



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018

EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB EN COMPARACIÓN
CON INFLIXIMAB Y ETANERCEPT EN PACIENTES CON PSORIASIS
VULGAR SEVERA Y ARTRITIS PSORIÁSICA CON RESPUESTA
INADECUADA A FOTOTERAPIA Y A TERAPIA SISTÉMICA
CONVENCIONAL, CON ESPECIAL ENFOQUE EN EL RIESGO DE
REACTIVACIÓN DE TBC



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Abril, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



4. Luis Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.

6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



7. Karen Rojas Pérez-Palma – Médica Dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con infliximab y etanercept en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en el riesgo de reactivación de TBC. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TNF	Anti-factor de necrosis tumoral
BAD	British Academy of Dermatology
BSA	Body surface area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos insumos y drogas
DLQI	Daily Life Quality Index
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Association
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
RS	Revisión sistemática
TBC	Tuberculosis



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	12
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.....	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	24
iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	25
V. DISCUSIÓN.....	28
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES.....	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
IX. ANEXO	37



I. RESUMEN EJECUTIVO



- Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2017, la psoriasis o psoriasis vulgar es una enfermedad sistémica que, en casos severos, o en la presencia de artritis psoriásica, puede llegar a reducir la funcionalidad de los pacientes y limitar su desempeño social, disminuyendo la calidad de vida de los que la padecen.



- El tratamiento para psoriasis vulgar moderada-severa, y para artritis psoriásica, disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como primera línea de tratamiento es la terapia sistémica (e.g., metotrexato, ciclosporina, acitretina, entre otros) y la fototerapia; y como segunda línea de tratamiento se cuenta con agentes biológicos, tales como etanercept e infliximab. Asimismo, se cuenta con adalimumab, el cual está aprobado para su uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud solo en pacientes con psoriasis moderada-severa con respuesta inadecuada a infliximab y etanercept.



- Adicionalmente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de uso de ustekinumab en comparación con etanercept en pacientes con psoriasis vulgar moderada-severa con falla al tratamiento con infliximab. Así, luego de identificar la mejor evidencia disponible a la fecha y realizar una evaluación exhaustiva de esta, se decidió no aprobar el uso de ustekinumab para dichos pacientes, recomendando la alternativa incluida dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Esta decisión se basó principalmente en que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con la presencia de infecciones serias entre ustekinumab y etanercept, mientras que, específicamente sobre tuberculosis (TBC), no se encontró evidencia que permita evaluar alguna diferencia entre los agentes biológicos. Asimismo, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida, ni evidencia clara en torno a la eficacia a largo plazo del uso de ustekinumab en comparación a etanercept.

- Por otro lado, existen pacientes con psoriasis vulgar severa que han presentado respuesta inadecuada a tratamiento de primera línea y no han recibido terapia biológica, presentando artritis psoriásica como una complicación; para dichos pacientes se cuenta con etanercept e infliximab como alternativas de terapia biológica incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, se considera que ustekinumab, al tener un mecanismo de acción distinto al de los agentes biológicos mencionados previamente, podría suponer una alternativa de beneficio para dichos pacientes, con especial interés en relación con el perfil de eventos adversos (TBC entre ellos). Así, el presente dictamen tiene como

objetivo evaluar la eficacia y seguridad de uso de ustekinumab en comparación con infliximab y etanercept para el tratamiento de psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, como una complicación de psoriasis vulgar, en pacientes con respuesta inadecuada a fototerapia y tratamiento sistémico convencional, que no han recibido tratamiento biológico previo, con especial enfoque en el riesgo de reactivación de TBC.



- Basado en la mejor evidencia identificada a la fecha (abril-2018), se han encontrado e incluido en el presente dictamen dos guías de práctica clínica (GPC), dos metaanálisis (MA), un ensayo clínico aleatorizado (ECA), donde solo se comparó ustekinumab con etanercept, y se incluyó un estudio observacional, PSOLARIS, donde se presentan resultados de infecciones serias comparando, entre otros agentes biológicos, a ustekinumab, infliximab y etanercept. Así, este dictamen, a excepción del estudio observacional que incluye información de infliximab, considera la misma evidencia identificada y analizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 54-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, tal como se detalla en la descripción de los resultados del presente documento.
- Así, las dos GPC evaluadas recomiendan infliximab en pacientes que presenten psoriasis y artritis psoriásica de manera concomitante, mientras que recomiendan emplear infliximab, etanercept o ustekinumab en casos de psoriasis severa. Esta variabilidad se debe a que la elección del agente biológico depende de las características del paciente, si se da prioridad a la severidad de psoriasis, o al manejo de la artritis psoriásica concomitante.
- A la fecha, sólo se ha encontrado un ECA, el ensayo ACCEPT, que proporciona evidencia sobre la comparación directa entre ustekinumab y etanercept, mas no se ha encontrado un ECA sobre la comparación directa entre ustekinumab e infliximab. Este ensayo muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa, pero moderada, en el nivel del índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) 75 y PASI 90 entre ustekinumab y etanercept luego de la fase de inducción (12/16 semanas). Sin embargo, esto no se tradujo en una diferencia en la calidad de vida, según la evidencia indirecta obtenida de los MA Jabbar-Lopez et al., y Yiu et al. Adicionalmente, el ensayo ACCEPT no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos entre ambos medicamentos. Por otro lado, tal como se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se observó que el indicador PASI es subjetivo y no se ha podido comprobar su validez de criterio, ni de constructo.



- Al comparar ustekinumab con infliximab, el MA Jabbar-López et al., no encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a conseguir el objetivo terapéutico de PASI 90 a las 12/16 semanas de tratamiento, o una mejora en la calidad de vida; mientras que sí presenta una reducción en la presentación de eventos adversos a las 12/16 semanas de tratamiento. Por otro lado, en el caso de la diferencia entre ambos medicamentos en relación con el objetivo terapéutico PASI 75, se muestra un intervalo de confianza (IC) con un límite superior muy cercano al valor nulo de significancia estadística, por lo que debe interpretarse de manera cuidadosa, junto con otros indicadores de eficacia.



- Asimismo, el MA Jabbar-Lopez et al., muestra que a pesar haber una diferencia estadísticamente significativa a favor de infliximab en conseguir el objetivo terapéutico PASI 75 y PASI 90, en comparación con etanercept; no existe diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mejora en la calidad de vida, y hay un incremento en el riesgo de presentar eventos adversos en el caso de emplear infliximab, frente a etanercept. Este estudio no evaluó el riesgo de reactivación de TBC.



- Adicionalmente a ello, el estudio Kalb et al., muestra que infliximab incrementa el riesgo de presentar infecciones serias, mientras que ustekinumab y etanercept no incrementan el riesgo de infecciones serias, con respecto al uso de terapia sistémica no-metotrexato/no-biológica. Del mismo modo, el MA de Yiu et al., al comparar de manera indirecta, a través de placebo, a ustekinumab y etanercept, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de infecciones serias, mientras que en los pacientes que recibieron infliximab, no se observaron casos de infecciones serias por lo que no se pudo realizar el análisis estadístico. Con respecto a TBC, el estudio Kalb et al., no encontró el número de casos para poder ser analizados estadísticamente.



- Finalmente, se concluye que las diferencias observadas en los estudios que comparan ustekinumab con etanercept o con infliximab, ya sea de manera directa o indirecta, no se traducen en un beneficio clínicamente relevante al no tener un impacto sobre la calidad de vida del paciente. Con respecto a la seguridad, ustekinumab no muestra diferencias estadísticamente significativas con etanercept, pero en el caso de infliximab, este último sí muestra un incremento en el riesgo de presentar infecciones serias, a pesar de no haberse evidenciado casos de TBC de manera significativa. Con lo cual, y en línea con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, etanercept sería una alternativa de tratamiento válida para la población de interés del presente dictamen, recomendada en las guías de práctica clínica internacionales, y que además está incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Mientras que en el caso de infliximab, este podría darse en casos donde el paciente no tenga predisposición a presentar

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB EN COMPARACIÓN CON INFLIXIMAB Y ETANERCEPT EN PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR SEVERA Y ARTRITIS PSORIÁSICA CON RESPUESTA INADECUADA A FOTOTERAPIA Y A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, CON ESPECIAL ENFOQUE EN EL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE TBC

infecciones serias o pueda recibir un seguimiento estricto ante la aparición de algún evento adverso serio.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de ustekinumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de psoriasis vulgar severa y artropatía psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y terapia sistémica convencional, que no han recibido terapia biológica previa, y exista el riesgo de reactivación de TBC.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en la reactivación de TBC. Así, la Dra. Karen Patricia Rojas Pérez-Palma médica dermatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ustekinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente adulto varón 49 años con diagnóstico de psoriasis vulgar severa, artropatía psoriásica, hepatopatía y nefritis crónica, antecedente de tuberculosis pulmonar con bronquiectasias y atelectasias secuelas, que no responde a terapia tópica, fototerapia, ni terapia sistémica convencional; no candidato a terapia biológica con anti-TNF por antecedente y riesgo de reactivación de TBC.
I	Ustekinumab 45 mg (paciente <100 kg de peso) subcutánea a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas.
C	Etanercept Infliximab
O	Reducción de eventos adversos: activación de TBC Aclaramiento de lesiones psoriásica PASI ≥75 Mejora en la calidad de vida: reducción de DLQI

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médico dermatóloga Dra. Karen Rojas Pérez-Palma y representantes del equipo evaluador del IETSI. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto

permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final validada, la siguiente:

P	Paciente adulto con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y tratamiento sistémico convencional.
I	Ustekinumab 45 mg
C	Etanercept 50 mg / Infiliximab 100 mg
O	Reducción en eventos adversos (Reactivación de TBC) Aclaramiento PASI $\geq 75/90$ Reducción ≥ 5 puntos del DLQI



B. ASPECTOS GENERALES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se evaluó la evidencia sobre el uso de ustekinumab en comparación con etanercept en pacientes con psoriasis moderada-severa con falla terapéutica a infliximab. En dicho dictamen se describen los aspectos generales de la psoriasis o psoriasis vulgar (IETSI - EsSalud, 2017). Brevemente, la psoriasis vulgar es una enfermedad crónica que se presenta cuando el sistema inmunológico de una persona se altera provocando un crecimiento epidérmico excesivo, acumulándose y generando parches ovalados eritematosos bien delimitados y que generan prurito.

En dicho dictamen se evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con etanercept y se evidenció que a pesar de presentarse un incremento del 10 % en la eficacia, medida a través del porcentaje de sujetos de estudio que logran PASI 75 o PASI 90 a las 12/16 semanas en favor de ustekinumab, también se evidenció que esto no implicaba una mejora en la calidad de vida, ni en una reducción de los eventos adversos.

El manejo y la evaluación de psoriasis depende de la severidad de las lesiones, la cual también ha sido descrito en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, donde se evaluó ustekinumab en comparación con etanercept en pacientes con psoriasis moderada-severa con falla terapéutica a infliximab. Brevemente, el manejo de psoriasis se basa inicialmente en medicamentos de primera línea, como metotrexato, ciclosporina, acitretina, terapia tópica, y además fototerapia. Mientras que en caso este tratamiento falle, se emplean

los medicamentos de segunda línea o biológicos, dentro de los cuales se encuentra ustekinumab, infliximab y etanercept.

Por otro lado, la artritis psoriásica se desarrolla en aproximadamente el 30 % de los pacientes con psoriasis, pudiendo generar disfunción articular y disminuir la calidad de vida. En E.E.U.U. presenta una prevalencia aproximada entre 6 a 25 casos por 10,000 personas. Es poco frecuente en asiáticos y de raza negra. No hay predominio entre géneros. La condición se encuentra descrita al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 085- SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI - EsSalud, 2016). Brevemente, la artritis psoriásica es un tipo de artritis inflamatoria crónica que afecta articulaciones, piel y uñas.

La evaluación de las lesiones psoriasis moderada-severa se basa en varios indicadores debido a que ninguno basta por sí solo para definir de manera completa el estado de la enfermedad, por lo general se emplean por lo menos dos indicadores a la vez. Dentro de estos indicadores se encuentran (Feldman & Krueger, 2005; Gospodarevskaya, Picot, Cooper, Loveman, & Takeda, 2009; Puig et al., 2013):

- Valoración global por el médico (PGA, por sus siglas en inglés), que evalúa la intensidad de las lesiones.
- Índice de severidad del área de psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés), que determina la severidad de las lesiones según tres aspectos: eritema, infiltración y descamación.
- Eficacia según el porcentaje de variación de PASI, que mide la variación del PASI basal según el tratamiento dado.
- Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, por sus siglas en inglés), que mide el impacto de una enfermedad dermatológica sobre la calidad de vida de un paciente, así como la comprensión del impacto que la enfermedad tiene sobre los síntomas del paciente y sus sensaciones, actividades diarias, ocio, trabajo y colegio, relaciones personales y tratamiento.
- Superficie del área corporal afectada (BSA, por sus siglas en inglés), que consiste en la medición del porcentaje de la superficie de piel afectada.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de psoriasis y de la artritis psoriásica son similares, tanto en el tratamiento sistémico, como en el tratamiento con agentes biológicos. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta como primera línea de tratamiento de psoriasis los medicamentos utilizados como terapia sistémica, tales como metotrexato, ciclosporina, acitretina, terapia tópica, y además fototerapia. Mientras que, como segunda línea, se cuenta con agentes biológicos, como infliximab y etanercept. Asimismo, en la actualidad existe un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 en el cual se aprueba el uso de adalimumab en casos de psoriasis moderada-severa. Se debe tener en cuenta que, su uso está restringido a pacientes que



presentan respuesta inadecuada a infliximab y etanercept. Asimismo, es de notar que no existe un consenso en el orden de uso de los medicamentos de acuerdo con su eficacia. Es decir que no existiría un predominio entre un agente biológico sobre otro (Mrowietz et al., 2014).

Por otro lado, surge ustekinumab, un agente biológico con otro mecanismo de acción, el cual se considera podría ser una potencial alternativa de tratamiento para los pacientes con psoriasis moderada-severa, que además, se postula, disminuye el riesgo de infecciones de acuerdo a algunos estudios (Cantini et al., 2015).

Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describió el agente biológico ustekinumab de manera extensa. Brevemente, ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre las interleucinas 12 y 23 (IL-12/23), evitando que las interleucinas se unan a las células Th17 y desencadenen la cascada de inflamación.

Ustekinumab está aprobado para su uso, desde el año 2009, en casos de psoriasis moderada-severa y artritis psoriásica activa por la Food & Drugs Administration (FDA) (FDA, 2009a) y de la European Medicine Agency (EMA) (EMA, 2009). La dosis de ustekinumab es de 45 mg para personas con peso menor o igual a 100 kg, y 90 mg para personas con peso mayor de 100 kg. Las características de la aprobación del medicamento por ambas agencias, así como las principales reacciones adversas, contraindicaciones del medicamento, e interacciones se encuentran descritas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI - EsSalud, 2017).

Las contraindicaciones del medicamento radican en la hipersensibilidad al principio activo y la presencia de infecciones activas clínicamente importante, entre estas se encuentran TBC, VIH, hepatitis B, herpes Zoster, etc. Está contraindicado emplear ustekinumab, ni cualquier otro agente biológico, en un paciente que presente alguna infección aguda, por lo que se indica cambiar a tratamiento sistémico mientras dure el cuadro infeccioso agudo. Las principales reacciones adversas son: infecciones del tracto respiratorio, infecciones dentales, diarrea, prurito, mareo, cefalea, mialgias, eritema en el lugar de inyección, dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica. (CADTH, 2014; DIGEMID, 2015; European Medicine, 2013; FDA, 2009b).



En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada su comercialización dentro del país mediante el registro sanitario BE00716, producido por el fabricante CILAG LTD, con presentación en caja de cartón por un vial de vidrio tipo I incoloro con una jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro de 0.5 ml. (DIGEMID, 2015; European Medicine, 2013; FDA, 2009b; NICE, 2009).

Cuadro comparativo del costo del tratamiento según medicamento y fórmula terapéutica

Denominación común Internacional	Especificación técnica	Fórmulas terapéuticas	Costo x unidad (con IGV)	Costo anual x tratamiento
Ustekinumab	45 mg	Jeringa pre llenada	S/ 14,088.37	1er año: S/ 70,441.87 (5 viales) Año de mantenimiento: S/ 56,353.5 (4 viales)
Etanercept	50 mg	Vial	S/ 782	S/ 40,671.80 (52 viales)
Infliximab	100 mg	Vial	S/ 2,219	S/ 53,256.00 (24 viales)

Fuente de información: Observatorio DIGEMID, EsSalud



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura exhaustiva y jerárquica con respecto a la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con un enfoque especial en la reactivación de TBC. Esta búsqueda se realizó revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drugs Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Se amplió la búsqueda a páginas web de las sociedades o agencias gubernamentales como *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) y *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Posteriormente, se revisó la *National Library of Medicine* a través de PubMed y la base de datos de Cochrane empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a GPC, MA, RS, ECA y observacionales en línea con los criterios de elegibilidad. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda amplia de información para poder responder la pregunta PICO y teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, se emplearon los siguientes términos MeSH¹, lenguaje libre, con y sin filtros específicos (tipo de estudios y no mayor de cinco años de antigüedad) en cada buscador. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica serán descritas en el Anexo N.º 01.

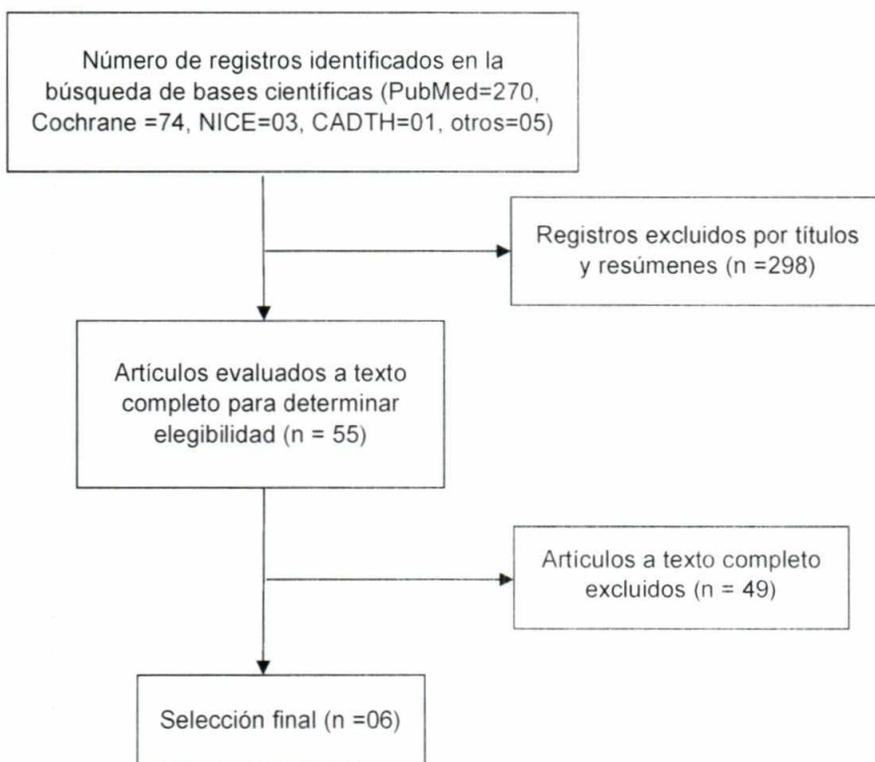
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizaron los MA, RS, ECA de fase III, ETS y GPC, de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ECA dentro de las RS o MA que no fueron incluidos dentro de la evidencia en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ECA incluidos en el presente trabajo. Por último, de no encontrarse ECA, se incluirán estudios observacionales que permitan ayudar a responder la pregunta PICO de interés.

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings; es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar y artritis psoriásica severa, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue considerada en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Asimismo, se le ha sumado la evidencia que fue empleada en la elaboración del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, que evalúa la eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con etanercept en el tratamiento de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab, esto debido a que incluye evidencia que incluye a la población

de la pregunta PICO de interés del presente documento al analizar de manera transversal varios agentes biológicos e incluir pacientes que no habían recibido ni fallado a terapia biológica previa.

Guía de práctica clínica (GPC)



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- GPC de la British Association of Dermatologist (BAD) sobre terapia biológica en psoriasis (Smith et al., 2017).
- GPC Mexicana sobre el tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas (Social, 2013).



Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- GPC SIGN 121, sobre el diagnóstico y manejo de psoriasis y artritis psoriásica en adultos (Burden et al., 2010). Esta guía no fue incluida por estar desactualizada.
- Guía Europea sobre el tratamiento sistémico de psoriasis vulgar (Nast et al., 2015). La cual no se incluyó debido a que se limita a dar instrucciones de uso de los agentes biológicos y realizar un tamizaje para TBC durante el tratamiento.
- Guía del Japanese Dermatological Association (JDA) sobre el uso de medicamentos biológicos en psoriasis (Ohtsuki et al., 2013). Que no fue incluido porque se limita a dar recomendaciones sobre las precauciones sobre tuberculosis en el tratamiento con agentes biológicos en general.
- NICE Guideline – Psoriasis: Assessment and management. 2012 (NICE, 2012). No fue incluida porque se limitó a recomendar que en caso el paciente presente psoriasis y artritis psoriásica, se debe seguir las recomendaciones de las ETS de cada patología y realizar la interconsulta con reumatología.



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- ETS NICE “Ustekinumab como tratamiento en adultos con psoriasis moderada-severa”(NICE, 2009). No fue incluido porque no se enfoca en la pregunta PICO y se limita a pacientes con psoriasis, sin incluir artritis psoriásica.

- ETS “Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis”, sobre el manejo de la psoriasis moderada-severa mediante ustekinumab (Gospodarevskaya et al., 2009). No fue incluido, ya que no se enfoca en la pregunta PICO.
- ETS CADTH “Ustekinumab”, donde realiza el análisis de ustekinumab como tratamiento para artritis psoriasis (CADTH, 2014). No fue incluida porque se limita a evaluar el uso de ustekinumab en artritis psoriásica.



Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RS y MA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un metaanálisis en red o *Network Meta-Analysis* (NMA) donde se realiza una evaluación cuantitativa de la terapia biológica para psoriasis (Jabbar-Lopez et al., 2017).
- Un metaanálisis sobre el riesgo de presentar infecciones serias en pacientes con psoriasis en terapia biológica (Yiu et al., 2016).



Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un NMA Bayesiano donde se realiza una comparación entre ustekinumab, etanercept, adalimumab, alefacept e infliximab en pacientes con psoriasis moderada a severa en placas (Lin, V, 2012). Este estudio no fue incluido por haber un NMA más actualizado.
- Una RS y MA sobre la eficacia de la terapia sistémica a largo plazo en psoriasis moderada-severa (Lucka et al., 2012). Este estudio no fue incluido por haber un MA más actualizado.



Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA, el ensayo ACCEPT: ustekinumab versus etanercept en pacientes con psoriasis moderada-severa (Griffiths et al., 2010).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA, el ensayo PIECE, que compara infliximab con etanercept en pacientes con psoriasis en placas crónica moderada-severa: no fue incluida como evidencia de manera separada dado que fue analizado por el MA Jabbar-Lopez et al., siendo el

único estudio dentro de dicho MA que realiza la comparación entre infliximab y etanercept.

Estudios observacionales (EO)



En los casos que no se identificaron estudios experimentales como ensayos clínicos de fase III, u otros ensayos donde hubiera aleatorización y un grupo comparador, se consideraron estudios observacionales. Es de notar que estos suponen un menor nivel de evidencia para poder establecer causalidad, donde además existe mayor riesgo de sesgos. Con lo cual hay que ser cautelosos a la hora de interpretar los resultados encontrados.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:



- Un estudio observacional PSOLAR (The Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) sobre el riesgo de infecciones serias en la terapia biológica y sistémica en psoriasis (Kalb et al., 2015).

Estudios en curso aun no publicados



- Un estudio observacional, prospectivo, de cohortes que tiene el objetivo de evaluar la continuidad del tratamiento de artritis psoriásica con ustekinumab y con agentes anti-TNF, con respecto a eficacia, seguridad, riesgo/beneficio y beneficio clínico. El estudio NCT02627768 aún se encuentra en curso, tiene fecha de inicio 2015 y fecha final 2021.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

British Association of Dermatologist - British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 (Smith et al., 2017)

Esta guía de la sociedad de dermatólogos del Reino Unido sigue la metodología GRADE, y señala el grado de recomendación y el nivel de evidencia de manera explícita y organizada. Para esta guía, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica actualizada hasta octubre 2016.

Los autores de la guía brindan las siguientes recomendaciones:

- Uso de ustekinumab como agente biológico de primera línea en un paciente con psoriasis (Nivel de evidencia ++).

- Uso de infliximab en casos de psoriasis muy severa (definida como PASI ≥ 20 o DLQI ≥ 18 , y que haya fallado o sea intolerante al tratamiento sistémico convencional, como ciclosporina, metotrexato o fototerapia).

Los autores de esta GPC refieren que sólo el ensayo ACCEPT (Griffiths et al., 2010), realiza la comparación directa entre ustekinumab y etanercept como tratamiento biológico para psoriasis. Asimismo, un NMA de Jabbar-Lopez et al. (Jabbar-Lopez et al., 2017), donde se realizan comparaciones indirectas entre agentes biológicos a través de 41 ECA que comparan los agentes biológicos con placebo. Estos estudios serán descritos y discutidos más adelante en el presente dictamen. Los autores reconocen que el uso de agentes biológicos implica asumir un riesgo, especialmente en el caso de infecciones serias. Sin embargo, refieren que no existe certeza con respecto a la diferencia en el riesgo según la clase de agente biológico, y que el riesgo de reactivación de TBC, los cuidados y la vigilancia se debe generalizar a todos los agentes biológicos.

Instituto Mexicano del Seguro Social - Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placa (Social, 2013)

La presente GPC muestra de manera clara la metodología, los objetivos, los métodos de validación y adecuación de la evidencia. Asimismo, también se muestra las recomendaciones y evidencias según la escala de gradación NICE y SIGN. Esta guía emplea la escala Shekelle modificada para diferenciar entre una evidencia, una recomendación y un punto de buena práctica. Por último, esta guía fue elaborada en el año 2013, y permanece como la última versión disponible en la página web a la fecha. Refiere que sería actualizada cuando la evidencia lo amerite o a los tres a cinco años de la publicación.

La GPC brinda las siguientes recomendaciones como primera línea de terapia biológica:

- Emplear etanercept 50 mg dos veces por semana por 12 semanas, luego 50 mg semanal. (Recomendación Grado A)² (Menter et al., 2008; Nast et al., 2012).
- Emplear infliximab 5 mg/kg para psoriasis y artritis psoriásica (Recomendación Grado A) (Menter et al., 2008; Nast et al., 2012).
- Emplear ustekinumab 45 mg en personas con peso menor a 100 kg, y ustekinumab 90 mg en personas con peso mayor a 100 kg. Ustekinumab es una buena terapia para psoriasis moderada-severa como terapia de inducción, especialmente si otras terapias han sido poco exitosas o no toleradas o están contraindicadas (Recomendación Grado A) (Hsu et al., 2012).

² Recomendación Grado A: directamente basado en evidencia categoría I (evidencia de por lo menos un ECA o un MA).

- No se recomienda emplear agentes anti-TNF en paciente con procesos infecciosos activos o con susceptibilidad incrementada de desarrollar un proceso tuberculoso nuevo (Recomendación Grado C)³ (B. Strober et al., 2009).

Se puede apreciar en esta GPC que etanercept, ustekinumab e infliximab tienen una recomendación grado A para psoriasis, sin diferenciarse entre sí. Pero que infliximab es el medicamento indicado en caso de presentarse psoriasis con artritis psoriásica. La recomendación de no emplear agentes anti-TNF en pacientes con proceso infeccioso, específicamente TBC, tiene un grado de recomendación C, lo que implica que no hay ECA o MA que respalden esta afirmación, solo se menciona como evidencia al estudio Strober (Bruce Strober et al., 2009), el cual es un consenso de expertos, que a su vez basa las conclusiones en enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.



ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Jabbar-Lopez, Z. Yiu, Z. Ward, V. et al. - Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (Jabbar-Lopez et al., 2017)

El objetivo de este metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) fue analizar la eficacia y tolerancia de agentes biológicos para psoriasis, dentro de los cuales se incluyó adalimumab, etanercept, infliximab, y ustekinumab, comparándolos entre sí, con placebo, o con metotrexato. El protocolo del estudio fue registrado en el registro europeo de RS PROSPERO. En este se menciona que hubo eliminación de duplicados, que dos investigadores se encargaron de la selección de la evidencia, y que la búsqueda bibliográfica fue hecha en Medline, PubMed, Embase y Cochrane. Además, se muestran tablas con las características de los estudios incluidos, y excluidos en el análisis. Los autores realizan un análisis de los riesgos de sesgo para cada estudio incluido. Se emplearon gráficos de efectos (Forest plot), chi cuadrado y el cálculo de un factor de inconsistencia para analizar la heterogeneidad y la inconsistencia entre los estudios. Se analizó el riesgo de sesgo de publicación mediante gráfico de embudo (funnel plot) de comparación ajustada. Los autores declaran no tener conflictos de interés a pesar de ser consultores de farmacéuticas, entre ellas la fabricante del medicamento ustekinumab.

Así, se realizó NMA, donde fueron excluidos ECA con menos de 50 sujetos de estudio o donde hubiera más del 50 % de los sujetos con diagnóstico de artritis psoriásica. Los autores del NMA refieren observar un riesgo de sesgo de selección bajo en el 85 % de los estudios incluidos, un riesgo de sesgo de realización bajo en el 90 %, un riesgo de

³ Recomendación Grado C: directamente basado en evidencia categoría III (evidencia de un estudio descriptivo no experimental, o sea estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas).

sesgo de detección bajo en el 85 % y un bajo sesgo de reporte, a pesar de observar una diferencia a favor de la presencia de estudios con menos de 1000 sujetos con resultados positivos de PASI 75 a las 12/16 semanas para los agentes biológicos nuevos en relación con el tratamiento biológico convencional.

Resultados

Reducción del 75 % de la actividad de la enfermedad (PASI 75) a las 12/16 semanas

Al evaluar el porcentaje de sujetos de estudio que logran reducir en un 75 % la actividad de la enfermedad, o sea obtener el objetivo terapéutico PASI 75, se obtiene que ustekinumab presenta un OR de 2.19 (1.56 – 3.06) frente a etanercept, y un OR de 0.51 (0.27 – 0.95) frente a infliximab. Ambos resultados son estadísticamente significativos, aunque en la comparación entre ustekinumab e infliximab, el IC se encuentra muy cercano a la unidad, y por lo tanto este resultado debe ser interpretado con cautela. Al comparar infliximab frente a etanercept, se observa un OR de 4.28 (IC 95 %: 2.31 – 7.93) a favor de infliximab en conseguir el objetivo terapéutico de PASI 75 a las 12/16 semanas.

Aclaramiento total o casi total (actividad residual mínima / PASI \geq 90 / PGA 1) a las 12/16 semanas

Al realizar la comparación entre los medicamentos sobre el objetivo terapéutico de aclaramiento total o casi total, medido a través del PASI 90 o PGA 1, se obtiene que ustekinumab presenta un OR de 2.33 (IC 95 %: 1.61 - 3.37) frente a etanercept, mientras que frente a infliximab, ustekinumab presenta un OR de 0.86 (IC 95 %: 0.42 - 1.75) en conseguir un aclaramiento total o casi total a las 12/16 semanas de tratamiento. Así, se reporta en este estudio que ustekinumab tendría mayor eficacia con respecto a etanercept, mientras que con respecto a infliximab, el resultado no se aprecia una diferencia estadísticamente significativa. Al comparar infliximab frente a etanercept, se observa un OR de 2.71 (IC 95 %: 1.32 – 5.56) a favor de infliximab en conseguir el objetivo terapéutico de PASI 90 o PGA 1 a las 12/16 semanas.

Retiro de sujetos de estudio por motivos de eventos adversos a las 12/16 semanas

Al analizar el riesgo de retiro del estudio por motivo de la presentación de cualquier evento adverso, ustekinumab presenta un OR de 0.63 (IC 95%: 0.36 - 1.12) frente a etanercept, y un OR de 0.24 (IC 95%: 0.10 - 0.57) frente a infliximab. Al comparar infliximab frente a etanercept, se observa un OR de 2.66 (IC 95 %: 1.16 – 6.09) a favor de infliximab en el número de sujetos que se retiran del estudio debido a eventos adversos. Esto muestra que sólo en el caso de infliximab se observa un mayor riesgo,



estadísticamente significativo, de presentar eventos adversos que generan que un paciente tenga que retirarse del estudio.

Calidad de vida (DLQI)

Con respecto a la calidad de vida, la diferencia promedio en el puntaje DLQI a las 12/16 semanas entre ustekinumab y etanercept es -2.07 (IC 95 %: -4.03 - -0.11), mientras que entre ustekinumab e infliximab es 0.33 (IC 95 %: -1.45 - 2.11). Al comparar infliximab frente a etanercept, se observa un cambio en el puntaje promedio de -2.42 (IC 95 %: -4.57 - -0.26) a favor de infliximab en conseguir el objetivo terapéutico de PASI 90 o PGA 1 a las 12/16 semanas. Se debe tener en cuenta que, aunque una diferencia sea estadísticamente significativa, esto no se traduce en un cambio clínicamente relevante, ya que según Basra et al. (Basra, Salek, Camilleri, Sturkey, & Finlay, 2015a), debe haber un cambio de por lo menos cuatro puntos para ser considerado clínicamente relevante. Es así que se puede concluir que con respecto al cambio en la calidad de vida, no existe diferencias estadísticamente significativa entre ustekinumab e infliximab, y en el caso de etanercept, a pesar de haber diferencia estadísticamente significativa, no representa una diferencia clínicamente relevante para el paciente (Basra, Salek, Camilleri, Sturkey, & Finlay, 2015b).

Interpretación crítica

En resumen, en este NMA, al analizar la eficacia teniendo como objetivo terapéutico a PASI 75, PASI 90 o PGA 1, ustekinumab e infliximab mostraron tener mayor eficacia que etanercept, no obstante, ustekinumab no tuvo diferencias estadísticamente significativas con infliximab con respecto a PASI 90 o PGA 1. Al evaluar PASI 75, ustekinumab presenta una eficacia menor que infliximab, sin embargo, el límite superior del IC se encuentra muy cercano a la no significancia estadística. Asimismo, la presentación de eventos adversos que obliguen al retiro de sujetos de estudio fue estadísticamente mayor en infliximab, con respecto a ustekinumab y etanercept, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept. Con respecto a la calidad de vida, la cual fue medida a través del cuestionario DLQI, al comparar ustekinumab o infliximab con etanercept, a pesar de presentar diferencias estadísticamente significativas, estas diferencias a favor de ustekinumab o infliximab no lograron superar el nivel requerido para ser clínicamente significativo para el paciente. Mientras que ustekinumab no mostró tener una diferencia estadísticamente significativa con infliximab.



Yiu, Z. Exton, S. Jabbar-Lopez, Z. et al. - Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis (Yiu et al., 2016)

El objetivo de este MA fue determinar el riesgo de presentar infecciones serias⁴ en pacientes con psoriasis en terapia biológica. Se realizó la comparación entre agentes biológicos (etanercept, ustekinumab, infliximab, adalimumab y secukinumab), con placebo, y con terapia no biológica. El protocolo de la revisión fue registrado previamente en PROSPERO, se realizó una extracción de datos y eliminación de duplicados por dos investigadores empleando los repositorios Medline, PubMed, Embase y Cochrane. Se empleó la metodología GRADE para evaluar los estudios a ser incluidos, determinando que los estudios son de baja o incluso muy baja calidad por la heterogeneidad en la definición del desenlace y que no se encontró sesgo de publicación. Los autores refieren no tener conflictos de interés a pesar de haber sido conferencistas, consultores y haber recibido subvención para investigaciones por parte de varias farmacéuticas, entre ellas Pfizer, fabricante de etanercept, Janssen, fabricante de infliximab y ustekinumab, y Abbvie, fabricante de adalimumab.

Resultados

Se encontraron 32 ECA, con 13,359 sujetos de estudio y un estudio cohorte, con 4,993 participantes. El MA calificó como sesgo de selección y sesgo de realización bajo en el 83.9 % de los estudios. Sin embargo, el 87.1 % de los estudios no describieron el cegamiento del investigador. Los ECA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre cualquier terapia biológica y placebo en la presentación de infecciones serias (i.e., infección que requiere hospitalización o tratamiento antibiótico endovenoso): OR de Peto combinado de 0.71 [IC 95 %: 0.36 - 1.41] a las 12 semanas de tratamiento, y OR de Peto combinado 2.27 [IC 95 %: 0.45 - 11.49] a las 20-30 semanas de tratamiento. Al analizar cada medicamento de manera particular, en comparación con placebo, etanercept presentó un OR de 0.71 [0.19 - 2.71], ustekinumab un OR de 0.47 [0.11 - 20.9], y en el caso de infliximab no se encontraron sujetos que presentaran infecciones serias. En los tres casos anteriormente descritos, no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo con respecto a la presentación de infecciones serias en pacientes con psoriasis en terapia biológica.

Interpretación crítica

Se aprecia que existe falta de evidencia de calidad sobre infecciones serias en psoriasis, esto debido a que la poca evidencia a largo plazo, mayor a seis meses, se basa en estudios de artritis reumatoide. Sin embargo, hay que tener en cuenta las

⁴ Infecciones serias: definiciones descritas en Bachelez et al., 2015; Kalb et al., 2015; Reich et al., 2005), y otras definiciones como "infecciones serias", "evento infeccioso serio", evento adverso severo individual", "evento adverso infeccioso severo", "evento adverso infeccioso serio" u "hospitalización debido a infección".

diferencias sistemáticas entre la población con artritis reumatoide y psoriasis, como son el género, la edad, la fisiopatogenia, e incluso el tratamiento, debido a que es frecuente que los pacientes con artritis reumatoide reciban de manera concomitante medicamentos inmunosupresores, convirtiéndose en un factor de riesgo importante y pudiendo alterar la posible asociación entre agentes anti-TNF y reactivación de infecciones. Por este motivo, este estudio no brinda evidencia estadísticamente significativa sobre el riesgo de infecciones serias, y ninguna evidencia acerca de la reactivación de TBC de manera específica



iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Christopher, E. Griffiths, M. Bruce, E. - Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis (ACCEPT Trial) (Griffiths et al., 2010)



Este estudio tuvo el objetivo de comparar ustekinumab con etanercept como terapia biológica de primera línea de psoriasis moderada-severa en pacientes que hayan presentado falla al tratamiento sistémico no biológico y no hayan recibido anteriormente ni etanercept ni ustekinumab. Es un ECA de fase III, aleatorizado, ciego simple, multicéntrico a nivel mundial, bien estructurado, que cumple con los criterios CONSORT. Este ECA es el sustento de la mayoría de los estudios relacionados a ustekinumab en psoriasis, se encuentra incluido en los MA evaluados en el presente dictamen, y fue la evidencia principal que sustenta el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Es de notar que el objetivo del estudio fue evaluar ustekinumab con etanercept en pacientes con psoriasis moderada-severa, y que no hayan fallado a estos dos medicamentos. Por lo tanto, sus resultados también son considerados para la población de interés del presente dictamen.



Al valorar el indicador PASI 75, este ECA muestra que ustekinumab 45 mg y 90 mg lograron que a las 12 semanas de tratamiento el número de sujetos de estudio que logran PASI 75 se incremente en 10.7 % y en 23.3 % respectivamente, en comparación con etanercept 50 mg. Es de notar que PASI y el resto de los indicadores de severidad de lesiones dérmicas, son indicadores subjetivos al basarse en una calificación visual de las lesiones, y son susceptibles a sesgo de medición, al no haber un "gold standard" con el cual realizar la comparación.

Con respecto a los eventos adversos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el número de eventos serios (etanercept, 1.2 %; ustekinumab 45mg, 1.9 % y ustekinumab 90 mg, 1.2 %), ni en el número de infecciones que

requirieron tratamiento (etanercept, 9.8 %; ustekinumab 45 mg, 8.6 % y ustekinumab 90 mg, .5 %).

Por otro lado, con respecto a la calidad de vida no refieren información, siendo este un desenlace clínico de relevancia para el paciente.

Las limitaciones de este estudio consisten en que se limita a comparar ustekinumab con etanercept sólo durante la fase de inducción, esto es 12/16 semanas de tratamiento, por lo que las conclusiones se circunscriben a este periodo, y no ser un ECA doble ciego, dado que los pacientes sabían el medicamento que recibían, mas no los evaluadores de las lesiones. Asimismo, este estudio no incluye a infliximab, por lo que este estudio sólo permite analizar la relación entre ustekinumab y etanercept, mas no con infliximab.

Interpretación crítica

Este ensayo muestra que luego de la fase de inducción, ustekinumab muestra un porcentaje moderadamente mayor de sujetos que logran PASI 75 y PASI 90, con respecto a etanercept, pero no muestra diferencias en la presentación de eventos adversos. También debe tenerse en cuenta la falta de validez de constructo del indicador PASI, la ausencia de un beneficio clínicamente relevante, como la disminución de eventos adversos, y la falta de análisis del impacto en la calidad de vida.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Kalb, R. Fiorentino, D. Lebwohl, M. et al. - Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) (Kalb et al., 2015)

El estudio PSOLAR es un registro internacional y prospectivo de pacientes con psoriasis enfocado en registrar eventos adversos, incluyendo infecciones serias, comparando terapia biológica de la no biológica. Los autores basan la definición de infección seria, de acuerdo con la FDA, como cualquier infección que causa la muerte, significa una amenaza para la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización, causa discapacidad significativa o persistente o incluso incapacidad, pone en peligro al paciente o requiere intervención para evitar cualquiera de estos resultados. El registro fue aprobado por 97 instituciones o comités de ética, estando activo el registro de 2007 a 2013.

Los agentes biológicos que fueron incluidos son: ustekinumab, adalimumab, etanercept e infliximab, y como grupo comparador, se incluyeron dos cohortes que



recibieron no-biológicos/no-metotrexato, y no-biológicos/metotrexato. A su vez, se dividieron en tres poblaciones: total, incidental (los que ya habían recibido agentes biológicos anteriormente) y novo (los que no han recibido agentes biológicos anteriormente). Para identificar los factores de riesgo de infecciones serias, se realizó un análisis multivariado con una regresión de Cox para riesgo proporcional. Sólo se tomaron en cuenta aquellas infecciones que se presentaran en cuatro o más sujetos de estudio, en el caso de TBC, se encontraron dos casos en los 11,466 sujetos de estudio. Se obtuvo una población total de 11,466 pacientes (22, 311 pacientes-años), de los cuales 9,154 recibieron agentes biológicos, 490 recibieron metotrexato, y 1,610 medicamentos no metotrexato ni biológico. Se obtuvo los siguientes resultados:



La incidencia acumulada de infecciones serias, en la población total, fue de 1.45 (1.29 – 1.61) por 100 pacientes-años. Al analizar por agente biológico, la incidencia acumulada fue de 0.83 (0.61 – 1.09) para ustekinumab, 1.47 (1.10 – 1.91) para etanercept, y de 2.49 (1.88 – 3.23) para infliximab. La incidencia por 100 pacientes-años fue de 1.35 en la población que ya había recibido agentes biológicos, 1.12 en los que no han recibido agentes biológicos o novo, 1.05 (0.75 – 1.43) en los que recibieron terapia no-biológicos/no-metotrexato, y finalmente, de 1.28 (0.73 – 2.09) en los que recibieron no-biológicos/metotrexato. Se puede apreciar que los únicos agentes biológicos que incrementan la incidencia acumulada de infecciones serias por 100 pacientes-años son etanercept e infliximab. Las infecciones serias más frecuentes fueron: celulitis y neumonía.



Al evaluar los factores de riesgo para la presentación de infecciones serias mediante una regresión de Cox de riesgos proporcionales, la presencia de artritis psoriásica no fue un factor de riesgo para infecciones (HR, 1.14; IC 95 %: 0.88 - 1.49, p=0.33), mientras que la exposición a infliximab está asociada independientemente al incremento del riesgo de infecciones serias (HR, 2.51; IC 95 %: 1.45 - 4.33, p<0.001), y ustekinumab (0.96, IC 95 %: 0.56 - 1.65) y etanercept (1.45, IC 95 %: 0.88 - 2.42) no están asociados a infecciones serias.



Se debe tener en cuenta las limitaciones del estudio al ser observacional, pudiendo existir sesgo de selección, por la participación voluntaria de los sujetos de estudio o era el médico quien decidía qué agente biológico recibían los sujetos de estudio, hecho por el cual los grupos no podrían ser comparables al no haber aleatorización de los sujetos. La población de estudio se dividió en tres cohortes (población total, sujetos que no han recibido agentes biológicos, y pacientes que ya han recibido agentes biológicos), y no se incluyeron pacientes que recibieron ciclosporina, para disminuir el riesgo de confusión dado que puede incrementar el riesgo de infecciones. Al obtenerse una población de estudio de gran tamaño (22, 311 sujetos de estudio) se debe tener en cuenta el riesgo de presentar resultados estadísticamente significativos, sin que ello implique que sean clínicamente relevantes, ante un posible error de tipo I.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB EN COMPARACIÓN CON INFILIXIMAB Y ETANERCEPT EN PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR
SEVERA Y ARTRITIS PSORIÁSICA CON RESPUESTA INADECUADA A FOTOTERAPIA Y A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, CON
ESPECIAL ENFOQUE EN EL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE TBC

A pesar de ello, este estudio muestra evidencia del tratamiento y sus eventos adversos de la vida real, pudiendo servir como una guía para determinar el tipo de agente biológico a elegir de acuerdo con las características de los pacientes. Teniendo en cuenta esto, no se encontró evidencia sólida sobre el riesgo de reactivación de TBC.



V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta abril 2018 con respecto al uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, que no han recibido terapia biológica previamente. Se debe tener en cuenta que los estudios enfocados en evaluar pacientes con psoriasis severa generalmente incluyen pacientes con artritis psoriásica. Y que el tratamiento para ambas patologías consiste en el mismo grupo de agentes biológicos. Por lo que, dada la falta de evidencia que permita responder de manera directa la pregunta PICO, se incluirá este tipo de estudios, dirigidos a evaluar psoriasis, pero que incluye una proporción de sujetos que presentan artritis psoriásica. Es así como, se evaluará la eficacia y seguridad de ustekinumab, infliximab y etanercept en pacientes con psoriasis vulgar y psoriasis artritis concomitante. Así, se han incluido como evidencia científica en la elaboración del presente dictamen, dos guías de práctica clínica, dos metaanálisis, un ensayo clínico aleatorizado y un estudio observacional.

En relación con las guías incluidas, la GPC del Instituto Mexicano del Seguro Social menciona a infliximab como agente biológico indicado para pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, mientras que indica etanercept (anti-TNF) y ustekinumab (anti-interleucina) como agentes biológicos del mismo nivel de recomendación para el tratamiento de psoriasis moderada-severa. Por otro lado, la guía del BAD menciona que, por criterio de severidad, recomienda infliximab, sin que ustekinumab deje de ser una opción viable como primera línea de terapia biológica para los pacientes con psoriasis en general (Smith et al., 2017). Es de notar que las recomendaciones de las GPC se hacen depender de múltiples factores para la elección de un agente biológico determinado, por lo que no existe una priorización claramente definida de su uso. Finalmente, ambas guías basan sus recomendaciones en los resultados del ensayo ACCEPT, y el NMA de Jabbar-López et al., los cuales fueron analizadas en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017; Social, 2013) y son también incluidos como evidencia del presente dictamen y discutidos más adelante en esta sección.

Es de notar que a pesar de que el ensayo ACCEPT y el NMA de Jabbar-López et al., fueron la evidencia principal en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, estos incluyeron pacientes que no habían recibido terapia biológica previa, por lo tanto, sus resultados también fueron incluidos en el presente dictamen. Así, tal como se menciona el ensayo ACCEPT, este muestra que a pesar de haber una diferencia del 10.7 % en los pacientes que logran PASI 75 y del 13.3 % en lograr PASI 90 a las 12/16 semanas al emplear ustekinumab frente a etanercept, esto no se traduce en un beneficio clínico evidente, ya que no se observa una mejora en la calidad de vida del paciente clínicamente relevante, o disminución de eventos adversos como la presentación de infecciones serias en la



evidencia indirecta obtenida de dos MA (Ma Jabbar-Lopez et al. y MA Yiu et al.). Asimismo, se debe tomar en cuenta que el ECA ACCEPT, ensayo donde se realiza la comparación directa entre ustekinumab y etanercept durante la fase de inducción fue de etiqueta abierta, esto es, que tanto los investigadores como los pacientes estaban informados del medicamento que recibían, lo cual podría incrementar el riesgo de sesgo para desenlaces subjetivos tales como el PASI 75 y 90. Adicionalmente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 explica de manera extensa la subjetividad de los indicadores PASI 75, PASI 90 y PGA. Por lo tanto, las posibles diferencias entre el porcentaje de sujetos de estudio que logran PASI 75 no es un argumento sólido que permita anteponer un agente biológico sobre otro.



Para el presente dictamen se emplea la misma evidencia, pero se adiciona los resultados reportados en Jabbar-Lopez et al., y Yiu et al., con respecto a infliximab, llegando a la conclusión que no existe diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab e infliximab en el número de sujetos de estudio que consiguió el objetivo terapéutico de PASI 90 y de PGA a las 12/16 semanas. Con respecto al PASI 75, se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de infliximab, sin embargo, se debe tener en cuenta que el intervalo de confianza se encuentra muy cercano a la unidad, por lo que el resultado debe interpretarse con cautela, más aún al contener estudios de etiqueta abierta y haber heterogeneidad entre los sujetos de estudio. Mientras que al comparar infliximab con etanercept, existen diferencias estadísticamente significativas a favor de infliximab en obtener PASI 75, PASI 90 y PGA a las 12/16 semanas, pero no con respecto a la mejora de la calidad de vida.



En lo que respecta al perfil de seguridad, con respecto al retiro de sujetos del estudio por la presentación de eventos adversos, el NMA Jabbar-Lopez et al., muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de ustekinumab frente a infliximab, mas no frente a etanercept. Mientras que, sobre el riesgo de presentar infecciones serias, el estudio Yiu et al., no pudo realizar la comparación del riesgo entre ustekinumab e infliximab, dado que no se encontró evidencia suficiente en el grupo que recibió infliximab, sólo un estudio en chino de Yang et al., 2012, cuyo resumen en inglés muestra que presentaron tres casos de TBC, mas no infecciones serias. Debido a esto, se incluyó el estudio observacional Kalb et al., que muestra que la exposición a ustekinumab (HR 0.96, IC 95 %: 0.56 - 1.65) y a etanercept (HR 1.45, IC 95 %: 0.88-2.42) no incrementa el riesgo de presentar infecciones serias, con respecto a la exposición terapia sistémica no-biológica/no-metotrexato, mientras que al exponerse a infliximab (HR, 2.51; IC 95 %: 1.45 - 4.33, $p < 0.001$), sí se observa un incremento en el riesgo de presentar infecciones serias (Kalb et al., 2015). Se debe tener en cuenta que no existe evidencia directa, la evidencia indirecta es de baja calidad, por lo que se debe seguir estudiando la relación entre los agentes biológicos y su importancia en el manejo de psoriasis y artritis psoriásica, sobre todo con respecto al riesgo de presentar reinfecciones debido a la terapia biológica. Asimismo, el número de sujetos de estudio que presentaron TBC fue inferior al mínimo establecido por los autores para



realizar su análisis descriptivo, por lo que este estudio no aporta evidencia sólida sobre el riesgo de reactivación de TBC al usar ustekinumab, etanercept o infliximab.

Adicionalmente, específicamente en relación a artritis psoriásica, de acuerdo con Savage et al., si bien no existe preferencia entre ustekinumab o los anti-TNF a la hora de elegir qué agente biológico emplear, hay que tener en cuenta que ustekinumab tiene menor eficacia sobre las manifestaciones articulares que los anti-TNF (Savage, Wittmann, McGonagle, & Helliwell, 2015). Por ello, hay expertos que recomiendan el uso de ustekinumab recién como segunda línea de tratamiento, en aquellos pacientes con psoriasis y artritis psoriásica que han fallado a terapia con anti-TNF (Nivel de evidencia 1b)⁵ (Elyoussfi, Thomas, & Ciurtin, 2016). Así, al no existir diferencias claramente establecidas entre ustekinumab y los agentes anti-TNF, específicamente etanercept e infliximab, con respecto a la eficacia a largo plazo e impacto sobre la calidad de vida en la psoriasis y al existir una preferencia por el uso de anti-TNFs para la artritis psoriásica, se debe seguir empleando los medicamentos con los cuales se tiene más experiencia en el manejo de psoriasis y artritis psoriásica. Asimismo, debido a que etanercept presenta un perfil similar de eventos adversos a ustekinumab (incluyendo infecciones serias), el cual es mejor que el perfil de eventos adversos que presenta infliximab, sobre todo en relación con infecciones, se considera que etanercept sería el tratamiento de elección. Sin embargo, la elección entre ambos agentes (etanercept e infliximab) dependerá de médico tratante y las características individuales de cada paciente.

Por último, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar con solidez y de manera contundente un beneficio neto adicional del uso de ustekinumab en comparación con alternativas incluidas actualmente dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud (i.e., infliximab y etanercept), esto porque los resultados que durante la fase de inducción aparentan ser favorables para ustekinumab, se basan en el indicador PASI, que es subjetivo y sin validez de criterio ni de constructo, y no se ve reflejado en una mejora clínicamente relevante de la calidad de vida; además, porque no se cuenta con evidencia que compare directamente ustekinumab con un agente anti-TNF a largo plazo. Es de especial relevancia y una responsabilidad frente a la población de EsSalud, que ante los recursos que son limitados se inviertan en nuevas tecnologías que, con evidencia sólida, prueben brindar un beneficio neto al paciente.



⁵ Nivel de evidencia 1b: ECA individual con IC estrechos.

VI. CONCLUSIONES

- Este dictamen muestra la evidencia disponible hasta abril 2018 con respecto al uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa con artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, que no han recibido tratamiento biológico previo. No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO, en su defecto, se incluyó evidencia analizada por el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.
- El presente dictamen va en línea con las conclusiones del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 para valorar la comparación entre ustekinumab y etanercept, mientras que la relación entre ustekinumab e infliximab, se evaluó evidencia adicional presente en los estudios incluidos en el dictamen referido anteriormente, y se realizó una búsqueda bibliográfica específica de acuerdo con la pregunta PICO. Se debe tener en cuenta que los estudios analizados contienen pacientes con artritis psoriásica, aún si el enfoque del estudio fue psoriasis, y que el tratamiento de ambas patologías implica los mismos agentes biológicos.
- El único ensayo que comparó de manera directa ustekinumab y etanercept, es el ensayo ACCEPT. No se ha encontrado un ECA sobre la comparación directa entre ustekinumab e infliximab. Este ensayo muestra que, a pesar de existir una diferencia estadísticamente significativa, pero moderada, entre ustekinumab y etanercept luego de la fase de inducción (12/16 semanas); en la evidencia indirecta, esto no se tradujo en una diferencia en la calidad de vida ni eventos adversos entre ambos medicamentos. Por otro lado, tal como se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se observó que el indicador PASI es subjetivo y no se ha podido comprobar su validez de criterio, ni de constructo.
- La evidencia indirecta que compara ustekinumab con infliximab, muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de sujetos de estudio que logran PASI 90 ni en el nivel de calidad de vida. No obstante, al evaluar PASI 75, se observa que presenta una diferencia estadísticamente significativa a favor de infliximab, pero con un intervalo de confianza que se acerca a la unidad, por lo que se debe tener cautela al interpretar este resultado.
- Con respecto al perfil de seguridad, la evidencia indirecta no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept, mientras que infliximab sí mostró un mayor riesgo de presentar infecciones serias o eventos adversos que obliguen al paciente salir del estudio. Sin embargo, debe tomarse en



cuenta que esto no se considera una contraindicación del uso de algún agente biológico, sino que implica una consideración que debe tener el médico especialista al indicar dicho medicamento, teniendo en cuenta las características del paciente. Asimismo, no ha se encontrado evidencia que permita evaluar alguna posible diferencia en el riesgo de reactivación de TBC debido al uso de ustekinumab, etanercept o infliximab.



- Por último, dado que no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto de ustekinumab sobre los desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, no se justificaría la inversión de recursos en una tecnología sanitaria de alto costo sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a etanercept o infliximab. Además, teniendo en cuenta el perfil de seguridad de infliximab, etanercept sería la alternativa de tratamiento en pacientes que presentan factores de riesgo de reinfecciones o sean susceptibles a eventos adversos serios.



- A partir de esto, y dada la falta de evidencia de buena calidad respecto a su beneficio clínico el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, que no han recibido terapia biológica previa. Recomendando el uso de etanercept, dado que su perfil de seguridad es mejor el que presenta infliximab.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que en caso un paciente con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional se emplee etanercept como tratamiento biológico de primera línea dado que es un agente biológico que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, y presenta una eficacia que a largo plazo es similar al resto de agentes biológicos, y presenta un buen perfil de seguridad. Asimismo, se debe tener en cuenta que los agentes biológicos pueden llegar a generar una disminución de la respuesta inmune y eventos adversos, por lo que se debe realizar un seguimiento clínico estricto y enfocado en la búsqueda de posibles eventos adversos, especialmente en caso de sospecha de TBC.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Basra, M. K. A., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R., & Finlay, A. Y. (2015a). Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 230(1), 27-33. <https://doi.org/10.1159/000365390>



Basra, M. K. A., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R., & Finlay, A. Y. (2015b). Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology*, 230(1), 27-33. <https://doi.org/10.1159/000365390>

Burden, A. D., Hilton Boon, M., Leman, J., Wilson, H., Richmond, R., Ormerod, A. D., & Guideline Development, G. (2010). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ*, 341, c5623. <https://doi.org/10.1136/bmj.c5623>



CADTH, C. A. for D. and T. in H. (2014). Ustekinumab (Stelara - Janssen). Cantini, F., Nannini, C., Niccoli, L., Iannone, F., Delogu, G., Garlaschi, G., ... Safebio. (2015). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*, 14(6), 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.011>

DIGEMID. (2015). Resolución Directoral sobre seguridad de los Ustekinumab.

Elyoussfi, S., Thomas, B. J., & Ciurtin, C. (2016). Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatology International*, 36(5), 603-612. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3436-0>

EMA. (2009). European Medicines Agency - - Stelara. Recuperado 19 de febrero de 2018, a partir de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp

European Medicine. (2013). *Ficha Técnica de las características del producto Stelara*.

FDA. (2009a). STELARA.

FDA (Ed.). (2009b). *Ustekinumab approval*. Recuperado a partir de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/.../761044lbl.pdf

Feldman, S. R., & Krueger, G. G. (2005). Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(suppl 2), ii65-ii68. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031237>

Gospodarevskaya, E., Picot, J., Cooper, K., Loveman, E., & Takeda, A. (2009). Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 13 Suppl 3, 61-66. <https://doi.org/10.3310/hta13suppl3/10>

Griffiths, C. E. M., Strober, B. E., van de Kerkhof, P., Ho, V., Fidelus-Gort, R., Yeilding, N., ... ACCEPT Study Group. (2010). Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, 362(2), 118-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810652>

Hsu, S., Papp, K. A., Lebwohl, M. G., Bagel, J., Blauvelt, A., Duffin, K. C., ... National Psoriasis Foundation Medical Board. (2012). Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of Dermatology*, 148(1), 95-102. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.1410>



IETSI - EsSalud. (2016). DICT_085_SDEPFYOTS_DETETS.

IETSI - EsSalud. (2017). DICT_054_SDEPFYOTS_DETETS_2017.

Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z. N., Ward, V., Exton, L. S., Mohd Mustapa, M. F., Samarasekera, E., ... Smith, C. H. (2017). Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*, 137(8), 1646-1654. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>

Kalb, R. E., Fiorentino, D. F., Lebwohl, M. G., Toole, J., Poulin, Y., Cohen, A. D., ... Leonardi, C. L. (2015). Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology*, 151(9), 961-969. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0718>

Lin, V. (2012). Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. - PubMed - NCBI. Recuperado 23 de enero de 2018, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069736>

Lucka, T. C., Pathirana, D., Sammain, A., Bachmann, F., Rosumeck, S., Erdmann, R., ... Nast, A. (2012). Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 26(11), 1331-1344. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04492.x>

Menter, A., Tying, S. K., Gordon, K., Kimball, A. B., Leonardi, C. L., Langley, R. G., ... Papp, K. (2008). Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*, 58(1), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.010>

Mrowietz, U., de Jong, E. m. g. j., Kragballe, K., Langley, R., Nast, A., Puig, L., ... Warren, R. b. (2014). A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(4), 438-453. <https://doi.org/10.1111/jdv.12118>

Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S., Reich, K., ... Berufsverband Deutscher, D. (2012). German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*, 304(2), 87-113. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1214-8>



Nast, A., Gisondi, P., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P. I., ... Yawalkar, N. (2015). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(12), 2277-2294. <https://doi.org/10.1111/jdv.13354>

NICE. (2009). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis.

NICE. (2012). Psoriasis: assessment and management. Recuperado 21 de enero de 2018, a partir de <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>

Ohtsuki, M., Terui, T., Ozawa, A., Morita, A., Sano, S., Takahashi, H., ... Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association. (2013). Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol*, 40(9), 683-695. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12239>

Puig, L., Carrascosa, J. M., Carretero, G., de la Cueva, P., Lafuente-Urrez, R. F., Belinchon, I., ... Venereology. (2013). Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*, 104(8), 694-709. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.04.013>

Savage, L. J., Wittmann, M., McGonagle, D., & Helliwell, P. S. (2015). Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatology and Therapy*, 2(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s40744-015-0010-2>

Smith, C. H., Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., ... Mohd Mustapa, M. F. (2017). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.15665>

Social, I. M. del S. (2013). *Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas (GPC)*. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Strober, B., Berger, E., Cather, J., Cohen, D., Crowley, J. J., Gordon, K. B., ... Young, M. (2009). A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: a Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol*, 61(1 Suppl 1), S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.017>

Strober, B., Berger, E., Cather, J., Cohen, D., Crowley, J. J., Gordon, K. B., ... Young, M. (2009). A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: a Delphi consensus approach. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61(1 Suppl 1), S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.017>

Yiu, Z. Z., Exton, L. S., Jabbar-Lopez, Z., Mohd Mustapa, M. F., Samarasekera, E. J., Burden, A. D., ... Warren, R. B. (2016). Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*, 136(8), 1584-1591. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.035>



IX. ANEXO

ANEXO N° 01: ESTRATEGIA Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

BASE DE DATOS	DE	PubMed [www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/]	RESULTADOS
FECHA		[24/01/2018]	
ESTRATEGIA	#1	"psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR psoria*[Title/Abstract]	47038
	#2	(pustulo*[Title/Abstract] OR (palmopl*[Title/Abstract] OR palmari*[Title/Abstract] OR palmar[Title/Abstract])	14684
	#3	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "psoriatic arthritis"[Title/Abstract] OR "psoria* arthriti*"[Title/Abstract]	8121
	#4	(#1 OR #2) AND #3	8121
	#5	etanercept OR infliximab OR ustekinumab OR enbrel OR remicade OR stelara	17496
	#6	"biological therapy"[MeSH Terms] OR "biological therapy"[All Fields] OR "monoclonal antibody"[All Fields] OR "antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR "receptors, tumor necrosis factor"[MeSH Terms] OR "tumor necrosis factor receptor"[All Fields] OR "tumour necrosis factor receptor"[All Fields] OR "TNF antagonis*"[Title/Abstract] OR "TNF inhibit"[Title/Abstract] OR "t cell helper"[Title/Abstract] OR "anti-TNF"[Title/Abstract]	875254
	#7	#5 AND #6	878360
	#8	#4 AND #7	2091
	#9	(#4 AND #7) Filters: Clinical Trial, Phase III	53
	#10	(#4 AND #7) Filters: Meta-Analysis	35
	#11	(#4 AND #7) Filters: Systematic Reviews	156

