa, greu, amb resposta inadequada a la teràpia convencional.
- Espondilitis axial activa, greu, sense evidència radiogràfica d'EA amb resposta inadequada al tractament amb AINEs.
- Artritis psoriàsica activa i progressiva en adults, quan la resposta a la teràpia prèvia amb FAMMs no ha estat adequada.
- Psoriasi en plaques crònica, de moderada a greu, que no hagin respost, que presentin contraindicacions o intolerància a altres teràpies sistèmiques, incloses ciclosporina, MTX o PUVA.
- Malaltia de Crohn activa, greu, en pacients que no han presentat resposta a un corticoide i/o un immunosuppressor: o que siguin intolerants o presentin contraindicacions a aquestes teràpies.
- Colitis ulcerosa activa en adults, moderada -greu, amb resposta inadequada a la teràpia habitual.
- Hidradenitis supurativa activa (acne invers) de moderat a greu amb una resposta inadequada a tractament sistèmic convencional.

### **3.3. Posologia i forma d'administració**

<b>Posologia:</b>	80 mg S0, 40 mg S1, seguit de 40mg/2 setmanes
<b>Forma d'administració:</b>	subcutània, auto administració

S: setmana

### **3.4. Utilització en poblacions especials**

<b>Pacients d'edat avançada</b>	Es recomana prestar especial atenció al risc d'infecció. Els pacients >65 anys, tenen una major freqüència d'infecció greu (3.7% vers 1.5%).
<b>Pediatria</b>	Uveïtis: No es disposa de dades en població pediàtrica <u>Altres indicacions:</u> aprovat en AIJ >2 anys i malaltia de Crohn pediàtrica > 6 anys
<b>Insuficiència renal</b>	Sense dades
<b>Insuficiència hepàtica</b>	Sense dades
<b>Embaràs i lactància</b>	No es recomana l'administració durant l'embaràs. Es recomana retardar la lactància ≥5 mesos després de l'última administració.

### **3.5. Dades farmacocinètiques<sup>17, 18</sup>**

<b>Absorció</b>	Administració subcutània. Tmax: 5 dies després de l'administració.
<b>Distribució</b>	Vd: 4.7-6L
<b>Metabolisme</b>	No es disposa de dades
<b>Eliminació</b>	Semivida eliminació: 2 setmanes



## 4. Evidència disponible

---

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de maig de 2017. Les fonts d'informació considerades i els criteris de cerca es poden consultar a: [link](#)

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'adalimumab en el tractament de la uveïtis no infecciosa no anterior prové de 2 estudis pivot fase III.

Estudis pivot:

- VISUAL-I / M10-877 (NCT01138657)<sup>19</sup>: respecte placebo, 80 setmanes de durada
- VISUAL-II/ M10-880 (NCT01124838)<sup>20</sup>: respecte placebo, 80 setmanes de durada

Adicionalment, s'ha identificat un estudi de suport (VISUAL-III/M11-327/NCT0114822) que no s'ha tingut en compte en aquest informe atès que encara no s'han publicat les dades.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### 5.1.1. Característiques principals de l'assaig/assaigs

Taula X. Característiques dels estudis

	M10-877/ VISUAL I - NCT01138657	M10-880/ VISUAL-II NCT01138657
<b>Disseny</b>	Fase 3, aleatoritzat, doble cegament, multicèntric, de 2 braços, de superioritat.	Fase 3, aleatoritzat, doble cegament, multicèntric, de 2 braços, de superioritat.
<b>Nombre de pacients</b>	217	226
<b>Criteris d'estratificació</b>	Ús basal d'immunomoduladors	Ús basal d'immunomoduladors
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior o panuveïtis.</li> <li>- <b>Malaltia activa</b> malgrat tractament de manteniment amb prednisona vo 10-60 mg/dia (or equivalent) durant &gt;2 setmanes prèvies al reclutament</li> <li>- Resposta adequada a GC vo (dosis de prednisona de 1 mg/kg/d o equivalent).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior o panuveïtis.</li> <li>- <b>Malaltia inactiva</b> durant ≥28 dies amb tractament de manteniment amb prednisona vo 10-35 mg/dia (or equivalent).</li> <li>- <b>Corticodpendència demostrada mitjançant història</b> documentada de brotades en els 18 mesos previs a la visita. Brotada produïda ≤28 dies després de reduir la dosi de GC vo per sota de 10mg/d.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uveïtis anterior aïllada.</li> <li>- <b>Síndromes de masquerada o coroidopatia serpigínosa.</b></li> <li>- <b>MAVC</b> (Millor agudesa visual corregida) &lt; 20 lleteres (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]) en ≥1ull a la visita basal.</li> <li>- ≥ 1 tractament immunosupressor (GC no inclosos) a l'inici o tractament basal concomitant amb dosis estables diferents a MTX (≤25 mg/S), CsA (≤ 4 mg/kg/d), MMF, ≤ 2g/d), AZA (≤175 mg/d), or tacro (≤ 8 mg/d), o increment de les dosis d'immunosupressors en els 28 dies previs a l'inici.</li> <li>- <b>Altres complicacions oculars:</b> cataractes o opacitat lenticular que dificulti la visualització del fons de l'ull, pressió intraocular (PIO) ≥ 25 mmHg i ≥ 2 medicacions antiglaucoma, retinopatia diabètica, edema macular diabètic, degeneració macular</li> <li>- <b>Altres tractaments:</b> anti-TNF o fàrmacs biològics (exceptuant VEGF), tractament recent amb VEGF (factors de creixement endotelial anti-vascular intravitri), implant de GC anterior ≤3 anys, GC intraoculars/perioculars o MTX intravitri anterior ≤6 mesos.</li> </ul>	
<b>Durada</b>	Durada màxima de tractament: 80 setmanes o fins la fallada de tractament. Visites de seguiment: S1,4,6,8 i cada 4S aproximadament	Durada màxima de tractament: 80 setmanes o fins la fallada de tractament. Visites de seguiment: S0,2,4 i cada 4S aproximadament.
<b>Grup intervenció</b>	ADA 80mg S0, 40mg S1, seguit de 40mg/2S, n=107	ADA 80mg S0, 40mg S1, seguit de 40mg/2S, n=115
<b>Grup control</b>	Placebo, n=110	Placebo, n=111
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Temps fins la fallada de tractament ITT*	Temps fins la fallada de tractament ITT*
<b>Càlcul de mida mostral</b>	N= 234 , fallades de tractament= 138. S'assumeix una fallada de tractament als 6 mesos del grup placebo 70%, fallada de tractament en el grup d'adalimumab del 50% (posteriorment es va modificar al 60%en el grup d'ADA).	N=220, fallades de tractament=96. S'assumeix una fallada de tractament global als 6 mesos del 30-35% (posteriorment modificat al 35%), amb una diferència entre grup d'adalimumab i placebo del 15%.

**Malaltia activa:** definida com la presència en ≥1ull durant ≥2 setmanes de ≥1 dels següents paràmetres: lesió vascular inflamàtòria retinal o corioretinal, o cèl·lules en càmera anterior ≥ 2+ (criteris SUN [Standardization of Uveitis Nomenclature]) o terbolesa vítria ≥ 2+ (National Eye Institute [NEI]/SUN criteria).

**Malaltia inactiva:** definida com l'assoliment en els 2 ulls dels tots els següents paràmetres: absència de lesió vascular inflamàtòria retinal o corioretinal, cèl·lules en càmera anterior ≤0.5+ (criteris SUN [Standardization of Uveitis Nomenclature]), terbolesa vítria ≤0.5+ (National Eye Institute [NEI]/SUN criteria).--> **La definició coincideix amb definició de la variable uveïtis quiescent.**

<sup>1</sup> En ambdós braços els pacients van rebre una dosi inicial de prednisona de 60mg/dia el dia de l'aleatorització, que es va anar reduint de forma controlada a partir de la setmana 2 fins aturar el tractament a la setmana 15.

<sup>1</sup> En ambdós braços els pacients van anar reduint de forma controlada la dosi de GC a partir de la setmana 2 fins aturar el tractament entre la setmana 13 (si dosi basal de 35mg/d) i 19 (si dosi basal de 10mg/d).

\*ITT: inclou tots els pacients assignats a l'atzar, amb excepció d'aquells per als quals les dades d'eficàcia van ser incompletes i/ o que hi havia problemes de compliment de GCP en general en els llocs.

## 5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

A continuació es resumeixen les variables utilitzades als assaigs pivot:

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
<b>Temps fins la fallada del tractament</b>	<p><b>Mesurat a partir de la: S6 (VISUAL I) o S2 (VISUAL II)</b></p> <p><b>Criteris de fallada de tractament:</b> presència, com a mínim en un ull, de <math>\geq 1</math> dels següents paràmetres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Noves lesions inflamatòries actives respecte el basal</li> <li>- Incapacitat per assolir <b>grau de cel·lularitat de la càmera anterior</b><sup>2</sup> i grau de <b>terbolesa vítria</b> <math>\leq 0.5+</math> a la setmana 6 (VISUAL I) o Increment de 2 esglaons respecte el millor grau aconseguit (VISUAL I) o el basal (VISUAL II).</li> <li>- Empitjorament del MAVC <math>\geq 15</math> lletres respecte la millor mesura aconseguida fins la S6 (Visual I) o respecte el basal (VISUAL II).</li> </ul>
<b>Variables secundàries rellevants</b>	<b>Comentaris</b>
<b>Proporció de pacients amb uveïtis quiescent amb o lliure de GC</b>	<p><b>Uveïtis quiescent:</b> absència de lesió activa inflamatòria i grau de cel·lularitat en càmera anterior <math>\leq 0.5+</math> i terbolesa vítria <math>\leq 0.5+</math>.</p> <p><b>Rellevància clínica:</b> el control de la inflamació ocular es correlaciona amb un menor risc de patir complicacions oculars que acabin conduint a ceguera.</p>
<b>Temps fins l'aparició d'edema macular</b>	<p>Objectivat per TCO en <math>\geq 1</math> ull</p> <p>Mesurat a partir de la: S6 (VISUAL I), o S2 (VISUAL II)</p> <p><b>Rellevància clínica:</b> l'aparició d'edema macular pot generar a lesions que acabin produint ceguera.</p>
<b>Canvi en l'agudesa visual (LogMAR MAVC)</b>	<p>MAVC (Millor agudesa visual corregida): mesurada mitjançant el logMAR i l'optotip ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).</p> <p>Valors LogMAR <b>negatius:</b> indiquen agudesa visual <b>normal o millorada</b>.</p> <p>Valors LogMAR <b>positius:</b> indiquen <b>pèrdua</b> de visió</p> <p><sup>21</sup><b>Visió normal</b> (normal i pèrdua de visió lleu): <math>\leq 0.5</math>.</p> <p><b>Baixa visió</b> (pèrdua de visió moderada, greu, profunda): 0.5-1.7</p> <p><b>Ceguera legal:</b> <math>\geq 1</math></p> <p><b>Ceguera:</b> <math>\geq 1.8</math></p> <p><b>Canvi clínicament rellevant:</b> Alguns autors refereixen un canvi del logMAR de <math>\pm 0.3</math> per assolir rellevància clínica. Les recomanacions SUN estableixen que els canvis claus en l'agudesa visual són la duplicació (empitjorament) o la reducció a la meitat (millora) de l'angle visual.</p>
<b>Canvi en la puntuació del qüestionari de funcionament visual NEI-25 (VFQ-25):</b>	<p>Mesurat entre el millor grau aconseguit previ a la S 6 (VISUAL I) o S2 (VISUAL II) i al final del seguiment</p> <p>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-25 VFQ-25): mesura de l'efecte del tractament en la qualitat de vida relacionada amb la visió que conté 25 preguntes de 11 subescales relacionades amb la visió (inclòs el funcionament de la visió de lluny i de prop). Cada subescala es puntua de 0 a 100, (0 representa el pitjor funcionament visual).</p> <p><b>Canvi clínicament rellevant:</b> variació de 3,86 en la puntuació total i de 5–10 punts en les diferents subescales<sup>22</sup>.</p>

TCO (Tomografia de coherència òptica).

Altres variables subrogades mesurades als estudis però que no s'han reflectit a l'informe atès que es disposa d'altres variables que proporcionen informació similar són els canvis en el grau de cel·lularitat de la càmera anterior i en el grau de terbolesa vítria, que són variables que valoren el control de la inflamació ocular; i el percentatge de canvi del gruix central de la retina que és correlaciona amb l'aparició d'edema macular.

<sup>2</sup> Veure annex 3 per més informació sobre el grau de cel·lularitat càmera anterior i el grau de terbolesa vítria.

### 5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Es van incloure únicament pacients amb **uveïtis no infecciosa no anterior, amb malaltia activa malgrat tractament amb GC (VISUAL I) o inactiva dependent a GC (VISUAL II)**. Aproximadament un 30%-50% dels pacients inclosos també rebien tractament concomitant amb immunosupressors sistèmics.

Els pacients inclosos tenien una mitjana d'edat de 42,5 anys, majoritàriament dones (57,1%-67,1), i en el 92-96% la uveïtis tenia afectació bilateral. Les característiques basals dels pacients en les dues branques de tractament estan ben balancejades. No es van observar diferències significatives clínicament rellevants entre els pacients en quant a la durada de la malaltia, el número de brotades anuals, el temps des de l'última brotada, la durada de la brotada actual ni el tipus d'uveïtis.

No es van incloure pacients amb un dany ocular important amb una pèrdua moderada d'agudes visual (MAVC < 20 lletres en  $\geq 1$  ull a la visita basal, equivalent a logMar 0.7).

Característiques principals (ITT)	VISUAL I/ M10-877 (Uveïtis activa)		VISUAL II/ M10-880 (Uveïtis inactiva)	
	Placebo (n = 107)	ADA (n = 110)	Placebo (n=111)	ADA (n=115)
Durada de la uveïtis (mediana, mesos)	24 (1-555)	19 (2-306)	39 (4-394)	35 (2-381)
Temps des de l'última brotada (mesos, mitjana $\pm$ SD)	10 $\pm$ 15	10 $\pm$ 17	5 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4
Durada de la brotada actual (dies, mitjana $\pm$ SD)	72 $\pm$ 84	69 $\pm$ 94		
Dosi de prednisona en l'última brotada (mg)			5 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4
Mitjana $\pm$ SD	10 $\pm$ 15	12 $\pm$ 18	5 (0 - 60)	5 (0 - 80)
Mediana (rang)	0 (0 - 60)	5 (0 - 80)		
Tipus d'uveïtis (n [%])			30 (27.0)	17 (14.8)
Intermèdia	23 (21.5)	24 (21.8)	34 (30.6)	39 (33.9)
Posterior	37 (34.6)	36 (32.7)	46 (41.4)	57 (49.6)
Panuveïtis	47 (43.9)	50 (45.5)	1 (0.9)	2 (1.7)
Intermèdia/posterior	0	0		
Diagnòstic (n [%])*			40 (36.0)	29 (25.2)
Idiopàtica	45 (42.1)	36 (32.7)	15 (13.5)	15 (13.0)
Coroidopatia de Birdshot	20 (18.7)	24 (21.8)	2 (1.8)	5 (4.3)
Coroiditis Multifocal i panuveïtis	3 (2.8)	8 (7.3)	25 (22.5)	26 (22.6)
Vogt Koyanagi Harada	14 (13.1)	11 (10.0)	14 (12.6)	18 (15.7)
Sarcoidosi	8 (7.5)	10 (9.1)	6 (5.4)	10 (8.7)
Behçet	4 (3.7)	12 (10.9)	9 (8.1)	12 (10.4)
Altres	13 (12.1)	9 (8.2)		
N de brotades en els últims 12 mesos (n [%])				
1	19 (17.8)	18 (16.4)	46 (41.4)	48 (41.7)
2	46 (43.0)	54 (49.1)	40 (36.0)	43 (37.4)
$\geq 3$	42 (39.3)	38 (34.5)	25 (22.5)	24 (20.9)
Tractament concomitant (n [%])*	33 (31)	34 (31)	53 (48)	54 (48)
Azatioprina	4 (4)	4 (4)	11 (10)	3 (3)
Ciclosporina	3 (3)	10 (9)	11 (10)	15 (13)
Metotrexat	12 (11)	9 (8)	14 (13)	19 (17)
Micofenolat de mofetil o equivalent	14 (13)	11 (10)	17 (15)	17 (15)
MAVC (LogMAR $\pm$ SD)				
Ull esquerre	0.23 $\pm$ 0.29	0.24 $\pm$ 0.36	0.16 $\pm$ 0.29	0.14 $\pm$ 0.26
Ull dret	0.24 $\pm$ 0.30	0.22 $\pm$ 0.28	0.15 $\pm$ 0.27	0.12 $\pm$ 0.22

## Resultats

### Pacients amb uveïtis activa:

<b>Resultats VISUAL I – Dades extretes de l'EPAR. Població ITT</b> (Les dades no inclouen el subgrup de pacients japonesos n=16)			
<b>Variable principal</b>	<b>PBO (n=107)</b>	<b>ADA (n=110)</b>	<b>HR (IC95%) p</b>
Temps fins la fallada del tractament (mediana, mesos)	3,0	5,6	HR: 0,5 (0,36-0,7) p<0,001
Pacients amb fallada de tractament % (n)	78,5% (84)	54,5% (60)	HR: 0,5 (0,36-0,7) p<0,001
<b>Variables secundàries</b>			
Proporció de pacients amb uveïtis quiescent en cada visita			
S4 (Dosi de GC: 30mg/d)	58,9% (63/95)	62,7% (69/90)	NS
S8 (Dosi de GC: 10mg/d)	47,4% (45/95)	65,6% (59/90)	p=0,013
S52	5,3% (5/95)	14,4% (13/90)	p=0,035
Proporció de pacients amb uveïtis quiescent lliure de GC			
S16 (1 setmana post retirada de GC)	18,9% (18/95)	31,1% (28/90)	NS
S36	6,3% (6/95)	20,0% (18/90)	p=0,006
S52	4,2% (4/95)	13,3% (12/90)	p=0,027
Temps fins l'aparició d'edema macular en ≥1 ull a partir de la setmana 6 (mediana mesos)*	6,2 (n=45)	11,1 (n=55)	0,70 (0,39-1,26) p=NS
Canvi en l'agudesa visual (logMAR MAVC ETDRS)			
Ull esquerre	0,12 (n=103)	0,07 (n=101)	-0,07 (-0,11;-0,02)**
Ull dret	0,13 (n=103)	0,04 (n=101)	P=0,003

\* Pacients sense edema macular basal

\*\* Diferència mitjana adalimumab vers placebo

### Pacients amb uveïtis inactiva:

<b>Resultats VISUAL II – Dades extretes de l'EPAR. Població ITT</b> (Les dades no inclouen el subgrup de pacients japonesos n=32)			
<b>Variable principal</b>	<b>PBO (n=111)</b>	<b>ADA (n=115)</b>	<b>HR (IC95%) p</b>
Temps fins la fallada del tractament (mediana, mesos)	8.3	NE	HR: 0.57 (0.39-0.84) p=0.004
Pacients amb fallada de tractament % (n)	55% (61)	39.1% (45)	
<b>Variables secundàries</b>			
Proporció de pacients amb uveïtis quiescent en cada visita. (Proporció de pacients que mantenen la malaltia inactiva***)			
S8	63.8% (60)	84.3% (75)	p=0.002
S52	22.3% (21)	41.6% (37)	p=0.005
Proporció de pacients amb uveïtis quiescent lliure de GC			
S20 (≥1 setmana després de retirar els GC)	33% (31)	53.9% (48)	p=0.004
S52	19.1% (18)	38.2% (34)	p=0.004
Temps fins l'aparició d'edema macular en ≥1 ull a partir de la setmana 2 (mediana mesos)*	NE (n=95)	NE (n=90)	p=NS
Canvi en l'agudesa visual (logMAR MAVC ETDRS)			
Ull esquerre	0.33 (n=110)	0.16 (n=115)	0.04**
Ull dret	0.27 (n=110)	0.18 (n=115)	p=NS

\* Només es van analitzar els pacients sense edema macular basal

\*\* Diferència mitjana adalimumab vers placebo.

\*\*\* El 100% dels pacients d'ambdós grups de tractament presentaven uveïtis quiescent a la S0.

NE: no estimable (menys de la meitat dels pacients en risc van assolir l'esdeveniment), NS: p<0.05

### **Pacients amb uveïtis activa:**

En el grup d'ADA la **taxa de fallada de tractament** va ser **inferior** a placebo (55% vers 79%) amb una reducció del 50% en el risc d'experimentar un fracàs del tractament a partir de les 6 setmanes (IC 95% 0.36-0.70). El **temps fins a la fallada** és va perllongar 2.6 mesos en el grup d'adalimumab respecte placebo.

A l'estudi s'observa una major proporció de pacients que van aconseguir la quiescència a partir de la setmana 8 (amb tractament concomitant amb 10 mg prednisona/dia) en el grup d'ADA respecte placebo. Tot i que les taxes de quiescència disminueixen en el temps, s'observa un manteniment de l'efecte en un subconjunt limitat de pacients en tractament amb ADA en el transcurs de les 52 setmanes. La taxa de pacients amb uveïtis quiescent a la setmana 52 lliure de GC, va ser superior en el grup d'adalimumab respecte placebo, observant-se diferències significatives entre els grups des de la setmana 36.

En els pacients sense edema macular basal (aproximadament 75% de la mostra) no es van observar diferències estadísticament significatives en el temps fins l'aparició d'edema macular.

Els pacients tractats amb ADA, van presentar una millora estadísticament significativa de l'agudesa visual en els dos ulls (entre la setmana 4 i 80) respecte placebo però no clínicament significativa amb una mitjana de 3.5 lletres (logMAR 0.07).

Pel que fa a la qualitat de vida relacionada amb la visió ( VFQ-25), es va observar un empitjorament en els dos grups de tractament, però només va ser clínicament rellevant en el grup de placebo. ADA va reduir l'empitjorament global, i del dolor ocular i la visió de prop.

### **Pacients amb uveïtis inactiva:**

En el grup d'ADA la **taxa de fallada de tractament** va ser **inferior** a placebo (39% vers 55%) amb una reducció del 43% en el risc d'experimentar un fracàs del tractament a partir de les 2 setmanes (IC 95% 0.39-0.84). El **temps fins a la fallada** és va perllongar >10 mesos en el grup d'adalimumab respecte placebo.

A l'estudi s'observa una major proporció de pacients en el grup de tractament amb ADA respecte placebo que van mantenir la quiescència a partir de la setmana 8 (pacients en pauta descendent de GC). Tot i que les taxes de quiescència disminueixen en el temps, s'observa el manteniment de l'efecte del tractament amb ADA en un subconjunt limitat de pacients en el transcurs de les 52 setmanes. La taxa de pacients amb uveïtis quiescent a la setmana 52 lliure de GC, va ser superior en el grup d'ADA respecte placebo, observant-se diferències significatives entre els grups des de la setmana 20.

En els pacients sense edema macular basal (més del 80% de la mostra) no es va assolir el temps fins l'aparició d'edema macular en  $\geq 1$  ull a partir de la setmana 2 en cap dels grups de tractament. No es van observar diferències entre els grups de tractament.

Els pacients tractats amb ADA, van presentar una millora mitjana de l'agudesa visual en els dos ulls de 2 lletres (logMAR 0.04) respecte placebo, que no va assolir significació estadística.

Pel que fa a la qualitat de vida relacionada amb la visió ( VFQ-25) , les puntuacions de totes les subescales van millorar en ambdós grups de tractament. No es van observar diferències estadísticament significatives ni en la puntuació total ni en cadascuna de les subpuntuacions.

## 6. Avaluació de la seguretat

---

### 6.1. Esdeveniments adversos <sup>3</sup>

Adalimumab presenta un perfil de seguretat conegut atès que es troba comercialitzat a Europa des de 2003 per altres indicacions. La seguretat d'adalimumab s'ha estudiat en 9.506 pacients a assaigs pivots controlats i oberts en múltiples indicacions (artritis reumatoide recent o de llarga durada, artritis idiopàtica juvenil, espondiloartritis axial, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidroadenitis supurativa y uveïtis.

La seguretat d'ADA en la indicació descrita ha estat avaluada en 464 pacients en els estudis VISUAL I i VISUAL II. L'exposició mitjana al fàrmac va ser de 81 setmanes.

Les **reaccions adverses** (RA) descrites a **fitxa tècnica**<sup>17</sup> molt freqüents i freqüents són: Infeccions; càncer de pell (exclòs el melanoma); leucopènia, anèmia, leucocitosi, trombocitopènia; hipersensibilitat, al·lèrgia; increment lípids, hipopotasèmia, hipocalcèmia, hiperglucèmia, hipofosfatèmia, deshidratació; ansietat, insomni, canvis d'humor; mal de cap, parestèsies, migranya; alteració visual, conjuntivitis, blefaritis; vertigen; taquicàrdia, hipertensió, rubor, hematomes; asma, dispnea, tos; dolor abdominal, nàusees, vòmits; hemorràgia gastrointestinal, dispèpsia; augment enzims hepàtics; rash, dermatitis, alopecía, pruíja; dolor musculoesquelètic; insuficiència renal, hematúria; alteracions de la coagulació i cicatrització.

#### Esdeveniments adversos més freqüents

En els estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) relacionat amb el tractament va ser de 45% en el grup d'adalimumab comparat amb 35% en el grup control.

Els EAs més comuns amb una incidència > 10% van ser: nasofaringitis, artràlgia, mal de cap i fatiga en el (Anàlisi conjunt controlat amb placebo).

#### Esdeveniments adversos greus

Es van observar EA greus relacionats amb el tractament en el 10% dels pacients tractats amb ADA respecte el 6,4% dels tractats amb placebo.

En l'anàlisi de conjunt de tots els pacients tractats amb ADA, els efectes adversos greus descrits en  $\geq 2$  pacients van ser: uveïtis (6 pacients, 1,3%), pneumònia (5 pacients, 1,1%), cataractes (4 pacients, 0,9%), infecció del tracte urinari i obesitat (3 pacients cada un, 0,6%). Altres efectes adversos greus descrits en  $\geq 2$  pacients però menys freqüents van ser: desmielinització, tuberculosi, carcinoma de cèl·lules basals, despreniment de retina, reducció de l'agudesesa visual i hemorràgia vítria (0,4%).

## Morts

Es van produir 3 morts durant el programa de desenvolupament clínic de la uveïtis en el grup d'ADA, però es considera que cap d'elles estava relacionada amb el fàrmac.

## Discontinuations per esdeveniments adversos

Les discontinuacions per EA van ser superiors en el grup d'adalimumab respecte placebo, 9.2% vers 4.8% respectivament (dades placebo controlled analyses set).

## Altres esdeveniments adversos d'interès

Els esdeveniments adversos d'especial interès pels van ser:

- **esdeveniments no oculars:** infeccions, tumors malignes, les reaccions immunològiques, trastorns desmielinitzants, esdeveniments hematològics incloent pancitopènia, alteracions hepàtiques i reaccions en el lloc d'injecció;
- **esdeveniments oculars:** esdeveniments relacionats amb uveïtis, increment de la pressió intraocular i l'opacitat del cristal·lí.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions <sup>17</sup>

Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>17</sup> per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

<b>Contraindicacions</b>	- Hipersensibilitat al principi actiu - Infeccions greus actives (tuberculosi, sèpsia o malalties oportunistes) - Insuficiència cardíaca classe funcional III/IV.
<b>Precaucions</b>	- Neoplàsies - Malalties neurològiques desmielinizants_  Abans de l'inici del tractament amb adalimumab en pacients amb UNI intermèdia s'ha de realitzar una avaluació neurològica per valorar l'associació de la malaltia a trastorns desmielinizants centrals pre-existents o en desenvolupament
<b>Interaccions</b>	No es recomana l'administració conjunta amb: - Anakinra o abatacept - Vacunes vives

## 6.3. Pla de gestió de riscos <sup>3</sup>

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: Infeccions greus, reactivació VHB, pancreatitis, neoplàsies (limfoma, limfoma cèl·lules T, HSTCL, leucèmia, càncer de pell i melanoma) (identificats) i altres neoplàsies no especificades prèviament, vasculitis (no cutània), leucoencefalopatia multifocal progressiva, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible i esclerosi lateral amiotròfica (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients immunocompromesos per



condicions subjacents (diabetis, insuficiència renal o hepàtica, infecció per VIH, etc) o medicació (quimioteràpia, immunosupressors per prevenció de rebuig de transplantament d'òrgan sòlid) i en pacients amb uveïtis a llarg termini, entre altres.

Com a part del pla de gestió de riscos d'adalimumab hi ha diferents estudis i registres en marxa en les diferents indicacions aprovades. També està en marxa l'estudi d'extensió VISUAL-III, continuació del VISUAL-I i VISUAL-II, que valorarà la seguretat d'adalimumab a llarg termini en la indicació d'uveïtis no infecciosa no anterior, amb previsió de finalització l'any 2018.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

	VISUAL-I	VISUAL-II
Assignació aleatòria	Sí	Sí
Seguiment exhaustiu de tots els pacients	Sí	Sí
Anàlisi per ITT	Sí. No obstant, la definició de ITT difereix de la definició clàssica, ja que la població ITT inclou tots els pacients assignats a l'atzar, amb excepció d'aquells per als quals les dades d'eficàcia van ser incompletes i/ o que hi havia problemes de compliment de guies de bona pràctica clínica en general en els llocs de reclutament.	
Emmascarament	Sí	Sí
Comparabilitat dels grups a l'inici de l'estudi	Sí	Sí
Seguiment i tractament dels grups igual, excepte el tractament d'estudi	Sí	Sí
Variable principal: intermèdia o final.	Intermèdia no validada.	Intermèdia no validada.

### Aplicabilitat:

En primer lloc cal remarcar que els resultats únicament són extrapolables a la població amb uveïtis no infecciosa no anterior (UNINA), per tant la població amb uveïtis no infecciosa anterior continua sense disposar de tractament autoritzat amb fàrmacs biològics.

En general les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos en ambdós estudis són extrapolables a la població diana del tractament. Cal destacar que en els **pacients** inclosos als estudis, la **pèrdua d'agudes visual era lleu-moderada**, atès es van excloure pacients amb una pèrdua important d'agudes visual (MAVC <20 lletres en ≥1ull a la visita basal).

Les causes d'uveïtis dels **estudis no reflecteixen plenament l'epidemiologia de la malaltia**, atès que la malaltia de Behçet i sarcoïdosi estan insuficientment representades, mentre que la malaltia de Von-Koyanagi-Harada i la coroidopatia de Birdshot poden estar sobre representades. De moment no es disposa d'informació sobre si els diferents tipus de malaltia associada a la uveïtis poden presentar diferent resposta al tractament amb ADA.

El tractament concomitant amb GC es considera adequat, atès que degut al ràpid inici d'acció es fan servir com a tractament habitual per controlar la inflamació. Un 30% dels pacients d'ambdós estudis també rebien tractament de manteniment ISS (CsA, AZA, MTX, MFM), però a dosis de manteniment que no interfereixen en l'eficàcia de la inducció. Cal remarcar que a la pràctica clínica continua sent habitual l'ús d'ISS previ als biològic, excepte en casos d'uveïtis

molt greus en els quals els clínics de vegades opten per una estratègia top-down (passar dels corticoides directament als biològics) per preservar la visió.

El comparador utilitzat no es considera adequat atès que es disposa d'un ISS amb indicació aprovada, la CsA. **No** es disposa d'informació de **l'eficàcia comparada d'adalimumab respecte ciclosporina**, únic ISS aprovat per al tractament de la uveïtis; **ni** de **l'eficàcia d'adalimumab en pacients refractaris a ISS**.

La dosi d'adalimumab utilitzada als assaigs clínics és una dosi inicial 80mg/la setmana 0, seguida de 40 mg/2 setmanes a partir de la setmana 1. A l'EPAR comenten que la dosi proposada als assaigs clínics pot no ser suficient per aconseguir la màxima eficàcia, però no hi ha conclusions definitives que permetin recomanar-ho a fitxa tècnica i recomanen que el laboratori realitzi estudis amb la dosi de 40mg/S.

**L'objectiu del tractament** de la uveïtis és **controlar** la **inflamació** aguda (aconseguir una uveïtis inactiva o quiescent), **prevenir les recurrències** i **controlar** les **complicacions** amb l'objectiu final de **preservar l'agudesesa visual**, evitant sempre que sigui possible els efectes adversos associats al tractament com els corticoides.

Atès que alguns pacients amb uveïtis poden presentar danys estructurals i la pèrdua de visió pot ser irreversible, la mesura de l'AV no sempre és una variable adequada per mesurar l'eficàcia del tractament. La **variable combinada** "fracàs de tractament" permet una mesura més amplia del funcionament visual. Els quatre criteris utilitzats per valorar el fracàs al tractament són **mesures ben establertes i definides** de la inflamació ocular (cèl·lules en la CA i grau de terbolesa vítria), l'absència de noves lesions i la mesura de l'agudesesa visual. Segons els experts, en la **pràctica clínica habitual** és **freqüent** l'ús de variables compostes basades en l'activitat inflamatòria intraocular, agudesesa visual i troballes objectives a les proves d'imatge retinal i els "patient-reported outcome").

Amb l'ús ADA s'observa una **reducció en la taxa de fracàs de la uveïtis** en les dues poblacions estudiades (activa i inactiva). En els pacients amb **UNINA activa amb resposta inadequada a GC**, es considera que **l'efecte** d'ADA és **modest** però **clínicament rellevant** (increment en la mediana de temps fins al fracàs de 2.6 mesos). En els pacients amb **UNINA inactiva dependent de GC**, es considera que **l'efecte** d'ADA és **clínicament rellevant** (increment en la mediana de temps fins al fracàs >10 mesos).

En els pacients amb UNINA activa i inactiva el manteniment del **tractament amb ADA** després de la retirada del GC en pacients amb resposta inadequada o corticodependents, **permet** mantenir majors taxes de quiescència respecte placebo, que es consideren clínicament rellevants, permetent **un efecte estalviador de corticoides**.

**Altres variables analitzades** en els estudis com el retard en l'aparició d'edema macular, la millora d'agudesesa visual o la millora de la qualitat de vida, **no van assolir millores estadísticament significatives o no s'han considerat clínicament rellevants**.

S'ha de considerar que la UNINA requereix tractament a llarg termini, per tant la curta durada dels estudis aleatoritzats genera incertesa sobre l'eficàcia a llarg termini. En els dos estudis pivot, s'ha observat que la **taxa de control de la malaltia** (uveïtis quiescent) **es va reduir amb el temps**. No es disposa d'informació a partir de la setmana 52 provinent d'estudis controlats.

No es disposa d'informació concloent sobre el benefici del tractament combinat d'ADA amb ISS respecte ADA en monoteràpia.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

El CatSalut utilitza internament els preus finançats ([annex 4](#)) per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs.

	Adalimumab
Presentació	Xeringa pre-carregada 40mg
PVL unitari†	496,61 €
Posologia	Setmana 0: 80mg, setmana 1: 40mg/2 setmanes.
Cost anual del tractament (1er any)	13.849,01 €*
Cost anual del tractament (a partir del 2on any)	12.859,79 €**

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2017. (PVL + 4% IVA – 7,5% RD)

\* Cost anual 1er any tenint en compte les següents consideracions: 27 administracions (28 xeringues de 40mg) el primer any

\*\* Cost anual a partir del 2on any tenint en compte les següents consideracions: 26 administracions (26 xeringues de 40mg) a partir del segon any

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Població global de Catalunya (2017) <sup>23</sup>		7.477.131
Prevalença de la uveïtis en Europa (Finlàndia) <sup>24</sup>	75,4/100.000	5.638
Proporció uveïtis no anterior	20%	1.128
Prevalença d'uveïtis no infecciosa en països occidentals <sup>25</sup>	70%	789
Pacients que requereixen tractament sistèmic (dades aportades per experts)	50%	395
Pacients no controlats amb tractament GC±ISS candidats a tractament biològic (dades aportades per experts)	30%	118

Segons dades de RPT (veure pàgina 6) en el moment d'extracció de les dades hi havia un total de 71 pacients adults en tractament actiu amb fàrmacs biològics per a la uveïtis no infecciosa.

Segons dades de l'RPT (2014, 2015 i 2016) el número pacients que inicien per primer cop un fàrmac biològic per al tractament de la uveïtis no infecciosa és de 34 pacients/any.

Tenint en compte el cost anual a partir del 2on any de tractament l'impacte pressupostari anual estimat de tractar 118 pacients amb adalimumab és de 1.517.456€.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

---

### A1.1. Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### AMERICAN UVEITIS SOCIETY. EXPERT PANEL RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR BIOLOGIC AGENTS IN PATIENTS WITH OCULAR INFLAMMATORY DISORDERS. 2014.<sup>26</sup>

Publicació prèvia a l'aprovació d'adalimumab en el tractament de la uveïtis no infecciosa no anterior.

#### Uveïtis secundària:

- **Espondiloartropatia seronegativa:**

Recomanació forta: El tractament anti - TNF amb **infliximab** o **adalimumab** (evidència de qualitat bona) s'hauria de considerar potencialment com a tractament immunomodulador per **reduir les dosis de corticoides** en pacients amb uveïtis secundària a espondiloartropatia seronegativa.

Recomanació discrecional: **Infliximab** o **adalimumab** (evidència de qualitat bona) haurien d'utilitzar-se en pacients amb **uveïtis que afecti la visió** que requereixin tractament immunosupressor o com teràpia adjuvant als corticoides en pacients amb uveïtis aguda.

- **AIJ:**

Recomanació forta: El tractament anti - TNF amb **infliximab** (evidència de bona qualitat) o **adalimumab** (evidència de bona qualitat) ha de ser considerat com a teràpia immunomoduladora de **segona línia** per als nens amb **uveïtis que amenaça la visió** secundària a la AIJ en què el tractament amb metotrexat no es tolera o no és prou eficaç. La teràpia amb metotrexat, si és tolerada, es pot combinar amb la teràpia amb infliximab.

Recomanació forta: Etanercept no s'ha de fer servir en pacients amb uveïtis secundària a AIJ com agent immunomodulador primari pacients que són intolerants a infliximab o adalimumab (evidència de bona qualitat).

- **Malaltia de Behçet**

Recomanació forta: El tractament anti-TNF amb **infliximab** (evidència de bona qualitat) o **adalimumab** (evidència de qualitat moderada) ha de considerar-se com a **primera o segona línia de tractament** per reduir les dosis de corticoides en el maneig de pacients amb manifestacions oculars de la **malaltia de Behçet que amenacin la visió**. Infliximab pot considerar-se com tractament de primera o segona línia per les exacerbacions de la malaltia de Behçet pre-existent.

Recomanació discrecional: Pot considerar-se el tractament amb **etanercept** en pacients que són **intolerants** a infliximab o adalimumab (evidència de qualitat insuficient).

- **Sarcoïdosi:**

Recomanació discrecional. **Infliximab** o **adalimumab** poden ser considerats com a tractaments immunomoduladors de **segona línia** en pacients sense resposta o amb intolerància als immunomoduladors estàndard (evidència de qualitat moderada).

Recomanació discrecional. **Etanercept no s'ha de fer servir** per al tractament de la sarcoïdosi ocular (evidència de qualitat moderada).

- **Escleritis:**

Recomanació discrecional. **Infliximab** es pot considerar com a tractament immunomodulador per **reduir les dosis de corticoides** en pacients amb escleritis crònica i severa (evidència de qualitat moderada).

- **Birdshot, coriorretinitis, coroiditis multifocal amb panuveïtis, coroiditis serpigíosa o panuveïtis indiferenciada.**

Recomanació discrecional. **Infliximab o adalimumab** poden considerar-se com a tractament immunomodulador per **reduir les dosis de corticoides** en pacients amb malaltia crònica i severa que no responen o són intolerants a les teràpies immunomoduladores estàndard (evidència de qualitat moderada).

Recomanació discrecional. Donada l'associació de malalties desmielinitzants i pars planitis i coneixent la capacitat d'exacerbació de les malalties desmielinitzants per part dels agents anti-TNF, altres tractament que permetin **reduir les dosis de corticoides** poden presentar avantatges respecte els anti-TNF (proves de qualitat moderada). Si es considera que en un pacient amb uveïtis intermèdia (per exemple, pars planitis), s'ha de fer servir un anti-TNF s'han de realitzar proves de ressonància magnètica del cervell per descartar l'existència d'esclerosi múltiple.

## A1.2. Informe de posicionament terapèutic

No està prevista la seva publicació

## A1.3. Avaluacions per altres organismes

Recomanacions d'altres organismes sobre adalimumab en la indicació avaluada.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Estat avaluació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>27</sup>	Regne Unit	Sí	<p><b>Restricció indicacions fitxa tècnica</b> [26/06/2017]:</p> <p>Opció de tractament de la UNINA en adults amb una resposta insuficient als corticosteroides, només si hi ha:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• malaltia activa (és a dir, inflamació actual a l'ull) i</li> <li>• resposta insuficient o intolerància als immunosupressors i</li> <li>• malaltia sistèmica o afectació bilateral (o un ull es veu afectat si el segon ull té poca agudeses visual) i</li> <li>• empitjorant la visió amb un alt risc de ceguesa (per exemple, el risc de ceguesa que és similar a la observada en persones amb edema macular).</li> </ul> <p>Es recomana aturar el tractament amb adalimumab per la UNINA en adults amb una resposta insuficient als corticoides si hi ha alguna de les següents condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• noves lesions vasculares inflamatòries vasculares o retinals, o ambdós o</li> <li>• un augment de 2 graus en els criteris de terbolesa vítreo o de cel·lularitat el la cambra anterior o</li> <li>• empitjorament de la millor agudeses visual corregida de 3 o més línies o 15 lletres.</li> </ul>
Scottish Medicines Consortium (SMC) <sup>28</sup>	Escòcia	No	No recomanat*. [07/11/2016]
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No	---
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>29</sup>	França	Sí	<b>Indicació de fitxa tècnica.</b> [25/01/2017]

\* El laboratori no ha sol·licitat l'avaluació.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula X. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

	Ciclosporina	Adalimumab
<b>Posologia</b>	Inducció: 5 mg/kg/dia en 2 dosis fins a remissió de la inflamació uveal activa i la millora de l'agudesia visual. En casos refractaris, la dosi pot incrementar-se fins a 7 mg/kg/dia durant un període de temps limitat. Manteniment: reduir lentament fins la dosi mínima eficaç, que no hauria d'excedir els 5 mg/kg/dia	S0:80mg S1: 40 mg S3 i cada 2 setmanes: 40mg
<b>Via d'administració</b>	IV/VO	SC
<b>Indicació en uveïtis</b>	Uveïtis no infecciosa intermèdia o posterior amb risc de pèrdua de visió en pacients en els que ha fallat el tractament convencional o ha produït efectes secundaris inacceptables. Uveïtis per malaltia de Behçet amb crisis inflamatòries repetides que afecten a la retina en pacients sense manifestacions neurològiques.	Uveïtis no infecciosa intermèdia, posterior i panuveïtis en pacients adults que han presentat una resposta inadequada a corticoides, que necessitin disminuir el seu tractament amb corticoides, o en aquells en els quals el tractament amb corticoides sigui inadequat.
<b>Efectes adversos destacats</b>	Alteració funció renal, tremolor, hirsutisme, hipertensió, diarrea, anorèxia, nàusees i vòmits	Infeccions, increment del risc de malalties desmielinitzants i neoplàsies.

## Annex 3. Definicions d'interès

- **Uveïtis quiescent:** grau de cel·lularitat en cambra anterior  $\leq 0.5+$  i grau de terbolesa vítria  $\leq 0.5+$ .<sup>3</sup>
- **Uveïtis inactiva:** grau de cel·lularitat en cambra anterior 0<sup>30</sup>.
- **Remissió:** malaltia inactiva durant  $\geq 3$  mesos després de discontinuar tots els tractaments<sup>30</sup>.

- **Criteris SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) 2005<sup>30</sup>:**

Criteris de classificació dels quatre aspectes de la inflamació intraocular

<p><b>Grau de cel·lularitat de la cambra anterior (tyndall) *</b></p>	<p>La presència de cèl·lules en la cambra anterior és indicatiu d'inflamació aguda.</p> <table border="1" data-bbox="683 696 1289 949"> <thead> <tr> <th>Grau</th> <th>Cèl·lules per camp (mida del camp 1mmx1mm làmpada hendidura)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>&lt;1</td> </tr> <tr> <td>+0.5</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>+1</td> <td>6-15</td> </tr> <tr> <td>+2</td> <td>16-25</td> </tr> <tr> <td>+3</td> <td>26-50</td> </tr> <tr> <td>+4</td> <td>&gt;50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Els cúmuls de cèl·lules poden precipitar i formar dipòsits cel·lulars sobre el endoteli corneal</p>	Grau	Cèl·lules per camp (mida del camp 1mmx1mm làmpada hendidura)	0	<1	+0.5	1-5	+1	6-15	+2	16-25	+3	26-50	+4	>50										
Grau	Cèl·lules per camp (mida del camp 1mmx1mm làmpada hendidura)																								
0	<1																								
+0.5	1-5																								
+1	6-15																								
+2	16-25																								
+3	26-50																								
+4	>50																								
<p><b>Grau de proteïnes en la cambra anterior (flare) o terbolesa de l'humor aquós *</b></p>	<p>La terbolesa és el resultat de la dispersió de la llum (efecte Tyndall) per la pèrdua de proteïnes de l'humor aquós a través dels vasos sanguinis danyats de l'iris. En absència de cèl·lules la terbolesa no és indicativa d'inflamació aguda i per tant tampoc de necessitat de tractament.</p> <table border="1" data-bbox="663 1144 1310 1339"> <thead> <tr> <th>Grau</th> <th>Proteïnes en la cambra anterior (mida del camp 1mmx1mm làmpada fenidura)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Res</td> </tr> <tr> <td>+1</td> <td>Traces</td> </tr> <tr> <td>+2</td> <td>Moderat (detalls d'iris i lents clars)</td> </tr> <tr> <td>+3</td> <td>Marcad (detalls d'iris i lents borrosos)</td> </tr> <tr> <td>+4</td> <td>Intens (exsudats fibrinosos)</td> </tr> </tbody> </table>	Grau	Proteïnes en la cambra anterior (mida del camp 1mmx1mm làmpada fenidura)	0	Res	+1	Traces	+2	Moderat (detalls d'iris i lents clars)	+3	Marcad (detalls d'iris i lents borrosos)	+4	Intens (exsudats fibrinosos)												
Grau	Proteïnes en la cambra anterior (mida del camp 1mmx1mm làmpada fenidura)																								
0	Res																								
+1	Traces																								
+2	Moderat (detalls d'iris i lents clars)																								
+3	Marcad (detalls d'iris i lents borrosos)																								
+4	Intens (exsudats fibrinosos)																								
<p><b>Grau de cel·lularitat vítria</b></p>	<p>Encara que es va convenir que la presència de cèl·lules vítries era una característica clínica important, no es va poder aconseguir un consens sobre un sistema de classificació estàndard per a les cèl·lules vítries.</p>																								
<p><b>Opacitat o terbolesa del vitri</b></p>	<p>Es va adoptar el sistema del "National Eye Institute System" de classificació d'opacitat del vitri amb la condició que la designació de "traça" es classifiqués com 0.5+.</p> <table border="1" data-bbox="635 1532 1339 1845"> <thead> <tr> <th>Grau</th> <th>Descripció</th> <th>Definició</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Nul</td> <td>Sense opacitat</td> </tr> <tr> <td>+0.5</td> <td>Traça</td> <td></td> </tr> <tr> <td>+1</td> <td>Lleu</td> <td>Segment posterior clarament visible</td> </tr> <tr> <td>+2</td> <td>Moderada</td> <td>Detalls del segment posterior lleugerament tèrbols</td> </tr> <tr> <td>+3</td> <td>Severa</td> <td>Detalls del segment posterior molt tèrbols</td> </tr> <tr> <td>+4</td> <td>Marcada</td> <td>Detalls del segment posterior a penes visibles</td> </tr> <tr> <td>+5</td> <td>Molt greu</td> <td>Detalls del fons de l'ull no visibles</td> </tr> </tbody> </table>	Grau	Descripció	Definició	0	Nul	Sense opacitat	+0.5	Traça		+1	Lleu	Segment posterior clarament visible	+2	Moderada	Detalls del segment posterior lleugerament tèrbols	+3	Severa	Detalls del segment posterior molt tèrbols	+4	Marcada	Detalls del segment posterior a penes visibles	+5	Molt greu	Detalls del fons de l'ull no visibles
Grau	Descripció	Definició																							
0	Nul	Sense opacitat																							
+0.5	Traça																								
+1	Lleu	Segment posterior clarament visible																							
+2	Moderada	Detalls del segment posterior lleugerament tèrbols																							
+3	Severa	Detalls del segment posterior molt tèrbols																							
+4	Marcada	Detalls del segment posterior a penes visibles																							
+5	Molt greu	Detalls del fons de l'ull no visibles																							

<sup>3</sup> Definició extreta dels estudis VISUAL I i II

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Rosenbaum JT et al. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. UptoDate. Last updated: Feb 10, 2015.
- <sup>2</sup> Suttrop-Schulten MS et al. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996 Sep; 80(9): 844–848.
- <sup>3</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Humira® (adalimumab). EMEA/H/C/000481/II/0146. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); febrer 2017 [citad juny 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000481/WC500211228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500211228.pdf)
- <sup>4</sup> Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987 Feb 15. 103(2):234-5.
- <sup>5</sup> Gritz DC et al. Incidence and prevalence of Uveitis in Northern California: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 491-500.
- <sup>6</sup> Banares A et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 358-70.
- <sup>7</sup> Wakefield D et al. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 1-13.
- <sup>8</sup> Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, 114 : 593-599.
- <sup>9</sup> NHS Choices: Uveitis - overview. <http://www.nhs.uk/Conditions/Uveitis/Pages/Introduction.aspx>, 2015.
- <sup>10</sup> Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol.* 2015 Sep;93(6):561-7.
- <sup>11</sup> Nussenblatt RB (1990): The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 14: 303–308.
- <sup>12</sup> Suttrop-Schulten MS & Rothova A (1996): The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *BrJOphthalmol* 80: 844–848.
- <sup>13</sup> Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B et al. (2001): Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 80:263–270.
- <sup>14</sup> Rosenbaum JT et al. Uveitis: Treatment. UptoDate. Last updated: Feb 28, 2015.
- <sup>15</sup> Gallego-Pinazo R et al. Update on the Principles and Novel Local and Systemic Therapies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013 Feb;12(1):38-45.
- <sup>16</sup> Levy-Clarke G. et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):785-96.e3.
- <sup>17</sup> Fitxa tècnica de Humira® (adalimumab). Laboratori Abbvie Ltd.. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); any [Juny 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
- <sup>18</sup> Lexicomp: Lexi-Drugs Multinational. Adalimumab. Updated 4/15/17. Data de consulta 24/04/2017.
- <sup>19</sup> Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, Barisani-Asenbauer T, Franco P, Heiligenhaus A, Scales D, Chu DS, Camez A, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Suhler EB. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
- <sup>20</sup> Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, Schlaen A, Pavesio C, Cimino L, Van Calster J, Camez AA, Kwatra NV, Song AP, Kron M, Tari S, Brézin AP. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Sep 17;388(10050):1183-92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3. Erratum in: *Lancet.* 2016 Sep 17;388(10050):1160.
- <sup>21</sup> August Colenbrander, MD. VISUAL STANDARDS ASPECTS and RANGE S of VISION LOSS with Emphasis on Population Surveys. Report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology Sydney, Australia, April 2002. <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>
- <sup>22</sup> Naik RK, Gries KS, Rentz AM, Kowalski JW, Revicki DA. Psychometric evaluation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire and Visual Function Questionnaire Utility Index in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis. *Qual Life Res.* 2013;22(10):2801-2808.



<sup>23</sup> Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT) [pàgina a Internet]. Data de consulta 21 juny 2017. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=es>

<sup>24</sup> Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H et al. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Feb;75(1):76-81.

<sup>25</sup> Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996, 114 : 593-599.

<sup>26</sup> Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.

<sup>27</sup> Uveitis (non-infectious) - adalimumab and dexamethasone [ID763]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); In progress [citat juny 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10007>

<sup>28</sup> Adalimumab (Humira® ) 40mg/0.4ml o 40mg/0.8ml Pre-filled Syringe and Pre-filled Pen. (1209/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); Novembre 2016 [citat juny 2017]. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab\\_Humira\\_Non\\_Sub\\_No\\_120916\\_FINAL\\_Oct\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Non_Sub_No_120916_FINAL_Oct_2016_for_website.pdf)

<sup>29</sup> Humira®. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); gener 2017 [citat juny 2017]. Disponible a [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15576\\_HUMIRA\\_PIC\\_EI\\_uveite\\_Avis2\\_CT15576.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15576_HUMIRA_PIC_EI_uveite_Avis2_CT15576.pdf)

<sup>30</sup> Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep. 140(3):509-16