

Eficacia y seguridad de la determinación de niveles de fármacos anti-TNF (infiximab, adalimumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal

Efficacy and safety of the
determination of anti-TNF drug levels
(infiximab, adalimumab)
in inflammatory bowel disease

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Eficacia y seguridad de la determinación de niveles de fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal

Efficacy and safety of the
determination of anti-TNF drug levels
(infliximab, adalimumab)
in inflammatory bowel disease

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Eficacia y seguridad de la determinación de niveles de fármacos anti-TNF (infiximab, adalimumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.2022.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e investigación) Ministerio de Sanidad Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Palabras clave: Infiximab. Adalimumab. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Anticuerpos Monoclonales. Fármacos Anti-TNF. Monitorización Terapéutica de Fármaco. Eficacia. Seguridad.

Infiximab. Adalimumab. Inflammatory Bowel Disease. Monoclonal Antibodies. Tumoral Necrosis Factor Inhibitors Therapeutic Drug Monitoring. Efficacy. Safety.

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado.

Autoría: Noemí Manceñido Marcos, Javier Pérez Gisbert, Gustavo Mora Navarro, Guillermo Pérez García, Pilar Loeches Belinchón, Francisco Rodríguez Salvanés, Blanca Novella Arribas.

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Novella Arribas B).

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe; Manceñido Marcos N, Pérez Gisbert J, Mora Navarro G, Pérez García G, Loeches Belinchón P, Rodríguez Salvanés F, Novella Arribas B. Eficacia y seguridad de la determinación de niveles de fármacos anti-TNF (infiximab, adalimumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2022 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad.

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.
Dirección General Asistencial.

Contacto: UETS-MADRID@salud.madrid.org

NIPO: 133-23-067-8

Agradecimientos

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid y los autores agradecen a Olga Reillo su aportación en la documentación utilizada en el mismo.

Declaración de intereses

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

Siglas y acrónimos

| | |
|-----------------|--|
| Anti-TNF | Fármacos Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Tumoral Necrosis Factor Inhibitors) |
| CADTH | Canada's Drug and Health Technology Agency. |
| CRD-DARE | Centre for Reviews and Dissemination Database of Abstracts of Reviews of Effects. |
| CU | Colitis Ulcerosa. |
| EA | Eventos Adversos. |
| EC | Enfermedad de Crohn. |
| ECA | Ensayo Clínico Aleatorizado. |
| EII | Enfermedad Inflamatoria Intestinal. |
| FDA | Food and Drug Administration. |
| GIN | International Guidelines Library. |
| GPC | Guía de Práctica Clínica. |
| HTA | Health Technology Assessment. |
| NGC | National Guidelines Clearinghouse. |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence. |
| PRT | Pérdida de Respuesta al Tratamiento. |
| RS | Revisión Sistemática. |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network. |
| SNS | Sistema Nacional de Salud. |
| TDM | Monitorización Terapéutica de Fármaco (Therapeutic Drug Monitoring) |
| TNF | Factor de Necrosis Tumoral (Tumoral Necrosis Factor) |

Índice

| | |
|---|----|
| Agradecimientos | 5 |
| Declaración de intereses | 5 |
| Siglas y acrónimos | 6 |
| Participantes | 10 |
| Equipo colaborador | 10 |
| Revisión externa | 10 |
| Resumen | 11 |
| 1. Introducción | 15 |
| 2. Alcance y objetivos | 18 |
| 2.1. Población diana | 18 |
| 2.2. Nivel asistencial | 18 |
| 2.3. Objetivos | 18 |
| 3. Metodología | 19 |
| 3.1. Búsqueda bibliográfica | 19 |
| 3.2. Proceso de selección de estudios | 20 |
| 3.3. Evaluación de la calidad | 20 |
| 3.4. Extracción de datos | 21 |
| 3.5. Síntesis de la Evidencia | 21 |
| 3.6. Preguntas PICO | 22 |
| 4. Resultados | 23 |
| 4.1. Resultados para adaptación de Guías e Informes de Evaluación | 23 |
| 4.2. Eficacia basada en estudios primarios y Revisiones sistemáticas | 26 |
| 4.3. Seguridad | 38 |
| 5. Perspectiva de costes | 40 |

| | |
|---|----|
| 6. Discusión | 44 |
| 7. Ideas clave | 48 |
| 8. Bibliografía | 49 |
| 9. Anexos | 56 |
| Anexo 1. | |
| Estrategia de búsqueda y Selección de GPC e Informes de Tecnologías Sanitarias | 56 |
| 1.1. Diagrama de flujo (poner el nuevo PRISMA) | 56 |
| Trabajos identificados eliminados los duplicados. | 57 |
| 1.2. Trabajos aportados por los autores | 60 |
| 1.3. Artículos excluidos y motivos para ello | 61 |
| 1.4. Resolución de la búsqueda | 66 |
| 1.5. Análisis de la calidad de los trabajos incluidos en la revisión AGREE | 66 |
| Anexo 2. | |
| Estrategia de búsqueda y Selección de estudios originales | 69 |
| 2.1. Estrategia de Búsqueda y Resultados | 69 |
| 2.2. Diagrama de flujo | 78 |
| 2.3. Artículos incluidos para la respuesta a la pregunta TDM proactiva | 80 |
| 2.4. Calidad de los estudios seleccionados | 81 |
| Anexo 3. | |
| Tablas de perfil de la evidencia | 83 |

Índice de tablas y figuras

| | |
|--|----|
| Pregunta de investigación 1 | 22 |
| Tabla. | |
| Características de los estudios incluidos | 27 |
| Figura 1. | |
| Forest Plot. Monitorización Proactiva vs empírica de EC incluidos | 33 |

Participantes

Equipo colaborador

| Participantes | Agencia/organización | Aportación |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Blanca Novella Arribas | UETS. Madrid | Coordinación y Autoría. |
| Gustavo Mora Navarro | | Autoría. |
| Guillermo Pérez García | | Autoría. |
| Pilar Loeches Belinchón | | Autoría. |
| Francisco Rodríguez Salvanés | | Autoría. |
| Noemí Manceñido Marcos | H.U. Infanta Sofía. Madrid | Autoría. |
| Javier Pérez Gisbert | H.U. La Princesa. Madrid | Autoría. |

Revisión externa

| Participantes | Agencia/organización |
|--------------------------|--------------------------|
| Fernando Gomollón García | H.U. Clínico de Zaragoza |

Resumen

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), es una patología de incidencia creciente que impacta notablemente sobre la calidad de vida de los pacientes. Dentro del arsenal terapéutico para la EII se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), siendo el infliximab y el adalimumab los más empleados. Sus beneficios son mejoría sintomática, cicatrización de lesiones y disminución de complicaciones, lo cual implica reducción de hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y mejoría de la calidad de vida del paciente con un buen perfil de seguridad y coste-efectividad.

Sus limitaciones son la falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta, situaciones en las que la medición de los niveles plasmáticos del fármaco o su monitorización con intención terapéutica (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) podría ayudar a decidir la mejor actitud y a identificar pacientes respondedores susceptibles de recibir menores dosis. Así, la determinación de niveles de fármaco anti-TNF y de sus anticuerpos se podría utilizar a través de dos estrategias posibles: la proactiva (determinación de niveles de fármaco, con cierta periodicidad, en todos los pacientes en tratamiento para ajustar la dosis) y la reactiva (determinación de niveles de fármaco solo en caso de pérdida de respuesta al tratamiento)

OBJETIVOS:

Analizar la eficacia, seguridad y coste-efectividad en el SNS de la determinación de niveles plasmáticos de fármacos biológicos (infliximab, adalimumab) en enfermedad inflamatoria intestinal.

MÉTODOS:

Tras la definición de las preguntas de investigación se definieron varias estrategias de búsqueda bibliográfica para diferentes bases de datos (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y Cochrane Library). La selección, depuración y síntesis de la información se realizó por duplicado y en caso de duda, esta fue resuelta por consenso.

Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas empleamos la herramienta AMSTAR 2, para los ensayos clínicos la escala ROB 2 desarrollada por la Colaboración Cochrane y para los estudios observacionales controlados la herramienta Robins-I. La síntesis de la evidencia se realizó utilizando la metodología GRADE con la herramienta GRADE-Pro.

RESULTADOS:

• Pregunta 1:

Población: Pacientes con EII que tienen indicación de infliximab o adalimumab.

Intervención: Determinación de niveles de fármacos (infliximab o adalimumab) para ajuste de la pauta de tratamiento (TDM proactiva)

Comparador: Ajuste de tratamiento basado en la clínica (TDM reactiva)

Resultados:

- Resultados de efectividad: TDM reactiva no demostró ser superior a la optimización empírica en cuanto a la obtención y mantenimiento de la respuesta clínica de la EII, aunque sí demostró que el empleo de esta estrategia se relacionaba con un menor desarrollo de anticuerpos frente al fármaco y era más coste-efectiva.
- Resultados en seguridad: no se observan diferencias entre la TDM proactiva y reactiva en cuanto al mantenimiento de la remisión clínica, aunque la TDM proactiva podría aumentar la durabilidad del tratamiento y la seguridad del mismo, evitando reacciones infusionales agudas, aparición de anticuerpos antifármaco e incluso disminuyendo la probabilidad de cirugía.

IDEAS CLAVE:

1. No se han encontrado suficientes ensayos clínicos de buena calidad dirigidos a estudiar el beneficio de la TDM reactiva frente a la optimización empírica del tratamiento anti-TNF para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
2. En los casos en los que se evidencie una pérdida de respuesta al tratamiento, la TDM reactiva podría ser útil para disminuir los costes asociados al tratamiento con anti-TNF. También podría evitar reacciones infusionales agudas y la aparición de anticuerpos, optimizando el tratamiento anti-TNF y reduciendo el uso innecesario de estos fármacos, lo que aumentaría su coste-eficacia.
3. Se sugiere el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a conocer los beneficios de la TDM reactiva.
4. Los estudios analizados muestran que la TDM proactiva no parece ser superior a la optimización empírica del tratamiento anti-TNF para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con EII.

Summary

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a pathology with increasing incidence that significantly impacts the quality of life of patients. Within the therapeutic arsenal for IBD are tumor necrosis factor (anti-TNF) inhibitors, with infliximab and adalimumab being the most widely used. Its benefits are symptomatic improvement, wound healing and reduction of complications, which implies reduction of hospitalizations, surgical interventions and improvement of the patient's quality of life with a good safety and cost-effectiveness profile.

Its limitations are the lack of primary response and the loss of response, situations in which the measurement of the plasmatic levels of the drug or its Therapeutic Drug Monitoring (TDM) could help to decide the best therapeutic attitude and to identify patients responders susceptible to receiving lower doses. Thus, the determination of anti-TNF drug levels and its antibodies could be used through two possible strategies: proactive (determination of drug levels, with a certain periodicity, in all patients undergoing treatment to adjust the dose) and the reactive (determination of drug levels only in case of loss of response to treatment)

AIMS:

To analyze the efficacy, safety, and cost-effectiveness in the SNS of tests aimed at determining the plasmatic levels of biological drugs (infliximab, adalimumab) in inflammatory bowel disease.

RESULTS:

• Question 1:

Population: Patients with inflammatory bowel disease who have an indication for infliximab or adalimumab.

Intervention: Determination of drug levels (infliximab or adalimumab) to adjust the treatment regimen (proactive TDM)

Comparator: Clinic-based treatment adjustment (reactive TDM)

Results:

- Effectiveness results: reactive TDM did not prove to be superior to empirical optimization in terms of obtaining and maintaining

clinical response to IBD, although it did demonstrate that the use of this strategy was associated with less development of antibodies against the drug and it was more cost-effective.

- Safety results: no differences were observed between proactive and reactive TDM in terms of maintenance of clinical remission, although proactive TDM could increase the durability of treatment and its safety, avoiding acute infusion reactions, the appearance of antidrug antibodies and even decreasing the probability of surgery.

KEY IDEAS:

1. Not enough good quality clinical trials have been found to study the benefit of reactive TDM versus empirical optimization of anti-TNF treatment for the maintenance of clinical remission in patients with Inflammatory Bowel Disease.
2. In cases where there is evidence of a loss of response to treatment, reactive TDM could be useful to reduce the costs associated with anti-TNF treatment. It could also prevent acute infusion reactions and the appearance of antibodies, optimizing anti-TNF treatment and reducing the unnecessary use of these drugs, which would increase their cost-effectiveness.
3. The development of clinical trials aimed at discovering the benefits of the Therapeutic Monitoring of Reactive Drugs is suggested.
4. The studies analyzed show that proactive TDM does not seem to be superior to empirical optimization of anti-TNF treatment for the maintenance of clinical remission in patients with Inflammatory Bowel Disease.

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología de incidencia creciente, siendo actualmente de aproximadamente 16 nuevos casos por 100.000 habitantes y año en España¹, con una prevalencia estimada del 0,5% (500 casos/100.000 habitantes), por lo que en nuestro país habría actualmente unas 200.000 personas diagnosticadas de esta enfermedad. Además, es una patología que afecta notablemente sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen que, por otra parte, son habitualmente jóvenes y se encuentran en plenitud de su vida personal, académica y laboral. Dentro del arsenal terapéutico para la EII se encuentran los fármacos biológicos, entre los que destacan, por su eficacia y por la experiencia clínica disponible, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), que acaban recibiendo aproximadamente un 25% de todos los pacientes con EII, que incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa (CU)².

Los fármacos biológicos son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos. Los anti-TNF, en concreto, son agentes biológicos que ejercen su acción mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF), siendo el infliximab y el adalimumab los más empleados con indicación aceptada para la EII (tanto EC como CU). Ambos han supuesto un cambio fundamental en el manejo de la EII, con una eficacia ampliamente demostrada no sólo en ensayos clínicos sino también en numerosos estudios de práctica clínica. El beneficio terapéutico de estos fármacos incluye, además de la mejoría sintomática, la cicatrización de las lesiones identificadas por endoscopia y la disminución de la incidencia de complicaciones, lo cual implica una reducción de las hospitalizaciones, de las indicaciones quirúrgicas asociadas a la EII y una mejoría en la calidad de vida del paciente. Además, los agentes anti-TNF presentan un buen perfil de seguridad y se encuentran avalados por una amplia experiencia de uso².

Por todo ello, aunque los fármacos biológicos (los anti-TNF, pero también otros de reciente comercialización como ustekinumab y vedolizumab) suponen un gasto económico elevado para el Sistema Nacional de Salud (SNS) tanto por sus costes directos (el propio fármaco) como indirectos (consumo de recursos materiales y humanos, como por ejemplo los asociados a la vía de administración intravenosa en el caso del infliximab), se admite que son coste-efectivos en el manejo de la EII por los beneficios demostrados.

Sin embargo, la terapia anti-TNF no está exenta de limitaciones, entre las que destacan la falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta al tratamiento (PRT) en un porcentaje no despreciable de pacientes. Esta

PRT se puede deber a la infradosificación del fármaco o al desarrollo de anticuerpos frente al fármaco^{3,4}, que provocan una disminución de la concentración sérica de este y por tanto una menor respuesta terapéutica.

En las situaciones descritas de falta de eficacia o, sobre todo, de pérdida de la misma, la medición de los niveles plasmáticos del fármaco o su monitorización con intención terapéutica (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM), que se realiza normalmente mediante técnicas de ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) y radioinmunoensayo, podría suponer una ayuda para decidir la mejor actitud terapéutica, en función de que exista una infradosificación, se hayan desarrollado anticuerpos frente al fármaco u otras causas. Las opciones terapéuticas serían: intensificar el tratamiento (incrementando la dosis o disminuyendo el intervalo de administración), cambiar a otro fármaco anti-TNF, cambiar a un agente con otra diana terapéutica y en algunos casos el cese del tratamiento⁵. Además, podrían identificarse también pacientes respondedores susceptibles de recibir menores dosis del fármaco, con el consiguiente ahorro económico y la potencial disminución de efectos adversos. No obstante, el riesgo fundamental de la sobredosificación es principalmente económico (uso inadecuado de recursos), pues las dosis supraterapéuticas de los fármacos anti-TNF no tienen habitualmente mayor toxicidad⁶⁻⁸. En resumen, y en un sentido amplio, esta determinación de niveles de fármaco anti-TNF y de sus anticuerpos se podría utilizar, teóricamente, a través de dos estrategias posibles⁹⁻¹⁰:

1. Reactiva⁹⁻¹¹: consiste en la determinación de niveles de fármaco (y de anticuerpos contra el fármaco) solo en caso de que se produzca una pérdida de respuesta al tratamiento biológico (PRT), con el objetivo de mejorar la eficacia y la seguridad frente al tradicional ajuste empírico ante la PRT, en el cual se incrementa la dosis o se reduce el intervalo de administración entre dosis en base a criterios clínicos (sintomatología y marcadores bioquímicos como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal).
2. Proactiva¹²⁻¹⁴: consiste en la determinación de niveles de fármaco (con o sin anticuerpos contra el fármaco), con cierta periodicidad, en todos los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF (independientemente del grado de actividad de la enfermedad y del adecuado control de la misma), ajustando dicho tratamiento según las concentraciones séricas del fármaco (y la presencia o no de anticuerpos contra el mismo) con el objetivo de prevenir un nuevo brote de la EII o evitar fallos terapéuticos (en caso de infradosificación) o de reducir la intensidad de tratamiento (en caso de supradosificación).

Teniendo en cuenta las potenciales ventajas de la TDM (sobre todo de la TDM reactiva) en el ajuste de la terapia anti-TNF en la EII, algunas sociedades científicas la han recomendado y en algunos hospitales se utiliza de forma rutinaria para optimizar la terapia con estos fármacos⁸. Sin embargo, a la vista de las evidencias científicas más recientes es preciso revisar las indicaciones de uso de la determinación de niveles de fármacos biológicos (cuándo, cómo y cada cuánto), para optimizar su empleo y aumentar su eficiencia de uso¹⁵.

2. Alcance y objetivos

Análisis de la eficacia, seguridad y coste-efectividad en el SNS de los test dirigidos a la determinación de niveles plasmáticos de fármacos biológicos (infiximab, adalimumab) en enfermedad inflamatoria intestinal.

Conocer los beneficios y limitaciones de los test dirigidos a la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco para concluir si realmente existen beneficios con esta estrategia.

2.1. Población diana

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) que reciben tratamiento con fármacos biológicos como infiximab o adalimumab para su tratamiento.

2.2. Nivel asistencial

El ámbito de aplicación es la atención especializada en los Servicios y Secciones de Aparato Digestivo del SNS.

2.3. Objetivos

Evaluar la seguridad, efectividad y coste-efectividad de los test dirigidos a la determinación de niveles plasmáticos de fármacos biológicos (infiximab, adalimumab), comparando con los criterios clínicos de utilización tradicionales para concluir si realmente existen beneficios con esta estrategia.

El fin último es permitir tomar decisiones sobre la recomendación e indicaciones de estas tecnologías en el SNS.

3. Metodología

Dada la naturaleza de las preguntas esbozadas en este proyecto y su carácter innovador es posible que la evidencia disponible para solucionarlas sea muy variable tanto en cantidad como en calidad. Por ello, cuando sea posible, las conclusiones se elaborarán utilizando la mejor evidencia disponible; cuando esta sea insuficiente o de poca calidad se utilizarán métodos de consenso con los profesionales que conforman el equipo elaborador y los asesores externos.

3.1. Búsqueda bibliográfica

Con el objeto de identificar documentos que permitieran responder directamente a las preguntas con informes ya elaborados, se realizó una búsqueda sistemática de informes de evaluación o Guías de Práctica Clínica (GPC) en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (CRD, Cochrane Library, Medline y Embase) y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías o motores de búsqueda clínicos, entre estos.

En esta primera fase, fueron consultadas diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (CRD, Cochrane Library, Medline y Embase), así como páginas web de evaluación de tecnologías sanitarias o motores de búsqueda clínicos, entre estos:

- Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH)
- Centre for Reviews and Dissemination Database of Abstracts of Reviews of Effects (CRD-DARE)
- GuiaSalud
- International Guidelines Library (GIN)
- International HTA Database
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- TripDatabase

Esta búsqueda se efectuó siguiendo los criterios definidos por EUnetHTA¹⁶ y las estrategias de búsqueda se pueden ver en Anexo 1. Al no existir la posibilidad de adaptar un informe ya realizado, se elaborará

de novo, utilizando la metodología descrita en la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias¹⁷.

Las búsquedas para artículos originales, centrada en RS, EC y estudios observacionales se realizaron en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library teniendo en cuenta el formato PICO de las preguntas y las estrategias de búsquedas señaladas en el ANEXO 2 y los diseños definidos, y se incluyeron los estudios publicados en los idiomas inglés y español. Se consultaron trabajos publicados entre los años 2011 y diciembre de 2021, mediante una estrategia de búsqueda que incluyó, entre otros, los términos "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "Crohn's disease", "monoclonal antibodies", "adalimumab", "infliximab", "drug monitoring" o "TDM", bien de forma libre o estandarizada en el tesauro correspondiente a la base de datos.

La bibliografía se gestionó con la ayuda de software específico Zotero y en celdas de tablas EXCEL organizadas ad hoc.

3.2. Proceso de selección de estudios

Tras la búsqueda bibliográfica, se elaboraron archivos con los resúmenes de los trabajos identificados. Se identificaron y eliminaron las publicaciones duplicadas y se elaboró una hoja de datos de trabajo para la pregunta de evaluación.

A continuación, dos miembros del equipo de trabajo, en paralelo y de forma ciega, seleccionaron los artículos susceptibles de ser revisados a texto completo, eliminando aquellos que a su juicio no debían ser incluidos en la revisión. Se seleccionaron, en primer lugar, los informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica. En segunda instancia, se seleccionaron revisiones sistemáticas o metaanálisis y seguidamente ensayos clínicos y otros tipos de estudio. Las discrepancias entre los dos miembros del equipo fueron resueltas por consenso o con ayuda de un tercer investigador.

3.3. Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios identificados se evaluó siempre por dos investigadores del equipo colaborador de forma ciega e independiente, de modo que se condensó la valoración final de cada elemento de evidencia. Se utilizaron distintas herramientas en función del tipo de elemento identi-

ficado: las revisiones sistemáticas fueron evaluadas con la herramienta AMSTAR 2¹⁸, para los ensayos clínicos se emplearon los criterios de evaluación de riesgo de sesgo ROB desarrollados por la colaboración Cochrane¹⁹. En caso de discrepancia, entre los observadores se resolvió por consenso con la participación de un tercer observador.

La graduación de la evidencia se resumió mediante el sistema GRADE²⁰.

3.4. Extracción de datos

Para la extracción de la información relevante de los estudios incluidos en la revisión, se utilizó una hoja de datos prediseñada por el equipo elaborador en MS Excel. En esta, se resumieron las principales características de los estudios: tipo de estudio, número y tipos de estudios incluidos (en el caso de revisiones sistemáticas), número y características de la población, descripción de las intervenciones, desenlaces, resultados, conclusiones, observaciones y calidad de la evidencia.

La extracción de datos se realizó por duplicado en todos los elementos de evidencia identificados para cuantificar el grado de desacuerdo y disminuir la discrepancia.

3.5. Síntesis de la Evidencia

El equipo de trabajo realizó la síntesis de la evidencia y la valoración de su calidad utilizando la metodología GRADE, elaborando para ello la tabla de síntesis correspondiente a la pregunta clínica.

Se utilizó el programa Revman para integrar la información extractada en GRADEPRO-GDT con el fin de elaborar las tablas de resumen de la evidencia y se realizaron metaanálisis como resumen de la evidencia disponible empleando las técnicas estadísticas necesarias.

Se realizó un borrador con la pregunta formulada y la evidencia disponible. A continuación, el documento fue revisado por el grupo de asesores clínicos, a quienes se solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, siempre que estuvieran sustentados en la evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Las aportaciones recibidas fueron valoradas por los autores del informe, quienes a su vez remitieron sus comentarios a los revisores con las debidas justificaciones.

Se ha realizado una aproximación razonable al posible impacto presupuestario, costes y recursos precisos para la implementación, basadas la mejor información posible de nuestro medio y en la eficiencia comunicada en fuentes de información bibliográfica disponibles.

3.6. Preguntas PICO

Basándose en el estado de desarrollo de la tecnología y sus indicaciones y contraindicaciones actuales, el equipo elaborador del informe determinó la necesidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación 1

| Descripción | Alcance |
|--------------|---|
| Población | Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que tienen indicación de infliximab o adalimumab. |
| Intervención | Determinación de niveles de fármacos (infliximab o adalimumab) para ajuste de la pauta de tratamiento |
| Comparación | Ajuste de tratamiento basado en la clínica. |
| Resultados | <p>Resultados de efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta y remisión clínica. • Respuesta y remisión endoscópica. • Mantenimiento de la remisión clínica. • Coste-efectividad. <p>Resultados en seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución efectos adversos derivados de la sobredosificación. • Reacciones agudas a la infusión • Aparición de anticuerpos antifármaco. • Desarrollo de hipersensibilidad retardada |

4. Resultados

4.1. Resultados para adaptación de Guías e Informes de Evaluación

Con el objetivo de encontrar guías de práctica clínica o informes de evaluación que permitieran adaptar a nuestro entorno las evidencias y conclusiones o recomendaciones vertidas en ese tipo de documento se realizó una búsqueda preliminar centradas en GPC e informes de ETS con fecha límite 23/12/2021.

| Base | Criterio de búsqueda | Resultados |
|--|---|---------------|
| TripDatabase | "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "crohn disease" AND (adalimumab OR infliximab) AND monitoring | 2 resultados |
| International Guidelines Library (GIN) | "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "crohn disease" AND (adalimumab OR infliximab) AND monitoring | 5 resultados |
| NICE | "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "crohn disease" AND (adalimumab OR infliximab) AND monitoring | 5 resultados |
| | "Conditions and diseases"\ "Inflammatory bowel disease" | |
| SIGN. | Búsqueda por Topic. | 0 resultados |
| CADTH | "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "crohn disease" AND (adalimumab OR infliximab) AND monitoring | 9 resultados |
| International HTA Database | "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "crohn disease" AND (adalimumab OR infliximab) AND monitoring | 11 resultados |
| CRD Database | Búsqueda por Topic | 7 resultados |
| GuiaSalud | Búsqueda por Enfermedades: (K00-K95) ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO | 1 resultado |

4.1.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En el anexo 1 se relacionan las referencias de los 30 documentos encontrados, una vez eliminados los duplicados y los 3 aportados por los autores que no habían aparecido en la búsqueda sistemática realizada. También se muestra el diagrama de flujo de la selección tras lectura de título y abstract y tras lectura a texto completo.

En resumen, se descartaron con lectura de título y abstract, 28 artículos debido en 24 casos a que en el documento no se hacía referencia a monitorización de fármacos anti-TNF y 1 porque contemplaba la monitorización como futura investigación.

Tras la lectura en profundidad se desestimaron una guía canadiense de 2018²¹ de monitorización terapéutica de medicamentos para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: efectividad clínica y pautas debido a que presentaba dificultades en el AGREE. Los dominios analizados y que disminuían la calidad del informe estaban relacionadas con la metodología de elaboración, pues no está debidamente descritas ni las fortalezas ni las limitaciones del conjunto de la evidencia seleccionada, ni los métodos utilizados para formular las recomendaciones. También había problemas en la formulación de las recomendaciones pues habían sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos sin una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, pues se trata más de un informe de respuesta rápida que presenta un sumario de la evidencia encontrada que una GPC o una RS. En resumen, exponen las evidencias encontradas, sin hacer una clara recomendación, y sus búsquedas se cierran en 2017, por lo que no se incluyó para la resolución de la pregunta.

También se desestimó tras la lectura a texto completo la revisión de la guía elaborada por el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa en 2020²² puesto que, aunque hay mención a niveles terapéuticos de biológicos y su monitorización por parte de algunos clínicos, así como su recomendación en casos de no respuesta, no forma parte de las preguntas planteadas y no hay búsqueda sistemática previa. Refieren que será uno de los aspectos que se contemplan para "la próxima versión de la guía"

De los artículos aportados por los autores que no había aparecido en la búsqueda, se desechó uno de ellos pues se trataba de un documento de consenso con metodología Delphi sin revisión sistemática asociada. (Ver ANEXO 1)

4.1.2 RESULTADOS DE LOS DOCUMENTOS SELECCIONADOS PARA LA RESOLUCIÓN DE LA PREGUNTA

Para la resolución de la pregunta en la fase de búsqueda de documentos de síntesis basados en la evidencia se encontraron 3 documentos.

El estudio publicado por **NICE en 2016**²³ presenta una evaluación de la calidad muy alta según los criterios de la herramienta AMSTAR en todos los dominios (Ver Anexo 1). Su objetivo principal es conocer los efectos del seguimiento terapéutico de los inhibidores del TNF-alfa en la enfermedad de Crohn mediante 3 kits realizados con técnica de ELISA reconocen en sus conclusiones que no encuentran hay evidencia suficiente para recomendar [kits ELISA para TDM] para su adopción de rutina en todo el NHS. La conclusión del informe es la recomendación de realizar más investigaciones sobre la rentabilidad clínica y económica del uso de los kits ELISA LISA-TRACKER, IDKmonitor y Promonitor para el control terapéutico de los inhibidores del TNF-alfa en personas con enfermedad de Crohn cuya enfermedad responde al tratamiento con inhibidores del TNF-alfa.

Dos de los artículos presentados por los autores y elaboradas por la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y colitis (EC y CU) se incluyeron para dar respuesta a esta pregunta pues se trataban de GPC de buena calidad realizadas con metodología GRADE^{24,25}.

La relativa a la **enfermedad de Crohn de 2021**²⁴ refiere que solo encuentran dos ECA que no mostraron ninguna ventaja de la monitorización con estrategia proactiva o reactiva de fármacos terapéuticos [TDM] sobre la dosificación clínica de anti-TNF para ninguno de los resultados definidos como críticos: remisión clínica [un estudio; 62,6% frente a 54,9%; RR: 1,14; IC del 95 %: 0,89–1,47], remisión clínica sin esteroides [un estudio; 30,5% frente a 40,0%; RR: 0,76; IC del 95 %: 0,46–1,26], remisión endoscópica [un estudio; 51,2% frente a 52,5%; RR: 0,98; 95% IC: 0,68–1,40], remisión bioquímica [un estudio; 62,6% frente a 54,9% RR: 1,14; IC del 95 %: 0,89–1,47] o Eventos Adversos (EA) graves [un estudio; 34,1% frente a 27,5%; RR: 1,24; IC del 95 %: 0,68–2,23].

La dirigida a **Colitis Ulcerosa de 2022**²⁵ reconocen que, dada la falta de estudios prospectivos apropiados, no pudieron hacer una recomendación sobre TDM reactiva o proactiva y sugieren más investigación en esta área.

4.2. Eficacia basada en estudios primarios y Revisiones sistemáticas

4.2.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras las conclusiones publicadas en los documentos de síntesis evaluados, se decidió hacer una búsqueda sistemática de estudios originales centrada en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

Con este objetivo, se buscaron en las bases de datos de Pubmed a través de MEDLINE, EMBASE y Cochrane Database con las estrategias de búsqueda señaladas en el anexo 2.

El resultado total de las búsquedas hasta 29/12/2021 en idioma inglés y español se muestra en la siguiente tabla:

| Bases de datos | Resultado de la búsqueda |
|----------------|--------------------------|
| MEDLINE | 78 |
| EMBASE | 305 |
| COCHRANE | 22 |

Tras la depuración de duplicados, se concretan en 344 artículos, ensayos clínicos y originales que se leyeron por título y abstract por dos investigadores con un protocolo sistemático y de forma ciega y paralela. El flujo de selección de los documentos se muestra en el diagrama PRISMA del Anexo 2. Tal y como se aprecia en dicho diagrama, se descartaron 308 artículos con la lectura por título y abstract, la mayoría porque no respondían a nuestro objetivo de conocer las ventajas que proporciona la monitorización de los niveles de fármacos o anticuerpos en la remisión de la enfermedad (122 artículos) o eran estudios observacionales con o sin grupo control que decidimos no incluir en la revisión (81).

Tras la lectura a texto completo de los 36 documentos seleccionados, se desestimaron 30 debido a las siguientes razones: 12 RS eran de baja calidad o la fecha de cierre de la búsqueda era anterior a 5 años, 3 eran revisiones narrativas y 12 incluían solo estudios observacionales, entre otros motivos. La tabla completa de excluidos se muestra en el Anexo 2.

Se seleccionaron para responder a la pregunta, 3 revisiones sistemáticas²⁶⁻²⁸ y 5 ensayos clínicos^{29-32,37}. Las 3 RS son de calidad baja según AMSTAR, y aunque la de Freeman²⁷ tiene metaanálisis de EC y estudios observacionales, se rechazó porque tiene fecha de búsqueda de 2016.

Los EC encontrados estudian la eficacia de la monitorización terapéutica de fármacos [TDM] para mejorar los resultados clínicos, en el EC de Steenholdt¹³ de manera reactiva y en los otros 4 proactivamente.

A través de las búsquedas cruzadas, se encontró una revisión sistemática con metaanálisis de buena calidad, que no había salido en la búsqueda inicial³³. Se trata de una RS con metaanálisis dirigida a examinar la eficacia de la TDM para mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa [anti-TNF]. Es de muy buena calidad según AMSTAR y con fecha de cierre de 10 octubre de 2017. Este hallazgo obligó a redefinir la búsqueda original incluyendo las palabras claves indexadas por esta revisión en Pubmed. Resultado de esta nueva búsqueda, aparecieron 40 referencias más, excluyendo duplicados (Ver Anexo 2). Tras la lectura doble por título y abstract y a texto completo de este nuevo resultado, se descartó incluir ningún otro documento más que la citada RS de Ricciuto et al³³.

Aunque la fecha de cierre de la búsqueda es de octubre de 2017, en el metaanálisis de esta revisión se incluyó el estudio de Haens et al 2018³¹ que era uno de los 4 EC aparecidos en la búsqueda inicial²⁹⁻³².

Con fecha febrero 2022, se publicaron un nuevo EC que fue aportado por los autores³⁴, que fue incluido en la resolución de la pregunta y se ha incluido en la Tabla 1.

Tabla. Características de los estudios incluidos

| Trabajo | Diseño | Pacientes | Criterios de inclusión | Intervención | Desenlaces evaluados |
|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| Steenholdt C 2015 ³⁷ | ensayo clínico aleatorizado, controlado, simple ciego. | 69 pacientes de 6 hospitales daneses desde junio de 2009 hasta agosto de 2011. | Los pacientes adultos elegibles tenían la enfermedad de Crohn y un beneficio previo respuesta clínica a la terapia estándar de mantenimiento con IFX con infusiones regulares de 5 mg/kg. | Monitorización reactiva de la concentración plasmática de infliximab ante la pérdida de control clínico en la fase de mantenimiento. | La remisión clínica fue definida como una puntuación CDAI absoluta de ≤150 y completa cierre de todas las fístulas a pesar de la presión suave. |

| Trabajo | Diseño | Pacientes | Criterios de inclusión | Intervención | Desenlaces evaluados |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|
| Van de Castele 2015 ¹² | Ensayo clínico aleatorizado (computerizada y externa 1:1), simple ciego. | 263 pacientes en un solo centro en Bélgica 1 año de seguimiento. | 263 adultos, 178 con EC y 85 con CU, con respuesta estable en mantenimiento de al menos 14 semanas con IFX. | Monitorización Proactiva (mantener c entre 3-7) vs Empírico (clínica +PCR). | Colonoscopia |
| D'Haens 2018 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo (3 grupos), multicéntrico. | 122 Adultos multicéntrico (27 centros de Europa), de julio 2012 a Septiembre de 2015. | Adulto con EC activa (definida por escala clínica+marcador analítico+colonoscopia). 2, No haber recibido previamente tratamiento con fármacos biológicos. 3, Tener indicación de recibir tratamiento con antiTNF. | Monitorización proactiva de los niveles de fármaco (IFX), basado en síntomas clínicos+marcadores analíticos y/o concentración sérica de IFX. | Remisión clínica sostenida libre de corticoides desde la semana 22 hasta la 54. |
| Syversen et al 2021 ²⁹ | Ensayo clínico multicéntrico controlado, aleatorizado (1:1) con dos grupos paralelos, abierto, de superioridad. | 458 de 20 hospitales de Noruega de junio de 2017 a diciembre de 2019. | Pacientes adultos con artritis reumatoide, espondiloartrosis, artritis psoriásica, CU, EC, o psoriasis en tratamiento con Infliximab en terapia de mantenimiento. | Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a TDM proactiva con ajustes de dosis e intervalo basados en el control programado de los niveles séricos del fármaco y anticuerpos antifármaco (grupo TDM; n=227) o al tratamiento estándar con infliximab sin control del nivel de fármaco y anticuerpos (grupo de tratamiento estándar; n =227). | Control sostenido de la enfermedad sin empeoramiento de la misma durante las 52 semanas de estudio, definido por puntajes compuestos específicos de la enfermedad o consenso sobre el empeoramiento de la enfermedad. |

| Trabajo | Diseño | Pacientes | Criterios de inclusión | Intervención | Desenlaces evaluados |
|--------------------------------|---|---|--|---|--|
| Strik et al. 2021 ⁰ | Ensayo clínico multicéntrico controlado, abierto, aleatorizado(1:1) entre dos grupos paralelos. | 80 pacientes de 3 hospitales de los Países Bajos. | Pacientes con 18 años o más con diagnóstico confirmado de enfermedad de EC o CU, en remisión clínica de la enfermedad según escala HBI con 4 puntos o menos para EC, o escala PM con 2 puntos o menos para CU y que recibieran tratamiento con infliximab al menos durante 14 semanas. | Dosificación personalizada de infliximab a partir de un modelo farmacocinético bayesiano, que incluye la monitorización terapéutica proactiva de fármacos durante la fase de mantenimiento. | <p>Primario: proporción de pacientes en remisión clínica sostenida después de 1 año, evaluada con escalas específicas de enfermedad (4 puntos o menos en HBI para EC, 2 puntos o menos en PM para CU).</p> <p>Secundarios: proporción de pacientes en remisión clínica sostenida a los 6 meses, niveles de calprotectina fecal como parámetro subrogado de la inflamación de la mucosa intestinal a los 6 meses y después de 1 año. Incidencia de eventos adversos graves. Calidad de vida después de 1 año, evaluada con las escalas EQ5D y SF-36. Tiempo hasta la recaída clínica (análisis de supervivencia).</p> |

| Trabajo | Diseño | Pacientes | Criterios de inclusión | Intervención | Desenlaces evaluados |
|--------------------------------|---|---|--|--|--|
| Assa et al. 2019 ³² | Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto. | 78 pacientes de Israel. | Pacientes pediátricos (6-17 años) con enfermedad de Crohn que no han sido tratados previamente con fármacos biológicos (anti-TNF), a los que se les indica y han respondido al tratamiento de inducción con adalimumab | Monitorización proactiva de la concentración plasmática de adalimumab: consiste en determinar estos niveles en la semana 4ª, 8ª y después cada 8 semanas hasta la semana 72. En caso de detectarse una concentración valle, se informaba al clínico que entonces intensificaba el tratamiento solo atendiendo a esa bajada en la concentración de fármaco. | Remisión clínica sostenida sin necesidad de tratamiento con corticoides durante todas las visitas (desde la semana 8 hasta la 72). Remisión biológica sostenida, interrupción del tratamiento con ADA, número de monitorizaciones con valores subterapéuticos, eventos adversos. |
| D'Haens 2022 ³⁴ | Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico | 308 pacientes de varios países: Austria, Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Israel, Italia, Países Bajos, Polonia, Rumania, Eslovaquia, España, Suiza, Ucrania, Estados Unidos Reino Unido y Estados Unidos). | Adultos (de 18 a 75 años de edad) con EC de moderada a gravemente activa con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab. | TDM: la estrategia tenía la intención de lograr proactivamente un mínimo de concentración de adalimumab (5 mg/ml) en todos los pacientes sobre la base de la evaluación de la concentración junto con criterios clínicos en la semana 14, 28 y 42 del mantenimiento. | Todos los puntos finales del estudio de mantenimiento fueron exploratorios y fueron evaluado en la semana 56: parámetros de remisión clínica y endoscópica, parámetros de seguridad y resultados informados por pacientes. |

4.2.2 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE RICCIUTO ET AL. 2018³³

La RS seleccionada es de muy buena calidad según la herramienta de calidad metodológica AMSTAR (Ver Anexo 2). Los autores se ciñen a la pregunta PICO y, aunque no registraron el protocolo previamente a la elaboración, en la publicación sí señalan haberse acogido a la guía de elaboración de la Revisión Cochrane Colaboration. Las búsquedas se han hecho en más de 2 bases de datos, además de en referencias cruzadas y literatura gris con criterios de selección explícitos y adecuados. Aunque no señalan los criterios de exclusión de los artículos no incluidos, si lo hacen de forma adecuada y estructurada de los incluidos. Las escalas de calidad elegidas para evaluar los estudios son estándares y ampliamente utilizadas. Todos los pasos de la selección se han realizado por dos investigadores de forma ciega e independiente y los autores declaran no tener conflicto de interés.

A la hora de realizar el metaanálisis, los estadísticos seleccionados han sido los adecuados, y dado el poco riesgo de sesgo de los estudios incluidos, solo ECs de buena calidad, no han hecho estudio de sensibilidad, y su escaso número les ha impedido estudiar el sesgo de publicidad. Si han tenido en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios observacionales y aunque aportan los resultados de los mismos no los incluyeron en el metaanálisis. Si tuvieron en cuenta la heterogeneidad.

Dada la buena calidad y la elaboración de metaanálisis, esta RS es la que se ha considerado para responder a la pregunta planteada en este informe.

ENSAYOS CLÍNICOS

Para evaluar la calidad de los 7 EC incluidos en nuestra revisión se ha utilizado la herramienta ROB-2 de la Cochrane Colaboration; se muestra en el Anexo 3.

Los 7 EC son de buena calidad^{29,30,32,34} con bajo riesgo de sesgos, aunque destaca en el estudio de Syversen²⁹ alguna duda al tratarse de un estudio abierto donde el hecho de que el investigador conozca el grupo intervención y control podría hacer que fuera más “agresivo” con el grupo control, intensificando el tratamiento y de esa forma enmascarar posibles diferencias. Además, el hecho que las escalas utilizadas para registrar el desenlace sean subjetivas podría aumentar este riesgo. El estudio de

Haens³⁴, a pesar de ser la continuación de un estudio previo, se realiza una enmienda al protocolo a partir de los pacientes con remisión en la fase de inducción. Se aleatorizan a partir de estos pacientes, se mantiene el ciego y se asegura que no hay diferencias entre los dos grupos al inicio del estudio. Por último, los estudios de Assa y Strik^{30,32}, son ensayos abiertos, no cegados, hecho que puede influir en los resultados.

En general, no obstante, los estudios incluidos consideramos que son de calidad aceptable para responder a nuestra pregunta.

4.2.3 PRINCIPALES RESULTADOS EN EFICACIA

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE RICCIUTO ET AL. 2018³³

La búsqueda sistemática realizada por los autores arrojó 7485 registros únicos. Después de eliminar a los no elegibles por título y abstract, se revisaron 149 textos completos, de los cuales 138 fueron excluidos y se seleccionaron nueve estudios correspondientes a 11 publicaciones que incluían tres ECA^{12,31,37}.

Monitorización Reactiva frente a optimización empírica

En la RS, solo se encontró un EC firmado por Steenholdt y que se publicó como dos artículos, uno con seguimiento a 12 semanas¹³ y el otro a 20 semanas³⁷ y en el que se analiza solo TDM reactiva frente a empírica.

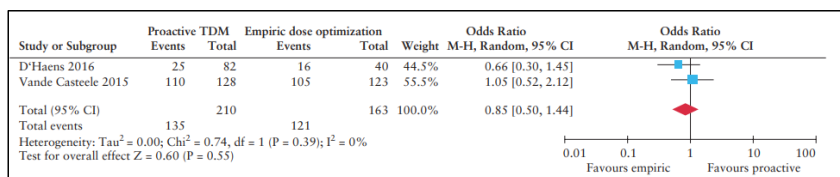
Se incluyeron 69 paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab. En el seguimiento a 20 semanas y con el análisis por intención de tratar los resultados muestran que monitorización reactiva a la respuesta a infliximab o el tratamiento empírico son igual de eficaces en términos de remisión clínica. 18 pacientes lo alcanzaron en el grupo de TDM reactiva (55%) y 14 en la rama control clínico (39%). Con $p=0.232$. RR1,4 IC95% 0.8-2.4.

Monitorización Proactiva frente a optimización empírica

Los otros 2 EC incluidos en el metaanálisis, D'Haens G³¹ y Vande Castele¹², evalúan la monitorización proactiva frente a la optimización empírica de la dosis para la remisión clínica entendida como un objetivo compuesto de remisión clínica sostenida sin esteroides desde la semana 22 a la 54 y ausencia de ulceraciones en la semana 54, a un año de seguimiento. No se pudo disponer de cada una de las variables de forma separada.

Para esta variable, tal y como se muestra en el Forest plot (Figura 1), ninguno de los ECA analizados observó un beneficio de la TDM proactiva en comparación con la atención empírica en términos de remisión clínica a 1 año, aunque el ensayo de Vande Castele informó la remisión clínica como parte de un resultado compuesto que también incluye ausencia de ulceración. Este resultado se mantuvo cuando se agruparon ambos estudios [OR = 0,85, IC del 95 %: 0,50–1,44; $n = 373$; $I^2 = 0\%$;] durante 1 año.

Figura 1. Forest Plot. Monitorización Proactiva vs empírica de EC incluidos



EC de Syversen et al 2021²⁹

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, paralelo, multicéntrico (20 hospitales de Noruega), fase 4 que incluye 458 pacientes con 6 enfermedades susceptibles de ser tratadas con infliximab, que se aleatorizaron 1:1 a ambos grupos. Periodo de reclutamiento: junio de 2017 a diciembre de 2019

Los pacientes incluidos eran adultos con artritis reumatoide, espondiloartrosis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, o psoriasis en tratamiento con Infliximab en terapia de mantenimiento. y con capacidad para firmar el consentimiento informado. Edad media $44,8 \pm 14.3$ años; 216 mujeres [49.8%]

Se comparaba monitorización proactiva de la concentración plasmática de infliximab frente a terapia estándar: la monitorización se definía como dosis de fármaco individualizada basada en la monitorización de los niveles séricos de fármaco en el periodo de mantenimiento del fármaco. En cada visita para administrar el fármaco, el clínico disponía de los niveles de fármaco y de anticuerpos y ajustaba la dosis según un algoritmo concreto de ajuste diseñado para mantener los niveles de fármaco dentro del rango terapéutico (3-8 mg/l). La administración del fármaco se ajustó de acuerdo a un algoritmo diseñado para mantener los niveles séricos de fármaco dentro de rango terapéutico que permite subir dosis, cambiar a otro tratamiento e incluso reducirla si los niveles son altos. La decisión se basa en los niveles séricos del fármaco, pero también en los niveles de anticuerpos antifármaco. El

algoritmo tenía un soporte electrónico que devuelve al clínico la pauta a seguir según los datos recogidos. En el grupo de terapia estándar, la administración de infliximab se basó en el juicio clínico y la opinión del paciente. Los ajustes en la dosificación o los intervalos entre dosis se realizaron a discreción de los médicos investigadores. No se proporcionó ningún algoritmo para guiar los ajustes de dosis. Los niveles de infliximab y anticuerpos antidrogas se evaluaron en cada infusión, pero los datos no estaban disponibles para el personal del estudio, pero hay que destacar que los niveles sanguíneos de infliximab de ambos grupos no fueron diferentes en los dos grupos.

Se incluyeron 458 pacientes, 81 con CU y 68 con EC; finalmente se randomizaron 227 al grupo de monitorización (38 con CU y 34 con EC) y 227 al grupo de tratamiento estándar (43 con CU y 32 con EC). Tras aleatorización, ambos grupos eran iguales en cuanto a características demográficas, clínicas y de tratamiento.

Se logró un control sostenido de la enfermedad inflamatoria intestinal sin empeoramiento (resultado principal) en 51 pacientes (70,8%) en el grupo TDM y en 38 pacientes (50,7%) en el grupo de terapia estándar. La diferencia ajustada estimada fue del 22,3 % (IC del 95%, 1,6%-43,1%) a favor de TDM en Colitis ulcerosa y 17,4 (-5,5 a 40,3) en Enfermedad de Crohn.

EC de Strik et al. 2021³⁰

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (2 hospitales), durante los meses de mayo 2015 a noviembre de 2017 en Holanda.

Del total de 186 pacientes elegibles, se excluyeron 106 (30 porque no quisieron participar), así que se randomizaron los 80 restantes: 65% hombres, 37,5 años, 35% con CU en remisión clínica.

A 40 pacientes en el grupo intervención se les ajustaba el tratamiento en base a un algoritmo informático dirigido a conseguir y mantener concentraciones plasmáticas. Un experto controlaba el panel y daba la información sobre el ajuste al clínico. Este algoritmo incluye datos de variables diversas: género, peso, concentración infliximab, concentración de anticuerpos, PCR, albúmina sérica y otros, mientras que el grupo control mantenía el tratamiento sin "adaptaciones" de la dosis de fármaco (Infliximab 5 mg/kg cada 8 o 6 semanas).

La variable principal, proporción de pacientes en remisión clínica tras un año, se analizó por intención de tratar. No se encontraron diferencias entre ambos grupos tras aleatorización.

Tras el año de seguimiento, 88% en el grupo intervención frente a 64% en el control se mantenían en remisión ($p=0,017$).

En el análisis por subgrupos: en EC se objetivan diferencias entre las dos estrategias, pero en CU no en remisión clínica a los 12 meses. En el grupo de intervención 50% (20/40) se desescaló dosis con éxito en el 70%.

Assa et al. 2019³²

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado abierto que incluye 78 pacientes (34 por grupo) con un seguimiento de 72 semanas, realizado en Israel de 2015 a 2018.

Los pacientes son niños de 6 a 18 años que padecen Enfermedad de Crohn y que no han sido tratados previamente con fármacos biológicos (anti-TNF), a los que se les indica y ya han respondido al tratamiento de inducción con adalimumab (reducción del índice PCDAI a la 4ª semana del inicio del tratamiento). No presentaban complicaciones derivadas de la EC como: antecedente de perforación intestinal, obstrucción intestinal, estenosis intestinal, fistula perianal, antecedente de malignidad, sepsis o infección activa, resección quirúrgica intestinal previa, EII no clasificada.

Ambos grupos tenían las mismas características al inicio del estudio. El 29% fueron niñas y la edad media fue $14,0\pm 2,6$ y $14,6\pm 2,6$ para el grupo proactivo y el reactivo respectivamente. De 82 pacientes que iniciaron inducción a adalimumab, se excluyeron 4 que no respondieron, quedando 78 que se aleatorizaron a los 2 grupos durante 2 años.

Se estudió la monitorización proactiva de la concentración plasmática de adalimumab frente a monitorización reactiva. La diferencia consiste en que en el grupo intervención se determinaban niveles de fármacos en la semana 4ª, 8ª y después cada 8 semanas hasta la semana 72. En caso de detectarse una concentración valle $<5 \mu\text{g/ml}$, se informaba al clínico que entonces intensificaba el tratamiento solo atendiendo a esa bajada en la concentración de fármaco independientemente de otros marcadores de actividad (clínicos o analíticos). La intensificación consistió en subir la dosis de 5 a 10 ó en la disminución del intervalo de dosis a 6 semanas a criterio del médico, mientras que en el grupo control el clínico monitorizaba la respuesta al tratamiento en base a marcadores clínicos o biológicos de pérdida de respuesta; en caso de detectarse pérdida de respuesta al tratamiento, se realizaba una medida de concentración de fármaco y

se avisaba al médico. Éste intensificaba el tratamiento si además de los criterios clínicos y analíticos de pérdida de respuesta se asociaban a un descenso de la concentración de fármaco (<5mcg/ml). En este grupo, si no había criterios de pérdida de efecto, el clínico no recibía datos de la concentración de fármaco.

En cuanto a la variable principal consistente en remisión clínica mantenida sin necesidad de corticoterapia, en todas las visitas (desde la semana 8 a la 72), se encontraron diferencias a favor del grupo proactivo (82%) frente al 48% en el reactivo ($p=0.002$). También se encontraron diferencias en el objetivo compuesto (remisión libre de corticoides +PCR <=0,5 mg/dl4 + calprotectina fecal ≤ 150 microg/g) alcanzado en el grupo de intervención frente al comparador: 42% vs 12% ($p=0.003$).

EC de D'Haens 2022³⁴

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego

Los pacientes incluidos fueron adultos con enfermedad de Crohn con puntuación del índice de actividad de la de 220 a 450, evidencia endoscópica de inflamación de la mucosa y fracaso previo de las terapias estándar.

Es un estudio en dos fases. En la primera fase, se asignaron al azar a régimen de inducción más alto (adalimumab 160 mg en las semanas 0, 1, 2, y 3; $n = 308$) o régimen de inducción estándar (adalimumab 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2; $n = 206$) seguido de 40 mg cada dos semanas desde la semana 4 en adelante. En la segunda fase (semana 12), los pacientes en terapia de mantenimiento optimizada fueron aleatorizados a seguimiento basado en índice clínico de actividad de la EC y nivel de PCR (CA; $n = 92$) o a concentraciones séricas de adalimumab y/o criterios clínicos (TDM; $n = 92$); Los criterios de valoración exploratorios se evaluaron en la semana 56.

Los pacientes que lograron una respuesta clínica en la semana 12 (84%) se incluyeron en el estudio de mantenimiento, un total de 184; 92 por brazo, de estos, 155 pacientes (grupo CA, 76 de 92 [82,6%]; grupo TDM, 79 de 92 [85,9%]) completaron el estudio de mantenimiento

Las características iniciales fueron consistentes con EC moderada a severamente activa; la duración media de la enfermedad fue de 7,3 (8,5) años (tabla 1). Aproximadamente el 17% de los pacientes tenían

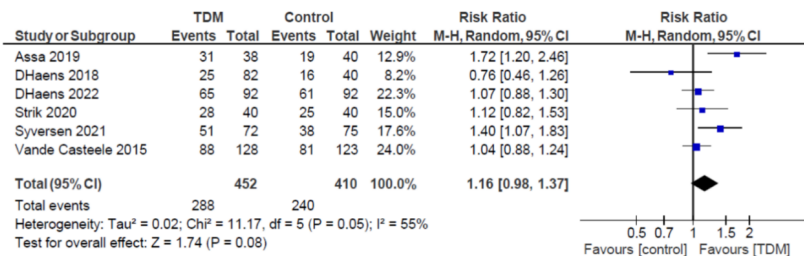
fracaso previo y/o intolerancia a infliximab. El uso concomitante de corticoesteroides e inmunosupresores al inicio del estudio fue informado por casi el 50% y 27% de los pacientes, respectivamente.

En la semana 56, un 70,7% de los pacientes del grupo CA y un 66,3% de los pacientes en el grupo de monitorización logró la remisión clínica, no encontrándose diferencias significativas entre ellos (P = 0,497)

Resultados globales para TDM Proactiva tras el análisis de los estudios incluidos

Con el objetivo de tener una respuesta global a la pregunta de TDM proactiva, se realizó un metaanálisis con los 5 EC dirigidos a esta pregunta utilizando RevMan de la Cochrane.

El resultado de incluir todos los estudios no muestra beneficio a favor de la intervención con un RR de 1.16 e IC95% de 0.98 a 1.37.



En el anexo 4, se muestra la tabla de resumen de la evidencia elaborada con GRADE pro en la que se muestra que la certeza sobre este resultado es baja debido a que los autores consideraron que, aunque está justificado no poder cegar los pacientes en monitorización proactiva, esto induce un riesgo de sesgo serio, y que la heterogeneidad asumida con este estudio es de I2 55% lo que podría dotarle de inconsistencia. No se pudo evaluar sesgo de publicación debido al escaso número de estudios encontrados.

Un análisis de sensibilidad eliminando el estudio de Assa 2019 del metaanálisis, debido a que podría estar influyendo en el resultado por incluir exclusivamente niños en la población mostró resultados muy similares RR: 1.10 con IC95% de 0.96 a 1.25. aunque disminuyó considerablemente la heterogeneidad Chi² = 5.59, df = 4 (P = 0.23); I² = 28% y permitió tener una certeza más alta en este resultado

4.3 Seguridad

4.3.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

No se encontraron estudios dirigidos exclusivamente a seguridad, pero la RS de Ricciuto et al³³ si plantea preguntas de seguridad, que responde con los estudios observacionales de Papamichael 2017⁵ y Vaughn 2014³⁵.

Estudio de Papamichael et al 2017⁵

Es un estudio observacional de cohortes retrospectivo, multicéntrico, que incluye a 264 pacientes con EC o CU. Es un estudio de buena calidad, con la máxima puntuación según la escala de Newcastle–Ottawa.

Comparó TDM proactivo y reactivo donde el resultado principal fue el fracaso del tratamiento, definido como la interrupción de infliximab debido a pérdida de respuesta o eventos adversos graves o la necesidad de cirugía. También se evaluó el desarrollo de reacciones agudas a la infusión y la aparición de anticuerpos antifármaco. La mediana de seguimiento fue de 2,4 años.

Estudio de Vaughn et al 2014³⁵

Es un estudio de cohortes retrospectiva desarrollado en un único centro, en el que se incluyeron a 126 pacientes adultos con EC y CU en fase de mantenimiento.

Se trata de un estudio de buena calidad metodológica, 5 en la escala de Newcastle-Ottawa, aunque hay que señalar que en el grupo intervención, esta se realizaba exclusivamente por un solo médico que no participó en la atención de los controles. Además, respecto a la optimización de la dosis, las estrategias diferían entre los grupos: las dosis de infliximab aumentaron en incrementos de 50 a 100 mg en el grupo proactivo, mientras que en el grupo de TDM reactiva, normalmente tenían sus dosis duplicadas.

Su objetivo principal fue comparar, en general, el curso clínico entre los grupos, incluyendo durabilidad de infliximab a los 5 años y eventos adversos. El seguimiento máximo fue de 13 años

4.3.2 PRINCIPALES RESULTADOS EN SEGURIDAD

Ambos estudios observaron individualmente tasas significativamente más bajas de discontinuación de infliximab con TDM proactivo vs reactivo. Los resultados para pérdida de seguimiento fueron, en el estudio de Papamichael et al 2017 (con una mediana de seguimiento a 2,4 años) de 9/130 [7%] en el grupo intervención frente a un 63/134 [47%] en el control (0,08 [0,04–0,18]). En el de Vaughn et al [máx. 13 años] 7/48 [14.5%] en el grupo intervención, frente a 37/78 [47,4%] en el grupo control (0,19 [0,08–0,47] $p=0,01$).

Este siguió siendo el caso cuando las estimaciones del efecto se combinaron [OR = 0,12, IC 95%: 0,05–0,27; $n = 390$; $I^2 = 45\%$].

En el estudio de Vaughn et al³⁵, la durabilidad anti-TNF permaneció superior en el último seguimiento en el grupo proactivo [15% frente a 47 % de abandono; $p < 0,001$], y TDM proactivo fue el único factor asociado independientemente con la durabilidad infliximab (razón de riesgo [HR] 0,16, IC 95%: 0,07-0,33).

En el estudio de Papamichael et al⁵, los pacientes con TDM proactiva tenían significativamente menos probabilidades de someterse a cirugía (6% [8/130] frente a 19% [25/134]; OR = 0,29, IC 95 %: 0,12–0,66) o desarrollan ADABs (9% [11/130] frente a 28% [37/134]; OR = 0,24, 95% IC: 0,12-0,50).

Las reacciones a la infusión agudas y los eventos adversos que resultaron en la interrupción de infliximab también fueron más bajos con TDM proactiva frente a reactiva cuando ambos estudios se agruparon [OR = 0,21, IC del 95%: 0,05–0,82; $n = 390$; $I^2 = 0\%$ para RI agudas y OR = 0,38, IC del 95 %: 0,15–0,98; $n = 390$; $I^2 = 14\%$; para eventos adversos resultantes en la discontinuación de infliximab.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada no difieren entre los grupos en un análisis combinado [OR = 0,70, IC del 95%: 0,02–29,7; $n = 390$; $I^2 = 66\%$].

5. Perspectiva de costes

Para estudiar la perspectiva de costes se seleccionó la RS de Martinelli et al³⁶.

Su objetivo principal es comparar la rentabilidad de una estrategia basada en TDM frente a una gestión de dosis de anti-TNF empírica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

Los estudios fueron identificados a través de la base de datos electrónica MEDLINE (hasta julio de 2016), limitada a estudios publicados en inglés, y también revisaron manualmente los resúmenes de las reuniones internacionales anuales. Los criterios de inclusión fueron: ensayos controlados aleatorios o estudios que utilizan un enfoque de modelado, que los pacientes presentaran la enfermedad seleccionada y fueran tratados con un anti-TNF y presentaran datos disponibles sobre la rentabilidad de una estrategia TDM en comparación con el manejo empírico de la dosis de la terapia anti-TNF. La selección se realizó por diferentes investigadores.

Entre los estudios elegibles, se identificaron siete ensayos que comparaban la rentabilidad de un manejo empírico de la terapia anti-TNF y una estrategia basada en TDM.

Centrándonos en los estudios que incluían pacientes con EII, la RS aporta los siguientes estudios:

Steenholdt et al 2015³⁷

Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado, simple ciego llevado a cabo en Dinamarca en el que se incluyeron a 79 pacientes con EC con fallo secundario de infliximab, aleatorizados a intensificación empírica de la dosis de infliximab (5 mg/kg cada 4 semanas) (n = 36) o una estrategia de algoritmo clínico (n = 33). La evaluación se realizó en la semana 12, y los objetivos principales fueron la proporción de pacientes con respuesta clínica [índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) o reducción en fístulas activas] y los costes acumulados relacionados con el tratamiento de EC, expresado como coste medio por paciente, basado en el Registro Nacional Danés de Pacientes para todas las hospitalizaciones y costes ambulatorios en el sector sanitario danés.

La eficacia fue similar entre las dos estrategias: las tasas de respuesta fueron 58 y 53% en el TDM y en el grupo estándar, respectivamente (p = 0,81).

Este estudio mostró que los costes para los pacientes con intención de tratar eran sustancialmente menores (34%) para aquellos tratados

de acuerdo con el algoritmo que para aquellos tratados mediante la intensificación empírica de la dosis [6038€ vs. 9178€ ($p < 0.001$), respectivamente] debido fundamentalmente a la suspensión del tratamiento por falta de eficacia en algunos pacientes

El beneficio económico de las intervenciones basadas en algoritmos en el fallo de infliximab se mantiene a lo largo de 1 año.

Vande Castele et al 2015¹²

Se trata de un ensayo controlado aleatorio de 1 año de duración en un centro de referencia terciario de Bélgica; se incluyeron 263 pacientes con EII (178 con EC y 85 con CU) con respuestas estables a la terapia de mantenimiento con infliximab. Las dosis de infliximab fueron ajustadas usando un algoritmo para alcanzar una concentración objetivo de 3–7 $\mu\text{g/ml}$ en todos los pacientes (fase de optimización). Los pacientes eran entonces asignados al azar para recibir una dosificación de infliximab basada en sus características clínicas ($n = 123$) o una estrategia basada en TDM ($n = 128$) (fase de mantenimiento).

El objetivo principal fue conseguir la remisión clínica y bioquímica al año de la fase de optimización. Una proporción similar de los pacientes de ambos grupos alcanzaron el criterio principal de valoración: 66% en el grupo de base clínica y 69% en el grupo de base TDM ($p = 0,686$). Después de la optimización de la dosis por paciente, una estrategia continúa basada en TDM no fue superior a la estrategia de base clínica para lograr la remisión después de 1 año.

En los pacientes optimizados, el aumento de la dosis dio lugar a un aumento medio del coste del fármaco por paciente y por 4 semanas de 963 Euros y 635 Euros, respectivamente, para los pacientes ATI-positivos y ATI-negativos al inicio del estudio ($p = 0,006$). Esto se compensó parcialmente con los 421 Euros (27,9%) por paciente y por 4 semanas en los que se utilizó el 635 Euros por paciente cada 4 semanas en los que se redujo la dosis ($P < 0,001$).

La dosificación basada en la concentración produjo menos AVAC, pero también fue menos costes que la dosificación basada en la clínica (0,8227 frente a 0,8421, respectivamente y 20.723 Euros frente a 21.023 Euros, respectivamente, por paciente y año.

Velatos et al 2013³⁸

Este estudio usó un modelo analítico de decisión con un modelo de Markov que simuló dos cohortes de pacientes con EC con fallo

secundario infliximab, para comparar la rentabilidad de una escalada de dosis empírica y una estrategia basada en pruebas durante un período de 1 año. En el TDM, todos los pacientes fueron evaluados para detectar anticuerpos y cuantificar niveles de infliximab.

Se observaron tasas similares de remisión clínica (63 vs. 66%) y se observó respuesta clínica (28 vs. 26%) entre las dos estrategias. La estrategia basada en TDM produjo un beneficio en años de vida ajustados por calidad (AVAC) similares a los del aumento empírico de la dosis (0,801 frente a 0,800, respectivamente).

Pero la TDM fue más rentable (\$31,870 vs. \$37,266, respectivamente), porque resultó en una mayor tasa de cirugías (48 vs 34 %) y en menor porcentaje uso de terapia biológica a altas dosis (41 vs 54 %).

Roblin et al 2015³⁹

Este estudio usó un modelo de eventos discretos para comparar el coste de la terapia anti-TNF en dos cohortes virtuales de 10.000 pacientes con EC con pérdida secundaria de respuesta a infliximab: una cohorte usó una estrategia basada en pruebas para determinar ADA simultáneas y niveles residuales de infliximab, y el otro usó un aumento empírico de la dosis con hasta 5 años de seguimiento. Los costos se estimaron en base al sistema de salud francés.

A los 5 años, el ahorro de costes entre los 10.000 pacientes con EC que utilizaron una estrategia basada en pruebas fueron 131.300.293€, y el ahorro medio por paciente fue de 13.130 €. Curiosamente, incluso cuando se incluyen los costes tanto en el tratamiento postoperatorio anti-TNF como en la cirugía, aún se observó un ahorro espectacular de costes: 106.437.792 € por una cohorte de 10.000 pacientes a los 5 años.

El coste directo de la prueba no tuvo impacto en los resultados hasta que el costo por prueba alcanzó los 2000€.

Wu et al. 2021⁴⁰

Es un estudio observacional dirigido a determinar cómo se utiliza infliximab TDM en un entorno clínico de la vida real y cuantificar el potencial de TDM para reducir el uso innecesario de infliximab.

Para ello recopilaron prospectivamente los datos de todas las pruebas públicas de medición de niveles de infliximab en pacientes con EII realizadas en Australia desde junio de 2016 hasta julio de 2017 para evaluar las indicaciones de prueba informadas por médicos (inducción, en remisión o PRT) y los resultados asociados.

La influencia hipotética de infliximab TDM se basó en un rango terapéutico óptimo de 6-10 mg/L para la cicatrización de la mucosa.

TDM ayudó a identificar el uso innecesario de infliximab en el 30,6% de las pruebas de TDM realizadas en pacientes con enfermedad de Crohn luminal y colitis ulcerosa, con un ahorro de costes de medicamentos asociado de \$531,38 por episodio de prueba de infliximab TDM. El uso innecesario de infliximab se identificó en el 38,9% (96/247) de las TDM reactivas realizadas y en el 19,3% (35/181) de las TDM proactivas.

6. Discusión

La disponibilidad de medios técnicos para la medición de niveles de anti-TNF y de anticuerpos frente a los mismos ha contribuido al desarrollo en los últimos años de la llamada TDM, con el objetivo de optimizar estos tratamientos y maximizar su coste-eficacia, permitiendo el desarrollo de una estrategia proactiva o reactiva. Sin embargo, estas estrategias de optimización de dosis, así como sus beneficios en la práctica clínica, no han sido todavía bien establecidos pese a su uso cada vez más frecuente, siendo este el motivo por el que se ha desarrollado el presente documento. Para ello, se han seleccionado las publicaciones de mayor calidad existentes en relación con dicho tema, que incluyen revisiones sistemáticas^{33,36}, ensayos clínicos^{12,13,29,30,32,34}, estudios observacionales^{5,35,40} y de otro tipo^{38,39} y documentos de consenso^{24,25}, y se han evaluado las siguientes variables: efectividad, seguridad y costes del tratamiento, tal y como se resume a continuación.

Eficacia

En los estudios analizados, la TDM reactiva no demostró ser superior a la optimización empírica en cuanto a la obtención y mantenimiento de la respuesta clínica de la EII, aunque sí demostró que el empleo de esta estrategia se relacionaba con un menor desarrollo de anticuerpos frente al fármaco y era más coste-efectiva^{13,33}.

En cuanto al mantenimiento de la remisión clínica al año del tratamiento con infliximab, en la mayoría de los estudios analizados^{29,30} se observó beneficio de la TDM proactiva de forma global (en pacientes con EC y CU de forma conjunta) en ambos estudios. Cuando se estudió por enfermedad, se vio que era favorable la TDM en la EC en el estudio de Strick et al y en la CU en el estudio de Syversen.

En cuanto a adalimumab, en uno de los estudios analizados³² se comparó la TDM proactiva con la reactiva en un grupo de pacientes pediátricos con EC. En este caso, la estrategia de TDM proactiva fue más eficaz para conseguir la remisión libre de esteroides durante toda la duración del estudio (desde la semana 8 y hasta 72 semanas), así como si se evaluaba un objetivo más ambicioso (remisión libre de corticoides y normalidad de la PCR y de la calprotectina fecal). Sin embargo, en 2022 se ha publicado un ensayo clínico de alta calidad metodológica y con un número elevado de pacientes (a diferencia de los estudios previos) en el que se comparaba la estrategia TDM proactiva con la optimización empírica según parámetros clínicos y analíticos, en pacientes con EC en

tratamiento con adalimumab, sin encontrar diferencias significativas entre ambas estrategias³⁴.

No obstante, debe tenerse en cuenta que en alguno de los estudios que evalúan la TDM proactiva se emplean rangos amplios de niveles de anti-TNF, con límites inferiores relativamente bajos (por ejemplo de 3-8 mcg/ml en el ensayo de Syversen et al²⁹) si se tiene en cuenta que los niveles de infliximab considerados terapéuticos varían según el objetivo que se pretenda conseguir (se consideran niveles mayores para alcanzar curación endoscópica que para lograr la remisión clínica)⁶ y en otros documentos de consenso se consideran niveles adecuados de infliximab ≥ 5 mcg/ml para enfermedad luminal⁹ o incluso niveles de infliximab de 7-10 mcg/ml a la semana 146. Por tanto, sería recomendable realizar estudios futuros empleando límites de concentraciones valle de anti-TNF más ajustados a la evidencia para evaluar si así existen diferencias entre ambas estrategias.

Seguridad

En este aspecto no hay muchos estudios que aporten datos. En el estudio observacional de Papamichael et al⁵ se evaluó el fracaso del tratamiento (interrupción de infliximab por pérdida de respuesta, necesidad de cirugía, eventos adversos graves que incluyen reacciones infusionales agudas y aparición de anticuerpos antifármaco) con las estrategias de TDM proactiva y reactiva en pacientes con CU y EC. En el estudio de Vaughn et al³⁵, también se valoraron las estrategias de TDM proactiva y reactiva en el tratamiento con infliximab en pacientes con CU y EC, evaluando eficacia y seguridad. En ambos estudios se observó una mayor durabilidad del tratamiento en los grupos de TDM proactiva, con menor probabilidad de cirugía y de efectos adversos agudos en relación con la infusión y el desarrollo de anticuerpos frente al fármaco⁵.

Por tanto, aunque no se observen diferencias entre la TDM proactiva y reactiva en cuanto al mantenimiento de la remisión clínica, la TDM proactiva sí podría resultar útil para aumentar la durabilidad del tratamiento y la seguridad del mismo, evitando reacciones infusionales agudas, aparición de anticuerpos antifármaco e incluso disminuyendo la probabilidad de cirugía.

Costes

Los costes asociados a las diferentes estrategias terapéuticas se analizaron en una revisión sistemática³⁶, en varios ensayos clínicos^{12,13}, estudios observacionales⁴⁰ y estudios de otro tipo^{38,39}. En ellos se concluye

que el coste de la TDM es considerablemente menor que el de la estrategia empírica para pacientes con EC o CU en tratamiento con infliximab (aunque no sea superior en cuanto a conseguir la remisión clínica o bioquímica), debido a que permite la suspensión o evita la intensificación del tratamiento anti-TNF cuando éste no es eficaz, reduciendo así el uso innecesario de infliximab.

Finalmente, es de destacar, que no se han encontrado estudios que analicen el impacto de la TDM en cuanto al coste en pacientes en tratamiento con adalimumab.

Hay que señalar que todos los estudios citados de coste/efectividad se han realizado con los precios más elevados del infliximab original, por lo tanto al disminuir los costes asociados al fármaco de manera considerable las diferencias potenciales entre estrategias serán menores en cuanto a los costes en términos absolutos, minimizando las diferencias potenciales.

Limitaciones

De cara a establecer recomendaciones en cuanto al empleo de la TDM, existen las siguientes limitaciones que dificultan la obtención de conclusiones a partir de la evidencia disponible.

- 1) En primer lugar, el número de estudios de calidad identificados y el número de pacientes incluido en cada uno de ellos es habitualmente reducido.
- 2) En segundo lugar, no se dispone de un método único para la medición de los niveles de fármaco y de los anticuerpos frente al mismo; aunque las técnicas de medición de niveles del fármaco pudieran ser más o menos comparables entre sí, no ocurre lo mismo con las técnicas de medición de anticuerpos frente al fármaco⁴¹.
- 3) En tercer lugar, los niveles terapéuticos adecuados, tanto para infliximab como para adalimumab, aún no están bien establecidos⁴², así como tampoco están bien definidos ni el momento ni la periodicidad con la que se debe realizar la determinación de niveles y de anticuerpos, si éstos se deben medir únicamente cuando hay pérdida de eficacia o si se debe repetir la determinación para comprobar los resultados^{43,44}.
- 4) En cuarto lugar, hay que tener en cuenta que puede haber interacción entre los niveles del fármaco y la presencia de anticuerpos frente al mismo, sin que haya evidencia sobre qué valores de anticuerpos frente al fármaco deben ser considerados

como positivos o cuándo podrían ser neutralizados simplemente aumentando la dosis del fármaco; asimismo, no existe consenso sobre el nivel de infliximab y adalimumab que debe considerarse como objetivo terapéutico, ni sobre si dichos niveles deben ser distintos según el fenotipo de la enfermedad o el objetivo terapéutico que se persiga.⁴³

- 5) Por último, en cuanto a la aplicación de la TDM en la práctica clínica real, existe la dificultad añadida de que habitualmente no se dispone de forma rápida de los resultados de la medición de niveles de fármacos y de anticuerpos, mientras que la estrategia empírica basada en la clínica del paciente sí permite tomar una actitud terapéutica inmediata.

7. Ideas clave

1. No se han encontrado suficientes estudios de buena calidad (ensayos clínicos) dirigidos a estudiar el beneficio de la Monitorización Terapéutica de Fármaco reactiva frente a la optimización empírica del tratamiento anti-TNF para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
2. En los casos en los que se evidencie una pérdida de respuesta al tratamiento, la Monitorización Terapéutica de Fármaco reactiva podría ser útil para disminuir los costes asociados al tratamiento con anti-TNF en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, al permitir ajustar la dosis del anti-TNF de cara a intensificar o no (o incluso suspender) el tratamiento en función de los niveles de fármaco y de los anticuerpos frente al fármaco. Asimismo, la TDM reactiva podría evitar reacciones infusionales agudas y la aparición de anticuerpos, optimizando el tratamiento anti-TNF y reduciendo el uso innecesario de estos fármacos, lo que aumentaría su coste-eficacia y sin duda a un mejor estado del paciente.
3. Se sugiere el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a conocer los beneficios de la Monitorización Terapéutica de Fármaco reactiva, que permitan establecer protocolos dirigidos a mejorar la asistencia de este grupo de pacientes.
4. Los estudios analizados muestran que la Monitorización Terapéutica de Fármaco proactiva no parece ser superior a la optimización empírica del tratamiento anti-TNF para el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Por tanto, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar la Monitorización Terapéutica de Fármaco proactiva en el manejo de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que reciben tratamiento anti-TNF.

8. Bibliografía

1. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2885. doi:10.3390/jcm10132885
2. D'Haens GR, van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: lessons from the past and a look to the future. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1396-1405. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320022. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431575.
3. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1): 30-51. doi: 10.1111/apt.13445. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26515897.
4. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May; 4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468
5. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, Cheifetz AS. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1580-1588.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.031. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365486; PMCID: PMC5605429
6. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, Roblin X. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J Crohns Colitis*. 2020 May 21;14(4):542-556. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz162. PMID: 31549158; PMCID: PMC7392326
7. Vande Casteele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, Ritter TE, Sandborn WJ. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor

Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jul 27;27(8):1346-1355. doi: 10.1093/ibd/izaa265. PMID: 33051647; PMCID: PMC8314098.

8. Shah R, Hoffman GR, El-Dallal M, Goldowsky AM, Chen Y, Feuerstein JD. Is Therapeutic Drug Monitoring for Anti-tumour Necrosis Factor Agents in Adults With Inflammatory Bowel Disease Ready for Standard of Care? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 7;14(8):1057-1065.
9. Feuerstein, Joseph D et al. "American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease." *Gastroenterology* vol. 153,3 (2017): 827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032
10. Alañón Pardo MM, et al. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. OFIL-ILAPHAR* [online].2021, vol.31, n.1,pp.49-57. <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x20210001000012>.
11. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):760-7. doi: 10.1038/ajg.2008.88. Epub 2009 Jan 27. PMID: 19174781
12. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320–9.e3
13. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919–27
14. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al.; GETAID. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154:1343–51.e1.
15. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domènech E, Pouillon L, Siegmund B, Danese S, Ghosh S. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Dec 9;14:17562848211059954. doi: 10.1177/17562848211059954. PMID: 34917173; PMCID: PMC8669878.

16. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Methodological Guidelines. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Available from <https://www.eunethta.eu/>.
17. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
19. Sterne J, et al. ROB2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366; 4898.
20. GRADEpro [Internet]. [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gradepro.org/>
21. Chao YS, Visintini S. Biologics Dose Escalation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Aug 28. PMID: 30807066.
22. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;43 Suppl 1:1-57. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.001. PMID: 32807301.
23. Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyangdan D, Court R, Arasaradnam R, Sutcliffe P, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER® enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker

- ELISA kits and Promonitor® ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2016 Nov;20(83):1-288. doi: 10.3310/hta20830. PMID: 27845027; PMCID: PMC5124784
24. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.
 25. Sriranganathan D, Segal JP, Garg M. Biologics recommendations in the ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Frontline Gastroenterol.* 2021 Jun 23;13(2):168-170. doi: 10.1136/flgastro-2021-101881. PMID: 35300470; PMCID: PMC8862488
 26. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017 Sep;153(3):835-857.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.031. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774547. Baja Calidad
 27. Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyangdan D, Court R, Arasaradnam R, Sutcliffe P, Clarke A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER® enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor® ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2016 Nov;20(83):1-288. doi: 10.3310/hta20830. PMID: 27845027; PMCID: PMC5124784. Baja Calidad
 28. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 May;10(5):619-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw007. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26763722; PMCID: PMC4957454.
 29. Syversen SW, Jorgensen KK, Goll GL, et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during maintenance infliximab

- therapy on disease control in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326:2375238
30. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Feb;56(2):145-154. doi: 10.1080/00365521.2020.1856405. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33290108.
 31. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B et al.; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1343-1351.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29317275.
 32. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, Guz-Mark A, Rinawi F, Cohen S, Topf-Olivestone C, Shaoul R, Yerushalmi B, Shamir R. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):985-996.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.003. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31194979.
 33. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11):1302-1315. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy109, 10.1093/ecco-jcc/jyy109.
 34. D'Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Hanauer SB, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Panés J, Baert F, Colombel JF, Ferrante M, Louis E, Armuzzi A, Zhou Q, Goteti VS, Mostafa NM, Doan TT, Petersson J, Finney-Hayward T, Song AP, Robinson AM, Danese S. Higher vs Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens and Two Maintenance Strategies: Randomized SERENE CD Trial Results. *Gastroenterology*. 2022 Jun;162(7):1876-1890. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.044. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35122766
 35. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study.

- Inflamm Bowel Dis. 2014 Nov;20(11):1996-2003. doi: 10.1097/MIB.000000000000156. PMID: 25192499; PMCID: PMC5557346.
36. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2017 Jan;52(1):19-25. doi: 10.1007/s00535-016-1266-1. Epub 2016 Sep 24. PMID: 2766509
 37. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. *Dig Dis Sci* 2015;60:2762–70.
 38. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;11(6):654-66. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.035. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23357488.
 39. Roblin X, Attar A, Lamure M, Savarieau B, Brunel P, Duru G, Peyrin-Biroulet L. Cost savings of anti-TNF therapy using a test-based strategy versus an empirical dose escalation in Crohn's disease patients who lose response to infliximab. *J Mark Access Health Policy*. 2015 Oct 30;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.29229. PMID: 27123185; PMCID: PMC4802699.
 40. Wu Y, Lin B, Thilakanathan C, Lehmann P, Xuan W, Mohsen W, Toong C, Williams AJ, Ng W, Connor S. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease reduces unnecessary use of infliximab with substantial associated cost-savings. *Intern Med J*. 2021 May; 51(5):739-745. doi: 10.1111/imj.14644. PMID: 31589357.
 41. Shmais M, Regueiro M, Hashash JG. Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? *Inflamm Intest Dis*. 2021 Sep 6;7(1):50-58. doi: 10.1159/000518755. PMID: 35224018; PMCID: PMC8820143
 42. Castele NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835–57.e6. Vande Castele N. Assays for measurement of TNF antagonists in practice. *Frontline Gastroenterol* 2017;8:236–242.
 43. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of

biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655–68.e3

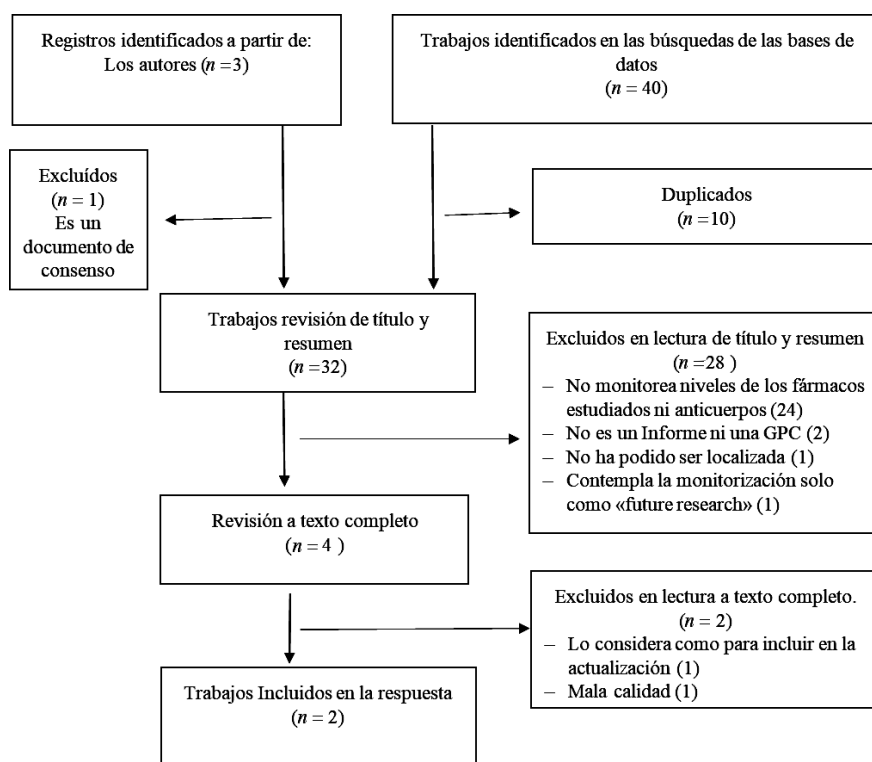
44. Shmais M, Regueiro M, Hashash JG. Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? *Inflamm Intest Dis.* 2021 Sep 6;7(1):50-58. doi: 10.1159/000518755. PMID: 35224018; PMCID: PMC8820143.
45. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.

9. Anexos

Anexo 1.

Estrategia de búsqueda y Selección de GPC e Informes de Tecnologías Sanitarias

1.1. Diagrama de flujo (poner el nuevo PRISMA)



Trabajos identificados eliminados los duplicados.

- Biologics dose escalation for the treatment of inflammatory bowel disease: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Aug. (CADTH Rapid response report: summary with critical appraisal).
- Therapeutic drug monitoring for patients with inflammatory bowel disease: Clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Apr.
- Chao YS, Loshak H. Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Apr 17. PMID: 31693324.
- Ho C, Argáez C. Sequencing of Pharmacological Management of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Review of Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan 31. PMID: 31107597.)
- Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 18. PMID: 28727394.
- Li Y, Frey N. Adalimumab for Adult Patients with Crohn's Disease: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May 13. PMID: 33119242.
- Young C, Campbell K. Biologics versus Immunomodulators or Antibiotics for the Management of Fistulizing Crohn's Disease: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar 29. PMID: 31381280.
- Switching from Reference to Biosimilar Adalimumab for Patients with Various Inflammatory Conditions. Ottawa: CADTH; 2021 Feb.
- Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(3):195-206. doi:10.1097/MCG.0000000000001396

- Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013. VOL: 38(1) 52-61.
- Lansdale PA, Humira (Adalimumab; Abbott Laboratories) for treatment of pediatric crohn's disease. HAYES, Inc. 2013.
- Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013 173(15). 1416-1428
- Lansdale, PA. Remicade (infliximab; Janssen Biotech Inc.) for first-line treatment of pediatric crohn's disease. HAYES, Inc 2013.
- NICE. Crohn's disease: management. NICE guideline Published: 3 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng129
- OSTEBA. Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis (Informe nº: Osteba E-08-05) Publication Year: 2008
- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;43 Suppl 1:1-57. English, Spanish. doi: <https://10.1016/j.gastrohep.2020.07.001> . PMID: 32807301
- Bashir NS, Walters TD, Griffiths AM, Ito S, Ungar WJ. The economic evaluation of early intervention with anti-tumor necrosis factor- α treatments in pediatric Crohn's disease. Technology Assessment Unit of the Hospital for Sick Children (TASK). Toronto. 2019.
- Hughes A, Marshall J, Moretti ME, Ungar WJ A cost-utility analysis of biosimilar infliximab compared to reference infliximab in adult switch patients with Crohn's disease: a Canadian analysis. Technology Assessment Unit of the Hospital for Sick Children (TASK). Toronto. 2019.
- Ministry of Health of the Republic of Croatia (MIZ Croatia), Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) and Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Ustekinumab

for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic, or have medical contraindications to such therapies. EUnetHTA Project ID: PTJA07. 2019.

- Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Grey M, et al. Comparison Of Infliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: pragmatic randomised Trial and economic evaluation (CONSTRUCT). *Health Technol Assess* 2016; 20(44)
- Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basarir H, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2016; 20(39)
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481–517.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Pharmacologic therapies for the management of Crohn's disease: comparative effectiveness Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Rockville. 2014.
- Vega-Coca MD, Araujo-Rodríguez F, Navarro-Palenzuela C, Márquez-Peláez S, Isabel-Gómez R, Beltrán-Calvo C, et al. Eficacia, seguridad y eficiencia de los fármacos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no fistulizante, moderada-grave, en pacientes adultos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Informe 3-2014.
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Adalimumab (Humira®). Medicines Strategy Group (AWMSG). Penarth. 2013.
- Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. NIHR Health Technology Assessment programme. Southampton 2011.
- NICE. Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Technology appraisal guidance Published: 19 May 2010 www.nice.org.uk/guidance/ta187

- NICE. Ulcerative colitis: management. NICE guideline Published: 3 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng130
- NICE. NICE technology appraisal guidance on infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA329] Published: 25 February 2015 www.nice.org.uk/guidance/ta329
- NICE. Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISATRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) Diagnostics guidance. Published: 17 February 2016 www.nice.org.uk/guidance/dg22

1.2. Trabajos aportados por los autores

- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bet-tenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gion-chetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.
- Sriranganathan D, Segal JP, Garg M. Biologics recommendations in the ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Frontline Gastroenterol*. 2021 Jun 23;13(2):168-170. doi: 10.1136/flgastro-2021-101881. PMID: 35300470; PMCID: PMC8862488
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, Osterman MT, Saroufim A, Siegel CA, Yarur AJ, Melmed GY, Papamichael K. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021 Oct 1;116(10):2014-2025. doi: 10.14309/ajg.0000000000001396. PMID: 34388143. No se ha incluido pues se trata de un documento de consenso sin revisión sistemática de la literatura

1.3. Artículos excluidos y motivos para ello

| Referencia del artículo | Año | Autor | Motivo de exclusión |
|---|------|-------|---|
| NICE. Crohn's disease: management. NICE guideline Published: 3 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng129 | 2019 | NICE | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Chao YS, Loshak H. Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Apr 17. PMID: 31693324 | 2019 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Hughes A, Marshall J, Moretti ME, Ungar WJ A cost-utility analysis of biosimilar infliximab compared to reference infliximab in adult switch patients with Crohn's disease: a Canadian analysis. Technology Assessment Unit of the Hospital for Sick Children (TASK). Toronto. 2019. | 2019 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czechtot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. NIHR Health Technology Assessment programme. Southampton 2011 | 2011 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2013. VOL: 38(1) 52-61. | 2013 | NA | No es un Informe ni una GPC. |
| Lansdale PA, Humira (Adalimumab; Abbott Laboratories) for treatment of pediatric crohn's disease. HAYES, Inc. 2013. | 2013 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |

| Referencia del artículo | Año | Autor | Motivo de exclusión |
|--|------|-------|---|
| Li Y, Frey N. Adalimumab for Adult Patients with Crohn's Disease: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May 13. PMID: 33119242 | 2020 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2018; 113:481-517. | 2018 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Biologics dose escalation for the treatment of inflammatory bowel disease: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Aug. (CADTH Rapid response report: summary with critical appraisal). | 2018 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Young C, Campbell K. Biologics versus Immunomodulators or Antibiotics for the Management of Fistulizing Crohn's Disease: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar 29. PMID: 31381280. | 2019 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Clement C, Cohen D, Grey M, et al. Comparison Of Infliximab and ciclosporin in STeroid Resistant Ulcerative Colitis: pragmatic randomised Trial and economic evaluation (CONSTRUCT). Health Technol Assess 2016;20(44) | 2016 | INHTA | No es un Informe ni una GPC. |
| All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Adalimumab (Humira®). Medicines Strategy Group (AWMSG). Penarth. 2013. | 2013 | NA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. JAMA Internal Medicine. 2013 173(15). 1416-1428 | 2013 | NA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |

| Referencia del artículo | Año | Autor | Motivo de exclusión |
|---|------|--------|---|
| Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments. J Clin Gastroenterol. 2021;55(3):195-206. doi:10.1097/MCG.0000000000001396 | 2021 | NA | Es una Revisión narrativa de guías |
| Archer R, Tappenden P, Ren S, Martyn-St James M, Harvey R, Basarir H, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. Health Technol Assess 2016;20(39) | 2016 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| NICE. Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. Technology appraisal guidance Published: 19 May 2010 www.nice.org.uk/guidance/ta187 | 2010 | NICE | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| NICE. NICE technology appraisal guidance on infliximab, adalimumab and golimumab for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA329] Published: 25 February 2015 www.nice.org.uk/guidance/ta329 | 2015 | NICE | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| NICE. Ulcerative colitis: management. NICE guideline Published: 3 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng130 | 2019 | NICE | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| OSTEBA. Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis (Informe n°: Osteba E-08-05) Publication Year: 2008 | 2008 | OSTEBA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Agency for Healthcare Research and Quality. Pharmacologic therapies for the management of Crohn's disease: comparative effectiveness Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Rockville. 2014. | 2014 | AHRQ | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |

| Referencia del artículo | Año | Autor | Motivo de exclusión |
|--|------|----------|---|
| Lansdale, PA. Remicade (infliximab; Janssen Biotech Inc.) for first-line treatment of pediatric crohn's disease. HAYES, Inc 2013. | 2013 | NA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Ho C, Argáez C. Sequencing of Pharmacological Management of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Review of Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan 31. PMID: 31107597.) | 2019 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 18. PMID: 28727394. | 2017 | CADTH | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| Bashir NS, Walters TD, Griffiths AM, Ito S, Ungar WJ. The economic evaluation of early intervention with anti-tumor necrosis factor- treatments in pediatric Crohn's disease. Technology Assessment Unit of the Hospital for Sick Children (TASK). Toronto. 2019. | 2019 | INHTA | No monitorea niveles de los fármacos estudiados ni anticuerpos. |
| HAYES, Inc. Use of anti-infliximab antibody levels to monitor infliximab treatment in patients with inflammatory bowel disease (IBD). HAYES, Inc. Lansdale. 2015. | 2015 | INHTA | No ha podido ser localizada. |
| Ministry of Health of the Republic of Croatia (MIZ Croatia), Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) and Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic, or have medical contraindications to such therapies. EUnetHTA Project ID: PTJA07. 2019. | 2019 | EunetHTA | Contempla la monitorización solo como «future research». |

| Referencia del artículo | Año | Autor | Motivo de exclusión |
|--|------|---------|--|
| Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug; 43 Suppl 1:1-57. English, Spanish. doi: https://10.1016/j.gastrohep.2020.07.001 . PMID: 32807301. | 2020 | GETECCU | Discrepancia en la intervención. Aunque hay mención a niveles terapéuticos de biológicos y su monitorización por parte de algunos clínicos, así como su recomendación en casos de no respuesta, no forma parte de las preguntas. Es uno de los aspectos que se contemplan para “la próxima versión de la guía” |
| Therapeutic drug monitoring for patients with inflammatory bowel disease: Clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Apr. | 2018 | CATDH | Calidad muy baja con AGREE Las búsquedas cierran en 2017 |

1.4. Resolución de la búsqueda

- NICE 2022 Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISA-TRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) (DG22).
- Sriranganathan D, Segal JP, Garg M. Biologics recommendations in the ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Frontline Gastroenterol.* 2021 Jun 23;13(2):168-170. doi: 10.1136/flgastro-2021-101881. PMID: 35300470; PMCID: PMC8862488.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.

1.5. Análisis de la calidad de los trabajos incluidos en la revisión AGREE

| Título | Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Clinical Effectiveness and Guidelines | Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISATRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) |
|---|---|--|
| Año | 2018 | 2016 |
| El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s) | 6 | 7 |
| El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s) | 6 | 7 |
| La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita | 7 | 7 |

| Título | Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Clinical Effectiveness and Guidelines | Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISATRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) |
|--|---|--|
| D1. Alcance y objetivo | 89% | 100% |
| El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes | 1 | 7 |
| Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.) | 1 | 1 |
| Los usuarios diana de la guía están claramente definidos | 7 | 7 |
| D2. Participación de los implicados | 33% | 67% |
| Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia | 6 | 7 |
| Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad | 7 | 7 |
| Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas | 2 | 7 |
| Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos | 1 | 7 |
| Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos | 1 | 7 |
| Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan | 1 | 5 |
| La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación | 1 | 7 |
| Se incluye un procedimiento para actualizar la guía | 1 | 6 |
| D3. Rigor en la elaboración | 25% | 94% |

| Título | Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Clinical Effectiveness and Guidelines | Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISATRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits) |
|---|---|--|
| Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas | 3 | 7 |
| Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente | 1 | 6 |
| Las recomendaciones clave son fácilmente identificables | 6 | 7 |
| D4. Claridad de presentación | 39% | 94% |
| La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación | 1 | 5 |
| La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica | 1 | 2 |
| Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos | 1 | 7 |
| La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría | 1 | 1 |
| D5. Aplicabilidad | 0% | 46% |
| Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía | 6 | 7 |
| Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía | 1 | 7 |
| D6. Independencia editorial | 42% | 100% |
| Evaluación global | 3 | 6 |

Anexo 2.

Estrategia de búsqueda y Selección de estudios originales

2.1. Estrategia de Búsqueda y Resultados

2.1.1. MEDLINE OVID

| Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present> | | |
|---|--|--------|
| 1 | exp Inflammatory Bowel Diseases/ | 88614 |
| 2 | 'Inflammatory Bowel Disease'.tw,kw,kf. | 49953 |
| 3 | IBD.tw,kw,kf. | 29994 |
| 4 | 'Ulcerative Colitis'.tw,kw,kf. | 44061 |
| 5 | 'Crohn?s Disease'.tw,kw,kf. | 46677 |
| 6 | or/1-5 | 123326 |
| 7 | Biological Products/ | 29829 |
| 8 | (biologic\$2 and (product\$1 or medication\$1 or agent\$1 or therap*)).tw,kw,kf. | 236856 |
| 9 | exp Antibodies, Monoclonal/ | 257475 |
| 10 | Monoclonal Antibod*.tw,kw,kf. | 196694 |
| 11 | Adalimumab/ | 6184 |
| 12 | Adalimumab.tw,kw,kf. | 8093 |
| 13 | Infliximab/ | 11214 |
| 14 | (Infliximab or IFX).tw,kw,kf. | 13669 |
| 15 | or/7-14 | 590365 |
| 16 | 6 and 15 | 14467 |
| 17 | Drug Monitoring/ | 22726 |
| 18 | monitoring.tw,kw,kf. | 561697 |

| Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present> | | |
|---|---|---------|
| 19 | TDM.tw,kw,kf. | 3699 |
| 20 | or/17-19 | 574282 |
| 21 | Tumor Necrosis Factor Inhibitors/ | 1443 |
| 22 | anti?TNF.tw,kw,kf. | 861 |
| 23 | 'TNF?alpha antagonist*.tw,kw,kf. | 366 |
| 24 | 'TNF?antagonist*.tw,kw,kf. | 49 |
| 25 | (('Tumor Necrosis Factor' or TNF) and (Inhibitor* or blocker* or antagonist*)).tw,kw,kf. | 56843 |
| 26 | or/10-14,21-25 | 268558 |
| 27 | 20 and 26 | 5399 |
| 28 | (dosing or level\$1).tw,kw,kf. | 4452932 |
| 29 | 27 and 28 | 1805 |
| 30 | Gastrointestinal Agents/ | 11065 |
| 31 | ((gastrointestinal or gastric) and (agent\$1 or drug\$1 or medication\$1 or therap*)).tw,kw,kf. | 143081 |
| 32 | exp Anti-Inflammatory Agents/ | 538291 |
| 33 | Anti?inflammator\$3.tw,kw,kf. | 23528 |
| 34 | (standard adj2 (dosing or dosification)).tw,kw,kf. | 1055 |
| 35 | or/30-34 | 688527 |
| 36 | exp Remission Induction/ | 46247 |
| 37 | (remission adj2 (induction or clinical)).tw,kw,kf. | 13960 |
| 38 | 'induction chemotherap*.tw,kw,kf. | 9058 |
| 39 | Maintenance Chemotherapy/ | 2016 |
| 40 | (maintenance adj2 (chemotherap* or treatment* or therap* or drug* or medication*)).tw,kw,kf. | 29694 |
| 41 | 'respond to treatment'.tw,kw,kf. | 3217 |
| 42 | exp "Severity of Illness Index"/ | 273640 |
| 43 | (severit\$3 adj3 (disease* or illness)).tw,kw,kf. | 89404 |

| Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present> | | |
|---|---|---------|
| 44 | Drug Overdose/ | 12926 |
| 45 | (overdos* or suprados* or infrados*),tw,kw,kf. | 26292 |
| 46 | Predictive Value of Tests/ | 217847 |
| 47 | 'predictive value\$1'.tw,kw,kf. | 122016 |
| 48 | Treatment outcome/ | 1076451 |
| 49 | (outcome\$1 or efficacy or effectiv*).tw,kw,kf. | 4450460 |
| 50 | or/36-49 | 5371119 |
| 51 | 16 and 29 and 35 and 50 | 198 |
| 52 | limit 51 to yr="2011 -Current" | 189 |
| 53 | limit 52 to (adaptive clinical trial or clinical trial, all or clinical trial protocol or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or evaluation study or government publication or guideline or meta analysis or multicenter study or observational study or practice guideline or randomized controlled trial or "systematic review" or technical report or validation study) | 78 |
| 54 | limit 53 to (english or spanish) | 78 |

2.1.2. EMBASE

| | | |
|-----|--|-----|
| #55 | #53 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) | 305 |
| #54 | #53 AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de) | 798 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #53 | #17 AND #30 AND #36 AND #51 AND [2011-2022]/py | 1055 |
| #52 | #17 AND #30 AND #36 AND #51 | 1108 |
| #51 | #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 | 7759744 |
| #50 | outcome*.ti,ab,kw OR efficacy:ti,ab,kw OR effectiv*.ti,ab,kw | 6172473 |
| #49 | 'treatment outcome'/exp OR 'health care outcome and process assessment' OR 'healthcare outcome and process assessment' OR 'medical futility' OR 'outcome and process assessment (health care)' OR 'outcome and process assessment, health care' OR 'outcome management' OR 'patient outcome' OR 'therapeutic outcome' OR 'therapy outcome' OR 'treatment outcome' | 1960159 |
| #48 | 'predictive value':.ti,ab,kw | 182666 |
| #47 | 'predictive value'/exp OR 'negative predictive value' OR 'positive predictive value' OR 'predictive value' OR 'predictive value of tests' | 272772 |
| #46 | overdos*.ti,ab,kw OR suprados*.ti,ab,kw OR infrados*.ti,ab,kw | 39247 |
| #45 | 'drug overdose'/exp OR 'drug overdosage' OR 'drug overdose' OR 'overdose, drug' | 33533 |
| #44 | severit* NEAR/3 (disease* OR illness) | 729411 |
| #43 | 'severity of illness index'/exp OR 'severity of disease index' OR 'severity of illness index' | 20118 |
| #42 | 'respond to treatment':.ti,ab,kw | 4938 |
| #41 | maintenance NEAR/2 (chemotherap* OR treatment* OR therap* OR drug* OR medication*) | 79471 |
| #40 | 'maintenance chemotherapy'/exp OR 'maintenance chemotherapy' | 4382 |
| #39 | 'induction chemotherap*':.ti,ab,kw | 16707 |
| #38 | remission NEAR/2 (induction OR clinical) | 25792 |
| #37 | 'remission'/exp OR 'disease regression' OR 'disease remission' OR 'regression, disease' OR 'remission' OR 'remission induction' OR 'remission rate' OR 'remission, spontaneous' OR 'spontaneous regression' OR 'spontaneous remission' | 340491 |
| #36 | #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 | 2629630 |

| | | |
|-----|---|---------|
| #35 | standard NEAR/3 (dosing OR dosification) | 2590 |
| #34 | anti\$inflammator*:ti,ab,kw OR 'anti inflammator*':ti,ab,kw | 285311 |
| #33 | 'antiinflammatory agent'/exp OR 'anti inflammatory agent' OR 'anti inflammatory agents' OR 'anti inflammatory agents, steroidal' OR 'anti inflammatory agents, topical' OR 'anti inflammatory drug' OR 'anti-inflammatory agent' OR 'anti-inflammatory agents' OR 'anti-inflammatory agents, steroidal' OR 'anti-inflammatory agents, topical' OR 'antiflogistic agent' OR 'antiinflammation agent' OR 'antiinflammatory agent' OR 'antiinflammatory drug' OR 'antiinflammatory steroid' OR 'antiphlogistic' OR 'antiphlogistic agent' OR 'antiphlogistic drug' | 2309639 |
| #32 | (gastrointestinal:ti,ab,kw OR gastric:ti,ab,kw) AND (agent*:ti,ab,kw OR drug*:ti,ab,kw OR medication*:ti,ab,kw OR therap*:ti,ab,kw) | 226599 |
| #31 | 'gastrointestinal agent'/exp OR 'gastrointestinal agent' OR 'gastrointestinal agents' OR 'gastrointestinal drug' OR 'gastrointestinals' | 23821 |
| #30 | #28 AND #29 | 7871 |
| #29 | dosing:ti,ab,kw OR level*:ti,ab,kw | 5804670 |
| #28 | #21 AND #27 | 24952 |
| #27 | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 | 807730 |
| #26 | ('tumor necrosis factor':ti,ab,kw OR tnf:ti,ab,kw) AND (inhibitor*:ti,ab,kw OR blocker*:ti,ab,kw OR antagonist*:ti,ab,kw) | 79157 |
| #25 | 'tnf\$antagonist*':ti,ab,kw | 267 |
| #24 | 'tnf\$alpha antagonist*':ti,ab,kw | 42 |
| #23 | anti\$tnf:ti,ab,kw | 18957 |
| #22 | 'tumor necrosis factor inhibitor'/de OR 'tnf alpha inhibitor' OR 'tnf inhibitor' OR 'anti tnf agent' OR 'anti tnf alpha agent' OR 'anti tumor necrosis factor agent' OR 'anti tumour necrosis factor agent' OR 'tumor necrosis factor alpha inhibitor' OR 'tumor necrosis factor inhibitor' OR 'tumor necrosis factor inhibitors' OR 'tumour necrosis factor alpha inhibitor' OR 'tumour necrosis factor inhibitor' | 24669 |
| #21 | #18 OR #19 OR #20 | 820743 |
| #20 | tdm:ti,ab,kw | 6470 |
| #19 | monitoring:ti,ab,kw | 786244 |
| #18 | 'drug monitoring'/exp OR 'drug monitoring' OR 'medication monitoring' OR 'monitoring, drug' OR 'therapeutic drug monitoring' | 66510 |

| | | |
|-----|---|---------|
| #17 | #8 AND #16 | 55473 |
| #16 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 3977035 |
| #15 | ifx:ti,ab,kw | 5052 |
| #14 | 'infiximab'/exp OR 'abp 710' OR 'abp710' OR 'avakine' OR 'avsola' OR 'flixabi' OR 'gp 1111' OR 'gp1111' OR 'inflectra' OR 'infiximab' OR 'infiximab abda' OR 'infiximab axxq' OR 'infiximab dyyb' OR 'infiximab qbtx' OR 'infiximab-abda' OR 'infiximab-axxq' OR 'infiximab-dyyb' OR 'infiximab-qbtx' OR 'ixifi' OR 'pf 06438179' OR 'pf 6438179' OR 'pf06438179' OR 'pf6438179' OR 'remicade' OR 'remsima' OR 'renflexis' OR 'revellex' OR 'ta 650' OR 'ta650' OR 'zessly' | 57188 |
| #13 | 'adalimumab'/exp OR 'abp 501' OR 'abp501' OR 'abrilada' OR 'abt d2e7' OR 'abtd2e7' OR 'adalimumab' OR 'adalimumab adaz' OR 'adalimumab adbm' OR 'adalimumab afzb' OR 'adalimumab atto' OR 'adalimumab beta' OR 'adalimumab bwwd' OR 'adalimumab fkjp' OR 'adalimumab-adaz' OR 'adalimumab-adbm' OR 'adalimumab-afzb' OR 'adalimumab-atto' OR 'adalimumab-bwwd' OR 'adalimumab-fkjp' OR 'adaly' OR 'amgevita' OR 'amjevita' OR 'amsparity' OR 'avt 02' OR 'avt02' OR 'bat 1406' OR 'bat1406' OR 'bax 2923' OR 'bax 923' OR 'bax2923' OR 'bax923' OR 'bcd 057' OR 'bcd057' OR 'bi 695501' OR 'bi695501' OR 'chs 1420' OR 'chs1420' OR 'cinnora' OR 'ct p17' OR 'ctp17' OR 'cyltezo' OR 'da 3113' OR 'da3113' OR 'dmb 3113' OR 'dmb3113' OR 'exemptia' OR 'fkb 327' OR 'fkb327' OR 'fyzoclad' OR 'gp 2017' OR 'gp2017' OR 'hadlima' OR 'halimatoz' OR 'hefiya' OR 'hlx 03' OR 'hlx03' OR 'hulio' OR 'humira' OR 'hyrimoz' OR 'ibi 303' OR 'ibi303' OR 'idacio' OR 'imraldi' OR 'kromeya' OR 'lu 200134' OR 'lu200134' OR 'm 923' OR 'm923' OR 'mabura' OR 'monoclonal antibody d2e7' OR 'msb 11022' OR 'msb11022' OR 'ons 3010' OR 'ons3010' OR 'pf 06410293' OR 'pf 6410293' OR 'pf06410293' OR 'pf6410293' OR 'qletli' OR 'raheara' OR 'sb 5' OR 'sb5' OR 'solymbic' OR 'trudexa' OR 'yufflyma' OR 'zrc 3197' OR 'zrc3197' | 40079 |
| #12 | 'monoclonal antibod*':ti,ab,kw | 247098 |
| #11 | 'monoclonal antibody'/exp OR 'antibodies, monoclonal' OR 'antibodies, monoclonal, humanized' OR 'antibodies, monoclonal, murine derived' OR 'antibodies, monoclonal, murine-derived' OR 'antibody, monoclonal' OR 'clonal antibody' OR 'hybridoma antibody' OR 'monoclonal antibodies' OR 'monoclonal antibody' | 731015 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #10 | biologic*:ti,ab,kw AND (product*:ti,ab,kw OR medication*:ti,ab,kw OR agent*:ti,ab,kw OR therap*:ti,ab,kw) | 413523 |
| #9 | 'biological product'/exp OR 'biologic' OR 'biologic agent' OR 'biologic agents' OR 'biologic product' OR 'biologic products' OR 'biological' OR 'biological agent' OR 'biological agents' OR 'biological product' OR 'biological products' OR 'biologicals' OR 'biologics' | 3349581 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 216601 |
| #7 | 'crohn\$s disease*':ti,ab,kw | 1179 |
| #6 | 'crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'crohn's disease' OR 'crohns disease' OR 'cleron disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis' | 112809 |
| #5 | 'ulcerative colitis':ti,ab,kw | 73692 |
| #4 | 'ulcerative colitis'/exp OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative colitis' OR 'ulcerative coloproctitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis' | 95428 |
| #3 | ibd:ti,ab,kw | 61861 |
| #2 | 'inflammatory bowel disease*':ti,ab,kw | 94650 |
| #1 | 'inflammatory bowel disease'/exp | 177175 |

2.1.3. COCHRANE LIBRARY

En esta biblioteca se buscó específicamente en Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR y en Cochrane Central Database of Controlled Trials – CENTRAL.

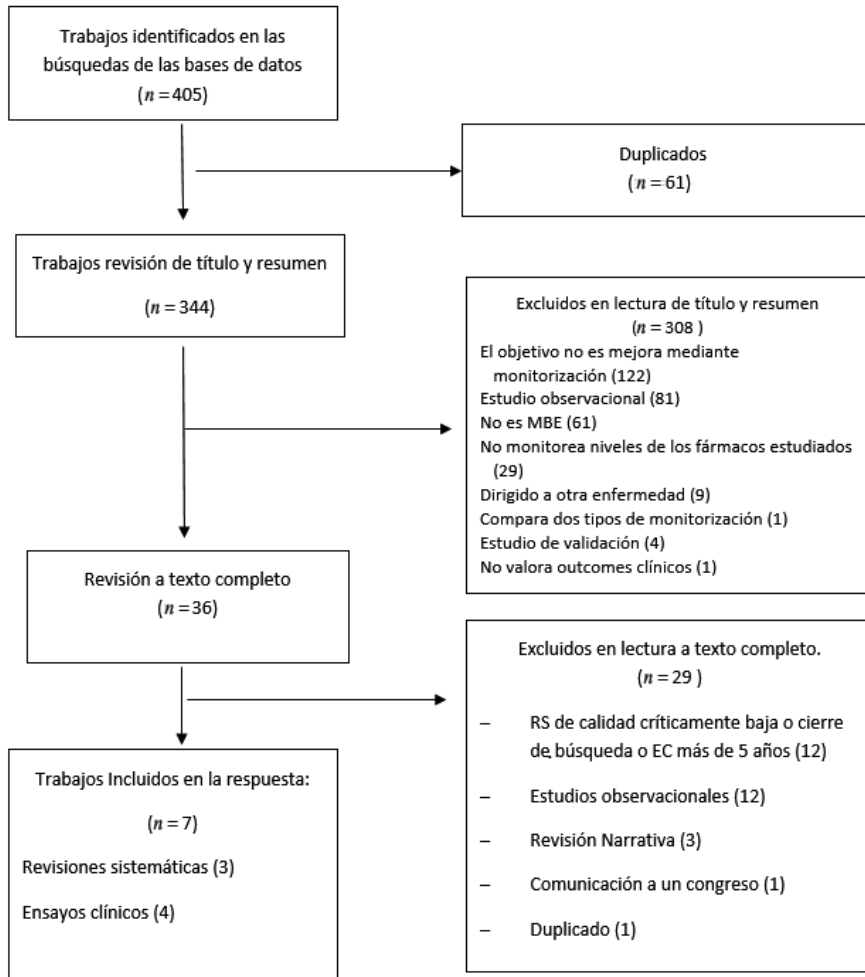
| ID | Search | Hits |
|----|--|------|
| #1 | MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees | 3586 |
| #2 | ('Inflammatory Bowel Disease'):ti,ab,kw | 3661 |
| #3 | (IBD):ti,ab,kw | 1986 |
| #4 | ('Ulcerative Colitis'):ti,ab,kw | 5268 |

| ID | Search | Hits |
|-----|--|--------|
| #5 | ('Crohn* Disease'):ti,ab,kw | 5094 |
| #6 | {OR #1-#5} | 10942 |
| #7 | MeSH descriptor: [Biological Products] explode all trees | 29094 |
| #8 | (biologic* AND (product* or medication* or agent* or therap*)):ti,ab,kw | 24950 |
| #9 | MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees | 14786 |
| #10 | ('Monoclonal Antibod*'):ti,ab,kw | 17883 |
| #11 | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees | 814 |
| #12 | (Adalimumab):ti,ab,kw | 3507 |
| #13 | MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees | 774 |
| #14 | ((Infliximab OR IFX)):ti,ab,kw | 2531 |
| #15 | {OR #7-#14} | 76725 |
| #16 | #6 AND #15 | 2677 |
| #17 | MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees | 1881 |
| #18 | (monitoring):ti,ab,kw | 67416 |
| #19 | (TDM):ti,ab,kw | 371 |
| #20 | {OR #17-#19} | 67571 |
| #21 | MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor Inhibitors] explode all trees | 61 |
| #22 | (anti-TNF):ti,ab,kw | 1948 |
| #23 | ('TNF-alpha antagonist*'):ti,ab,kw | 308 |
| #24 | ('TNF-antagonist*'):ti,ab,kw | 200 |
| #25 | (('Tumor Necrosis Factor' or TNF)):ti,ab,kw AND (Inhibitor* or blocker* or antagonist*):ti,ab,kw | 4615 |
| #26 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 | 26013 |
| #27 | #20 AND #26 | 895 |
| #28 | (dosing or level*):ti,ab,kw | 401089 |
| #29 | #27 and #28 | 438 |
| #30 | MeSH descriptor: [Gastrointestinal Agents] explode all trees | 8234 |

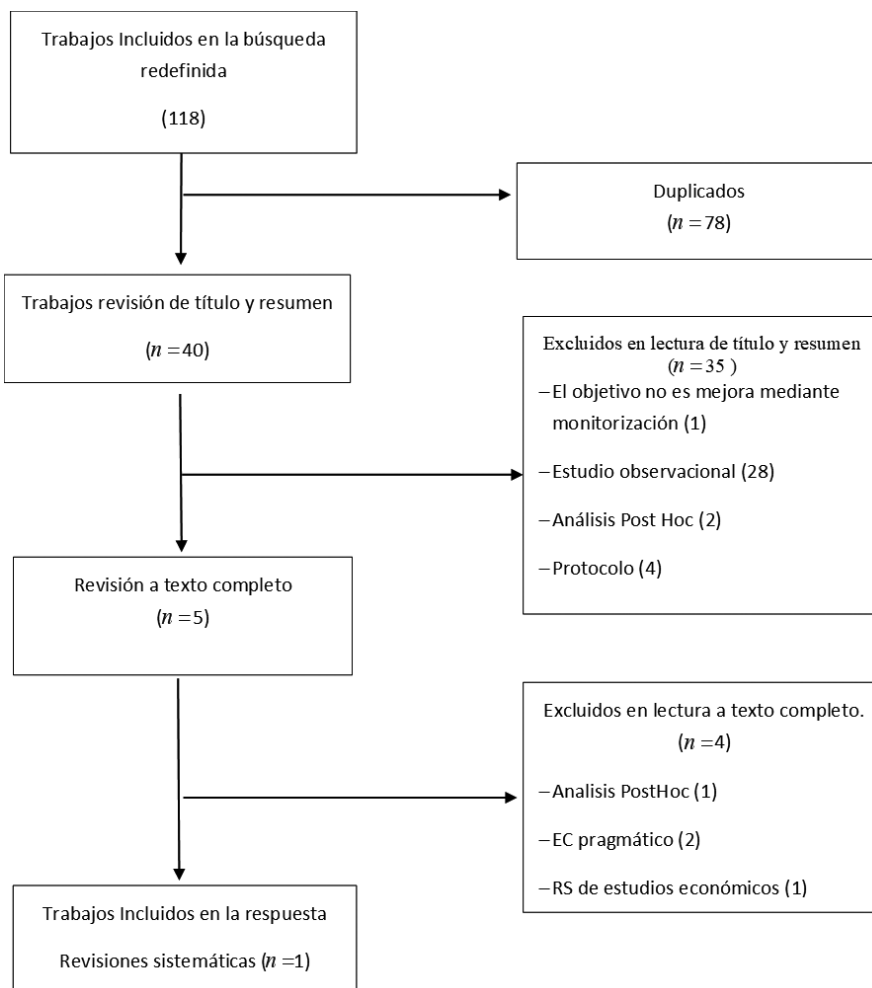
| ID | Search | Hits |
|-----|---|---------|
| #31 | (gastrointestinal or gastric):ti,ab,kw AND (agent* or drug* or medication* or therap*):ti,ab,kw | 48041 |
| #32 | MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents] explode all trees | 13726 |
| #33 | ('Anti-inflamator*' or Antiinflamator*):ti,ab,kw | 31315 |
| #34 | (standard NEXT (dosing or dosification)):ti,ab,kw | 385 |
| #35 | {OR #30-#34} | 82645 |
| #36 | MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees | 4104 |
| #37 | (remission AND (induction or clinical)):ti,ab,kw | 30852 |
| #38 | ('induction chemotherap*'):ti,ab,kw | 7591 |
| #39 | MeSH descriptor: [Maintenance Chemotherapy] explode all trees | 432 |
| #40 | (maintenance):ti,ab,kw AND (chemotherap* or treatment* or therap* or drug* or medication*):ti,ab,kw | 39926 |
| #41 | ('respond to treatment*'):ti,ab,kw | 9455 |
| #42 | MeSH descriptor: [Severity of Illness Index] explode all trees | 20940 |
| #43 | (severit*):ti,ab,kw AND (disease* or illness):ti,ab,kw | 67573 |
| #44 | MeSH descriptor: [Drug Overdose] explode all trees | 183 |
| #45 | (overdos* or suprados* or infrados*):ti,ab,kw | 1934 |
| #46 | MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees | 7291 |
| #47 | ('predictive value*'):ti,ab,kw | 17052 |
| #48 | MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees | 148566 |
| #49 | (outcome* or efficacy or effectiv*):ti,ab,kw | 983481 |
| #50 | {OR #36-#49} | 1027309 |
| #51 | #16 AND #29 AND #35 AND #50 with Cochrane Library publication date Between Jan 2011 and Dec 2021 | 22 |

2.2. Diagrama de flujo

2.2.1. DIAGRAMA DE LA BÚSQUEDA INICIAL



2.2.2. DIAGRAMA DE LA BÚSQUEDA TRAS LA REDEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE



2.3. Artículos incluidos para la respuesta a la pregunta TDM proactiva

Syversen SW, Jorgensen KK, Goll GL, et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during maintenance infliximab therapy on disease control in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:2375- 238

Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 de febrero de 2021;56(2):145-54.

Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. octubre de 2019; 157(4):985-996.e2.

Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. junio de 2015;148(7):1320-1329.e3.

D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B et al.; GETAID. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1343-1351.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.004. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29317275.

D'Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Hanauer SB, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Panés J, Baert F, Colombel JF, Ferrante M, Louis E, Armuzzi A, Zhou Q, Goteti VS, Mostafa NM, Doan TT, Petersson J, Finney-Hayward T, Song AP, Robinson AM, Danese S. Higher vs Standard Adalimumab Induction Dosing Regimens and Two Maintenance Strategies: Randomized SERENE CD Trial Results. *Gastroenterology*. 2022 Jun;162(7):1876-1890. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.044. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35122766.

2.4 Calidad de los estudios seleccionados

2.4.1 AMSTAR 2 DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA SELECCIONADA³³

| Pregunta | |
|--|---------------------|
| 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? | Yes |
| 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? | Partial Yes |
| 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? | Yes |
| 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? | Yes |
| 5. Did the review authors perform study selection in duplicate? | Yes |
| 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? | Yes |
| 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? | Partial Yes |
| 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? | Yes |
| 9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? | RCT Yes NRSI Yes |
| 10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? | No |
| 11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? | RCT Yes NRSI Yes |
| 12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? | Yes |

| Pregunta | |
|--|-----|
| 13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? | Yes |
| 14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? | Yes |
| 15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? | Yes |
| 16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? | Yes |

RCT: Randomized Controlled Trial; ensayos clínicos aleatorizados, en español.

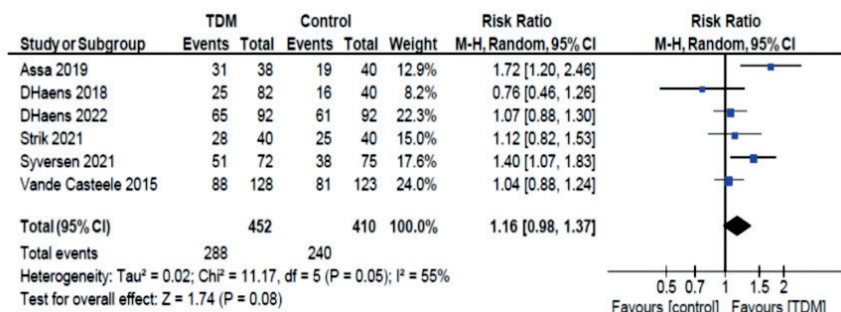
NRSI: Non-randomized Studies of Interventions; estudios de intervención no aleatorizados, en español.

2.4.2. ROB-2 DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS^(10, 12, 19-22)

| Intention-to-treat | Unique ID | Study ID | Experimental | Comparator | Outcome | Weight | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall | |
|--------------------|---------------|----------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|--------|----|----|----|----|----|---------|---------------|
| Bio1 | Asa | 2019 | Monit proactiva | Monit reactiva | Remisión clínica | 1 | + | + | + | + | + | + | Low risk |
| Bio2 | Strik | 2021 | TDM: Proactive therapy | Standard therapy | Control sostenido de la 1 | | + | + | + | + | + | + | Some concerns |
| Bio3 | Syversen | 2021 | Monitorización proactiva | Terapia estándar | Remisión clínica en fase 1 | | + | + | + | + | + | + | Some concerns |
| Bio4 | D'Haens | 2018 | Proactive dose increase | Conventional management | Remisión clínica libre d 1 | | + | + | + | + | + | + | Some concerns |
| Bio5 | D'Haens | 2022 | Proactive dose increase | Conventional management | Remisión clínica libre d 1 | | + | + | + | + | + | + | Some concerns |
| Bio6 | Vande Castele | 20 | ConcentrationBasedDosi | ClinicallyBasedDosing | Remisión clínica/bloque 1 | | + | + | + | + | + | + | Some concerns |

D1: Randomisation process
 D2: Deviations from the intended interventions
 D3: Missing outcome data
 D4: Measurement of the outcome
 D5: Selection of the reported result

2.4.3. ROB-2 DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS Y SÍNTESIS DEL METAANÁLISIS^{28-31, 33}



Anexo 3.

Tablas de perfil de la evidencia

| N.º de estudios | Evaluación de certeza | | | | | N.º de pacientes | Efecto | | Certeza | Importancia | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|------------------|-----------------------|-----|---------|-------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | | Otras consideraciones | TDM | | | Práctica clínica habitual | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |

Remisión clínica en fase de mantenimiento (seguimiento: media 54 semanas)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|--------------|---------|
| 6 | ensayos aleatorios | serio ^a | serio ^b | no es serio | no es serio | ninguno | 288/442 (65,2%) | 241/410 (58,8%) | RR 1.16 (0.98 a 1.37) | 88 más por 1000 (de 12 menos a 206 más) | ⊕⊕○○ Baja | CRÍTICO |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|--------------|---------|



**Comunidad
de Madrid**

Dirección General del Proceso
Integrado de Salud
CONSEJERÍA DE SANIDAD