



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. ° 054–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB EN COMPARACIÓN A
ETANERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS MODERADA-
SEVERA EN PACIENTES CON FALLA TERAPÉUTICA A INFLIXIMAB**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2017



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel 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 Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Matilde Noemi Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
7. Giuliana Castro Vargas – Médica Dermatóloga, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – 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 tratamiento de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 054–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAD	American Academy of Dermatology
Anti-TNF	Anti-factor de necrosis tumoral
BAD	British Academy of Dermatology
BSA	Body surface area
DCI	Denominación Común Internacional
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
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Metaanálisis
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
RS	Revisión sistemática
SC	Subcutáneo
TBC	Tuberculosis
TNF	Factor de necrosis tumoral

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	12
III.	METODOLOGÍA	14
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	14
	B. TERMINOS DE BÚSQUEDA	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV.	RESULTADOS	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
	B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
	ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS O METAANÁLISIS	22
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	24
V.	DISCUSIÓN	27
VI.	CONCLUSIONES	33
VII.	RECOMENDACIONES	35
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta principalmente la piel y se encuentra relacionada también con afecciones cardiovasculares, reumatológicas y hasta psiquiátricas. La prevalencia de psoriasis se estima alrededor de 2.14 % (1.1 % - 2.9 %) en Latinoamérica. En casos severos, los síntomas de psoriasis pueden llegar a reducir la funcionalidad de los pacientes y limitar su desempeño social, disminuyendo la calidad de vida de los que la padecen. Por ello, es muy importante el control de la enfermedad de manera oportuna para evitar no solo las lesiones dérmicas, sino también secuelas psicosociales secundarias.
- Con respecto al tratamiento disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se tienen aquellos medicamentos que son indicados como terapia sistémica para psoriasis moderada-severa son metotrexato, ciclosporina, acitretina, entre otros (considerados como la primera línea de tratamiento); y como tratamientos de segunda línea se cuenta con agentes biológicos tales como etanercept, infliximab, y adalimumab. Siendo este último, aprobado para su uso fuera del petitorio institucional en pacientes con psoriasis moderada-severa con respuesta inadecuada a infliximab y etanercept, por lo cual no sería una alternativa para la población de interés del presente dictamen, ya que incluye pacientes que han utilizado como terapia biológica solo infliximab. Así, el presente dictamen preliminar expone la evidencia disponible a la fecha en torno a la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab en comparación a etanercept en casos de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab.
- A la fecha, la evidencia en relación al uso de ustekinumab, en comparación a etanercept, en el tratamiento de psoriasis moderada-severa, corresponde a los resultados del ensayo ACCEPT. Este ensayo evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab en relación a etanercept (comparación directa, *head-to-head*¹), aunque sin tomar en cuenta que exista falla terapéutica a infliximab previa. En este ensayo se observó una diferencia pequeña, aunque con significancia estadística, a favor de ustekinumab de 10.7 % en el PASI 75, de 13.3 % en el PASI 90, y 15.1 % en el indicador Valoración Médica Global o *Physician Global Assessment* (PGA) en la fase de inducción (las primeras 12 semanas). No se realizó una evaluación de la calidad de vida.
- Una de las principales limitaciones de este estudio tiene que ver con los instrumentos utilizados para medir eficacia del medicamento. El PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), el indicador de severidad de lesiones dérmicas para psoriasis, es el desenlace primario del ensayo ACCEPT. El PASI es un

¹ Head-to-head: comparación directa entre dos medicamentos en un ensayo clínico aleatorizado.

instrumento de naturaleza subjetiva, y que no presenta validez de constructo, ni de criterio debido a que este solo es una interpretación clínica de la severidad de las lesiones y no existe un *gold standard*, en tal sentido solo se ha estudiado respecto a su consistencia entre evaluadores. Al ser de naturaleza subjetiva, el PASI tiene un riesgo alto de sesgo de información, especialmente cuando se utiliza en ensayos clínicos que no son doble ciego, como es el caso del ensayo ACCEPT, donde el paciente tiene conocimiento de qué tipo de tratamiento están recibiendo, si etanercept o ustekinumab, similar situación sucede con el PGA.

- Adicionalmente, un metaanálisis en red o network metaanálisis (NMA) de Jabbar-Lopez et al., 2017 refiere que en relación a la calidad de vida evaluada a través del índice de calidad de vida dermatológica o *Dermatological Life Quality Index* (DLQI), no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept.
- Con respecto a los eventos adversos serios, el ensayo ACCEPT muestra que durante la fase de la inducción (12 semanas), los eventos adversos serios se presentaron en el 1.2 % de los que recibían etanercept 50 mg, 1.9 % de los que recibieron ustekinumab 45 mg y 1.2 % de los que recibieron ustekinumab 90 mg. En relación a la presencia de infecciones serias, el metaanálisis (MA) publicado por Yiu et al., 2016, al igual que lo observado en el ensayo ACCEPT, encontró que no había diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept. Adicionalmente, a la evidencia incluida en relación a la pregunta PICO de interés, se encontró una guía de práctica clínica (GPC) italiana de Cantini et al., la cual se menciona en la sección de discusión del presente dictamen, que indica a etanercept y ustekinumab como terapia de elección del mismo nivel en pacientes con antecedente de TBC, siendo ambos tratamientos una opción para estos pacientes; y sólo ustekinumab en casos de alto riesgo de tuberculosis (TBC), aunque no citan evidencias empíricas para sustentar estas recomendaciones.
- Con respecto a la costo-efectividad, no hay estudios en el contexto nacional. Al analizar sólo el costo de los medicamentos, y siendo este dosis-dependiente, la dosis estándar de ustekinumab 45 mg cada 12 semanas representa un costo anual de S/ 56,152 por paciente; mientras que la dosis de etanercept 50 mg semanal representa un costo anual de S/ 38,231.44 por paciente.
- Teniendo en cuenta la evidencia encontrada, no se observa una diferencia estadísticamente significativa en relación a la presentación de infecciones serias ni diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida, esto último a pesar de haber una pequeña diferencia en el porcentaje de pacientes que logran PASI 75, el PASI 90, y el PGA durante las primeras 12 semanas de tratamiento (fase de inducción), a favor de ustekinumab. No hay evidencia clara sobre la eficacia

a largo plazo de ustekinumab en comparación con etanercept. Por último, etanercept se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud actualmente, siendo una alternativa recomendada dentro de las guías de práctica clínica (GPC) para la población de interés del presente dictamen. De hecho, la guía de la British Association of Dermatologist (BAD) menciona el cambio a cualquier otro agente biológico como una de las primeras recomendaciones a seguir luego de una falla terapéutica (tal como sería infliximab).

- 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 moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Evelyn Giuliana Castro Vargas, médico especialista en dermatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, quien siguiendo la **Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ustekinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulto varón con diagnóstico de psoriasis en placa severa que no responde a fototerapia ni a terapia sistémica convencional (metotrexato, acitrén, ciclosporina), y que desarrolla TBC pulmonar durante tratamiento con terapia biológica anti-Factor de Necrosis Tumoral (TNF) con infliximab
I	Ustekinumab 45 mg (en pacientes <100 kg de peso) o 90 mg (en pacientes con >100 kg de peso) subcutáneo a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas.
C	Etanercept Adalimumab
O	Lograr eficacia terapéutica Mejorar perfil de seguridad: disminuir riesgo de reactivación de TBC Respuesta clínica óptima y sostenida PASI > o = 75 Mejorar calidad de vida: disminuir DLQI

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médico dermatóloga Dra. Evelyn Giuliana Castro Vargas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad 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. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Paciente con psoriasis moderada-severa con falla terapéutica* a infliximab
I	ustekinumab 45 mg
C	etanercept 50 mg
O	Eficacia (PASI 75) ** Eventos adversos (reactivación de tuberculosis u otra infección) Calidad de vida

* Descrita a detalle más adelante en “definición de términos utilizados en el transcurso del dictamen” de la subsección de aspectos generales.

** PASI 75 es el instrumento más empleado en los ECA que mide la severidad de lesiones dérmicas y por tanto es usado para estimar la eficacia de la terapia, a pesar de no encontrarse validado.

B. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis es una enfermedad crónica que se desarrolla cuando el sistema inmune de la persona se altera provocando un crecimiento epidérmico excesivo, acumulándose y generando parches ovalados eritematosos bien delimitados y que causan prurito. La prevalencia de psoriasis se ha reportado desde 0 % en algunos países asiáticos hasta 8.8 % en países escandinavos, mientras que la prevalencia en Latinoamérica se calcula es de 2.14 % (1.1 % - 2.9 %), a excepción de las zonas andinas, donde se observan valores casi nulos de psoriasis. La psoriasis, representa una elevada carga de enfermedad para la sociedad (Espinoza, Toloza, Valle-Onate, & Mease, 2012; Nestle, 2009; Parisi et al., 2013), lo que se explica por ser una enfermedad sistémica, con un gran componente inflamatorio que contribuye a incrementar el riesgo de enfermedades como la cardiovascular, el síndrome metabólico y la obesidad.

Existen varios subtipos de psoriasis, sin embargo, el más estudiado es la psoriasis vulgaris, abarcando el 85 a 90 % de los pacientes. El compromiso del paciente depende de la extensión y severidad de las lesiones, presentándose desde pápulas y máculas poco extendidas hasta comprometer todo el organismo, no sólo la piel, pudiendo presentarse como afecciones sistémicas, hasta síntomas depresivos e incluso incrementar el riesgo de suicidio (Gordon et al., 2012; Nestle, 2009).

El manejo de psoriasis depende de la severidad de las lesiones. Es así que en casos leves el tratamiento es tópico, mientras que en casos moderados a severos, el tratamiento de primera línea abarca terapia sistémica, fototerapia e incluso inmunomoduladores (metotrexato o ciclosporina) (Roubille et al., 2015; Smith et al.,

2017). Sin embargo, estos últimos tienen un perfil de eventos adversos que disminuye la adherencia al tratamiento. Además, hay una proporción de pacientes refractarios. Por ello, surgen como segunda línea de tratamiento agentes biológicos (Griffiths et al., 2010).

Para realizar la evaluación de psoriasis moderada-severa, existen varios indicadores, ninguno de los cuales basta para definir de manera completa el estado de la enfermedad, por lo que generalmente 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), que evalúa la intensidad de las lesiones.
- Índice de severidad del área de psoriasis (PASI), 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), 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), que consiste en la medición del porcentaje de la superficie de piel afectada.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con medicamentos utilizados como terapia sistémica (primera línea de tratamiento), tales como metotrexato, ciclosporina, acitretina y terapia tópica. Adicionalmente, cuenta con agentes biológicos (segunda línea de tratamiento), tales como infliximab y etanercept. Asimismo, en la actualidad existe un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 055-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, donde se aprueba el uso de adalimumab en casos de psoriasis moderada-severa (IETSI, 2016). Sin embargo, su uso está restringido a pacientes que presentan respuesta inadecuada a infliximab y etanercept, a diferencia de la población de la pregunta PICO de interés, en la cual los pacientes presentan falla a infliximab. Por lo tanto, para estos pacientes, adalimumab no sería una opción de tratamiento. En relación a los agentes biológicos en la actualidad, no existe un consenso en el orden de uso de los medicamentos de acuerdo a su eficacia. Es decir que no existiría un predominio entre un agente biológico sobre otro (Mrowietz et al., 2014).

Así, etanercept es el medicamento de segunda línea disponible en EsSalud para la población de interés, que han presentado falla terapéutica a infliximab. Etanercept, al igual que infliximab es un anti-TNF. Por otro lado surge ustekinumab, un agente biológico con otro mecanismo de acción, el cual se considera podría ser una potencial

mejor alternativa de tratamiento para los pacientes con psoriasis moderada-severa, además de disminuir el riesgo de infecciones (Cantini et al., 2015).

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso ustekinumab en pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab.

Definición de los términos utilizados en el transcurso del dictamen:

- **Valoración global por el médico o *Physician Global Assessment (PGA)*:** se evalúa la intensidad de las lesiones, calificando con puntuaciones que fluctúan entre 0 (blanqueada) y 6 (grave), siendo la psoriasis estática calificada de 0 a 1.
- **Índice de severidad del área de psoriasis o *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*:** consiste en la suma de puntajes establecidos de 0 a 4 según su severidad (0= ninguno, 1= leve, 2= moderado, 3=marcado, 4= muy marcado) de 3 aspectos: eritema, infiltración y descamación. Es así que el puntaje PASI clasifica a los pacientes en leves (PASI 0-5), moderados (PASI 5-10) y severos (PASI >10).
- **Eficacia según el porcentaje de variación de PASI:** dentro de los cuales se tienen a PASI 50, 75 y 90. Los cuales significan que el paciente presenta una disminución del 50 %, 75 % o 90 % en comparación al PASI basal o pre-tratamiento.
- **Índice de calidad de vida dermatológica o *Dermatological Life Quality Index (DLQI)*:** consiste en un cuestionario para medir 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. Contiene 10 preguntas, cuyas respuestas pueden dar puntajes de 0 a 3. Los puntajes finales indican: 0-1: no afecta la vida del paciente, 2-5: efecto pequeño sobre la vida del paciente, 6-10: efecto moderado sobre la vida del paciente, 11-20: efecto muy grande sobre la vida del paciente, 21-30: efecto extremadamente largo sobre la vida del paciente.
- **Superficie del área corporal afectada o *Body Surface Area (BSA)*:** consiste en la medición del porcentaje de la superficie de piel afectada, teniendo en cuenta a la palma de la mano del paciente como 1%. De este modo la psoriasis se clasifica en leve (<3 %), moderada (3-9 %) y severa (>10 %).
- **Falla terapéutica (Mrowietz et al., 2011; NICE, 2012):**
 - o Falla terapéutica primaria o luego de la fase de inducción: incapacidad de alcanzar PASI 50 en la fase de inducción; a las 12 semanas con etanercept,

a las 14 semanas con infliximab y a las 28 semanas con ustekinumab o por el valor absoluto del índice PASI > 5 o PGA > 2. En la práctica se define fallo terapéutico entre las 16 y 24 semanas, luego de la inducción terapéutica para todos los agentes biológicos.

- Falla terapéutica secundaria o durante fase de mantenimiento: pérdida de respuesta al medicamento, luego de haber presentado una respuesta inicial adecuada.
- Respuesta intermedia durante fase de mantenimiento: respuesta \geq PASI 50, pero \leq PASI 75.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano inmunoglobulina G (IgG1 κ) que actúa sobre la subunidad p40, presente en las interleucinas 12 y 23 (IL-12/23). Esta interacción evita que las interleucinas se unan a las células Th17 y desencadenen la cascada de inflamación (NICE, 2009).

Ustekinumab fue aprobada por la Food & Drugs Administration (FDA) y la European Medicine Agency (EMA) en el año 2009 para psoriasis vulgar o en placa moderada a severa. La etiqueta de uso del medicamento refiere que la dosis es de 45 mg vía subcutáneo (SC) para personas con menos de 100 kg, y de 90 mg para personas con más de 100 kg de peso. Se coloca en zonas libre de lesiones de psoriasis, dosis que se repite a las cuatro semanas; y luego cada 12 semanas de manera crónica. En caso no haya respuesta en 28 semanas, el tratamiento se suspende. El registro sanitario en el Perú es el BE00716, producido por el fabricante CILAG LTD, con presentación en caja de cartón por un vial de vidrio tipo I incoloro con una jeringa pre-llenada de vidrio tipo I incoloro de 0.5 ml. (DIGEMID, 2015; European Medicine, 2013; FDA, 2009; NICE, 2009).

Las principales reacciones adversas son: infecciones del tracto respiratorio, infecciones dentales, diarrea, mareo, cefalea, mialgias, prurito, eritema en el lugar de inyección, dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica. Mientras que las contraindicaciones del medicamento radican en hipersensibilidad al principio activo y la presencia de infecciones activas clínicamente importante, entre estas se encuentran TBC, VIH, hepatitis B, Herpes Zoster, etc. No está permitido 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. (CADTH, 2014; DIGEMID, 2015; European Medicine, 2013; FDA, 2009).

CUADRO COMPARATIVO DE COSTO DE TRATAMIENTO SEGÚN MEDICAMENTO Y FÓRMULA TERAPÉUTICA

DCI	Especificación técnica	Costo x unidad (con IGV)	Fórmulas terapéuticas	Costo x tratamiento x año
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal IgG1k anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.	S/ 14,038 (precio Observatorio DIGEMID)	Dosis para personas con peso inferior a 100 kg: 45 mg solución inyectable (vial de 0.5 mg) a las 0, 4, 12 semanas y luego cada 12 semanas	1er año: S/ 70,190 (05 dosis) Después del primer año: S/ 56,152 (04 dosis)
			Dosis para personas con peso superior a 100 kg: 90 mg solución inyectable a las 0, 4, 12 semanas y luego cada 12 semanas	1er año: S/ 140,380 (05 dosis) Después del primer año: S/ 112,304 (04 dosis)
Etanercept	Proteína humana compuesta por el receptor p75 y la porción Fc del receptor IgG1 del receptor TNF-alfa.	S/ 735.22 (precio EsSalud)	Dosis: 02 ampollas de 50 mg semanales por 12 semanas, luego 01 ampolla semanal	1er año: S/ 47,054.08 (64 dosis) Después del primer año: S/ 38,231.44 (52 dosis)
			Dosis: 02 ampollas de 50 mg semanales	S/ 76,462.88 (104 dosis)

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de psoriasis moderada-severa. Ésta búsqueda se realizó revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos 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), Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Association of Dermatologist (BAD), American Academy of Dermatology (ACD). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, Cochrane, TRIPDATABASE, www.clinicaltrials.gov, LILACS empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a guías de práctica clínica (GPC), MA, revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en línea con los criterios de elegibilidad. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados.

B. TERMINOS 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 MeSH², lenguaje libre, con y sin filtros específicos (e.g., tipo de estudios) en cada buscador:

- Población de interés: (Psoriasis[Mesh] OR psoriasis[tiab] OR psoriat*[tiab] OR psorias*[tiab]).
- Intervención: ustekinumab[Mesh] OR ustekinumab[tiab] OR stelara[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "CNTO-1275"[tiab].

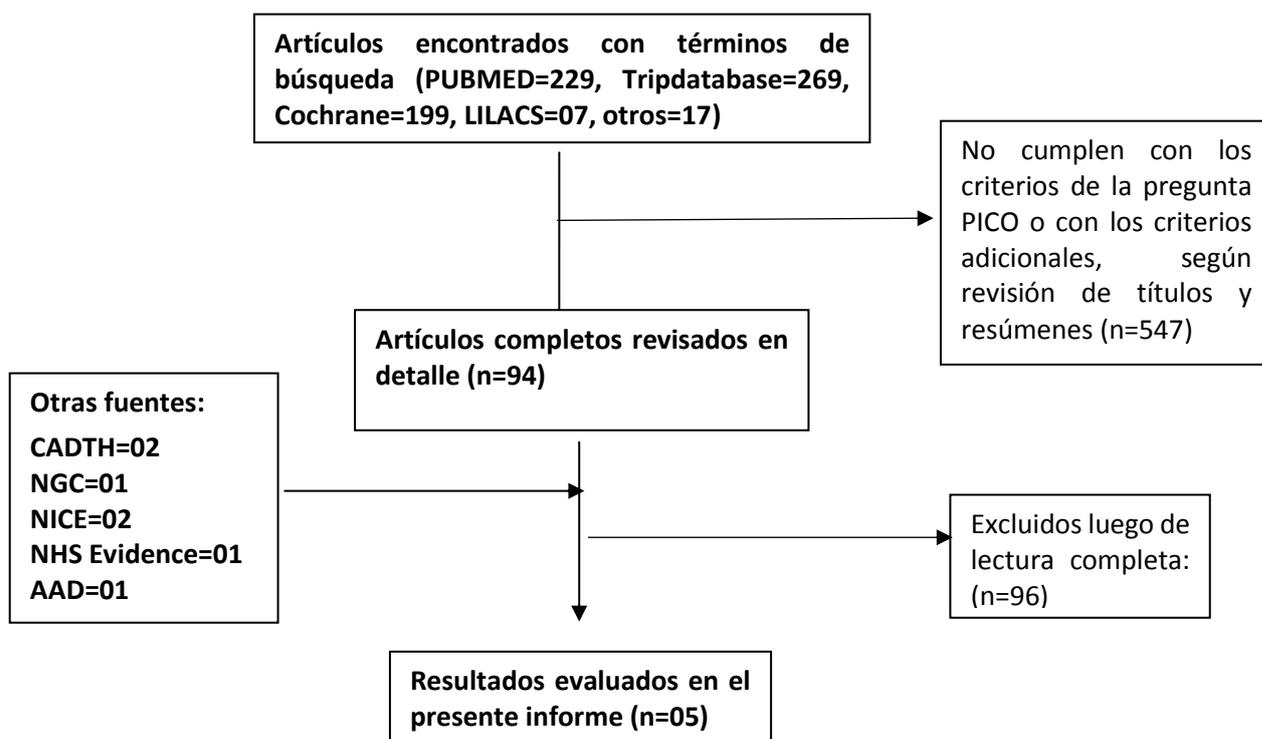
² Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las GPC, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), MA, RS y ECA de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las RS o MA encontrada en el marco de la pregunta PICO y estudios observacionales o consensos de expertos como una fuente adicional de información, de no identificarse ECA.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA 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 moderada-severa con falla terapéutica a infliximab. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, MA, RS, ECA fase III y estudios observacionales o consenso de expertos). A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue incluida en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guías 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 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 vulgaris (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). No fue incluida porque se limita a dar recomendaciones sobre las precauciones sobre tuberculosis en el tratamiento con agentes biológicos en general.
- GPC NICE, "Psoriasis: assessment and management" (NICE, 2012). Esta GPC no fue incluida porque se refería al manejo de psoriasis de manera general y se basó en una ETS que era específicamente sobre ustekinumab, la cual tampoco fue incluida por no responder a la pregunta PICO de interés.

- Guía del panel de expertos para el tamizaje de tuberculosis antes y durante terapia biológica sobre el manejo de pacientes con TBC latente que requieren terapia biológica en reumatología y dermatología (Cantini et al., 2015). Esta última guía no responde a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, se menciona en la sección de discusión dado que es uno de los pocos documentos que se enfoca en TBC en el tratamiento con biológicos en psoriasis.

Evaluación de tecnología Sanitarias:

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 incluida debido a que no responde la pregunta PICO dado que evalúa ustekinumab, pero no en comparación con etanercept.
- 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 debido a que no responde la pregunta PICO.
- ETS CADTH “Ustekinumab”, donde realiza el análisis de ustekinumab como tratamiento para psoriasis moderada-severa (CADTH, 2014). No fue incluido porque se basó en los estudios PHOENIX I y II, los cuales no aplican para la pregunta PICO.

Metaanálisis (MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un metaanálisis en red o *network* metaanálisis (NMA) donde se realiza una evaluación cuantitativa de la terapia biológica para psoriasis (Jabbar-Lopez et al., 2017).
- Sólo los resultados con respecto a la comparación de la calidad de vida según la indicación de etanercept o ustekinumab serán incluidos, dado que el ensayo ACCEPT no lo contempla. Un MA sobre la frecuencia de infecciones serias en la terapia biológica de psoriasis (Yiu et al., 2016). Fue incluido dado que abarca uno de los desenlaces de interés de la pregunta PICO, con respecto a la presencia de infecciones como evento adverso.

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un MA sobre la eficacia y costo-eficacia de la terapia biológica en psoriasis moderada-severa (Chi & Wang, 2014). Este MA no fue incluida en la descripción de la evidencia, dado que el análisis costo-efectivo no es aplicable a la realidad peruana.
- Un MA donde se compara la eficacia de ustekinumab con otros agentes biológicos (Ferrandiz, Garcia, Blasco, & Lazaro, 2012). No fue incluido porque hay MA más recientes (Jabbar-Lopez-2017).
- Un MA bayesiano en red (Lin, Ringold, & Devine, 2012) que analiza la eficacia y costo-eficacia de agentes biológicos en psoriasis. Este MA no fue incluido por haber MA con evidencia más reciente (Jabbar-Lopez-2017).
- Un MA sobre el riesgo de presentar TBC en pacientes con enfermedades inmunes crónicas tratados con agentes biológicos y tofacitinib (Souto, Maneiro, Salgado, Carmona, & Gomez-Reino, 2014). No fue incluido ya que la forma en que la evidencia fue analizada no respetaba la diferencia de dosis entre sujetos de estudio que recibían el mismo medicamento.
- Un MA (Reich, Burden, Eaton, & Hawkins, 2012). No fue incluido porque hay MA más recientes (Jabbar-Lopez-2017).
- Un MA sobre la eficacia de la terapia sistémica a largo plazo (Lucka et al., 2012). No fue incluido porque hay MA más recientes (Jabbar-Lopez-2017).

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, PHOENIX I que analiza la eficacia y seguridad de ustekinumab a las 76 semanas en pacientes con psoriasis (Leonardi et al., 2008). No fue incluida ya que realiza una comparación entre ustekinumab y placebo, y no responde a la pregunta PICO.
- Un ECA, PHOENIX II que hace un seguimiento a cinco años de la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada-severa (Langley

et al., 2015). No fue incluida ya que realiza una comparación entre ustekinumab y placebo, y no responde a la pregunta PICO.

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 (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*), 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:

- Con respecto a la selección del agente biológico como segunda línea de tratamiento biológico, la GPC refiere que se debe indicar cualquier agente biológico (adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab o ustekinumab), teniendo en cuenta las características del paciente (i.e. comorbilidades, gestación, eventos adversos, riesgo de infecciones serias, permanencia en el tratamiento, etc.)³.
- En el caso de ustekinumab, la GPC recomienda su uso como agente biológico de primera línea, junto con adalimumab⁴ y secukinumab⁵.
- Con respecto al riesgo de TBC con el uso de agentes biológicos, la GPC recomienda realizar un tamizaje de la presencia de TBC en los pacientes que iniciarán terapia biológica e interconsulta con neumología en caso de sospecha, mientras que en los pacientes que ya se encuentran en terapia biológica sólo menciona que se debe informar al paciente sobre los síntomas de TBC para que acuda lo antes posible a un control médico⁶.

Los autores de esta GPC refieren que sólo un estudio, el ensayo ACCEPT (Griffiths et al., 2010), realiza la comparación directa entre ustekinumab versus etanercept como terapia biológica para psoriasis. El ensayo ACCEPT se describe y discute más adelante en el presente dictamen. También hacen referencia a un NMA, de Jabbar-Lopez et al.,

³ Recomendación fuerte: la mayoría de pacientes debería recibir la intervención

⁴ Recomendación fuerte

⁵ Recomendación débil: Considerar lo positivo y negativo para el paciente en el contexto de la evidencia

⁶ Recomendación fuerte

donde se realizan comparaciones indirectas entre agentes biológicos a través de 41 ECA que comparan los agentes biológicos con placebo. Este NMA será evaluado y descrito más adelante.

En EsSalud se tiene disponible los siguientes agentes biológicos: etanercept, infliximab y adalimumab. En caso ocurra una falla terapéutica y por tanto se requiera emplear un agente biológico como segunda línea de tratamiento, la presente GPC de la BAD no realiza una recomendación especial de un agente biológico sobre otro.

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

La presente GPC muestra de manera clara los autores y colaboradores, la metodología y los objetivos que pretendieron alcanzar previamente a realizar la GPC. También, se muestra los métodos de validación y adecuación de la evidencia y el número de artículos hallados en la cual han basado la GPC. Asimismo, también se muestra las recomendaciones y evidencias según la escala de gradación NICE y SIGN, junto a comentarios sobre los posibles efectos sobre la salud, tanto beneficio, efectos secundarios, y riesgos. 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:

- El uso de etanercept 50 mg dos veces por semana por 12 semanas, luego 50 mg semanal. (Recomendación Grado A)⁷ (Menter et al., 2008; Nast et al., 2012).
- El uso de ustekinumab 45 mg en personas con peso menor a 100 kg, y ustekinumab 90 mg en personas con peso mayor a 100 kg (Recomendación Grado A)⁸ (Hsu et al., 2012).
- En caso de fallo terapéutico a un anti-TNF, se debe agregar metotrexato (Recomendación Grado B)⁹(Strober et al., 2009).
- 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)¹⁰ (Strober et al., 2009).

⁷ Recomendación Grado A: directamente basado en evidencia categoría I (evidencia de por lo menos un ECA o un MA)

⁸ Recomendación Grado A

⁹ Recomendación Grado B: directamente basado en evidencia categoría II (evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización u otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte) o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I

¹⁰ 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)

Así, con respecto a la pregunta PICO, esta guía mexicana menciona que tanto etanercept como ustekinumab tienen el mismo grado de recomendación como tratamiento para psoriasis moderada-severa.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS O 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)

Se incluye este NMA debido a que analiza el impacto sobre la calidad de vida de ustekinumab y de etanercept como terapia biológica en psoriasis moderada-severa, información que no ha sido reportada por el ensayo ACCEPT.

El objetivo de este NMA 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 revisiones sistemáticas 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 muestra una tabla con las características de los estudios incluidos y otra con los estudios excluidos en el análisis. Realiza un análisis de los riesgos de sesgo para cada estudio incluido. Se analizó la heterogeneidad y la inconsistencia entre los estudios mediante gráfico de efectos (forest plot), chi cuadrado y el cálculo de un factor de inconsistencia. 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 un metaanálisis en red, 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 sujetos de estudio presentan características similares a los de la pregunta PICO, psoriasis moderada-severa, con falla terapéutica a terapia sistémica e incluso terapia biológica previa. 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 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.

Se incluye este NMA porque a diferencia del ensayo de ustekinumab en comparación con etanercept (ensayo ACCEPT), en este NMA se incluye un análisis de la calidad de vida comparando ambos medicamentos, obtenida de manera indirecta a partir de otros ensayos en los que se evaluó cada medicamento en comparación a placebo. Así, se muestra los resultados de calidad de vida en relación a ustekinumab en comparación a etanercept:

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], una diferencia que aunque sea estadísticamente significativa no se traduce en un cambio clínicamente relevante, ya que según Basra et al., debe haber un cambio de por lo menos cuatro puntos para ser considerado clínicamente relevante (Basra, Salek, Camilleri, Sturkey, & Finlay, 2015).

En resumen, en este NMA, aunque en relación a los resultados obtenidos con respecto al PASI, PGA, y eventos adversos, se encontraron resultados consistentes con los del ensayo ACCEPT, es de notar que no se encontraron diferencias clínicamente relevantes con respecto a la calidad de vida, la cual fue medida a través del cuestionario DLQI. Esto implicaría que el incremento observado en el porcentaje de sujetos de estudio que alcanzan PASI 75 o PASI 90 debido a ustekinumab, no llega a traducirse en una mejora de la calidad de vida, el cual es un desenlace clínico de relevancia para el paciente.

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 serias en pacientes con psoriasis en terapia biológica. Se realizó la comparación entre agentes biológicos, 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 Janssen, fabricante de ustekinumab.

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. Sólo se encontraron 54 sujetos de estudio que presentaron alguna infección seria.

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)

Es un ECA de fase III, aleatorizado, ciego simple, multicéntrico a nivel mundial, bien estructurado, que cumple con los criterios CONSORT. El objetivo de este ensayo fue 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. Si bien el estudio no se dirige a pacientes que hayan presentado falla terapéutica a infliximab, es el único estudio que realiza una comparación directa entre etanercept y ustekinumab. A los pacientes que recibían ustekinumab 45 mg, se les adicionó placebo para que tenga una presentación similar a ustekinumab 90 mg, sin embargo, los pacientes sabían qué medicamento recibían (o ustekinumab o etanercept) debido a la diferencia en la frecuencia de inyecciones que recibían.

Este ECA es el sustento de la mayoría de estudios relacionados a ustekinumab en psoriasis, se encuentra incluido en los MA evaluados en el presente dictamen preliminar. Muestra la metodología empleada, asignando aleatoriamente en una ratio de 3:5:5 a los grupos de pacientes. Un grupo recibió 45 mg de ustekinumab cada 12 semanas (pacientes con <100 kg), otro, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas (pacientes con >100 kg) en la semana cero y cuatro. Y el tercer grupo recibió 50 mg de etanercept dos veces por semana. A las 12 semanas, el grupo que recibía 50 mg de etanercept dos veces semanales, recibió 90 mg ustekinumab cada 12 semanas, el resto continuó recibiendo la misma dosis y medicamentos. Es así que en el periodo de la semana 12 a la semana 44 había un grupo que siempre recibió ustekinumab 90 mg dosis, un grupo que recibió etanercept 50 mg dos veces por semana durante las primeras 12 semanas, y luego cambió a ustekinumab 90 mg. Y un tercer grupo, que siempre recibió ustekinumab 45 mg.

El ensayo se llevó a cabo por 44 semanas en 67 centros a nivel mundial. El estudio fue ciego simple, ya que los investigadores y clínicos que valoraban las lesiones a través de PASI y PGA eran ciegos, mas no quienes administraban o entregaban los medicamentos, ni los propios sujetos de estudio, ya que sí conocían el tratamiento que recibían.

Eficacia

A la semana 12, el 67.5 % de los sujetos que recibieron ustekinumab 45 mg y el 73.8 % de los que recibieron 90 mg lograron llegar a PASI 75, mientras que en el grupo que recibió 50 mg de etanercept, el 56.8 % llegó a PASI 75. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0.01$, y $p<0.001$; respectivamente). Al evaluar el beneficio clínico con PASI 90, el 36.4 % de los que recibieron ustekinumab 45 mg ($p<0.001$) y 44.7 % de los que recibieron ustekinumab 90 mg ($p<0.001$) lograron llegar al objetivo; mientras que sólo el 23.1 % de los que recibieron etanercept 50 mg consiguieron PASI 90. Hay que tener en cuenta que el indicador PASI es de naturaleza subjetiva dado que se basa en la interpretación clínica de la severidad de las lesiones dérmicas, por lo que esta diferencia estadística debe analizarse con cuidado, más aún si se limita a un seguimiento de 12 semanas, o sea la fase de inducción. Se debe tener en cuenta que no existe un *gold standard* para medir la validez de criterio del PASI, lo cual será explicado a mayor detalle en la sección de discusión.

Los sujetos de estudio que lograron un puntaje en la PGA de aclaramiento o enfermedad mínima a las 12 semanas fue de 65.1 % en el grupo de ustekinumab de 45 mg, 70.6 % en el grupo de ustekinumab de 90 mg, y 49 % en el grupo de etanercept de 50 mg ($p<0.001$). Aquellos sujetos de estudio que lograron el aclaramiento de enfermedad presentaron un rebrote de la enfermedad promedio a las 14.4 semanas en el grupo de ustekinumab de 45 mg, 18.1 semanas en el grupo de ustekinumab de 90 mg, y 7.3 semanas en el grupo de 50 mg de etanercept, sin embargo, estos resultados no muestran los parámetros que sustenten su significancia estadística (esto es, intervalos de confianza y valor p).

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.

Eventos adversos

Se evaluó la seguridad de los medicamentos mediante el reporte de eventos adversos y controles rutinarios hematológicos. Los eventos adversos serios se presentaron en el 1.2 % de los que recibían etanercept 50 mg, 1.9 % de los que recibieron ustekinumab 45 mg y 1.2 % de los que recibieron ustekinumab 90 mg. Los eventos adversos serios más frecuentes, presentándose en dos sujetos de estudio, fueron neumonía, sepsis e

hipertensión arterial. El resto de los eventos adversos sólo se presentaron a lo mucho en una oportunidad durante el estudio.

Debe tenerse en cuenta del presente ECA que sólo analiza la comparación entre ustekinumab y etanercept durante el periodo de inducción e incluye una población de estudio relativamente pequeño, estos dos aspectos limitan la posibilidad de detectar alguna reacción adversa, especialmente TBC.

Durante las 12 semanas las infecciones (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio alto, infección del sitio de inyección principalmente) se presentaron de manera similar en los tres grupos: 29.1 % para etanercept de 50 mg, 30.6 % y 29.7 % para ustekinumab de 45 y 90 mg, respectivamente. A las 64 semanas, se mantiene la igualdad entre las dosis de 45 y 90 mg de ustekinumab (63.6 % vs 66 %). En el grupo de sujetos que recibió etanercept durante las primeras 12 semanas y luego pasó a recibir ustekinumab de 90 mg, la prevalencia de infección no presentó una variación significativa (de 43.2 % a 39.2 %), en la manifestación de infecciones. No se realizó la comparación directa entre ustekinumab y etanercept luego de las 12 semanas de seguimiento, ya que todos los sujetos de estudio que hasta ese momento recibieron etanercept, comenzaron a recibir ustekinumab 45 mg en adelante.

Este estudio ayuda a responder, aunque indirectamente, la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que es el único ECA encontrado que compara de manera directa ustekinumab con etanercept. Teniendo en cuenta que analiza el uso de ustekinumab y de etanercept como terapia biológica de primera línea y no de segunda línea, como indica la pregunta PICO, en este ECA se observó que los sujetos de estudio que recibieron ustekinumab 45 mg, presentaron un PASI 75 10.7 % mayor, un PASI 90 23.3 % mayor y un PGA 16.1 % mayor que en los que recibieron etanercept 50 mg dos veces por semana, esto limitado a un seguimiento de 12 semanas, luego del cual los sujetos de estudio dejaron de recibir etanercept y todos recibieron ustekinumab. Es de notar que tanto el PASI como el PGA son indicadores de severidad de lesiones dérmicas que, a pesar de ser de uso generalizado, no se encuentran validadas al no haber un *gold standard* con el cual comparar, son indicadores subjetivos al basarse en una calificación visual de las lesiones, y son susceptibles a sesgo de medición, lo cual se discute a mayor detalle en la sección de discusión. Sin embargo, los autores refieren que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las reacciones adversas, y no refieren información sobre calidad de vida, el cual es un desenlace clínico de relevancia para el paciente.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta noviembre 2017 con respecto al uso de ustekinumab en pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Así, en la actualidad no se ha identificado evidencia directa en relación al uso de ustekinumab en comparación a etanercept en pacientes que hayan fallado a terapia biológica, tal como infliximab. En su defecto, fue necesario expandir la búsqueda a estudios que pudieran de manera indirecta ayudar a responder la pregunta PICO del presente dictamen. Así, se identificó e incluyó el ensayo ACCEPT el cual realiza la comparación *head-to-head* entre ustekinumab y etanercept, en pacientes que han utilizado otras alternativas de tratamiento biológico pero que no han fallado a estas. Asimismo, se incluyen dos GPC sobre terapia biológica; y dos RS (una con NMA y otra MA), la primera realiza comparaciones indirectas sobre la calidad de vida, a través de estudios de ustekinumab y de etanercept en comparación con placebo; y la segunda analiza las infecciones que se presentan en ambos tratamientos como parte de los eventos adversos, información adicional a la presentada en el ensayo ACCEPT. En relación a otras ETS, tal como se menciona en la sub-sección de sinopsis en resultados, si bien otras agencias han evaluado el uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis, estas evaluaciones no han sido en relación al comparador de interés de la presente pregunta PICO (i.e., etanercept).

En relación a las guías incluidas, la GPC del Instituto Mexicano del Seguro Social menciona a etanercept (anti-TNF) y ustekinumab (anti-interleucina) como agentes biológicos con un mismo nivel de recomendación para el tratamiento de psoriasis moderada-severa, sin hacer distinción entre estos. Por otro lado, la guía del BAD menciona que, en el caso de presentarse falla terapéutica a un agente biológico, se puede emplear cualquier otro agente biológico (no especificando el agente). Es de notar que ambas guías basan sus recomendaciones en los resultados del ensayo ACCEPT, y el NMA de Jabbar-Lopez et al., los cuales fueron incluidos en el presente dictamen.

Por su parte, el ensayo ACCEPT compara en forma "*head-to-head*" ustekinumab 45 mg versus etanercept 50 mg, aunque no incluye específicamente a pacientes que hayan fallado a infliximab (como se especifica en la pregunta PICO de interés), y la comparación se limita al periodo de inducción (12 a 16 semanas). Durante este periodo, el ensayo ACCEPT encuentra que ustekinumab muestra con respecto a etanercept un mayor porcentaje de pacientes que logran el objetivo terapéutico de PASI 75 (una diferencia de 10.7 % entre los grupos), PASI 90 (una diferencia de 13.3 % entre los grupos) y PGA (una diferencia de 16.1 % entre los grupos). Además, este estudio encontró con respecto a la presentación de eventos adversos, que no hubo diferencias entre ambos medicamentos, excepto en la manifestación de reacciones en el sitio de inyección. Se debe tener en cuenta que estas conclusiones se limitan al periodo de

inducción y que los pacientes con psoriasis moderada-severa requieren terapias a largo plazo. Por último, no se reportó evaluaciones de calidad de vida, el cual es un desenlace clínico de relevancia para el paciente.

Es importante tener en cuenta las limitaciones del ensayo ACCEPT para hacer una interpretación clara de las implicancias de sus resultados para la pregunta PICO del presente dictamen. Estas limitaciones tienen que ver principalmente con la naturaleza de diseño de etiqueta abierta para las comparaciones entre el etanercept y el ustekinumab, la naturaleza del desenlace primario (PASI 75), y el pequeño tamaño del efecto encontrado que se pueda atribuir al ustekinumab. Así, el ensayo ACCEPT tiene alto riesgo de sesgo de información al ser de etiqueta abierta y el PASI de naturaleza subjetiva. Siendo que el PASI es subjetivo, y siendo que no se ha podido comprobar su validez de criterio ni de constructo, es susceptible a sesgos de información, especialmente en el contexto de ensayos clínicos de etiqueta abierta. Esto es porque, conociendo los pacientes y los investigadores qué tipo de tratamiento cada participante recibe, si el etanercept o el ustekinumab, pueden reportar (en el caso de los pacientes) o interpretar el reporte (en el caso de los investigadores) de una manera que sistemáticamente se condiga más con la idea preconcebida o afectiva de la persona que con el real efecto del tratamiento. Así, aún pequeñas diferencias entre los grupos aleatorizados respecto a su percepción subjetiva preconcebida sobre el potencial efecto del tratamiento, esto puede llevar a encontrar diferencias estadísticamente significativas pero espurias entre los grupos respecto el PASI 75, y PASI 90, y por ello no tener una real relevancia clínica. Así, por ejemplo, una reducción del PASI del 74 % va a ser catalogado como PASI 75 negativo, mientras que una reducción del 76 % va a ser catalogado como PASI 75 positivo, aun cuando la diferencia de dos puntos porcentuales en la reducción es inapreciable desde la perspectiva clínica. Para una mayor comprensión de las limitaciones relacionadas con el PASI, es menester describir su naturaleza y sus alcances como es presentado a continuación.

El PASI 75, como se mencionó en aspectos generales, es un índice de severidad del área de psoriasis, el cual consiste en la suma de puntajes en relación a la presencia de eritema, infiltración y descamación. Asimismo, PASI se utiliza para establecer el efecto de alguna intervención. Con lo cual, los más usados son el PASI 50, 75, y 90. Es decir que el paciente presenta una disminución del 50 %, 75 % o 90 % en comparación al PASI de línea de base, previo al tratamiento recibido. Así, PASI es un indicador clínico de la respuesta al tratamiento utilizado de manera universal en condiciones como la psoriasis, siendo PASI 75 el más utilizado. Este indicador permite estandarizar los resultados de los estudios y uniformizar el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, el estudio de validación al cual hacen referencia los ECA que emplean PASI no fue *per se* un estudio de validación de instrumento, y menciona que PASI no es un “*valor matemático exacto*” al ser subjetivo (Fredriksson & Pettersson, 1978).

El estudio Puzenat et al., 2010 muestra una revisión sistemática sobre la validación de los distintos indicadores de severidad de las lesiones dérmicas en psoriasis. Ningún indicador presenta validez de constructo ni de criterio, PASI tiene validez de contenido, presenta buena consistencia interna, baja variabilidad intra-observador y sensibilidad moderada al cambio. En este estudio también se menciona la baja sensibilidad del PASI a puntajes bajos y no incluye calidad de vida, comorbilidades ni localización de las lesiones en su análisis. Así, este estudio concluye que a pesar de las limitaciones que presenta PASI, este es el indicador que más ha sido estudiado y cumple con el mayor número de criterios de validez, sin llegar a cumplirlas todas, por lo que su uso sigue siendo recomendado como parte de la evaluación integral de un paciente con psoriasis (Puzenat et al., 2010).

Teniendo en cuenta que PASI y PGA son indicadores clínicos que se enfocan en calificar la severidad de las lesiones dérmicas, involucran otras limitaciones. Por ejemplo, en el caso del PASI, que involucra la calificación de manera separada de los tres aspectos (descamación, eritema e infiltración), la reducción de un punto en la calificación de la descamación, y al mismo tiempo el incremento de un punto en la calificación del eritema observado, concluye en un mismo puntaje PASI 75, a pesar de que la lesión ha cambiado de morfología. Esto se debe a que los puntos a favor y en contra de los tres aspectos evaluados en una lesión por psoriasis se suman de manera indistinta. Asimismo, puede darse el caso en que en un aspecto de la lesión se califique dos puntos más, y en los otros aspectos un punto menos en cada uno; el resultado del puntaje PASI será el mismo entre dos pacientes con lesiones dérmicas de distintas características. Teniendo en cuenta que la calidad de vida es un desenlace de importancia, la ubicación de la lesión es muy importante, por lo que una lesión de menor puntaje, pero ubicado en la cara o zona perineal puede llegar a tener un mayor efecto en la calidad de vida que una lesión ubicada en otra zona del cuerpo. Es por lo mencionado previamente que una mejora obtenida según el PASI o PGA debería verse reflejado en una mejora en la calidad de vida del paciente, sin embargo, esto no siempre puede ser el caso, y es justamente ahí donde radica su limitación al no tomar en cuenta la ubicación de las lesiones. En el caso de PGA, este consiste en una valoración general del estado de las lesiones dérmicas brindando un puntaje de cero a seis, de acuerdo a la severidad de las lesiones, y como instrumento de valoración se considera que tiene una validez de contenido buena, buena variación intra-observador, una variación aceptable inter-observador, mas no se tiene información sobre su consistencia interna, ni sensibilidad al cambio, ni aceptabilidad, y tampoco cuenta con validez de constructo. Este indicador se emplea como soporte al PASI (Puzenat et al., 2010).

El indicador PASI tiende a ser poco sensible al cambio entre psoriasis leve y moderada, a la localización de las lesiones, y no se encuentra relacionado de manera lineal a la severidad de las lesiones. Por otro lado, no se ha determinado si existe alguna diferencia de importancia clínica entre una diferencia de 10 puntos en el puntaje PASI, cuando

éste tiene valores elevados o no, como, por ejemplo, diferencia clínica en un cambio del puntaje 48 a 38 y un cambio de 28 a 18, que, a pesar de ser la misma diferencia de puntos, la ubicación del puntaje en la escala de severidad difiere. Es en parte a estas limitaciones que suele utilizarse más de un indicador como PGA y DLQI, además de PASI para intentar describir de manera integral la condición clínica del paciente (Ashcroft, D. Wan, A. Williams, H. et al., 1999; Berth-Jones et al., 2006; Božek & Reich, 2017; Chalmers, 2015; Puzenat et al., 2010).

Como ha sido mencionado anteriormente, el PASI como el PGA son evaluaciones clínicas por lo que poseen la limitante de ser mediciones subjetivas y limitarse a la interpretación de lesiones cutáneas. Adicionalmente a ello, ningún indicador presenta validez de criterio ante la falta de un *gold standard*. Teniendo en cuenta esto, es importante que las diferencias observadas en los puntajes como PASI o PGA se traduzcan en cambios en desenlaces de relevancia clínica para el paciente, tales como la calidad de vida o la manifestación de eventos adversos. Incluso hay discusión sobre qué indicador PASI emplear, 75 o 90. El indicador PASI 75 es el más empleado, y como se ha visto en un análisis secundario, es considerado un punto de corte a partir del cual se debería observar un beneficio en la calidad de vida del paciente, beneficio que persiste, pero de menor intensidad, al alcanzar PASI 90. Los expertos no llegan a un consenso, y concluyen que el objetivo terapéutico debe ser establecido por el especialista y el paciente, por lo que por el momento PASI 75 sigue siendo el indicador de severidad de referencia para psoriasis (Bankhead, C, 2016; Viswanathan et al., 2015).

Como se mencionó previamente, otra de las limitaciones del ensayo ACCEPT, es el corto seguimiento de los pacientes (solo periodo de inducción), que permite realizar una comparación directa, y la falta de un reporte de la calidad de vida. Así, se incluyó el NMA de Jabbar-Lopez et al., en el cual se presentan comparaciones indirectas en relación a ustekinumab y etanercept y donde además se evalúa la calidad de vida. Con respecto a los desenlaces de eficacia medidos con el PASI 75 y 90, los resultados de esta NMA son consistentes con el ensayo ACCEPT. Sin embargo, no se observó una diferencia en términos de calidad de vida, medida a través del cuestionario DLQI, con lo cual no queda claro en que se traducen las diferencias observadas de PASI 75, PASI 90 y PGA.

Por otro lado, en el ensayo ACCEPT, con respecto a la presentación de eventos adversos, siendo de principal relevancia la presencia de infecciones debido al uso de los fármacos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept, excepto en la manifestación de reacciones leves en el sitio de inyección. Asimismo, se incluyó un MA de Yiu et al., en el cual se evaluó la seguridad de uso de ustekinumab y etanercept a largo plazo en relación a infecciones serias, en el cual se observó, siendo consistente con el ensayo ACCEPT, que no hay diferencias

en la presentación de eventos adversos, específicamente infecciones serias entre ustekinumab y etanercept.

Si bien el ensayo ACCEPT no incluyó pacientes que hubieran presentado falla previa a un agente biológico, la guía de la BAD indica que luego de falla a algún agente biológico, como es el caso de infliximab, se puede hacer uso de otro agente biológico. Igualmente, en un consenso de expertos sobre el manejo adecuado de psoriasis, de la Iniciativa de Psoriasis Progresiva – 2012 que incluyó a dermatólogos de 33 países, se llegó a la conclusión de que luego de falla a infliximab, se podría hacer el cambio a otro biológico, tal como etanercept o ustekinumab, sin poner una alternativa por encima de otra (Mrowietz et al., 2014).

Por último, se realizó la comparación entre los precios de los agentes biológicos en el observatorio de medicamentos de DIGEMID. La dosis estándar de ustekinumab 45 mg cada 12 semanas representa un costo anual de S/ 56,152 por paciente y la dosis de ustekinumab 90 mg cada 12 semanas representa un costo anual de S/ 112,304 por paciente; mientras que la dosis de etanercept 50 mg semanal representa un costo anual de S/ 38,231.44 por paciente, y la dosis de 50 mg dos veces por semana representa un costo anual de S/ 76,462.88 por paciente.

Adicionalmente, se expone en el presente documento la opinión de la Dra. Evelyn Giuliana Castro Vargas, especialista clínica, quien manifiesta que *“no está de acuerdo con lo descrito en el presente dictamen, al haber interpretaciones diferentes de la evidencia en el desarrollo del presente dictamen, puesto que en su opinión ustekinumab tendría menor riesgo de reactivar TBC pulmonar que los anti-TNFs en pacientes con psoriasis”*. Sin embargo, como se ha mostrado en el manuscrito, no se encontraron estudios clínicos que sustenten dicha opinión con datos de la literatura científica internacional o local en la población de interés del presente dictamen. Ante la escasez de evidencia al momento, es menester estar atentos a nueva evidencia que sea publicada en el futuro respecto a la seguridad de los medicamentos en cuestión.

En resumen, la diferencia en la eficacia entre ustekinumab y etanercept sólo ha sido evaluada de manera *head-to-head* por el ensayo ACCEPT, el cual muestra diferencias modestas entre ambos medicamentos. Específicamente, hubo aproximadamente 10 % más pacientes en el grupo de ustekinumab que presentaron PASI 75 con respecto al grupo que recibió etanercept luego del periodo de inducción o primeras 12 semanas de tratamiento. Estas diferencias fueron de alrededor de 13 % en el PASI 90 y 16 % según el PGA. Se deben interpretar estas diferencias con reserva dadas las limitaciones del ensayo ACCEPT, especialmente por el hecho que provienen de escalas subjetivas con una validez poco estudiada lo que la coloca en alto riesgo de sesgo de información especialmente cuando las diferencias son pequeñas y en el contexto de un ensayo que no es doble ciego como ha sido en el caso del ensayo ACCEPT en la comparación entre

etanercept y ustekinumab. Los eventos adversos se presentaron de manera similar entre ustekinumab y etanercept en el ensayo ACCEPT, a excepción de las reacciones dérmicas generadas por el número de inyecciones que requiere etanercept a comparación de ustekinumab. Los estudios de comparación indirecta entre ustekinumab y etanercept, mostraron resultados semejantes con el ensayo ACCEPT con respecto a la eficacia y seguridad, pero permitieron observar que no hubo diferencias en la calidad de vida, con lo cual no queda claro que las diferencia observadas en PASI y PGA a las 12 semanas de tratamiento se traduzca en un beneficio clínico de relevancia para los pacientes como es la calidad de vida. Además, tampoco se observó una disminución en el riesgo de infecciones serias, siendo este un evento adverso de especial relevancia.

Finalmente, evaluando sólo el costo del medicamento, el costo anual de ustekinumab es superior al de etanercept, por lo que tiene un alto impacto presupuestario en relación al etanercept. Puesto que no es claro el beneficio neto que implica el uso del primero sobre el segundo, esto se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para el sistema de salud, ya que la inversión de recursos en esta tecnología (sin un claro beneficio en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como reducción de eventos adversos serios y mejora en calidad de vida), en lugar de etanercept, significaría que la institución tenga alto riesgo en invertir recursos adicionales en una tecnología que no es necesaria al haber ya una disponible y así deje de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población. En consecuencia, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de ustekinumab con respecto a etanercept.

VI. CONCLUSIONES

- Basado en la revisión de la evidencia disponible hasta noviembre de 2017 con respecto al uso de ustekinumab en pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab, la presente evaluación de tecnología sanitaria no ha identificado evidencia directa en relación al uso de ustekinumab en comparación a etanercept en pacientes que hayan fallado a infliximab. En su defecto, se incluye el ensayo ACCEPT el cual realiza la comparación directa entre ustekinumab y etanercept, en pacientes que han utilizado otras alternativas de tratamiento biológico, pero no han fallado a estas.
- En relación a las guías incluidas, la GPC del Instituto Mexicano del Seguro Social menciona a etanercept y ustekinumab como agentes biológicos con un mismo nivel de recomendación para el tratamiento de psoriasis moderada-severa, sin hacer distinción entre estos. Por otro lado, la guía del BAD menciona que, en el caso de presentarse falla terapéutica a un agente biológico, se puede emplear cualquier otro agente biológico (no especificando el agente). Igualmente, en un consenso de expertos sobre el manejo adecuado de psoriasis de la Iniciativa de Psoriasis Progresiva – 2012, con dermatólogos de 33 países, se llegó a la conclusión de que luego de falla a infliximab se podría hacer el cambio a otro biológico, tal como etanercept o ustekinumab, sin poner una alternativa por encima de otra.
- El ensayo ACCEPT compara en forma directa ustekinumab 45 mg versus etanercept 50 mg durante el periodo de inducción o las 12 primeras semanas de tratamiento, en el cual ustekinumab muestra un mayor porcentaje de pacientes que logran el objetivo terapéutico de PASI 75 (una diferencia de 10.7 %), PASI 90 (una diferencia de 13.3 %) y PGA (una diferencia de 16.1 %). Sin embargo, el estudio no incluye a pacientes que hayan fallado a infliximab, la comparación se limita al periodo de inducción y no incluye calidad de vida en su análisis.
- Así, se incluyó el NMA de Jabbar-Lopez et al., dado que evalúa la calidad de vida a través del cuestionario DLQI. No se observó una diferencia clínicamente significativa en el puntaje de DLQI entre ustekinumab y etanercept.
- En relación a PASI, este es un índice de severidad de psoriasis, el cual califica la presencia de eritema, infiltración y descamación. Es un indicador clínico de la respuesta al tratamiento usado de manera universal en condiciones como la psoriasis, siendo PASI 75 la variante del indicador más empleado en el seguimiento. Sin embargo, PASI no presenta validez de criterio ni de constructo, dado que no existe un “*Gold Standard*” con el cual comparar.

- Con respecto a los eventos adversos serios, el ensayo ACCEPT muestra que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ustekinumab y etanercept durante el periodo de inducción, y el MA de Yiu et al., confirma esta falta de diferencias estadísticamente significativas hasta las 30 semanas de tratamiento en este tipo de desenlace.
- Por último, se realizó la comparación entre los precios de los agentes biológicos en el observatorio de medicamentos de DIGEMID. La dosis estándar de ustekinumab 45 mg cada 12 semanas representa un costo anual de S/ 56,152 por paciente, y la dosis de ustekinumab 90 mg cada 12 semanas representa un costo anual de S/ 112,304 por paciente; mientras que la dosis de etanercept 50 mg semanal representa un costo anual de S/ 38,231.44 por paciente, y la dosis de 50 mg dos veces por semana representa un costo anual de S/ 76,462.88 por paciente.
- Teniendo en cuenta la evidencia encontrada, no se observa una diferencia estadísticamente significativa en relación a la presentación de infecciones serias ni diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida, esto último a pesar de haber una pequeña diferencia en el porcentaje de pacientes que logran PASI 75, el PASI 90, y el PGA durante las primeras 12 semanas de tratamiento (fase de inducción), a favor de ustekinumab. No hay evidencia clara sobre la eficacia a largo plazo de ustekinumab en comparación con etanercept. Por último, etanercept se encuentra en el petitorio de EsSalud actualmente, el cual también es una alternativa recomendada dentro de las GPC para la población de interés del presente dictamen. De hecho, la guía de la British Association of Dermatologist (BAD) menciona el cambio a cualquier otro agente biológico como una de las primeras recomendaciones a seguir luego de una falla terapéutica (tal como sería infliximab).
- 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 moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que en caso un paciente con psoriasis moderada-severa presente falla terapéutica a infliximab se emplee etanercept como tratamiento biológico de segunda línea dado que es un medicamento que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y se encuentra en el grupo de medicamentos recomendados por las GPC para ser usado en la población estudiada por el dictamen. 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 aún si etanercept es considerado uno de los agentes biológicos con menor eventos adversos, se debe realizar un seguimiento clínico estricto y enfocado en la búsqueda posibles eventos adversos, especialmente en caso de sospecha de TBC.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Ashcroft, D. Wan, A. Williams, H. et al. (1999). Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. - PubMed - NCBI. Recuperado 27 de noviembre de 2017, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468786>

Bankhead, C. (2016). A Tale of Two Psoriasis Numbers: PASI 75 or 90? Recuperado 3 de diciembre de 2017, a partir de <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aad/56593>

Basra, M. K. A., Salek, M. S., Camilleri, L., Sturkey, R., & Finlay, A. Y. (2015). 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>

Berth-Jones, J., Grotzinger, K., Rainville, C., Pham, B., Huang, J., Daly, S., ... Hotchkiss, K. (2006). A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *The British Journal of Dermatology*, 155(4), 707-713. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07389.x>

Bożek, A., & Reich, A. (2017). The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 26(5), 851-856.

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), 503-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.011>

Chalmers, R. J. G. (2015). Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatologic Clinics*, 33(1), 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.09.005>

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

Espinoza, L. R., Toloza, S. M., Valle-Onate, R., & Mease, P. J. (2012). Global partnering opportunities and challenges of psoriasis and psoriatic arthritis in Latin America: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol*, 39(2), 445-7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111246>

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

FDA (Ed.). (2009). *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>

Fredriksson, T., & Pettersson, U. (1978). Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatology*, 157(4), 238-244. <https://doi.org/10.1159/000250839>

Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S., & Sasso, E. H. (2012). Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*, 66(2), 241-51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.005>

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. (2016). dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°055-SDEPF y OTS_DETS_IETSI-2016.

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>

Langley, R. G., Lebwohl, M., Krueger, G. G., Szapary, P. O., Wasfi, Y., Chan, D., ... Investigators, P. (2015). Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*, 172(5), 1371-83. <https://doi.org/10.1111/bjd.13469>

Leonardi, C., Kimball, A., Papp, K., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., ... Gordon, K. (2008). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet (london, england)*, 371(9625), 1665-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60725-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60725-4)

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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(11), 1331-44. <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), 106-15. <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>

Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. M., Nast, A., ... Yawalkar, N. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*, 303(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>

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), 2277-94. <https://doi.org/10.1111/jdv.13354>

Nestle, F. K., D. Barker, J. (2009). Psoriasis. *The new england journal of medicine*, 361, 496-509.

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

NICE. (2012). Psoriasis: assessment and management.

Ohtsuki, M., Terui, T., Ozawa, A., Morita, A., Sano, S., Takahashi, H., ... Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological, A. (2013). Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol*, 40(9), 683-95. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12239>

Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., Ashcroft, D. M., Identification, Management of, P., & Associated Comorbidity project, team. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 133(2), 377-85. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>

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>

Puzenat, E., Bronsard, V., Prey, S., Gourraud, P.-A., Aractingi, S., Bagot, M., ... Aubin, F. (2010). What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 24 Suppl 2, 10-16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x>

Reich, K., Burden, A. D., Eaton, J. N., & Hawkins, N. S. (2012). Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 166(1), 179-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x>

Roubille, C., Richer, V., Starnino, T., McCourt, C., McFarlane, A., Fleming, P., ... Haraoui, B. (2015). Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*, 42(10), 1767-80. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141112>

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.

Souto, A., Maneiro, J. R., Salgado, E., Carmona, L., & Gomez-Reino, J. J. (2014). Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*, 53(10), 1872-85. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu172>

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>

Viswanathan, H. N., Chau, D., Milmont, C. E., Yang, W., Erondy, N., Revicki, D. A., & Klekotka, P. (2015). Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis. *The Journal of Dermatological Treatment*, 26(3), 235-239. <https://doi.org/10.3109/09546634.2014.943687>

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), 1584-91. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.035>