

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG

**Generación de información para el mejoramiento de la eficiencia en la
gestión de medicamentos de alto impacto financiero**

Julio del 2015

Lista de abreviaturas

AMSTAR	“A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews”
AsoColDerma	Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DECIDE	Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
Emtree	Elsevier Life Science Thesaurus
ET	Evaluación de Tecnología
EtD	Evidence to Decision
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
FEPSO	Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform
iEtD	Interactive Evidence to Decision frameworks
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MeSH	“Medical Subject Headings”
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASI	“Psoriasis Area and Severity Index”
PICO	“Patient/Problem or Population, Intervention/Comparison & Outcome”
PRISMA	“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”
PUVA	Rayos Ultravioleta A más Psoraleno
RR	Riesgo Relativo
UVA	Rayos Ultravioleta A
UVB	Rayos Ultravioleta B

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas.....	2
1. Información general del proyecto.....	5
1.1. Título de la evaluación.....	5
1.2. Número de identificación del informe.....	5
1.3. Tipo de evaluación.....	5
1.4. Entidad gubernamental que solicitó la evaluación.....	5
1.5. País que lideró la evaluación.....	5
1.6. Autores, afiliación y función dentro del proyecto.....	5
1.7. Equipo colaborador.....	6
1.8. Dirección técnica del proyecto.....	7
1.9. Declaración de conflictos de interés.....	7
2. Resumen para el tomador de decisiones.....	8
3. Alcance.....	37
4. Metodología.....	41
4.1. Diferencias entre el protocolo y la evaluación.....	41
5. El problema de salud y uso actual de la tecnología.....	42
5.1. Fuentes de información utilizadas.....	42
5.2. Procedimientos seguidos para la síntesis de la evidencia encontrada.....	42
5.3. Hallazgos.....	42
6. La tecnología y sus características.....	47
6.1. Fuentes de información utilizadas.....	47
6.2. Procedimientos seguidos para la síntesis de la evidencia encontrada.....	47
6.3. Hallazgos.....	47
7. Efectividad comparativa del uso del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.....	50
7.1. Clasificación de los desenlaces.....	50
7.2. Fuentes de información utilizadas.....	50
7.3. Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.....	52
7.4. Hallazgos.....	55
7.5. Discusión.....	78
8. Seguridad comparativa del uso del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.....	80
8.1. Clasificación de los desenlaces.....	80
8.2. Fuentes de información utilizadas.....	80
8.3. Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada.....	82
8.4. Hallazgos.....	85

8.5. Discusión	88
9. Conclusiones	90
10. Referencias bibliográficas	92
11. Anexos.....	96
Anexo 1. Bitácoras de la búsqueda de revisiones sistemáticas.	96
Anexo 2. Bitácoras de la búsqueda de ensayos clínicos sobre fototerapia en psoriasis.	101
Anexo 3. Bitácoras de la búsqueda de ensayos clínicos del adalimumab en psoriasis.....	104
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.	105
Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos sobre fototerapia en psoriasis.	106
Anexo 6. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos del adalimumab en psoriasis.....	107
Anexo 7. Listado de estudios incluidos.....	108
Anexo 8. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.....	109
Anexo 9. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).....	112
Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia..	116

1. Información general del proyecto

1.1. Título de la evaluación

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

1.2. Número de identificación del informe

Col 09.

1.3. Tipo de evaluación

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad de medicamentos.

1.4. Entidad gubernamental que solicitó la evaluación

Esta evaluación de tecnología fue realizada a pedido del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia, en el marco del Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG.

1.5. País que lideró la evaluación

Colombia.

1.6. Autores, afiliación y función dentro del proyecto

Miguel Díaz (MD). BSc, MSc. Epidemiólogo Sénior del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Función en el proyecto: acompañamiento metodológico, formulación de la pregunta de evaluación, formulación del protocolo, elaboración de tablas de evidencia, participación en el marco de trabajo EtD y elaboración del reporte final.

Arlene Everth (AE). MD, MSc. Epidemióloga del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Función en el proyecto: búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica, síntesis de la evidencia y elaboración del reporte final.

Egdda Vanegas. QF, Esp, PhD(c). Experto químico farmacéutico del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Función en el proyecto: formulación del protocolo, descripción de las tecnologías, búsqueda de información relacionada con vigilancia postcomercialización y participación en el marco de trabajo EtD.

Carolina Cortés Correa. MD, dermatóloga. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma).

Función en el proyecto: acompañamiento temático, formulación de la pregunta de evaluación y revisión del reporte final.

1.7. Equipo colaborador

Colombia

Aurelio Mejía. Subdirector de evaluación de tecnologías del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Esperanza Peña. Epidemióloga Sénior del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ornella Moreno. Analista técnica del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Adriana Ávila. Economista Sénior del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Mateo Cevallos. Economista del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Diana Osorio. Economista Junior del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Lorena Cañón. Epidemióloga Sénior del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ecuador

Xavier Sánchez. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias.

Ruth Jimbo Sotomayor. Especialista en evaluación de tecnologías sanitarias.

Rodrigo Henríquez. Consultor evaluaciones económicas.

José Ollague. Sociedad Ecuatoriana de Dermatología.

Gonzalo Lascano. Sociedad Ecuatoriana de Alergología e Inmunología.

México

Rosa María Galindo Suarez. Consejo de Salubridad General.

Fabiola Melchor Martínez. Consejo de Salubridad General.

Mauricio Rodríguez Mendoza. Consejo de Salubridad General.

Brenda Botello Estrada. Consejo de Salubridad General.

Francisco Bañuelos Téllez.

Herman Soto Molina.

Yazmin Escobar Juárez.

Maribel Márquez Cruz.

1.8. Dirección técnica del proyecto

Hernando Gaitán Duarte. MD, MSc, Profesor titular Departamento de Obstetricia y Ginecología - Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia.

María Ximena Rojas Reyes. RN, MSc, PhD, Profesora Asociada Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana.

1.9. Declaración de conflictos de interés

Los autores del presente informe declaran bajo la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

2. Resumen para el tomador de decisiones

Este resumen de los resultados de la evaluación se preparó para informar la toma de decisiones relacionadas con la cobertura de tecnologías en salud, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

Evaluación regional rápida de la efectividad y seguridad del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

 *Interactive Evidence to Decision Framework*

Julio del 2015

Pregunta que orientó esta evaluación de tecnología

Esta evaluación tecnológica por tratarse de un informe rápido tuvo como alcance examinar la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

La orientación de todos los pasos para el desarrollo de la presente evaluación estuvo en el marco de la siguiente pregunta, que se presenta desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura "Población, Intervención, Comparación y Desenlaces (del inglés *outcomes*)" (PICO) (1):

Problema: ¿cuál es la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa?

<p>Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<p>Pacientes (hombres y mujeres, independientemente de su edad) con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones). Estos son pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento tópico previo.</p> <p>Subgrupos: ninguno de particular interés.</p>
<p>Intervención: la tecnología en salud de interés</p>	<p>Adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea.</p>
<p>Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototerapia: rayos ultravioleta A (UVA), rayos ultravioleta B (UVB) o rayos ultravioleta A más psoraleno (terapia pUVA) ▪ Metotrexate ▪ Etanercept ▪ Infliximab ▪ Ustekinumab ▪ Ciclosporina <p>Todos en monoterapia.</p>
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y</p>	<p><u>Efectividad</u></p> <p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proporción de pacientes con "<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>" (PASI)

daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías	<p>50, PASI 75 y PASI 90.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90. <p>Desenlaces secundarios: calidad de vida relacionada con la salud.</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad). ▪ Eventos adversos serios. <p>Desenlaces secundarios: ninguno.</p>
Tiempo	Tiempos de seguimiento sujetos a la disponibilidad de la evidencia.
Ámbito: escenario donde se emplea la tecnología	Ambulatorio

Antecedentes

La psoriasis en placa o psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, de etiología autoinmune, que se presenta con pápulas o placas eritematosas, descamativas y persistentes en varias zonas del cuerpo, principalmente en codos, rodillas y cuero cabelludo (2).

En los casos de psoriasis moderada a severa la terapia sistémica cobra importancia, bien sea con la fototerapia (UVA, UVB o terapia PUVA), metotrexate o con agentes más recientes como los llamados biológicos. Esta terapia biológica puede estar dirigida hacia el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (adalimumab, etanercept e infliximab) como también inhibiendo las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab) (3).

A nivel internacional el adalimumab se encuentra aprobado por la FDA en adultos con psoriasis en placa moderada a severa (4).

En Colombia el precio oficial de venta del adalimumab está regulado, siendo el valor máximo de cobro en punto mayorista de COP 1.062.838,47 por unidad. El precio oficial de venta en Ecuador es de USD 866,52 y en México de \$6,113.25 (con 40 mg en jeringa prellenada). En Colombia y Ecuador, el adalimumab para el tratamiento de la psoriasis en placa no está incluido en los planes de beneficios financiados con recursos públicos, en México no se cuenta con información específica sobre este aspecto.

La presente evaluación de tecnología se consideró prioritaria como un insumo para la toma de decisiones sobre cobertura de tecnologías con recursos públicos por parte de los ministerios de

salud de Colombia, Ecuador y México, considerando al adalimumab como un medicamento de alto impacto financiero.

¿Cómo fue elaborada esta evaluación de tecnología?

Mediante un proceso sistemático y multidisciplinario se realizó un examen y reporte sobre la efectividad y seguridad de la tecnología de interés frente a un grupo de comparadores para la condición de salud indicada por los tres países participantes del proyecto. Después de una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos electrónicas y otros recursos, se tamizó, seleccionó y resumió la evidencia a partir de aquellas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que resultaron de mejor calidad metodológica, de acuerdo con la herramienta AMSTAR. La síntesis de la evidencia y los juicios sobre su calidad se elaboraron con el sistema GRADE.

Evaluación

Los juicios que se presentan a continuación fueron elaborados mediante un consenso informal, empleando la herramienta *iEtD (interactive Evidence to Decision frameworks)* - formato decisiones de cobertura del proyecto *DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence)* (5). Antes de emitir los juicios se informó a los participantes del consenso sobre la evidencia recopilada para cada dominio de la evaluación.

Problema

¿Es el problema una prioridad?

Juicio

					X
Desconocido	Varía	Probablemente no	No	Probablemente si	Si

Evidencia

La psoriasis en placa tiene un impacto importante en la morbilidad de los pacientes que la padecen; determina una significativa reducción de la calidad de vida y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, laboral, social, sexual y económico de los pacientes (6).

Dentro de las formas clínicas de psoriasis, la psoriasis vulgar representa aproximadamente el 80% de los casos (3).

La prevalencia de la psoriasis en adultos puede estar entre 0.91% y 8.5%, y en niños entre 0% y 2.1%, según una revisión sistemática de estudios internacionales, basados en la población del 2013 (7). No existe información específica sobre la frecuencia de la psoriasis en placa moderada a severa en Colombia, Ecuador y México. No obstante, existen estudios institucionales de las

áreas de dermatología. Uno de ellos mostró que el 3% de las consultas tenían como diagnóstico psoriasis; dos estudios registraron que la forma clínica más frecuente es la psoriasis en placa, uno de ellos muestra datos cercanos al 89% (8). La Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con psoriasis para Colombia, señala que en Sudamérica la psoriasis vulgar tiene una incidencia del 0.97% (9).

Efectos deseables

¿Qué tan substanciales son los efectos deseados anticipados?

Juicio

				X	
Desconocidos	Varían	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes

Evidencia

Los siguientes resultados de efectividad están basados en las revisiones sistemáticas de Peruzzi y cols. (10) y Schmitt y cols. (11). Cuando fue necesario, la evidencia se complementó a partir de lo publicado en los ensayos clínicos de Bissonnette y cols. (12), Saurat y cols. (13) y Revicki y cols. (14).

En adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa:

- Adalimumab es más efectivo para alcanzar el PASI 75 en comparación con metotrexate (calidad BAJA), etanercept en dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg (calidad MUY BAJA) y 2 x 50 mg (calidad BAJA), y ciclosporina A en dosis baja: 2.5-3 mg (calidad MUY BAJA).
- Adalimumab es más efectivo que metotrexate para alcanzar el PASI 50 y el PASI 90 (calidad BAJA).
- Adalimumab tiene una efectividad similar para lograr el PASI 75 comparado con fototerapia (calidad MUY BAJA) y ustekinumab en dosis de 45 mg (calidad BAJA) y 90 mg (calidad MUY BAJA).
- Adalimumab es menos efectivo para obtener el PASI 75 contra infliximab en dosis de 5 mg (calidad BAJA).
- No se identificó evidencia sobre la efectividad del adalimumab frente a los comparadores de interés en términos del tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90.
- Adalimumab mejora la calidad de vida en comparación con metotrexate según las mediciones con DLQI y EQ-5D VAS. No hay diferencias entre adalimumab y metotrexate respecto a la medición con el EQ-5D *index score*. No se conocen datos de calidad de vida

relacionada con la salud entre adalimumab y otros tratamientos de interés para esta evaluación.

En población pediátrica no se identificó evidencia para ninguna comparación de interés.

Efectos indeseables

¿Qué tan substanciales son los efectos indeseados anticipados?

Juicio

		X			
Desconocidos	Varían	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes

Evidencia

Los siguientes resultados de seguridad están basados en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (10). Cuando fue necesario, la evidencia se complementó a partir de lo publicado en los ensayos clínicos de Bissonnette y cols. (12) y Saurat y cols. (13).

En adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa:

- Adalimumab comparado con metotrexate presenta un perfil de seguridad similar en cuanto a eventos adversos y eventos adversos serios (calidad BAJA). En comparación con fototerapia, adalimumab no presenta diferencias sobre la frecuencia de eventos adversos serios (calidad MUY BAJA).
- No se identificó evidencia sobre la seguridad del adalimumab frente a otros comparadores de interés.
- A partir de la farmacovigilancia postcomercialización¹, con el uso del adalimumab se ha descrito el riesgo de desarrollar tuberculosis o una reactivación de la misma; también se ha reportado la posibilidad de presentar hepatitis, tumores malignos, desórdenes desmielinizantes, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, alopecia y trombosis venosa profunda.

En población pediátrica no se identificó evidencia para ninguna comparación de interés.

A continuación, los detalles de la evidencia sobre la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

¹ De acuerdo con lo reportado por las agencias reguladoras consultadas, esta información es únicamente de carácter cualitativo.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Tabla 1. Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con fototerapia (UVA, UVB o terapia pUVA) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. International Journal of Statistics in Medical Research. 2014;3(2):74-87.

Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor-alpha antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. Circulation Cardiovascular imaging. 2013 Jan 1;6(1):83-90. PubMed PMID: 23204039. Epub 2012/12/04. eng.

Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
Nº de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: 16 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹													
30 (1 estudio)	Ensayo clínico	Muy serio ²	No es seria ³	Seria ⁴	Muy seria ⁵	No detectado ⁶	14/20 (70.0%)	2/10 (20.0%)	RR 3.50 (0.98 a 12.49)	Riesgo con fototerapia: 200 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 500 más por 1000 (4 menos a 2298 más) ⁷	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Nº de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: 16 semanas) ¹												
30 (1 estudio)	Ensayo clínico	Muy serio ²	No es seria ³	Seria ⁴	Muy seria ⁸	No detectado ⁶	2/20 (10.0%)	0/10 (0.0%)	RR 2.62 (0.14 a 49.91)	Riesgo con fototerapia: 0 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos) ⁷	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

- Datos tomados de la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (calidad media, cumple 4/11 criterios con AMSTAR), un estudio que fue financiado por Novartis. La información suministrada por la revisión de Peruzzi y cols. fue complementada con la revisión del artículo original del ensayo clínico de Bissonnette y cols.
- La revisión sistemática de Peruzzi y cols. no reportó la calidad/riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores de la presente evaluación aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Bissonnette y cols. tiene un riesgo global de sesgos alto (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo): bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para el dominio de ocultamiento de la asignación y alto riesgo de sesgo para los dominios de enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados.
- No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio.
- La población correspondió a pacientes con psoriasis moderada a severa y con una historia o múltiples factores de riesgo para aterosclerosis coronaria. El grupo control no fue específicamente fototerapia, los pacientes podían recibir fototerapia (UVB), terapia tópica o no tratamiento.
- El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 30) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 1082). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 1.25 (incremento relativo del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 20%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 16) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto y un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).
- A partir de la evaluación del sesgo de publicación en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. no se puede concluir sobre la posible ausencia de ensayos clínicos relevantes. En esta revisión se identificó un único ensayo clínico para la comparación adalimumab *versus* fototerapia, mediante una búsqueda considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE, CENTRAL y Scopus, hasta septiembre del año 2013, sin restricciones de lenguaje). Los autores de la presente evaluación verificaron que no existen ensayos clínicos adicionales mediante una búsqueda que cubrió los últimos 5 años en CENTRAL y el registro de ensayos clínicos de la OMS.
- El alcance de la presente evaluación no fue generar recomendaciones clínicas para el uso del adalimumab considerando diferentes niveles de riesgo en la población con psoriasis en placa. Por esta razón, para efectos de informar la decisión sobre la cobertura de este medicamento en planes de beneficio, se presenta un único efecto absoluto anticipado asumiendo un riesgo de base promedio (el riesgo en el grupo control) y un efecto relativo consistente en la población de interés.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

8. No se calculó el tamaño óptimo de la información - OIS por no contar con una cifra aproximada del riesgo en el grupo control, a pesar de esto se puede concluir que el tamaño de muestra fue pequeño ($n = 30$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 2$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto, un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) y un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con metotrexate en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. International Journal of Statistics in Medical Research. 2014;3(2):74-87.

Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). The British journal of dermatology. 2008 Mar;158(3):558-66. PubMed PMID: 18047523. Epub 2007/12/01. eng.

No de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Evaluación de la calidad				Resumen de los resultados					Calidad de la evidencia	Importancia	
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados				
Proporción de pacientes con PASI 50 (seguimiento: 16 semanas) ¹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ⁵	No detectado ⁶	NR/108 (88%)	NR/110 (61.8%)	88% vs. 61.8% (p < 0.001) ⁷	No estimable ⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: 16 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ⁹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	Seria ¹⁰	No detectado ⁶	86/108 (79.6%)	39/110 (35.5%)	RR 2.25 (1.72 a 2.94)	Riesgo con metotrexate: 355 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 443 más por 1000 (255 más a 688 más) ¹¹	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 90 (seguimiento: 16 semanas) ¹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ¹²	No detectado ⁶	NR/108 (51.3%)	NR/110 (13.6%)	51.3% vs. 13.6% (p < 0.001) ⁷	No estimable ⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

№ de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) (seguimiento: 16 semanas) ⁹												
217 (1 estudio)	Ensayos clínicos	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ¹³	No detectado ⁶	79/107 (73.8%)	89/110 (80.9%)	RR 0.91 (0.79 a 1.05)	Riesgo con metotrexate: 809 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 73 menos por 1000 (170 menos a 40 más) ¹¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: 16 semanas) ⁹												
217 (1 estudio)	Ensayos clínicos	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	Muy seria ¹⁴	No detectado ⁶	2/107 (1.9%)	1/110 (0.9%)	RR 2.06 (0.19 a 22.34)	Riesgo con metotrexate: 9 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 10 más por 1000 (7 menos a 194 más) ¹¹	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

- Datos tomados de la publicación del ensayo clínico realizado por Saurat y cols.
- La revisión sistemática de Peruzzi y cols. no reportó la calidad/riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores de la presente evaluación aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Saurat y cols. tiene un riesgo global de sesgos bajo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo): bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos.
- No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio.
- Un 20% de la población incluida en el ensayo clínico de Saurat y cols. tenía como comorbilidad artritis psoriásica, cifra que se encuentra dentro de lo esperado. Según la literatura el 10 al 30% de las personas con psoriasis desarrollan artritis psoriásica. De acuerdo con esto no se cuestiona la aplicabilidad directa de la evidencia presentada.
- El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 218) supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 90). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: proporción 1 del 88%, proporción 2 del 61.8%, potencia del 80% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1).
- A partir de la evaluación del sesgo de publicación en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. no se puede concluir sobre la posible ausencia de ensayos clínicos relevantes. En esta revisión se identificó un único ensayo clínico para la comparación adalimumab versus metotrexate, mediante una búsqueda considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE, CENTRAL y Scopus, hasta septiembre del año 2013, sin restricciones de lenguaje). Los autores de la presente evaluación verificaron que no existen ensayos clínicos adicionales mediante una búsqueda que cubrió los últimos 5 años en CENTRAL y el registro de ensayos clínicos de la OMS.
- A partir de los datos presentados en el ensayo clínico de Saurat y cols. no fue posible reconstruir con exactitud la tabla 2x2 para el cálculo del riesgo relativo.
- No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).
- Datos tomados de la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (calidad media, cumple 4/11 criterios con AMSTAR), un estudio que fue financiado por Novartis. La información suministrada por la revisión de Peruzzi y cols. fue complementada con la revisión del artículo original del ensayo clínico de Saurat y cols.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

10. El tamaño de muestra del ensayo clínico ($n = 218$) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS ($n = 474$). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 1.25 (incremento relativo del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 35.5%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 125$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).
11. El alcance de la presente evaluación no fue generar recomendaciones clínicas para el uso del adalimumab considerando diferentes niveles de riesgo en la población con psoriasis en placa. Por esta razón, para efectos de informar la decisión sobre la cobertura de este medicamento en planes de beneficio, se presenta un único efecto absoluto anticipado asumiendo un riesgo de base promedio (el riesgo en el grupo control) y un efecto relativo consistente en la población de interés.
12. El tamaño de muestra del ensayo clínico ($n = 218$) supera el tamaño óptimo de la información - OIS ($n = 52$). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: proporción 1 del 51.3%, proporción 2 del 13.6%, potencia del 80% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1).
13. El tamaño de muestra del ensayo clínico ($n = 217$) supera el tamaño óptimo de la información - OIS ($n = 138$). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 0.75 (reducción relativa del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 80.9%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 168$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) o un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).
14. El tamaño de muestra del ensayo clínico ($n = 217$) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS ($n = 39696$). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 0.75 (reducción relativa del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 0.9%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 3$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto, un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) y un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

No de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Evaluación de la calidad				Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-60 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹													
1521 (8 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	715/1010 (70.8%)	175/511 (34.2%)	DR 0.302 (0.230 a 0.374) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab *versus* placebo y etanercept *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con etanercept (dosis de 2 x 50 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

No de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados					Calidad de la evidencia	Importancia	
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados				
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 12-96 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹														
2021 (10 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	715/1010 (70.8%)	496/1011 (49.1%)	DR 0.17 (0.10 a 0.24) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa													-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab *versus* placebo y etanercept *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con infliximab (dosis de 5 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-70 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹													
1865 (10 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	673/855 (78.7%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.145 (0.076 a 0.213) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre infliximab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de infliximab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ustekinumab (dosis de 45 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
Nº de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
							Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. placebo	Adalimumab vs. placebo				
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-76 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1799 (8 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	523/789 (66.3%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.020 (-0.048 a 0.089) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre ustekinumab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de ustekinumab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ustekinumab (dosis de 90 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Evaluación de la calidad							Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
№ de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
							Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. placebo	Adalimumab vs. placebo				
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-76 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1739 (7 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	523/729 (71.7%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.065 (-0.038 a 0.168) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre ustekinumab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de ustekinumab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)	Adalimumab vs. placebo	Ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) vs. placebo	Efecto relativo indirecto (IC 95%)			Efectos absolutos anticipados
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-60 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹													
1054 (5 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	Ver Tabla 2	715/1010 (70.8%)	13/44 (29.5%)	DR 0.364 (0.204 a 0.524) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab *versus* placebo y ciclosporina *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Tabla 2. Perfil de evidencia GRADE sobre la efectividad del adalimumab en términos del PASI 75 para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, a partir de comparaciones indirectas.

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: efectividad comparativa del adalimumab sobre el desenlace *Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75* en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Comparación indirecta	Comparación directa (evidencia base para el análisis indirecto)	Nº de estudios (EC)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad comparación directa	Calidad comparación indirecta
Adalimumab vs. etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ⁶
	Etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) vs. PLA	4	Serio ⁷	No es seria ⁸	Seria ³	Seria ⁹	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	
Adalimumab vs. etanercept (dosis de 2 x 50 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕⊕○ BAJA
	Etanercept (dosis de 2 x 50 mg) vs. PLA	6	Serio ¹	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ¹⁰	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Infliximab (dosis de 5 mg) vs. adalimumab	Infliximab (dosis de 5 mg) vs. PLA	6	Serio ¹	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ¹¹	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕⊕○ BAJA
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. adalimumab	Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. PLA	4	No es serio ¹²	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ¹³	No detectado ⁵	Y⊕⊕⊕ MODERADA	Y⊕⊕○ BAJA ⁶
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. adalimumab	Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. PLA	3	No es serio ¹²	Muy seria ¹⁴	Seria ^{3,15}	No es seria ¹⁶	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ⁶
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Adalimumab vs. ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ⁶
	Ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) vs. PLA	1	Muy serio ¹⁷	No es seria ¹⁸	Seria ³	Seria ¹⁹	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	

PLA: placebo; EC: ensayo clínico.

Confiabilidad de la evidencia

¿Cuál es la confiabilidad global sobre la evidencia de los efectos?

Juicio

	X			
No se incluyeron estudios	Muy baja	Baja	Moderada	Alta

Evidencia

La calidad global de la evidencia con GRADE para cada comparación estuvo en un rango de MUY BAJA-BAJA. Considerando estos juicios, es limitada/muy baja la confianza que se puede tener en las estimaciones de los efectos comparativos con el adalimumab presentadas en esta evaluación. Los verdaderos efectos relativos del adalimumab pueden ser/probablemente son sustancialmente diferentes de las estimaciones aquí reportadas.

Los detalles sobre la calidad de la evidencia se presentan en las Tablas 1 y 2.

Balance de los efectos

¿El balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece a la intervención o a la comparación?

Juicio

			X			
Desconocido	Varía	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Probablemente favorece a la comparación	Favorece a la comparación

Evidencia

Considerando la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa moderada a severa, esta tecnología se asocia con más beneficios que riesgos.

Conclusiones

Tipo de decisión

Juicio

		X		
No cubrir	Cubrir con generación de evidencia	Cubrir con negociación de precios	Restringir la cobertura	Cubrir

Justificación

Considerando que el adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa presenta unos efectos deseables “moderados”, unos efectos indeseables “triviales” y que el balance entre los beneficios y riesgos “probablemente favorece a la intervención”, se sugiere la cobertura de la tecnología para la indicación evaluada. La evidencia de efectos mixtos con el uso del adalimumab sobre el desenlace principal, el PASI 75, sugiere considerar la posible incorporación de la tecnología a los planes de beneficios con un proceso de negociación de precios, para lo cual sería de utilidad adelantar una evaluación económica de costo-efectividad específica para cada país.

Referencias bibliográficas de estudios clave

Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2014;3(2):74-87.

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008 Mar;158(3):558-66. PubMed PMID: 18047523. Epub 2007/12/01. eng.

Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008 Mar;158(3):549-57. PubMed PMID: 18047521. Epub 2007/12/01. eng.

Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor-alpha antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013 Jan 1;6(1):83-90. PubMed PMID: 23204039. Epub 2012/12/04. eng.

El listado completo de referencias bibliográficas se encuentra disponible al final del reporte.

Declaración de conflictos de interés

Los autores del presente informe declaran bajo la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

3. Alcance

La psoriasis en placa o psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, de etiología autoinmune, que se presenta con pápulas o placas eritematosas, descamativas y persistentes en varias zonas del cuerpo, principalmente en codos, rodillas y cuero cabelludo (2).

El curso clínico de la enfermedad es impredecible y en el caso de la psoriasis en placa (que es la forma de presentación más común), se trata de una enfermedad crónica en la que puede haber una marcada variabilidad de la severidad a lo largo del tiempo (15, 16). Los pacientes con psoriasis en placa presentan crónicamente placas de distribución simétrica en el cuero cabelludo, codos, rodillas y espalda. La extensión de las lesiones puede ser limitada o puede comprometer casi la totalidad de la superficie corporal (16). Dichas placas son eritematosas, descamativas y bien definidas y cada una puede medir desde 1 hasta 10 cm de diámetro; pueden ser asintomáticas o pruriginosas, pero cuando hay compromiso palmo plantar pueden causar fisuras y llegar a ser incapacitantes (15).

La psoriasis además de tener varias formas clínicas, también tiene diferentes niveles de severidad que van desde leve y moderado hasta severo, dependiendo tanto del porcentaje de la superficie corporal comprometida como del área anatómica que esté afectada. La principal medida para determinar la gravedad de la psoriasis es el PASI, que tiene una puntuación que va desde 0 (sin enfermedad) hasta 72 (máximo nivel de severidad de la enfermedad). Esta puntuación se asigna basándose en algunas características de la zona afectada como el enrojecimiento, descamación, grosor y superficie afectada. También existe la escala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) que mide la calidad de vida de los pacientes con problemas dermatológicos por medio de 10 ítems (3).

Los niveles de severidad de la psoriasis se definen de la siguiente manera: la psoriasis leve es la afectación del área de superficie corporal (BSA) ≤ 10 , una puntuación PASI ≤ 10 y un DLQI ≤ 10 ; la psoriasis moderada a severa se define como como BSA > 10 o PASI > 10 y DLQI > 10 (17).

La psoriasis en placa tiene un impacto importante en la morbilidad de los pacientes que la padecen; determina una significativa reducción de la calidad de vida y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, laboral, social, sexual y económico de los pacientes (6).

Dentro de las formas clínicas de psoriasis, la psoriasis vulgar representa aproximadamente el 80% de los casos (3).

La prevalencia de la psoriasis en adultos puede estar entre 0.91% y 8.5%, y en niños entre 0% y 2.1%, según una revisión sistemática de estudios internacionales, basados en la población del 2013 (7). No existe información específica sobre la frecuencia de la psoriasis en placa moderada a severa en Colombia, Ecuador y México. No obstante, existen estudios institucionales de las áreas de dermatología. Uno de ellos mostró que el 3% de las consultas tenían como diagnóstico psoriasis; dos estudios registraron que la forma clínica más frecuente es la psoriasis en placa, uno de ellos muestra datos cercanos al 89% (8). La Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con psoriasis para Colombia, señala que en Sudamérica la psoriasis vulgar tiene una incidencia del 0.97% (9).

En los casos de psoriasis moderada a severa la terapia sistémica cobra importancia, bien sea con la fototerapia (UVA, UVB o terapia PUVA), metotrexate o con agentes más recientes como los llamados biológicos. Esta terapia biológica puede estar dirigida hacia el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (adalimumab, etanercept e infliximab) como también inhibiendo las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab) (3).

A nivel internacional el adalimumab se encuentra aprobado por la FDA en adultos con psoriasis en placa moderada a severa (4).

En Colombia el precio oficial de venta del adalimumab está regulado, siendo el valor máximo de cobro en punto mayorista de COP 1.062.838,47 por unidad. El precio oficial de venta en Ecuador es de USD 866,52 y en México de \$6,113.25 (con 40 mg en jeringa prellenada). En Colombia y Ecuador, el adalimumab para el tratamiento de la psoriasis en placa no está incluido en los planes de beneficios financiados con recursos públicos, en México no se cuenta con información específica sobre este aspecto.

La presente evaluación de tecnología se consideró prioritaria como un insumo para la toma de decisiones sobre cobertura de tecnologías con recursos públicos por parte de los ministerios de salud de Colombia, Ecuador y México, considerando al adalimumab como un medicamento de alto impacto financiero.

Esta evaluación tecnológica por tratarse de un informe rápido tuvo como alcance examinar la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

La orientación de todos los pasos para el desarrollo de la presente evaluación estuvo en el marco de la siguiente pregunta, que se presenta desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura "Población, Intervención, Comparación y Desenlaces (del inglés *outcomes*)" (PICO) (1):

Tabla 3. Alcance de la evaluación según la pregunta en estructura PICO.

Problema: ¿cuál es la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa?

<p>Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<p>Pacientes (hombres y mujeres, independientemente de su edad) con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones). Estos son pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento tópico previo.</p> <p>Subgrupos: ninguno de particular interés.</p>
<p>Intervención: la tecnología en salud de interés</p>	<p>Adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea.</p>
<p>Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototerapia: rayos ultravioleta A (UVA), rayos ultravioleta B (UVB) o rayos ultravioleta A más psoraleno (terapia pUVA) ▪ Metotrexate ▪ Etanercept ▪ Infliximab ▪ Ustekinumab ▪ Ciclosporina <p>Todos en monoterapia.</p>
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las</p>	<p><u>Efectividad</u></p> <p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proporción de pacientes con "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) 50, PASI 75 y PASI 90. ▪ Tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90.

tecnologías	Desenlaces secundarios: calidad de vida relacionada con la salud.
	<p><u>Seguridad</u></p> <p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad). ▪ Eventos adversos serios. <p>Desenlaces secundarios: ninguno.</p>
Tiempo	Tiempos de seguimiento sujetos a la disponibilidad de la evidencia.
Ámbito: escenario donde se emplea la tecnología	Ambulatorio

La anterior pregunta se refinó y validó mediante consulta con un dermatólogo, representante de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma).

4. Metodología

La presente evaluación tecnológica rápida sintetizó la información sobre el problema de salud, la tecnología y sus comparadores, y la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, con base en la selección y adaptación de los elementos de evaluación propuestos por EUnetHTA en el Core Model (18) para

cada uno de los cuatro dominios descritos, según consenso del equipo desarrollador de Colombia, Ecuador y México. En cada dominio, los elementos de evaluación fueron formulados como preguntas a las cuales da respuesta el informe, de acuerdo con la pertinencia y disponibilidad de la información.

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. El protocolo de la evaluación fue publicado en las páginas web de IFARMA (<http://et.omaif.org>) y del IETS (<http://www.iets.org.co>), y fue sometido para comentarios de un dermatólogo representante de AsoColDerma, funcionarios del MSPS, fabricantes de las tecnologías, miembros del equipo colaborador y la dirección técnica del proyecto. En este proceso consultivo no se identificaron problemas de fondo con la pregunta de evaluación ni con los métodos de la revisión.

El formato de este informe surgió de un consenso del grupo desarrollador de Colombia, Ecuador y México. Contiene una mezcla de elementos del Core Model de EUnetHTA, el proyecto DECIDE y algunos propuestos por el grupo desarrollador. En cada dominio de la evaluación se presenta la metodología empleada para la búsqueda de información, las fuentes consultadas junto con los respectivos hallazgos.

El resumen para el tomador de decisiones se preparó empleando la herramienta *iEtD* (*interactive Evidence to Decision frameworks*) - formato decisiones de cobertura del proyecto *DECIDE* (*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence*) (5). Esta herramienta tiene como propósito facilitar la tarea de síntesis y presentación de la evidencia y demás información necesaria para la toma de decisiones en salud por parte de los desarrolladores de guías, las agencias de evaluación de tecnologías y otros grupos encargados de soportar las políticas públicas en salud. En el formato *iEtD* se presentan los juicios sobre la evidencia con la nueva tecnología frente a los comparadores de interés, como apoyo a las decisiones relacionadas con cobertura de tecnologías en los planes de beneficios en salud.

4.1. Diferencias entre el protocolo y la evaluación

Dado que la psoriasis en placa determina una significativa reducción de la calidad de vida de los pacientes se adicionó en el dominio de efectividad el desenlace “calidad de vida relacionada con la salud” (fecha del cambio: 10/07/2015).

No se presentaron otros cambios de fondo entre el protocolo y la evaluación.

5. El problema de salud y uso actual de la tecnología

5.1. Fuentes de información utilizadas

Para la búsqueda de información acerca del dominio, se consultaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y narrativas, capítulos de libros de medicina especializada, registros de estadísticas internacionales, recursos de información clínica basada en la evidencia, la información oficial de las agencias reguladoras de medicamentos, las fuentes de datos oficiales de los países participantes del proyecto y consulta a expertos.

5.2. Procedimientos seguidos para la síntesis de la evidencia encontrada

Un revisor (AE) consolidó la información en una tarjeta individual de resultados, de conformidad con las especificaciones del “Modelo metodológico para informes de evaluaciones rápidas de tecnología” (19), que correspondió a una adaptación del documento Core Model de EUnetHTA 2013 (18).

5.3. Hallazgos

La descripción detallada de la psoriasis en placa (vulgar) y el uso actual del adalimumab se presentan a continuación:

Tabla 4. Elementos de evaluación sobre el problema de salud y uso actual de la tecnología.

¿Para qué condiciones de salud y con qué propósito se utiliza la tecnología?

Hallazgos: según la FDA, adalimumab tiene los siguientes usos (4):

- Espondilitis anquilosante.
- Enfermedad de Crohn (moderada a severa), en pacientes con inadecuada respuesta a terapia convencional.
- Artritis juvenil idiopática.
- Psoriasis en placa (moderada a severa), crónica.
- Artritis psoriásica.
- Artritis reumatoide (moderada a severa).
- Colitis ulcerativa (moderada a severa), activa, refractaria.

¿Cuál es la población objetivo para la evaluación actual de la tecnología?

Hallazgos: pacientes (hombres y mujeres, independientemente de su edad) con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones). Estos son pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento tópico previo.

¿Cuál es la enfermedad o condición de salud objetivo de esta evaluación?

Hallazgos: psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones).

Código CIE-10: L40.

¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos para la enfermedad o la condición de salud?

Hallazgos: la predisposición genética juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que hasta el 40% de los pacientes con psoriasis tienen antecedente de un familiar en primer grado con la enfermedad (20). Adicionalmente existen otros factores que incrementan el riesgo de padecer psoriasis o de presentar exacerbaciones, entre ellos están el tabaquismo (21), la obesidad (22), algunos medicamentos (como betabloqueadores y litio) (23), las infecciones (tanto bacterianas como virales), el consumo de alcohol (24) y la deficiencia de vitamina D (25).

¿Cuál es el curso natural de la enfermedad o condición de salud?

Hallazgos: la psoriasis además de tener varias formas clínicas, también tiene diferentes niveles de severidad que van desde leve y moderado hasta severo, dependiendo tanto del porcentaje de la superficie corporal comprometida como del área anatómica que esté afectada. La principal medida para determinar la gravedad de la psoriasis es el Psoriasis Area and Severity Index (PASI), que tiene una puntuación que va desde 0 (sin enfermedad) hasta 72 (máximo nivel de severidad de la enfermedad). Esta puntuación se asigna basándose en algunas características de la zona afectada como el enrojecimiento, la descamación, el grosor y la superficie afectada. También existe la escala Dermatology Life Quality Index (DLQI) que mide

la calidad de vida de los pacientes con problemas dermatológicos por medio de 10 ítems (3). El curso clínico de la enfermedad es impredecible y en el caso de la psoriasis en placa (que es la forma de presentación más común), se trata de una enfermedad crónica en la que puede haber una marcada variabilidad de la severidad a lo largo del tiempo (15, 16).

¿Cuales son los síntomas y la carga de enfermedad para el paciente en las diferentes etapas de su enfermedad?

Hallazgos: los pacientes con psoriasis en placa presentan crónicamente placas de distribución simétrica en el cuero cabelludo, codos, rodillas y espalda. La extensión de las lesiones puede ser limitada o puede comprometer casi la totalidad de la superficie corporal (16). Dichas placas son eritematosas, descamativas y bien definidas y cada una puede medir desde 1 hasta 10 cm de diámetro; pueden ser asintomáticas o pruriginosas, pero cuando hay compromiso palmo plantar pueden causar fisuras y llegar a ser incapacitantes (15).

¿Cuáles son las consecuencias de la enfermedad o la condición de salud para la sociedad? (es decir la carga de la enfermedad)

Hallazgos: la prevalencia de la psoriasis en adultos puede estar entre 0.91% y 8.5%, y en niños entre 0% y 2.1%, según una revisión sistemática de estudios internacionales, basados en la población del 2013 (7). No existe información específica sobre la frecuencia de la psoriasis en placa moderada a severa en Colombia, Ecuador y México. No obstante, existen estudios institucionales de las áreas de dermatología. Uno de ellos mostró que el 3% de las consultas tenían como diagnóstico psoriasis; dos estudios registraron que la forma clínica más frecuente es la psoriasis en placa, uno de ellos muestra datos cercanos al 89% (8). La Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con psoriasis para Colombia, señala que en Sudamérica la psoriasis vulgar tiene una incidencia del 0.97% (9).

¿Qué aspectos de las consecuencias/carga de enfermedad son el objetivo de la tecnología?

Hallazgos: adalimumab ha mostrado en estudios clínicos una efectividad en el PASI 75 entre 71% y 83%, con dosis subcutáneas de carga de 80 mg, 40 mg a la semana y luego 40 mg cada 2 semanas (26, 27). También se ha sugerido que los beneficios del tratamiento con adalimumab son mayores que sus riesgos (28).

¿Qué tanto se utiliza la tecnología actualmente y qué tanto se utilizará en el futuro?

Hallazgos: durante el año 2014 el titular del registro reportó la venta de 34.121 jeringas precargadas para todas las indicaciones.

Según Wan y cols. en un estudio que incluyó a 1000 dermatólogos norteamericanos, el adalimumab como primera línea de tratamiento de adultos con psoriasis moderada a severa es la terapia preferida para los pacientes hombres en un 12% y en el 10% para las mujeres (5).

¿Qué tipo de variaciones en el uso de la tecnología se encuentran entre países/regiones/escenarios?

Hallazgos: no se encontró ninguna relevante.

¿Cuáles son las diferencias en el manejo para las diferentes etapas de la enfermedad o condición de salud?

Hallazgos: en el caso de los pacientes con psoriasis leve, la primera línea de tratamiento es la terapia tópica, la cual provee generalmente alta eficacia y seguridad (8). La terapia tópica también se puede usar como coadyuvante de la terapia sistémica y la fototerapia, pero no como terapia única en pacientes con compromiso grave (20).

Los tratamientos sistémicos se reservan para los pacientes con mayor compromiso o gravedad de la psoriasis, ya que pueden ser extremadamente efectivos pero pueden tener efectos secundarios significativos, lo que hace la elección del tratamiento compleja. Entre los medicamentos utilizados están: metotrexate, ciclosporina, retinoides, azatioprina y micofenolato de mofetilo (20).

Actualmente, el tratamiento con agentes biológicos es también una alternativa eficaz, que puede mejorar la calidad de vida de muchos pacientes. Los agentes biológicos utilizados en Colombia pertenecen a 2 categorías: los inhibidores del factor de necrosis tumoral (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab) y los inhibidores de IL-12/IL-23 (ustekinumab) (5, 29); se recomiendan como tratamiento de primera línea para pacientes con psoriasis grave (PASI > 10 o menor o BSA ≥ 10 %, cuando el PASI no es aplicable) o con un índice de calidad de vida (DLQI) mayor de 10.

<p><i>¿Cuáles son las otras alternativas típicas o comunes de la tecnología actual?</i></p> <p>Hallazgos: fototerapia (UVA, UVB terapia PUVA), metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina.</p>
<p><i>¿Cómo se diagnostica actualmente la enfermedad o la condición de salud, acorde a las guías de recomendaciones publicadas y a la práctica?</i></p> <p>Hallazgos: a pesar de que el espectro de diagnósticos diferenciales es amplio, la psoriasis puede ser diagnosticada a través de la historia clínica y el examen físico y se debe sospechar de psoriasis en placa crónica cuando los pacientes presenten placas cutáneas bien delimitadas con signos inflamatorios y descamación (30). Ocasionalmente se requiere de una biopsia cutánea para descartar otras condiciones cuando el examen físico no es conclusivo, ya que no existen pruebas de laboratorio que permitan confirmar o descartar el diagnóstico (9).</p>
<p><i>¿Quién decide qué población es elegible para la tecnología y con qué bases?</i></p> <p>Hallazgos: el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las condiciones para las cuales adalimumab está indicado (31).</p>
<p><i>¿Cuál es la fase de desarrollo e implementación de la tecnología y su comparador?</i></p> <p>Hallazgos: adalimumab, metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina se encuentran en fase de postcomercialización.</p>
<p><i>¿Es la tecnología un nuevo modo de atención e innovación, un complemento, una modificación de un modo estándar de atención, o el reemplazo de un modo de atención ya establecido?</i></p> <p>Hallazgos: se trata de una modificación de un modo estándar de atención.</p>
<p><i>¿Cuál es el estatus de autorización de mercado de la tecnología?</i></p> <p>Hallazgos:</p> <p>De acuerdo con la información provista por la entidad regulatoria en salud de cada país, el</p>

adalimumab tiene aprobadas las siguientes indicaciones:

- Colombia: está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a 1 o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (DIMAR). Puede emplearse sólo o en combinación con metotrexate y otros agentes. También se puede utilizar en artritis temprana y artritis psoriásica para la inhibición de la progresión del daño estructural y mejoría de la función física. Igualmente está indicado en espondilitis anquilosante y en el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Se utiliza también en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab, demostrando la curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad moderada a severa ileocolica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa. Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoesteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias. En pediatría, está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. No ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de Crohn (32).
- Ecuador: artritis idiopática juvenil, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis asociada a entesitis y enfermedad de Crohn pediátrica.
- México: artritis reumatoide.

6. La tecnología y sus características

6.1. Fuentes de información utilizadas

Se consultaron los planes de beneficios en salud de Colombia, Ecuador y México, la información oficial de las agencias reguladoras de medicamentos y de los ministerios de salud de los tres países participantes, monografías de medicamentos obtenidas de agencias

reguladoras internacionales (European Medicines Agency - EMA, Food and Drug Administration - FDA y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS), la base de datos Micromedex® y consulta a expertos.

6.2. Procedimientos seguidos para la síntesis de la evidencia encontrada

Un revisor (AE) consolidó la información en una tarjeta individual de resultados, de conformidad con las especificaciones del “Modelo metodológico para informes de evaluaciones rápidas de tecnología” (19), que correspondió a una adaptación del documento Core Model de EUnetHTA 2013 (18).

6.3. Hallazgos

La descripción detallada sobre el adalimumab y sus características se presenta a continuación:

Tabla 5. Elementos de evaluación sobre la tecnología y sus características.

<p><i>¿Quién fabrica la tecnología?</i></p> <p>Hallazgos: Humira® es fabricado e importado por ABBVIE (antes Abbot) para la región de Latinoamérica.</p>
<p><i>¿Qué clase de procesos de calificación y de garantía de calidad son necesarios para el uso o mantenimiento de la tecnología?</i></p> <p>Hallazgos: desde el punto de vista de garantía de la calidad en la cadena de producción, se debe tener en cuenta que en el proceso de producción o importación, se debe mantener la certificación de calidad a través de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). En Colombia, esta actividad está en cabeza del INVIMA. Por parte del prestador de servicios de salud, se debe asegurar que la farmacia cuente con la autorización de funcionamiento por parte de la entidad territorial competente, cuando esta es extrahospitalaria. Si la farmacia es intrahospitalaria, debe contar con la habilitación respectiva.</p>
<p><i>¿Qué tipo de capacitación e información es necesaria para el personal/cuidador que utiliza la tecnología?</i></p>

Hallazgos: los profesionales de la salud/cuidadores deberán revisar y leer cuidadosamente el inserto del medicamento que incluye información sobre el tipo de medicamento, la dosificación e indicaciones del mismo y advertencias sobre comorbilidades, embarazo y lactancia y efectos secundarios, entre otros (31). La decisión de indicar tratamiento con agentes biológicos no es sencilla, requiere conocimiento, experiencia y buen juicio (8). El adalimumab solo puede ser formulado por médicos especialistas en dermatología, reumatología y gastroenterología, según la indicación.

¿Qué clase de capacitación e información debe ser proporcionada para el paciente que utiliza la tecnología, o para su familia?

Hallazgos: los pacientes deberán revisar y leer cuidadosamente el inserto del medicamento que incluye información sobre el tipo de medicamento, la dosificación e indicaciones del mismo y advertencias sobre comorbilidades, embarazo y lactancia y efectos secundarios, entre otros (31).

Los pacientes tratados con adalimumab deben recibir una tarjeta especial de alerta y después de recibir un entrenamiento en la técnica de inyección, pueden inyectarse ellos mismo si, a criterio del médico tratante esto es apropiado y si se cuenta con el seguimiento necesario (20).

¿Qué es esta tecnología y su comparador?

Hallazgos:

- Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino. Es una terapia de tipo sistémico utilizada en las formas de la enfermedad moderadas a severas. Código ATC L04AB04.
- Fototerapia (UVA, UVB terapia PUVA): diferentes tipos de radiación ultravioleta asociadas o no a un medicamento para producir cambios en la estructura de la piel.
- Metotrexate: actúa reprimiendo las respuestas inflamatorias liberando adenosina. Ésta induce la apoptosis de linfocitos T activos e inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas.
- Etanercept: es un dímero de una proteína quimérica construida genéticamente, inhibidora del FNT.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y neutraliza al FNT tipo alfa. ▪ Ustekinumab: es un anticuerpo monoclal totalmente humano IgG-1-kappa. Impide que las citoquinas IL-12 e IL-23 se unan a su receptor en los linfocitos TCD4+, y los linfocitos natural killer, inhibiendo la respuesta inmune mediada por dichas citoquinas. ▪ Ciclosporina: inhibe la actividad de la calcineurina.
<p><i>¿En qué fase de desarrollo e implementación están la tecnología y el comparador?</i></p> <p>Hallazgos: adalimumab, metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina se encuentran en fase de postcomercialización.</p>
<p><i>¿Quién utiliza o administra la tecnología y el comparador?</i></p> <p>Hallazgos: el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las condiciones para las cuales adalimumab está indicado (31).</p>
<p><i>¿En qué contexto y en qué nivel de atención son utilizados la tecnología y el comparador?</i></p> <p>Hallazgos: nivel de atención terciario y de manera ambulatoria (31).</p>
<p><i>¿Qué inversiones materiales son necesarias para usar la tecnología?</i></p> <p>Hallazgos: cuando se indica el tratamiento con adalimumab a un paciente así como durante el seguimiento del mismo, se requiere realizar pruebas diagnósticas que incluyen imágenes radiológicas y pruebas de laboratorio.</p>
<p><i>¿Qué equipos y suministros se necesitan para usar la tecnología y el comparador?</i></p> <p>Hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab: kit de administración, prueba de tuberculina, rayos X de tórax, prueba analítica de sangre con hemograma, bioquímica general, anticuerpos antinucleares y serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, prueba

analítica de orina y prueba de embarazo para mujeres en edad fértil.

- Fototerapia: lámparas de fototerapia con longitudes de onda de luz UVA o UVB y según indicación: vaselina, ácido salicílico, fármacos derivados de la vitamina D, retinoides tópicos, psoralenos o breas tópicas. Se requiere medición de transaminasas antes del tratamiento, ya que los psoralenos pueden llegar a ser hepatotóxicos.
- Metotrexate: hemograma, transaminasas, PCR, VSG, creatinina plasmática, serología para hepatitis B y C, albúmina plasmática, radiografía simple de manos, pies y tórax. También se requiere prueba de PPD para descartar una tuberculosis latente.
- Infliximab: kit de administración, prueba de tuberculina, rayos X de tórax, prueba analítica de sangre con hemograma, bioquímica general, anticuerpos antinucleares y serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, prueba analítica de orina y prueba de embarazo para mujeres en edad fértil.
- Ustekinumab: kit de administración, prueba de tuberculina, rayos X de tórax, prueba analítica de sangre con hemograma, bioquímica general, anticuerpos antinucleares y serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, prueba analítica de orina y prueba de embarazo para mujeres en edad fértil.
- Ciclosporina: pruebas de función renal y concentración sérica de ciclosporina. También se requiere prueba de PPD y radiografía de tórax para descartar una tuberculosis latente.

7. Efectividad comparativa del uso del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

7.1. Clasificación de los desenlaces

De acuerdo con la revisión preliminar de literatura (guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas) y con base en la discusión sostenida con expertos temáticos, se consideró relevante que esta evaluación tecnológica examinara la efectividad comparativa del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, en términos de proporción de pacientes con PASI 50, PASI 75 y PASI 90, y tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90. La importancia relativa de estos desenlaces se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la metodología propuesta por el GRADE Working Group (33). Los resultados de este proceso se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de la importancia de los desenlaces de efectividad.

Puntuación media del grupo desarrollador								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se consideró para el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se consideró para el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se consideró para el perfil de evidencia GRADE).		
Ninguno.			Ninguno.			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proporción de pacientes con PASI 50, PASI 75 y PASI 90 ▪ Tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90 		

7.2. Fuentes de información utilizadas

Para identificar estudios relevantes sobre la efectividad comparativa del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (34). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE (plataforma Ovid).

- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave "psoriasis" y "adalimumab", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Elsevier Life Science Thesaurus (Emtree)) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (35). Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

A partir de las revisiones sistemáticas identificadas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones), se realizó una búsqueda de ensayos clínicos con comparaciones directas ("cabeza a cabeza") entre las tecnologías de interés, en las siguientes fuentes:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

Las búsquedas se realizaron entre enero y febrero del año 2015, sin restricción de idioma (Anexos 1-3).

Métodos de búsqueda complementarios

Mediante la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de publicaciones relacionadas empleando la herramienta "*Related citations in PubMed*".

Gestión documental

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) (36).

7.3. Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y AE) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad que se presentan en la Tabla 7 (predefinidos en el protocolo de la evaluación).

Tabla 7. Criterios de elegibilidad de la evidencia sobre la efectividad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población: pacientes (hombres y mujeres, independientemente de su edad) con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones). Estos son pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento tópico previo. ▪ Subgrupos: ninguno de particular interés. ▪ Intervención: adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea. ▪ Comparadores: fototerapia (UVA, UVB o terapia pUVA), metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina. Todos en monoterapia. ▪ Desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes con PASI 50, PASI 75 y PASI 90 - Tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90 - Calidad de vida relacionada con la salud ▪ Tipo de estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, incluyendo revisiones con evidencia directa (con o sin meta-análisis), evidencia indirecta o evidencia mixta (meta-análisis en red). Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (34).
------------------------	--

	<p>Cuando no se identificó evidencia en las revisiones se acudió a ensayos clínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (37). - Estudios que reportaran estimaciones del efecto individuales (por estudio) o combinadas (metaanálisis), que fuesen atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación.
Criterios de exclusión	Ninguno.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AE) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (36).

Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (MD) empleando la herramienta "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" AMSTAR (38). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (39).

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas. En caso de no disponer de esta información, un revisor (MD) aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (34). El riesgo de sesgo global de cada ensayo se determinó de la siguiente forma: bajo riesgo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo), riesgo poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo) y alto riesgo (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo) (34).

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de lo reportado en las revisiones sistemáticas con fecha de publicación más reciente y de mejor calidad con AMSTAR. Para esto se construyeron perfiles de evidencia empleando el programa GRADE pro (19), incluyendo: diseño y número de estudios, frecuencia de eventos, tamaños de muestra, estimadores puntuales del efecto (individuales, combinados o en rangos), sus respectivas medidas de incertidumbre/variabilidad e inconsistencia y valores de probabilidad (significancia estadística). Cuando las estimaciones del efecto provinieron de meta-análisis de comparaciones indirectas, se aplicó la metodología GRADE de acuerdo con lo propuesto por Puhan y cols. (40).

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (MD) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad de la evidencia para cada desenlace bajo una comparación determinada fue valorada por un revisor (MD) aplicando los criterios propuestos por el GRADE Working Group (33):

- Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos: limitaciones en el diseño o en la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.
- Aspectos que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales: magnitud del efecto, ajuste de posibles factores de confusión que podrían haber reducido el efecto observado y gradiente dosis-respuesta.

La calidad global (del cuerpo de la evidencia) para cada comparación correspondió a la más baja valoración de calidad considerando todos los desenlaces críticos.

7.4. Hallazgos

Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se identificaron un total de 87 referencias (Anexo 4). Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

Se tamizaron 84 referencias, de las cuales se evaluaron 24 en texto completo, para la selección final de cuatro revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (10, 11, 25, 41). Los resultados de esta etapa de la evaluación se resumen en el Anexo 4.

La búsqueda sistemática en CENTRAL y en el portal WHO ICTRP, permitió verificar que a la fecha, no existen ensayos clínicos entre adalimumab y los comparadores de interés para esta evaluación, adicionales a los estudios de Bissonnette y cols. (12) y Saurat y cols. (13). Los detalles sobre estas búsquedas se presentan en los Anexos 2-3. Los diagramas PRISMA correspondientes se presentan en los Anexos 5-6.

El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 7 y 8, respectivamente.

Calidad de los estudios

Los resultados de efectividad están basados en las revisiones sistemáticas de Peruzzi y cols. (10) y Schmitt y cols. (11), que correspondieron a los estudios de más alta calidad metodológica y de más reciente fecha de publicación entre los cuatro estudios seleccionados para la presente evaluación. La revisión de Peruzzi y cols. (10) tuvo una calidad media (cumple 4/11 criterios con AMSTAR), al igual que la revisión de Schmitt y cols. (11) (cumple 6/11 criterios con AMSTAR). Los detalles sobre la calidad de estas revisiones se presentan en el Anexo 9.

Características de los estudios

El estudio de Peruzzi y cols. (10) publicado en el año 2014 tuvo por objetivo desarrollar una revisión sistemática exhaustiva y actualizada sobre ensayos clínicos de terapias biológicas en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica, empleando técnicas de meta-análisis directo y meta-análisis en red. Esta revisión incluyó dos ensayos clínicos de interés para la presente evaluación de tecnologías: Bissonnette y cols. (12), que comparó adalimumab *versus* fototerapia y Saurat y cols. (13), que comparó adalimumab *versus* metotrexate, ambos estudios en adultos. Por su parte, la revisión sistemática de Schmitt y cols. (11) publicada en el año 2014 tuvo como propósito actualizar y ampliar una revisión previa sobre la eficacia comparativa y tolerabilidad de los tratamientos sistémicos convencionales y biológicos para la psoriasis en placa moderada a severa, por medio de meta-análisis directos e indirectos. Esta revisión presentó las siguientes comparaciones indirectas de interés para la presente evaluación de tecnologías: adalimumab *versus* etanercept (dosis de 1 x 50 mg, 2 x 25 mg y 2 x 50 mg), infliximab (dosis de 5 mg), ustekinumab (dosis de 45 y 90 mg) y ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg), todas basadas en ensayos clínicos con población adulta. La revisión de Schmitt y cols. (11) no incluyó ensayos clínicos cabeza a cabeza adicionales a los identificados por la revisión de Peruzzi y cols. (10).

Los detalles sobre las características de las revisiones de Peruzzi y cols. (10) y Schmitt y cols. (11), se presentan en el Anexo 10.

Síntesis de la evidencia

Los siguientes perfiles de evidencia GRADE presentan las estimaciones sobre la efectividad comparativa del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, junto con los juicios sobre la calidad de la evidencia para cada comparación y desenlace, y la calidad global de la evidencia para cada comparación (a través de todos los desenlaces importantes y críticos). Estas tablas incluyen la información sobre los elementos de evaluación considerados para el dominio de efectividad.

Tabla 8. Perfiles de evidencia GRADE sobre la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con fototerapia (UVA, UVB o terapia pUVA) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. International Journal of Statistics in Medical Research. 2014;3(2):74-87.

Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor-alpha antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. Circulation Cardiovascular imaging. 2013 Jan 1;6(1):83-90. PubMed PMID: 23204039. Epub 2012/12/04. eng.

Número de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: 16 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹													
30 (1 estudio)	Ensayo clínico	Muy serio ²	No es seria ³	Seria ⁴	Muy seria ⁵	No detectado ⁶	14/20 (70.0%)	2/10 (20.0%)	RR 3.50 (0.98 a 12.49)	Riesgo con fototerapia: 200 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 500 más por 1000 (4 menos a 2298 más) ⁷	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Nº de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
Eventos adversos - no se informa													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: 16 semanas) ¹													
30 (1 estudio)	Ensayo clínico	Muy serio ²	No es seria ³	Seria ⁴	Muy seria ⁸	No detectado ⁶	2/20 (10.0%)	0/10 (0.0%)	RR 2.62 (0.14 a 49.91)	Riesgo con fototerapia: 0 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 0 menos por 1000 (0 menos a 0 menos) ⁷	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

- Datos tomados de la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (calidad media, cumple 4/11 criterios con AMSTAR), un estudio que fue financiado por Novartis. La información suministrada por la revisión de Peruzzi y cols. fue complementada con la revisión del artículo original del ensayo clínico de Bissonnette y cols.
- La revisión sistemática de Peruzzi y cols. no reportó la calidad/riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores de la presente evaluación aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Bissonnette y cols. tiene un riesgo global de sesgos alto (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo): bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos; riesgo de sesgo poco claro para el dominio de ocultamiento de la asignación y alto riesgo de sesgo para los dominios de enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados.
- No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio.
- La población correspondió a pacientes con psoriasis moderada a severa y con una historia o múltiples factores de riesgo para aterosclerosis coronaria. El grupo control no fue específicamente fototerapia, los pacientes podían recibir fototerapia (UVB), terapia tópica o no tratamiento.
- El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 30) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 1082). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 1.25 (incremento relativo del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 20%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 16) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto y un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).
- A partir de la evaluación del sesgo de publicación en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. no se puede concluir sobre la posible ausencia de ensayos clínicos relevantes. En esta revisión se identificó un único ensayo clínico para la comparación adalimumab versus fototerapia, mediante una búsqueda considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE, CENTRAL y Scopus, hasta septiembre del año 2013, sin restricciones de lenguaje). Los autores de la presente evaluación verificaron que no existen ensayos clínicos adicionales mediante una búsqueda que cubrió los últimos 5 años en CENTRAL y el registro de ensayos clínicos de la OMS.
- El alcance de la presente evaluación no fue generar recomendaciones clínicas para el uso del adalimumab considerando diferentes niveles de riesgo en la población con psoriasis en placa. Por esta razón, para efectos de informar la decisión sobre la cobertura de este medicamento en planes de beneficio, se presenta un único efecto absoluto anticipado asumiendo un riesgo de base promedio (el riesgo en el grupo control) y un efecto relativo consistente en la población de interés.
- No se calculó el tamaño óptimo de la información - OIS por no contar con una cifra aproximada del riesgo en el grupo control, a pesar de esto se puede concluir que el tamaño de muestra fue pequeño (n = 30). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 2) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto, un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) y un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con metotrexate en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2014;3(2):74-87.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). The British journal of dermatology. 2008 Mar;158(3):558-66. PubMed PMID: 18047523. Epub 2007/12/01. eng.

No de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Evaluación de la calidad				Resumen de los resultados					Calidad de la evidencia	Importancia	
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados				
Proporción de pacientes con PASI 50 (seguimiento: 16 semanas) ¹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ⁵	No detectado ⁶	NR/108 (88%)	NR/110 (61.8%)	88% vs. 61.8% (p < 0.001) ⁷	No estimable ⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: 16 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ⁹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	Seria ¹⁰	No detectado ⁶	86/108 (79.6%)	39/110 (35.5%)	RR 2.25 (1.72 a 2.94)	Riesgo con metotrexate: 355 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 443 más por 1000 (255 más a 688 más) ¹¹	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 90 (seguimiento: 16 semanas) ¹														
218 (1 estudio)	Ensayo clínico	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ¹²	No detectado ⁶	NR/108 (51.3%)	NR/110 (13.6%)	51.3% vs. 13.6% (p < 0.001) ⁷	No estimable ⁸	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO		
Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) (seguimiento: 16 semanas) ⁹														
217 (1 estudio)	Ensayos clínicos	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	No es seria ¹³	No detectado ⁶	79/107 (73.8%)	89/110 (80.9%)	RR 0.91 (0.79 a 1.05)	Riesgo con metotrexate: 809 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 73 menos por 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO		

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Número de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad						Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
											(170 menos a 40 más) ¹¹		
Eventos adversos serios (seguimiento: 16 semanas) ⁹													
217 (1 estudio)	Ensayos clínicos	No es serio ²	No es seria ³	No es seria ⁴	Muy seria ¹⁴	No detectado ⁶	2/107 (1.9%)	1/110 (0.9%)	RR 2.06 (0.19 a 22.34)	Riesgo con metotrexate: 9 por 1000 La diferencia de riesgo con adalimumab: 10 más por 1000 (7 menos a 194 más) ¹¹	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la publicación del ensayo clínico realizado por Saurat y cols.
2. La revisión sistemática de Peruzzi y cols. no reportó la calidad/riesgo de sesgo para los ensayos incluidos. Los autores de la presente evaluación aplicando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, concluyeron que el estudio de Saurat y cols. tiene un riesgo global de sesgos bajo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo): bajo riesgo de sesgo para los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes, personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados y otros sesgos.
3. No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio.
4. Un 20% de la población incluida en el ensayo clínico de Saurat y cols. tenía como comorbilidad artritis psoriásica, cifra que se encuentra dentro de lo esperado. Según la literatura el 10 al 30% de las personas con psoriasis desarrollan artritis psoriásica. De acuerdo con esto no se cuestiona la aplicabilidad directa de la evidencia presentada.
5. El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 218) supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 90). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: proporción 1 del 88%, proporción 2 del 61.8%, potencia del 80% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1).
6. A partir de la evaluación del sesgo de publicación en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. no se puede concluir sobre la posible ausencia de ensayos clínicos relevantes. En esta revisión se identificó un único ensayo clínico para la comparación adalimumab versus metotrexate, mediante una búsqueda considerada exhaustiva (se consultó MEDLINE, CENTRAL y Scopus, hasta septiembre del año 2013, sin restricciones de lenguaje). Los autores de la presente evaluación verificaron que no existen ensayos clínicos adicionales mediante una búsqueda que cubrió los últimos 5 años en CENTRAL y el registro de ensayos clínicos de la OMS.
7. A partir de los datos presentados en el ensayo clínico de Saurat y cols. no fue posible reconstruir con exactitud la tabla 2x2 para el cálculo del riesgo relativo.
8. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).
9. Datos tomados de la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (calidad media, cumple 4/11 criterios con AMSTAR), un estudio que fue financiado por Novartis. La información suministrada por la revisión de Peruzzi y cols. fue complementada con la revisión del artículo original del ensayo clínico de Saurat y cols.
10. El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 218) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 474). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 1.25 (incremento relativo del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 35.5%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 125) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).
11. El alcance de la presente evaluación no fue generar recomendaciones clínicas para el uso del adalimumab considerando diferentes niveles de riesgo en la población con psoriasis en placa. Por esta razón, para efectos de informar la decisión sobre la cobertura de este medicamento en planes de beneficio, se presenta un único efecto absoluto anticipado asumiendo un riesgo de base promedio (el riesgo en el grupo control) y un efecto relativo consistente en la población de interés.
12. El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 218) supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 52). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: proporción 1 del 51.3%, proporción 2 del 13.6%, potencia del 80% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1).

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

13. El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 217) supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 138). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 0.75 (reducción relativa del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 80.9%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 168) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) o un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).
14. El tamaño de muestra del ensayo clínico (n = 217) no supera el tamaño óptimo de la información - OIS (n = 39696). El OIS fue estimado con los siguientes parámetros: riesgo relativo esperado de 0.75 (reducción relativa del riesgo del 25%), riesgo en no expuestos del 0.9%, razón entre no expuestos/expuestos de 1, precisión relativa del 20% y nivel de confianza del 95% (Epidat 3.1). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 3) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto se considera poco preciso (amplio) e incluye simultáneamente la ausencia del efecto, un beneficio apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%) y un daño apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Evaluación de la calidad	Resumen de los resultados Frecuencia de eventos (%)	Calidad de la	Importancia
--------------------------	--	---------------	-------------

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Adalimumab vs. placebo	Etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) vs. placebo	Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-60 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1521 (8 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	715/1010 (70.8%)	175/511 (34.2%)	DR 0.302 (0.230 a 0.374) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab *versus* placebo y etanercept *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con etanercept (dosis de 2 x 50 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
							Adalimumab vs. placebo	Etanercept (dosis de 2 x 50 mg) vs. placebo				

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

№ de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados					Calidad de la evidencia	Importancia	
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados				
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa													-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 12-96 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹														
2021 (10 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	715/1010 (70.8%)	496/1011 (49.1%)	DR 0.17 (0.10 a 0.24) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa													-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa													-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa													-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab versus placebo y etanercept versus placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con infliximab (dosis de 5 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

No de participantes (estudios)	Diseño	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-70 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1865 (10 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	673/855 (78.7%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.145 (0.076 a 0.213) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre infliximab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de infliximab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ustekinumab (dosis de 45 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Evaluación de la calidad

Resumen de los resultados
Frecuencia de eventos (%)

Calidad
de la
evidencia
Importancia

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-76 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 75\%$ en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1799 (8 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	523/789 (66.3%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.020 (-0.048 a 0.089) ²	No estimable ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre ustekinumab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de ustekinumab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ustekinumab (dosis de 90 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Evaluación de la calidad

Resumen de los resultados
Frecuencia de eventos (%)

Calidad
de la
evidencia
Importancia

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Nº de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. placebo	Adalimumab vs. placebo	Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-76 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1739 (7 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	523/729 (71.7%)	715/1010 (70.8%)	DR 0.065 (-0.038 a 0.168) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos aquí presentada corresponde a la comparación entre ustekinumab y adalimumab como se reporta en la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de ustekinumab *versus* placebo y adalimumab *versus* placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios). La interpretación de los resultados debe considerar que el adalimumab (en este caso evaluado como un comparador) es la intervención de interés para la presente evaluación.
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: adalimumab comparado con ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

No de participantes (estudios)	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados					Calidad de la evidencia	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados			
							Adalimumab vs. placebo	Ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) vs. placebo					

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

No de participantes (estudios)	Diseño	Riesgo de sesgo	Evaluación de la calidad				Resumen de los resultados				Calidad de la evidencia	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Frecuencia de eventos (%)		Efecto relativo indirecto (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados		
Proporción de pacientes con PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 75 (seguimiento: rango 16-60 semanas; evaluado con: proporción de pacientes que lograron una reducción ≥75% en el "Psoriasis Area and Severity Index" - PASI 75) ¹												
1054 (5 estudios)	Ensayos clínicos	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	Ver Tabla 9	715/1010 (70.8%)	13/44 (29.5%)	DR 0.364 (0.204 a 0.524) ²	No estimable ³	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 50 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 75 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Tiempo con mantenimiento de PASI 90 - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos - no se informa												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Calidad global de la evidencia: MUY BAJA.

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

1. Datos tomados de la revisión sistemática de Schmitt y cols. (calidad media, cumple 6/11 criterios con AMSTAR).
2. La diferencia de riesgos que aquí se reporta proviene de la revisión sistemática de Schmitt y cols. Esta medida y su intervalo de confianza se calcularon con base en los efectos combinados de adalimumab versus placebo y ciclosporina versus placebo, a través de un meta-análisis de comparaciones indirectas (modelo de efectos aleatorios).
3. No se reportan los efectos absolutos anticipados en razón a que el sistema GRADE solo contempla su cálculo cuando los efectos son expresados como estimadores de asociación (RR, OR o HR).

Tabla 9. Perfil de evidencia GRADE sobre la efectividad del adalimumab en términos del PASI 75 para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, a partir de comparaciones indirectas.

Autor: Díaz MH.

Fecha: 13/05/2015

Pregunta: efectividad comparativa del adalimumab sobre el desenlace *Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75* en adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa.

Bibliografía:

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. The British journal of dermatology. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. Epub 2013/10/18. eng.

Comparación indirecta	Comparación directa (evidencia base para el análisis indirecto)	Nº de estudios (EC)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad comparación directa	Calidad comparación indirecta
Adalimumab vs. etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ²⁰	No es seria ²¹	Seria ²²	No es seria ²³	No detectado ²⁴	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ²⁵
	Etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) vs. PLA	4	Serio ²⁶	No es seria ²⁷	Seria ³	Seria ²⁸	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	
Adalimumab vs. etanercept (dosis de 2 x 50 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕⊕○ BAJA
	Etanercept (dosis de 2 x 50 mg) vs. PLA	6	Serio ¹	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ²⁹	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Infliximab (dosis de 5 mg) vs. adalimumab	Infliximab (dosis de 5 mg) vs. PLA	6	Serio ¹	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ³⁰	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕⊕○ BAJA
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. adalimumab	Ustekinumab (dosis de 45 mg) vs. PLA	4	No es serio ³¹	No es seria ⁸	Seria ³	No es seria ³²	No detectado ⁵	Y⊕⊕⊕ MODERADA	Y⊕⊕○ BAJA ⁶
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. adalimumab	Ustekinumab (dosis de 90 mg) vs. PLA	3	No es serio ¹²	Muy seria ³³	Seria ^{3,34}	No es seria ³⁵	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ⁶
	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	
Adalimumab vs. ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg)	Adalimumab vs. PLA	4	Serio ¹	No es seria ²	Seria ³	No es seria ⁴	No detectado ⁵	Y⊕⊕○ BAJA	Y⊕○○ MUY BAJA ⁶
	Ciclosporina A (baja dosis: 2.5-3 mg) vs. PLA	1	Muy serio ³⁶	No es seria ³⁷	Seria ³	Seria ³⁸	No detectado ⁵	Y⊕○○ MUY BAJA	

PLA: placebo; EC: ensayo clínico.

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 16 de seguimiento, la mejoría en la puntuación total con el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) fue significativamente mayor para el grupo de adalimumab (media: -9.1, IC 95%: -10.4, -7.8) contra metotrexate (media: -5.7, IC 95%: -6.8, -4.5) (p < 0.001). La

diferencia de 3.4 en los promedios de los puntajes totales con el DLQI entre adalimumab y metotrexate a la semana 16, fue considerada clínicamente significativa, basada en una diferencia mínima preestablecida de 2.3-5.0.

La diferencia en los promedios con el EQ-5D VAS sobre la semana 16 fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). El tratamiento con adalimumab resultó en un aumento promedio de 21.4 (IC 95%: 16.6, 26.3) *versus* un aumento promedio de 11.5 (IC 95%: 6.5, 16.5) con metotrexate. La medición a la semana 16 con el EQ-5D *index score* no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.09$) entre adalimumab (media: 0.2, IC 95%: 0.2, 0.3) y metotrexate (media: 0.1, IC 95%: 0.1, 0.2).

Los anteriores datos provienen del ensayo clínico de Revicki y cols. (14), que incluyó 211 pacientes (excluyendo el grupo con placebo).

No se identificaron datos sobre calidad de vida relacionada con la salud entre adalimumab y otros comparadores de interés.

7.5. Discusión

La presente evaluación tecnológica rápida sintetizó de forma sistemática la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la efectividad comparativa del adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea en pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, como apoyo para la toma de decisiones sobre cobertura de tecnologías con recursos públicos, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

La evidencia identificada básicamente da cuenta de los efectos del adalimumab sobre el PASI 75 frente a fototerapia, metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina en adultos con psoriasis en placa moderada a severa; en población pediátrica no se identificaron estudios. Son vacíos del conocimiento la efectividad relativa del adalimumab sobre el PASI 50 y PASI 90 frente a otros comparadores de interés diferentes al metotrexate; respecto al tiempo de mantenimiento de los diferentes niveles del PASI no se conocen estimaciones directas ni indirectas del adalimumab contra otras alternativas de tratamiento de interés para esta evaluación y solo se cuenta con datos de calidad de vida entre adalimumab y metotrexate.

Esta evaluación tecnológica se ha restringido a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que cuentan con una amplia aceptación, ya que brindan la evidencia más confiable acerca de los efectos de las intervenciones para la atención en salud, su enfoque sistemático y explícito reduce el riesgo de sesgos y los errores que ocurren por el azar (42). Sin embargo, el rigor con el que se llevan a cabo las revisiones sistemáticas es variable. La calidad de las revisiones sistemáticas de Peruzzi y cols. (10) y Schmitt y cols. (11), que soportan los resultados de efectividad, fue media, lo que representa una menor confianza en cuanto a los resultados aquí presentados. Por otra

parte, la calidad global de la evidencia con GRADE estuvo en un rango de MUY BAJA-BAJA, esto significa que los efectos relativos aquí presentados con el uso del adalimumab podrían ser significativamente diferentes de los efectos verdaderos.

Para esta evaluación de tecnología se contó con una búsqueda de literatura altamente sensible, minimizando la probabilidad de que existan estudios relevantes, diferentes a los incluidos en este reporte. El acuerdo entre los revisores en la tamización de referencias y selección de estudios fue alto, esto junto con un control de calidad en la extracción de datos y en la elaboración de los juicios sobre la calidad de la evidencia, son elementos que proveen confianza sobre el manejo de potenciales sesgos durante el desarrollo de la evaluación.

Una limitación importante de esta evaluación fue la escasa evidencia directa identificada para las comparaciones de interés. A la fecha, solo existen dos ensayos clínicos, uno de ellos comparó adalimumab contra fototerapia (12) y el otro ensayo evaluó adalimumab *versus* metotrexate (13). Por esta razón se consideró la inclusión de revisiones sistemáticas con meta-análisis de comparaciones indirectas. Este tipo de estudios son especialmente útiles para evaluar la efectividad y seguridad de las tecnologías en situaciones en las cuales ellas se han comparado frente a una intervención en común (por ejemplo, placebo), proporcionando estimaciones sobre el efecto de cada tecnología en relación con las demás. De la misma manera como sucede con los meta-análisis convencionales, la validez de los resultados de los meta-análisis indirectos depende del riesgo de sesgo de los estudios individuales y de la heterogeneidad entre los estudios. Respecto a la revisión de Schmitt y cols. (11), los ensayos clínicos de interés tuvieron en general un riesgo de sesgos global poco claro y en la mayoría de los análisis presentó baja heterogeneidad estadística. Este estudio no contó con evidencia directa (cabeza a cabeza) que permitiera contrastar su coherencia frente a la evidencia indirecta y tuvo problemas de transitividad para la comparación ustekinumab (90 mg) contra adalimumab.

Dada la escasa evidencia directa identificada sobre la efectividad comparativa de las terapias sistémicas para la psoriasis en placa moderada a severa, se señala la necesidad de ensayos clínicos adicionales en esta área, considerando además, la aparición de nuevas alternativas como secukinumab que ha demostrado ser efectivo en psoriasis y recientemente fue aprobado por la FDA para esta indicación (43).

8. Seguridad comparativa del uso del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

8.1. Clasificación de los desenlaces

De acuerdo con la revisión preliminar de literatura (guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas) y con base en la discusión sostenida con expertos temáticos, se consideró relevante que esta evaluación tecnológica examinara la seguridad comparativa del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, en términos de eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) y eventos adversos serios. La importancia relativa de estos desenlaces se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la metodología propuesta por el GRADE Working Group (33). Los resultados de este proceso se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Clasificación de la importancia de los desenlaces de seguridad.

Puntuación media del grupo desarrollador								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se consideró para el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se consideró para el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se consideró para el perfil de evidencia GRADE).		
Ninguno.			Ninguno.			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) ▪ Eventos adversos serios 		

8.2. Fuentes de información utilizadas

Para identificar estudios relevantes sobre la seguridad comparativa del adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (34). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE (plataforma Ovid).
- EMBASE (Elsevier).
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave "psoriasis" y "adalimumab", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Elsevier Life Science Thesaurus (Emtree)) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (35). Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

A partir de las revisiones sistemáticas identificadas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones), se realizó una búsqueda de ensayos clínicos con comparaciones directas ("cabeza a cabeza") entre las tecnologías de interés, en las siguientes fuentes:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley).
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

Las búsquedas se realizaron entre enero y febrero del año 2015, sin restricción de idioma (Anexos 1-3).

Métodos de búsqueda complementarios

Mediante la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de publicaciones relacionadas empleando la herramienta "*Related citations in PubMed*".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia postcomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia
- European Medicines Agency (EMA)
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido

Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico. El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (36).

8.3. Procedimientos seguidos para la selección, evaluación y síntesis de la evidencia encontrada

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y AE) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad que se presentan en la Tabla 11 (predefinidos en el protocolo de la evaluación).

Tabla 11. Criterios de elegibilidad de la evidencia sobre la seguridad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población: pacientes (hombres y mujeres, independientemente de su edad) con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa (incluyendo psoriasis en diferentes localizaciones). Estos son pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamiento tópico previo. ▪ Subgrupos: ninguno de particular interés. ▪ Intervención: adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea. ▪ Comparadores: fototerapia (UVA, UVB o terapia pUVA), metotrexate, etanercept, infliximab, ustekinumab y ciclosporina. Todos en monoterapia. ▪ Desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos (de cualquier tipo y severidad) - Eventos adversos serios ▪ Tipo de estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, incluyendo revisiones con evidencia directa (con o sin meta-análisis), evidencia indirecta o evidencia mixta (meta-análisis en red). Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (34). Cuando no se identificó evidencia en las revisiones se acudió a ensayos clínicos.
------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrelvida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (37). - Estudios que reportaran estimaciones del efecto individuales (por estudio) o combinadas (metaanálisis), que fuesen atribuibles específicamente a la tecnología de interés (no a un grupo terapéutico), para al menos una comparación y desenlace objeto de la evaluación.
Criterios de exclusión	Ninguno.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (AE) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (36).

Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue valorada por un revisor (MD) empleando la herramienta "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" AMSTAR (38). Para determinar la calidad global de las revisiones se emplearon tres categorías: baja (cumple entre 0-3 criterios), media (cumple entre 4-7 criterios) y alta (cumple entre 8-11 criterios), de acuerdo con lo propuesto por Flodgren y cols. (39).

Para los ensayos clínicos se utilizó la evaluación de calidad/riesgo de sesgo reportada en las revisiones sistemáticas. En caso de no disponer de esta información, un revisor (MD) aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (34). El riesgo de sesgo global de cada ensayo se determinó de la siguiente forma: bajo riesgo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo), riesgo poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo) y alto riesgo (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo) (34).

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de lo reportado en las revisiones sistemáticas con fecha de publicación más reciente y de mejor calidad con AMSTAR. Para esto se construyeron perfiles de evidencia empleando el programa GRADE pro (19), incluyendo: diseño y número de estudios, frecuencia de eventos, tamaños de muestra, estimadores puntuales del efecto (individuales, combinados o en rangos), sus respectivas medidas de incertidumbre/variabilidad e inconsistencia y valores de probabilidad (significancia estadística). Cuando las estimaciones del efecto provinieron de meta-análisis de comparaciones indirectas, se aplicó la metodología GRADE de acuerdo con lo propuesto por Puhan y cols. (40).

Un revisor externo realizó un control de calidad, confrontando el 100% de los datos incluidos en las tablas resumen de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales.

Las características clave de las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia fueron descritas por un revisor (MD) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Word® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente.

Evaluación de la calidad del cuerpo de la evidencia

La calidad de la evidencia para cada desenlace bajo una comparación determinada fue valorada por un revisor (MD) aplicando los criterios propuestos por el GRADE Working Group (33):

- Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos: limitaciones en el diseño o en la ejecución (riesgo de sesgo), inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.
- Aspectos que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales: magnitud del efecto, ajuste de posibles factores de confusión que podrían haber reducido el efecto observado y gradiente dosis-respuesta.

La calidad global (del cuerpo de la evidencia) para cada comparación correspondió a la más baja valoración de calidad considerando todos los desenlaces críticos.

8.4. Hallazgos

Búsqueda, tamización y selección de evidencia

En la búsqueda de revisiones sistemáticas, se identificaron un total de 87 referencias (Anexo 4). Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 1.

Se tamizaron 84 referencias, de las cuales se evaluaron 24 en texto completo, para la selección final de cuatro revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (10, 11, 25, 41). Los resultados de esta etapa de la evaluación se resumen en el Anexo 4.

La búsqueda sistemática en CENTRAL y en el portal WHO ICTRP, permitió verificar que a la fecha, no existen ensayos clínicos entre adalimumab y los comparadores de interés para esta evaluación, adicionales a los estudios de Bissonnette y cols. (12) y Saurat y cols. (13). Los detalles sobre estas búsquedas se presentan en los Anexos 2-3. Los diagramas PRISMA correspondientes se presentan en los Anexos 5-6.

El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) se muestra en los Anexos 7 y 8, respectivamente.

Calidad de los estudios

Los resultados de seguridad están basados en la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (10), que correspondió al único estudio que incluyó datos sobre la seguridad comparativa del adalimumab entre los cuatro estudios seleccionados para la presente evaluación. La

revisión de Peruzzi y cols. (10) tuvo una calidad media (cumple 4/11 criterios con AMSTAR). Los detalles sobre la calidad de esta revisión se presentan en el Anexo 9.

Características de los estudios

El estudio de Peruzzi y cols. (10) publicado en el año 2014 tuvo por objetivo desarrollar una revisión sistemática exhaustiva y actualizada sobre ensayos clínicos de terapias biológicas en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica, empleando técnicas de meta-análisis directo y meta-análisis en red. Esta revisión incluyó dos ensayos clínicos de interés para la presente evaluación de tecnologías: Bissonnette y cols. (12), que comparó adalimumab *versus* fototerapia y Saurat y cols. (13), que comparó adalimumab *versus* metotrexate, ambos estudios en adultos.

Los detalles sobre las características de la revisión de Peruzzi y cols. (10) se presentan en el Anexo 10.

Síntesis de la evidencia

Los perfiles de evidencia GRADE de la Tabla 8 presentan las estimaciones sobre la seguridad comparativa del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, junto con los juicios sobre la calidad de la evidencia para cada comparación y desenlace, y la calidad global de la evidencia para cada comparación (a través de todos los desenlaces importantes y críticos).

A continuación se presenta información de diferentes agencias sanitarias sobre la vigilancia postcomercialización del adalimumab (44-46) y los elementos de evaluación correspondientes al dominio de seguridad.

Tabla 12. Reportes de la vigilancia postcomercialización para adalimumab.

Agencia sanitaria	Fecha	Observación
-------------------	-------	-------------

FDA	Mayo de 2014	Dentro de la experiencia de la vigilancia poscomercialización se adiciona la reacción adversa hepatitis en desórdenes hepato biliares.
	Mayo de 2013	En la sección de advertencias y contraindicaciones se adicionaron los siguientes contenidos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecciones serias: casos de reactivación de tuberculosis. ▪ Debe considerarse el riesgo potencial de desarrollo de tumores malignos por el uso de azatioprina o 6 – mercaptopurina. ▪ En los casos de artritis idiopática juvenil de ser posible debe garantizarse el esquema completo de vacunación. ▪ El uso concomitante con otros DMARS no se recomienda debido al posible aumento en las reacciones adversas y otras posibles interacciones farmacológicas. ▪ Debido a su inhibición sobre el factor alfa-TNF puede afectar la respuesta inmunitaria del recién nacido por su exposición in-útero.
	Mayo de 2012	Se adicionaron las siguientes reacciones adversas como resultado de la vigilancia poscomercialización: falla hepática, sarcoidosis, desórdenes desmielinizantes, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, alopecia, trombosis venosa profunda.
	Noviembre de 2009	Inclusión dentro del BOX WARNING: Puede causar linfomas y otros tumores malignos, incluidos niños y adolescentes.
INVIMA	-	No se evidenció información relacionada.
EMA	-	No se evidenció información relacionada.
MHRA	Abril de 2014	Se actualizó la ficha del medicamento incluyendo la información del riesgo de desarrollar o activar tuberculosis pulmonar, por lo que se considera necesario tamizar a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

Tabla 13. Elementos de evaluación sobre la seguridad.

¿Hay grupos susceptibles de pacientes que sean más propensos a sufrir daños por el uso de la tecnología?

Hallazgos: adalimumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, al igual que en pacientes con tuberculosis o infecciones severas como sepsis o infecciones oportunistas (31). También está contraindicado en pacientes con falla cardíaca moderada a severa (20).

¿Qué tipo de daños ocupacionales pueden ocurrir cuando se usa la tecnología?

Hallazgos: se consideró que el riesgo para el profesional de salud que aplica la tecnología es mínimo.
<i>¿Cómo se pueden reducir los riesgos para los pacientes (incluyendo aspectos dependientes de la tecnología, el usuario y el paciente)?</i>
Hallazgos: se deben establecer adecuadamente la severidad y la extensión de la enfermedad para definir los objetivos del tratamiento y determinar si el paciente es candidato de recibir tratamiento con adalimumab (8).
<i>¿Cómo se pueden reducir los riesgos para los profesionales (incluyendo aspectos dependientes de la tecnología, el usuario y el paciente)?</i>
Hallazgos: se consideró que el riesgo para el profesional de salud que aplica la tecnología es mínimo.

La información sobre los demás elementos de evaluación considerados para el dominio de seguridad se encuentra contenida en las tablas de evidencia GRADE (Tabla 8).

8.5. Discusión

La presente evaluación tecnológica rápida sintetizó de forma sistemática la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la seguridad comparativa del adalimumab como monoterapia sistémica de primera línea en pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa, como apoyo para la toma de decisiones sobre cobertura de tecnologías con recursos públicos, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

La evidencia identificada da cuenta de los eventos adversos del adalimumab frente a fototerapia y metotrexate en adultos con psoriasis en placa moderada a severa; en población pediátrica no se identificaron estudios. Es un vacío del conocimiento el perfil de seguridad comparativo del adalimumab contra otras alternativas de tratamiento de interés para esta evaluación, para lo cual no se conocen estimaciones directas ni indirectas.

Esta evaluación tecnológica se ha restringido a revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que cuentan con una amplia aceptación, ya que brindan la evidencia más confiable acerca de los efectos de las intervenciones para la atención en salud, su enfoque sistemático y

explícito reduce el riesgo de sesgos y los errores que ocurren por el azar (42). Sin embargo, el rigor con el que se llevan a cabo las revisiones sistemáticas es variable. La calidad de la revisión sistemática de Peruzzi y cols. (10), que soporta los resultados de seguridad, fue media, lo que representa una menor confianza en cuanto a los resultados aquí presentados. Por otra parte, la calidad global de la evidencia con GRADE estuvo en un rango de MUY BAJA-BAJA, esto significa que los efectos relativos aquí presentados con el uso del adalimumab podrían ser significativamente diferentes de los efectos verdaderos.

Para esta evaluación de tecnología se contó con una búsqueda de literatura altamente sensible, minimizando la probabilidad de que existan estudios relevantes, diferentes a los incluidos en este reporte. El acuerdo entre los revisores en la tamización de referencias y selección de estudios fue alto, esto junto con un control de calidad en la extracción de datos y en la elaboración de los juicios sobre la calidad de la evidencia, son elementos que proveen confianza sobre el manejo de potenciales sesgos durante el desarrollo de la evaluación.

Un aspecto importante como lo señalan Schmitt y cols. (11), es la dificultad de realizar comparaciones directas o indirectas sobre datos de seguridad debido a la heterogeneidad en el reporte entre los estudios, existiendo una fuerte necesidad de estandarizar la información de eventos adversos en los ensayos clínicos de psoriasis.

Una limitación de esta evaluación fue la escasa evidencia directa identificada para las comparaciones de interés. A la fecha, solo existen dos ensayos clínicos, uno de ellos comparó adalimumab contra fototerapia (12) y el otro ensayo evaluó adalimumab *versus* metotrexate (13).

Dada la escasa evidencia directa identificada sobre la seguridad comparativa de las terapias sistémicas para la psoriasis en placa moderada a severa, se señala la necesidad de ensayos clínicos adicionales en esta área.

9. Conclusiones

Efectividad

En adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa:

- Adalimumab es más efectivo para alcanzar el PASI 75 en comparación con metotrexate (calidad BAJA), etanercept en dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg (calidad MUY BAJA) y 2 x 50 mg (calidad BAJA), y ciclosporina A en dosis baja: 2.5-3 mg (calidad MUY BAJA).
- Adalimumab es más efectivo que metotrexate para alcanzar el PASI 50 y el PASI 90 (calidad BAJA).
- Adalimumab tiene una efectividad similar para lograr el PASI 75 comparado con fototerapia (calidad MUY BAJA) y ustekinumab en dosis de 45 mg (calidad BAJA) y 90 mg (calidad MUY BAJA).
- Adalimumab es menos efectivo para obtener el PASI 75 contra infliximab en dosis de 5 mg (calidad BAJA).
- No se identificó evidencia sobre la efectividad del adalimumab frente a los comparadores de interés en términos del tiempo con mantenimiento de PASI 50, PASI 75 y PASI 90.
- Adalimumab mejora la calidad de vida en comparación con metotrexate según las mediciones con DLQI y EQ-5D VAS. No hay diferencias entre adalimumab y metotrexate respecto a la medición con el EQ-5D *index score*. No se conocen datos de calidad de vida relacionada con la salud entre adalimumab y otros tratamientos de interés para esta evaluación.

En población pediátrica no se identificó evidencia para ninguna comparación de interés.

Seguridad

En adultos con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa:

- Adalimumab comparado con metotrexate presenta un perfil de seguridad similar en cuanto a eventos adversos y eventos adversos serios (calidad BAJA). En comparación con fototerapia, adalimumab no presenta diferencias sobre la frecuencia de eventos adversos serios (calidad MUY BAJA).
- No se identificó evidencia sobre la seguridad del adalimumab frente a otros comparadores de interés.

- A partir de la farmacovigilancia postcomercialización², con el uso del adalimumab se ha descrito el riesgo de desarrollar tuberculosis o una reactivación de la misma; también se ha reportado la posibilidad de presentar hepatitis, tumores malignos, desórdenes desmielinizantes, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, alopecia y trombosis venosa profunda.

En población pediátrica no se identificó evidencia para ninguna comparación de interés.

Calidad de la evidencia

La calidad global de la evidencia con GRADE para cada comparación estuvo en un rango de MUY BAJA-BAJA. Considerando estos juicios, es limitada/muy baja la confianza que se puede tener en las estimaciones de los efectos comparativos con el adalimumab presentadas en esta evaluación. Los verdaderos efectos relativos del adalimumab pueden ser/probablemente son sustancialmente diferentes de las estimaciones aquí reportadas.

Balance entre beneficios y riesgos

Considerando la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad comparativas del adalimumab para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa moderada a severa, esta tecnología se asocia con más beneficios que riesgos.

² De acuerdo con lo reportado por las agencias reguladoras consultadas, esta información es únicamente de carácter cualitativo.

10. Referencias bibliográficas

1. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
2. Goldman L, Schafer A. *Cecil y Goldman Tratado de medicina interna*. 24 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness*. 2012.
4. Micromedex® 1.0. *Healthcare Series (electronic version)* Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics; [14/07/2015]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
5. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012 Jan;148(1):95-102. PubMed PMID: 22250239. Epub 2012/01/18. eng.
6. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis* de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009;100(04):277-86.
7. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013 Feb;133(2):377-85. PubMed PMID: 23014338. Epub 2012/09/28. eng.
8. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica ASOCOLDERMA, Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica COLPSOR. *Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia*. 2012.
9. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Mar;60(3):394-401. PubMed PMID: 19231638. Pubmed Central PMCID: PMC3028518. Epub 2009/02/24. eng.
10. Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2014;3(2):74-87.
11. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2014 Feb;170(2):274-303. PubMed PMID: 24131260. English.
12. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. Effects of the tumor necrosis factor-alpha antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013 Jan 1;6(1):83-90. PubMed PMID: 23204039. Epub 2012/12/04. eng.

13. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008 Mar;158(3):558-66. PubMed PMID: 18047523. Epub 2007/12/01. eng.
14. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008 Mar;158(3):549-57. PubMed PMID: 18047521. Epub 2007/12/01. eng.
15. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *The British journal of dermatology*. 1996 Oct;135(4):533-7. PubMed PMID: 8915141. Epub 1996/10/01. eng.
16. Nijsten T, Looman CW, Stern RS. Clinical severity of psoriasis in last 20 years of PUVA study. *Archives of dermatology*. 2007 Sep;143(9):1113-21. PubMed PMID: 17875871. Epub 2007/09/19. eng.
17. U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich, P. Spuls, C. E. M. Griffiths, A. Nast, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303:1-10.
18. EUnetHTA Joint Action 2 WP. HTA Core Model® version 2.0. 2013.
19. Gaitán H, Rojas MX, Mejía A, Díaz M, Sanchez X, Henríquez R, et al. Modelo metodológico para informe de evaluaciones rápidas de tecnología. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG.
20. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1986 Jun;13(3):586-92. PubMed PMID: 3735281. Epub 1986/06/01. eng.
21. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2014 Feb;170(2):304-14. PubMed PMID: 24117435. Epub 2013/10/15. eng.
22. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007 Aug 13-27;167(15):1670-5. PubMed PMID: 17698691. Epub 2007/08/19. eng.
23. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2000 Mar;25(2):107-10. PubMed PMID: 10733631. Epub 2000/03/25. eng.
24. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Dec;71(6):1053 e1- e16. PubMed PMID: 25454037. Epub 2014/12/03. eng.
25. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Nov;67(5):931-8. PubMed PMID: 22387034. Epub 2012/03/06. eng.
26. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Oct;55(4):598-606. PubMed PMID: 17010738. Epub 2006/10/03. eng.

27. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007 Aug;57(2):269-75. PubMed PMID: 17574299. Epub 2007/06/19. eng.
28. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Archives of dermatology*. 1974 Feb;109(2):207-11. PubMed PMID: 4814926. Epub 1974/02/01. eng.
29. González C, Castro L, Velásquez M, Londoño A, Echeverri MA, Hernández N. Ustekinumab, eficacia y seguridad. *Revista Colombiana de Dermatología*. 2010;17(S1):15.
30. Bernhard JD. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990 Jun;22(6 Pt 1):1079-81. PubMed PMID: 2370333. Epub 1990/06/01. eng.
31. European Medicines Agency. Características del producto: Humira [cited 2015]. Available from: Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
32. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Consulta Datos de Productos 2013 [cited 2015]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
33. The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.
34. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
35. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
36. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
37. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
38. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
39. Flodgren G, Eccles MP, Shepperd S, Scott A, Parmelli E, Beyer FR. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (7):CD009255. PubMed PMID: 21735443. Pubmed Central PMCID: PMC4204491. Epub 2011/07/08. eng.

40. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g5630. PubMed PMID: 25252733. Epub 2014/09/26. eng.
41. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2012 Jan;166(1):179-88. PubMed PMID: 21910698. Epub 2011/09/14. eng.
42. Lewin S, Oxman AD, Lavis JN, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 8: Deciding how much confidence to place in a systematic review. *Health research policy and systems / BioMed Central*. 2009;7 Suppl 1:S8. PubMed PMID: 20018115. Pubmed Central PMCID: PMC3271835. Epub 2009/12/19. eng.
43. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine*. 2014 Jul 24;371(4):326-38. PubMed PMID: 25007392. Epub 2014/07/10. eng.
44. Office of the Commissioner. Safety Information - Humira (adalimumab) injection [WebContent]. Food and Drug administration: Office of the Commissioner; 2015 [cited 2015 13/05/2015]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194134.htm>.
45. INVIMA. Búsqueda Por Principio Activo - Farmacovigilancia 2015 [cited 2015 14/05]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3616%3Abusqueda-por-principio-activo-&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
46. MHRA. Drug Safety Update - GOV.UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency 2015 [cited 2015 14/05]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

11. Anexos

Anexo 1. Bitácoras de la búsqueda de revisiones sistemáticas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Systematic reviews and "reviews (maximizes specificity)"
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Psoriasis/ (30097) 2 psoria\$.tw. (33063) 3 (pustul\$ adj5 palm\$).tw. (800) 4 1 or 2 or 3 (38649) 5 adalimumab.tw. (3181) 6 D2E7.tw. (23) 7 5 or 6 (3192) 8 exp Phototherapy/ (28454) 9 phototherap\$.tw. (6087) 10 (UV\$ adj5 phototherap\$).tw. (925) 11 exp Ultraviolet Therapy/ (7184) 12 (ultraviolet adj5 therap\$).tw. (715) 13 (UV\$ adj5 therap\$).tw. (1951) 14 actinotherap\$.tw. (103) 15 exp PUVA Therapy/ (3901) 16 (PUVA adj5 therap\$).tw. (1207) 17 (psoralen adj5 ultraviolet A adj5 therap\$).tw. (183) 18 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (32277) 19 exp Methotrexate/ (32108) 20 methotrexate\$.tw. (31747) 21 amethopterin.tw. (367) 22 mexate.tw. (1) 23 mtx.tw. (9091) 24 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (44650) 25 exp Cyclosporine/ (26201) 26 cyclosporin\$.tw. (43381) 27 CyA-NOF.tw. (4) 28 CsA.tw. (17263) 29 25 or 26 or 27 or 28 (56257) 30 infliximab.tw. (7688) 31 (MAb adj5 cA2).tw. (92) 32 (monoclonal adj5 antibody adj5 cA2).tw. (118) 33 ifx.tw. (396) 34 30 or 31 or 32 or 33 (7960) 35 ustekinumab.tw. (465) 36 (CNTO adj5 "1275").tw. (13) 37 ust.tw. (221) 38 35 or 36 or 37 (685) 39 18 or 24 or 29 or 34 or 38 (136313) 40 4 and 7 and 39 (542) 41 limit 40 to (yr="2010 - 2015" and systematic reviews and "reviews (maximizes specificity)") (37)
Referencias identificadas	37

Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática

Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	17/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p># 1 'psoriasis'/exp (52,391) # 2 psoria*:ab,ti (47,877) # 3 ('pustulosis' NEXT/5 'palm'):ab,ti (0) # 4 #1 OR #2 OR #3 (56,805) # 5 'adalimumab'/exp (16,551) # 6 'adalimumab':ab,ti (7,605) # 7 'd2e7':ab,ti (29) # 8 #5 OR #6 OR #7 (16,753) # 9 'phototherapy'/exp (55,287) # 10 phototherap*:ab,ti (8,228) # 11 uva phototherapy':ab,ti (48) # 12 uvb phototherapy':ab,ti (611) # 13 ultraviolet therapy':ab,ti (84) # 14 uva therapy':ab,ti (63) # 15 uvb therapy':ab,ti (338) # 16 actinotherap*:ab,ti (136) # 17 'puva'/exp (8,849) # 18 puva therapy':ab,ti (1,363) # 19 psoralen ultraviolet a therapy':ab,ti (26) # 20 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 (57,290) # 21 'methotrexate'/exp (135,304) # 22 methotrexat*:ab,ti (45,404) # 23 amethopterin*:ab,ti (405) # 24 mexate:ab,ti (18) # 25 mtx:ab,ti (14,659) # 26 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 (140,012) # 27 'cyclosporin'/exp (65,677) # 28 cyclosporin*:ab,ti (55,262) # 29 'cya-nof':ab,ti (4) # 30 'csa':ab,ti (2263) # 31 #27 OR #28 OR #29 OR #30 (107,105) # 32 'infiximab'/exp (30,821) # 33 'infiximab':ab,ti (13,841) # 34 mab ca2':ab,ti (3) # 35 monoclonal antibody ca2':ab,ti (21) # 36 'ifx':ab,ti (1,766) # 37 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 (31,384) # 38 ustekinumab:ab,ti (962) # 39 cnto 1275':ab,ti (16) # 40 'ust':ab,ti (734) # 41 #38 OR #39 OR #40 (1,601) # 42 #20 OR #26 OR #31 OR #37 OR #41 (301,983) # 43 #4 and #8 and #42 (3,523) # 44 # 43 AND 'systematic review'/de AND [embase]/lim NOT [2010-2015]/py (47)</p>
Referencias identificadas	47

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees (1886)</p> <p>#2 psoria*:ti,ab,kw (3715)</p> <p>#3 pustul* ADJ palm*:ti,ab,kw (2)</p> <p>#4 #1 or #2 or #3 (3715)</p> <p>#5 adalimumab:ti,ab,kw (635)</p> <p>#6 D2E7:ti,ab,kw (11)</p> <p>#7 #5 or #6 (640)</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Phototherapy] explode all trees (2245)</p> <p>#9 phototherap*:ti,ab,kw (1536)</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Ultraviolet Therapy] explode all trees (550)</p> <p>#11 "ultraviolet therapy":ti,ab,kw (364)</p> <p>#12 UV* ADJ therap*:ti,ab,kw (59)</p> <p>#13 actinotherap*:ti,ab,kw (0)</p> <p>#14 MeSH descriptor: [PUVA Therapy] explode all trees (248)</p> <p>#15 "PUVA therapy":ti,ab,kw (274)</p> <p>#16 PUVA ADJ therap*:ti,ab,kw (11)</p> <p>#17 psoralen ADJ ultraviolet ADJ therap*:ti,ab,kw (11)</p> <p>#18 Psoralen and Ultraviolet A and Therapy:ti,ab,kw (104)</p> <p>#19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (3042)</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2833)</p> <p>#21 methotrexate:ti,ab,kw (5427)</p> <p>#22 amethopterin:ti,ab,kw (12)</p> <p>#23 mtx:ti,ab,kw (1442)</p> <p>#24 #20 or #21 or #22 or #23 (5535)</p> <p>#25 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2183)</p> <p>#26 cyclosporin*:ti,ab,kw (5084)</p> <p>#27 "CyA-NOF":ti,ab,kw (1)</p> <p>#28 CsA:ti,ab,kw (1536)</p> <p>#29 #25 or #26 or #27 or #28 (5583)</p> <p>#30 infliximab:ti,ab,kw (876)</p> <p>#31 "MAb cA2":ti,ab,kw (2)</p> <p>#32 "monoclonal antibody cA2":ti,ab,kw (7)</p> <p>#33 ifx:ti,ab,kw (70)</p> <p>#34 #30 or #31 or #32 or #33 (892)</p> <p>#35 ustekinumab:ti,ab,kw (123)</p> <p>#36 "CNTO 1275":ti,ab,kw (2)</p> <p>#37 ust:ti,ab,kw (43)</p> <p>#38 #35 or #36 or #37 (158)</p> <p>#39 #19 or #24 or #29 or #34 or #38 (14524)</p> <p>#40 #4 and #7 and #39 Publication Year from 2010 to 2015 (1)</p>
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	17/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees (1904)</p> <p>#2 pustulosis and palms and soles:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (11)</p> <p>#3 pustulosis palmaris et plantaris:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (5)</p> <p>#4 palmoplantar pustulosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (38)</p> <p>#5 Pustular Psoriasis and Palms and Soles:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (13)</p> <p>#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1943)</p> <p>#7 adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (658)</p> <p>#8 D2E7:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (11)</p> <p>#9 Humira:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (30)</p> <p>#10 "PUVA therapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (276)</p> <p>#11 MeSH descriptor: [PUVA Therapy] explode all trees (249)</p> <p>#12 Psoralen and Ultraviolet A and Therapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (108)</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2855)</p> <p>#14 "methotrexate":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (5637)</p> <p>#15 amethopterin:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (12)</p> <p>#16 mtx:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (1468)</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees (2195)</p> <p>#18 "cyclosporine":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (4138)</p> <p>#19 "cyclosporin":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (1866)</p> <p>#20 Neoral:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (490)</p> <p>#21 CyA-NOF:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (1)</p> <p>#22 "Sandimmun":ti,ab,kw (Word variations have been searched) (100)</p> <p>#23 CsA:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (1554)</p> <p>#24 Infliximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (905)</p> <p>#25 Remicade:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (32)</p> <p>#26 MAAb cA2:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (2)</p> <p>#27 monoclonal antibody cA2 (24)</p> <p>#28 IFX:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (72)</p> <p>#29 Ustekinumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (132)</p> <p>#30 CNTO 1275:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (3)</p> <p>#31 Stelara:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (6)</p> <p>#32 Centocor:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (11)</p> <p>#33 UST:ti,ab,kw (Word variations have been searched) (44)</p> <p>#34 #7 or #8 or #9 (663)</p> <p>#35 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 (12169)</p> <p>#36 #6 and #34 and #35 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews (1)</p>
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	19/01/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	((mh:(psoriasis)) AND (db:("LILACS"))) AND (instance:"regional") (0)
Referencias identificadas	0

Anexo 2. Bitácoras de la búsqueda de ensayos clínicos sobre fototerapia en psoriasis.

Reporte de búsqueda electrónica No.6	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	02/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Psoriasis/ (30202) 2 psoria\$.tw. (33277) 3 (pustul\$ adj5 palm\$).tw. (802) 4 1 or 2 or 3 (38884) 5 adalimumab.tw. (3204) 6 D2E7.tw. (23) 7 5 or 6 (3215) 8 exp Phototherapy/ (28530) 9 phototherap\$.tw. (6102) 10 (UV\$ adj5 phototherap\$).tw. (927) 11 exp Ultraviolet Therapy/ (7198) 12 (ultraviolet adj5 therap\$).tw. (719) 13 (UV\$ adj5 therap\$).tw. (1958) 14 actinotherap\$.tw. (106) 15 exp PUVA Therapy/ (3903) 16 (PUVA adj5 therap\$).tw. (1207) 17 (psoralen adj5 ultraviolet A adj5 therap\$).tw. (183) 18 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (32373) 19 4 and 7 and 18 (61) 20 randomized controlled trial.pt. (382761) 21 controlled clinical trial.pt. (88513) 22 randomized.ab. (306781) 23 placebo.ab. (157275) 24 clinical trials as topic.sh. (170476) 25 randomly.ab. (222527) 26 trial.ti. (131854) 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (930383) 28 19 and 27 (12)
Referencias identificadas	12

Reporte de búsqueda electrónica No.7	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	02/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'psoriasis'/exp (52476) #2 psoria*:ab,ti (47963) #3 ('pustulosis' NEXT/5 'palm'):ab,ti (0) #4 #1 or #2 or #3 (62804) #5 'adalimumab'/exp (16613) #6 adalimumab*:ab,ti (7640) #7 d2e7*:ab,ti (29) #8 #5 or #6 or #7 (16817) #9 'phototherapy'/exp (55428) #10 phototherap*:ab,ti (8235) #11 uva phototherapy*:ab,ti (48) #12 uvb phototherapy*:ab,ti (612) #13 ultraviolet therapy*:ab,ti (84) #14 uva therapy*:ab,ti (63) #15 uvb therapy*:ab,ti (338) #16 actinotherap*:ab,ti (136) #17 'puva'/exp (8862) #18 puva therapy*:ab,ti (1363) #19 psoralen ultraviolet a therapy*:ab,ti (26) #20 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 (57431) #21 #4 and #8 and #20 (662) #22 'randomized controlled trial'/exp (356105) #23 'single blind procedure'/exp (19082) #24 'double blind procedure'/exp (118740) #25 'crossover procedure'/exp (41025) #26 #22 or #23 or #24 or #25 (404469) #27 random*:ab,ti (937753) #28 placebo*:ab,ti (211933) #29 allocat*:ab,ti (89443) #30 crossover*:ab,ti (51450) #31 cross over*:ab,ti (23006) #32 trial:ti (174267) #33 (doubl* NEXT/1 blind*):ab,ti (152797) #34 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 (1171203) #35 #26 or #34 (1250687) #36 'animal'/de (1597765) #37 'animal experiment'/de (1821906) #38 'nonhuman'/de (4431434) #39 #36 or #37 or #38 (6351270) #40 'human'/de (15258951) #41 #39 and #40 (1304726) #42 #39 not #41 (5046544) #43 #35 not #42 (1112749) #44 #21 and #43 (79)
Referencias identificadas	79

Reporte de búsqueda electrónica No.8	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	02/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(psoriasis)) AND (tw:(adalimumab)) AND (tw:(fototerapia)) (2)
Referencias identificadas	2

Reporte de búsqueda electrónica No.9	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	02/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees (1890) #2 psoria*:ti,ab,kw (3733) #3 pustul* ADJ palm*:ti,ab,kw (2) #4 #1 or #2 or #3 (3733) #5 adalimumab:ti,ab,kw (640) #6 D2E7:ti,ab,kw (11) #7 #5 or #6 (645) #8 MeSH descriptor: [Phototherapy] explode all trees (2257) #9 phototherap*:ti,ab,kw (1546) #10 MeSH descriptor: [Ultraviolet Therapy] explode all trees (553) #11 "ultraviolet therapy":ti,ab,kw (367) #12 UV* ADJ therap*:ti,ab,kw (60) #13 actinotherap*:ti,ab,kw (0) #14 MeSH descriptor: [PUVA Therapy] explode all trees (249) #15 "PUVA therapy":ti,ab,kw (274) #16 PUVA ADJ therap*:ti,ab,kw (11) #17 psoralen ADJ ultraviolet ADJ therap*:ti,ab,kw (11) #18 Psoralen and Ultraviolet A and Therapy:ti,ab,kw (104) #19 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 (3063) #20 #4 and #7 and #19 in Trials (11)
Referencias identificadas	11

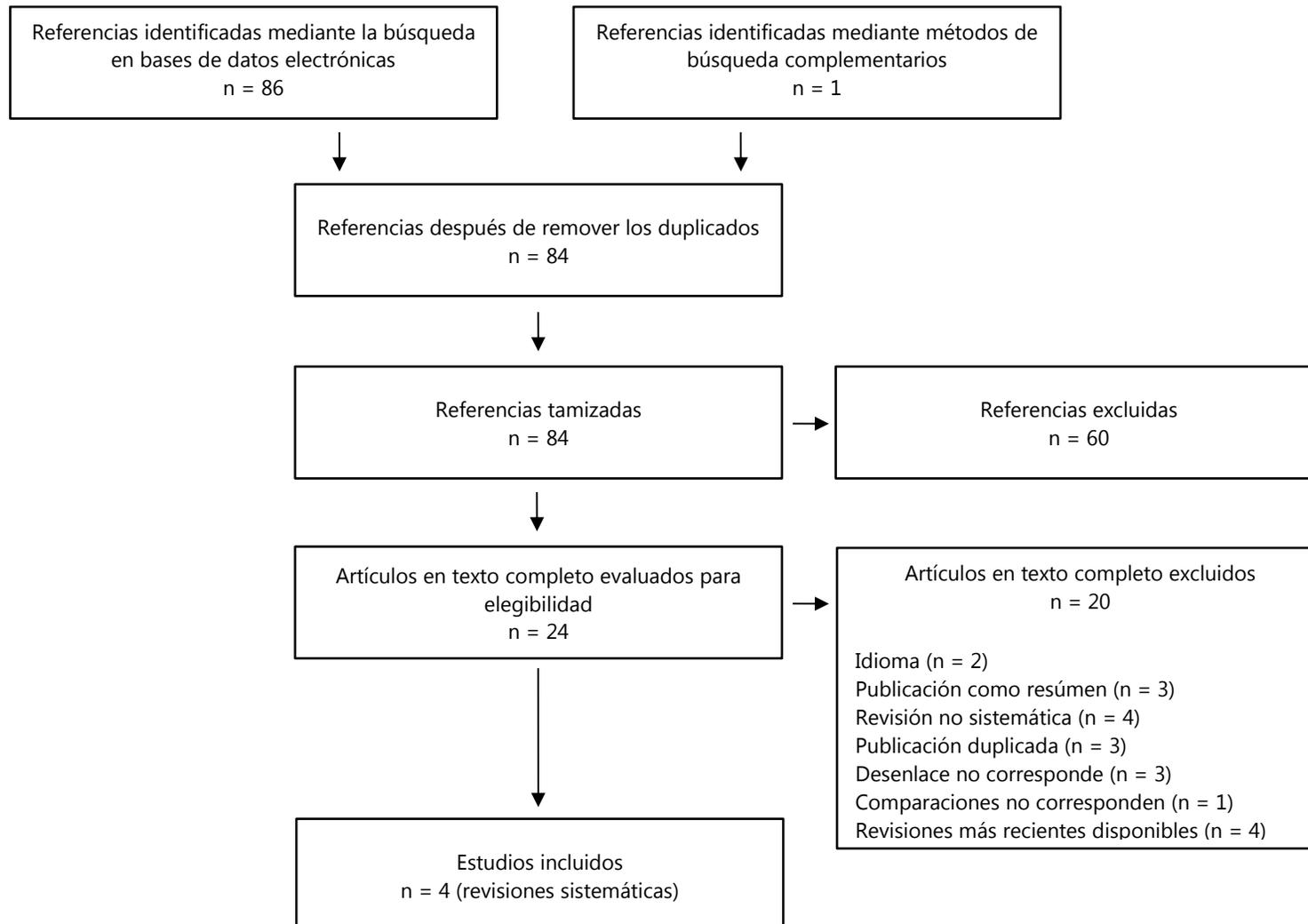
Reporte de búsqueda electrónica No.10	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	01/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	psoriasis AND phototherapy AND adalimumab (5)
Referencias identificadas	5

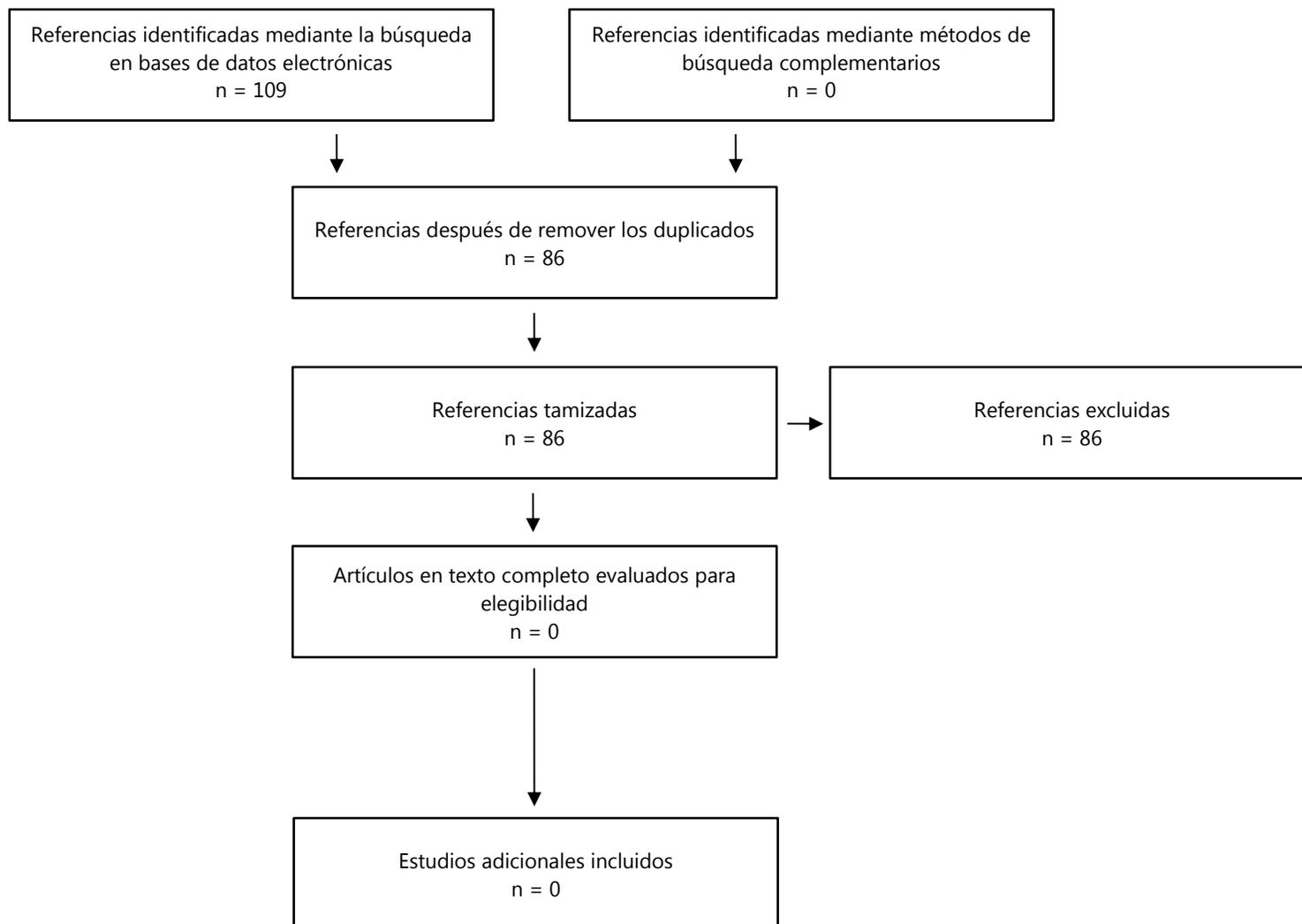
Anexo 3. Bitácoras de la búsqueda de ensayos clínicos del adalimumab en psoriasis.

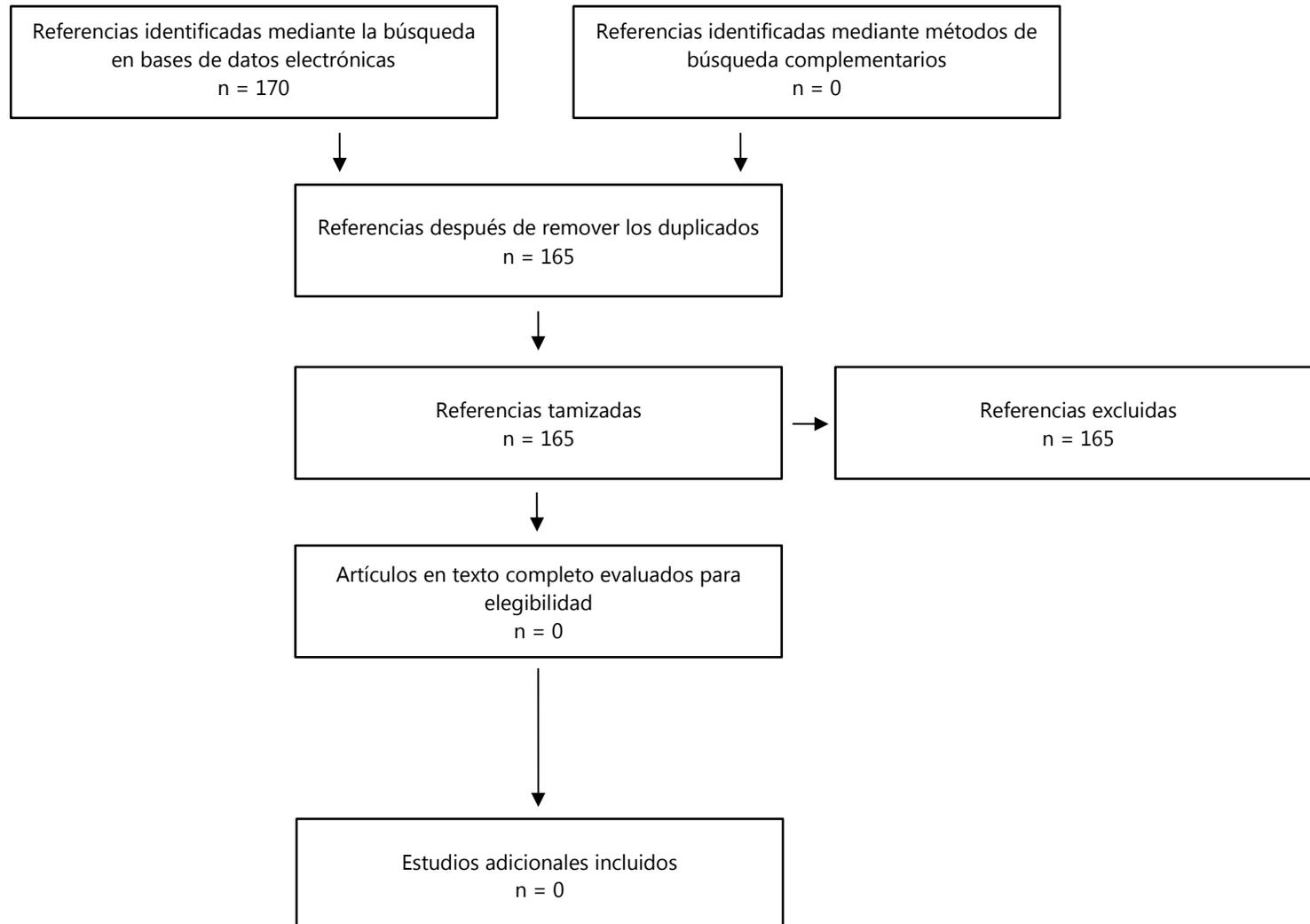
Reporte de búsqueda electrónica No.11	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	06/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 (plaque near/5 psoria*):ti,ab (975) #2 (vulgar near/5 psoria*):ti,ab (4) #3 #1 or #2 (978) #4 adalimumab:ti,ab (579) #5 #3 and #4 Publication Year from 2009 to 2015, in Trials (20)
Referencias identificadas	20

Reporte de búsqueda electrónica No.12	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	12/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Psoriasis AND adalimumab (146 registros para 80 ensayos clinicos)
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No.13	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	MEDLINE (Related citations)
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/02/2015
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Related citations (4)
Referencias identificadas	4

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas.

Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos sobre fototerapia en psoriasis.

Anexo 6. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de ensayos clínicos del adalimumab en psoriasis.

Anexo 7. Listado de estudios incluidos.

1. Peruzzi M, Colombo D, De Falco E, Chimenti I, Abbate A, Frati G, et al. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis or Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review with Pairwise and Network Meta-Analysis. *International Journal of Statistics in Medical Research*. 2014;3(2):74-87.
2. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(2):274-303.
3. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(1):179-88.
4. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. *Archives of Dermatology*. 2012;148(12):1403-10.

Anexo 8. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

1. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Ashaye A, Kugelman L, et al. Safety of biologic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review, basic meta-analysis, and Bayesian mixed treatment comparison. *Pharmacotherapy*. 2011;31(10):327e-8e.
Razón: publicación en formato de resúmen.
2. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33486.
Razón: es una síntesis narrativa.
3. Brodzsky V, Mo M, Gulacsi L, Baji P, Balogh O, Pentek M. Indirect comparison of the effect of biologics in patients with psoriasis; A meta-analysis of randomized, double blind clinical trials in bayesian framework. *Value in Health*. 2013;16(7):A501-A2.
Razón: publicación en formato de resúmen.
4. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int*. 2014;2014:862851.
Razón: no incluyó comparaciones de interés.
5. Dommasch E, Troxel A, Shin D, Gelfand J, Abuabara K. The safety of tumor necrosis factor antagonists in patients with psoriatic disease: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):AB8.
Razón: revisiones más recientes disponibles.
6. Dommasch ED, Abuabara K, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The safety of tumor necrosis factor antagonists in psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130:S59.
Razón: publicación en formato de resúmen y duplicada.
7. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1035-50.
Razón: publicación duplicada.

8. Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(2):121-30.
Razón: no es una revisión sistemática.
9. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(12):1947-55.
Razón: el desenlace principal no corresponde.
10. Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2014;18(6):371-8.
Razón: revisiones más recientes o con mayor número de comparaciones de interés disponibles.
11. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(2):261-73.
Razón: desenlace y población no corresponden.
12. Jemec GB, Ibler KS. Treatment of nail psoriasis with TNF-alpha or IL12/23 inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(8):939-42.
Razón: el desenlace principal no corresponde.
13. Mustafa AA, Al-Hoqail IA. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2013;8(3):142-50.
Razón: el resumen recuperado no parece corresponder al artículo. No hay descripción del meta-análisis.
14. Naci H, Green J, Prasad M, Fleurence R. Biological agents for the treatment of nail psoriasis: A systematic review of the literature. *Value in Health*. 2010;13(7):A460.
Razón: publicación en formato de resumen.
15. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1633-53.
Razón: publicación duplicada.
16. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;28(12):1633-53.
Razón: revisiones más recientes o con mayor número de comparaciones de interés disponibles.

17. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2011;306(8):864-71.
Razón: revisiones más recientes o con mayor número de comparaciones de interés disponibles.
18. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: An evidence-based update. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014;15(3):165-80.
Razón: no es una revisión sistemática. La población no está claramente definida.
19. Sun Y, Wu Y, Chen LH, Liu YB, Gao XH. Efficacy and safety of adalimumab for plaque psoriasis: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2010;10(9):1085-95.
Razón: artículo en chino.
20. Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wojcik R, Reich A. Systematic review and mixed treatment comparison of biologic therapies in psoriasis. *Dermatologia Kliniczna*. 2011;13(4):215-28.
Razón: artículo en polaco.

Anexo 9. Calidad de las revisiones sistemáticas (herramienta AMSTAR).

Peruzzi y cols. 2014	
Criterio	Valoración
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	No
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Sí
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No
Calidad global	4/11 (Media)

Schmitt y cols. 2014	
Criterio	Valoración
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Sí
Calidad global	6/11 (Media)

Reich y cols. 2012	
Criterio	Valoración
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Sí
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.	Sí
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. quality / bias / validity / methodological / scale / tool	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. quality / bias / validity / methodological / conclusion	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). meta-analyses / meta-analysis / pooled / combined / heterogeneity / Q test / I2 / random	No
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). publication / funnel / egger	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. financing / funding / funded / support / sponsored / conflicts / interest/ funds /	No
Calidad global	5-11 (Media)

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Lin y cols. 2012	
Criterio	Valoración
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión. 	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Sí
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. Aclaración: los autores deberían especificar que ellos buscaron reportes independientemente del tipo de publicación e idioma.	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Sí
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Sí
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si existió heterogeneidad, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Sí
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	No
Calidad global	5/11 (Media)

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Peruzzi y cols. 2014	
Tipo de revisión	Sistemática con meta-análisis pareado y meta-análisis en red
Población	Pacientes con psoriasis o artritis psoriásica
Subgrupos	Ninguno
Comparaciones	Adalimumab vs. terapia de control Adalimumab vs. metotrexate vs placebo
Desenlaces	Proporción de pacientes con PASI 75 Eventos adversos serios Eventos adversos
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	52 ensayos clínicos aleatorizados y 17617 pacientes
Bases de datos consultadas	MEDLINE CENTRAL
Fuentes de literatura gris	Google Scholar Scopus
Fecha de búsqueda	21/09/2013
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	NA
Fuentes de financiación	Novartis
Conclusiones	La efectividad y seguridad de los agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis difieren. Los clínicos deben considerar estas diferencias para maximizar la seguridad y efectividad en el paciente individual.

Schmitt y cols. 2014	
Tipo de revisión	Sistemática con meta-análisis directo e indirecto

Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa

Población	Adultos con psoriasis en placa moderada a severa
Subgrupos	Ninguno
Comparaciones	Adalimumab vs. infliximab (5 mg) Adalimumab vs. metotrexate vs placebo (directa) Adalimumab vs. etanercept (dosis de 2 x 50 mg) Adalimumab vs. etanercept (dosis de 1 x 50 mg o 2 x 25 mg) Adalimumab vs. ciclosporina A (dosis de 2.5 – 3 mg) Adalimumab vs. ustekinumab (45 mg) Adalimumab vs. ustekinumab (90 mg)
Desenlaces	Primarios: Proporción de pacientes con PASI 75% Secundarios: Tasa de respuesta del PASI 50 PASI 90 Seguridad Número de eventos adversos serios Proporción de pacientes con al menos un evento adverso Retiros en cada grupo de tratamiento
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	48 ensayos clínicos aleatorizados y 16696 pacientes
Bases de datos consultadas	MEDLINE MEDLINE in process Embase Cochrane Library CENTRAL
Fuentes de literatura gris	NA
Fecha de búsqueda	01/06/2013
Rango de fecha de búsqueda	01/01/2009 – 18/10/2012
Restricciones de lenguaje	Inglés y alemán
Otros límites empleados	Ninguno
Calidad de los estudios primarios	NA
Fuentes de financiación	Ninguna
Conclusiones	La evidencia cualitativa y cuantitativa es más fuerte para las intervenciones con medicamentos biológicos que para los tratamientos convencionales.

¹ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mayoría de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo). Los autores de la presente evaluación consideran probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.

² Los intervalos de confianza para las estimaciones del efecto se traslapan a través de los estudios agrupados, la estimación del efecto en todos los ensayos favorece a la intervención y se reporta un $I^2=24.0\%$ (baja heterogeneidad). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

³ Para la presente evaluación no fue de interés la comparación de tratamiento activo contra placebo, sin embargo, ante la no disponibilidad de estudios cabeza a cabeza para las comparaciones de interés, se optó por incluir las estimaciones de un meta-análisis de comparaciones indirectas, para el cual se tomó como evidencia base los ensayos controlados con placebo (comparador en común).

⁴ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1559$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 755$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.56-0.67) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

⁵ Aunque el sesgo de publicación no fue evaluado en la revisión sistemática de Schmitt y cols., los autores de la presente evaluación consideran que hubo una búsqueda exhaustiva de la literatura (se consultó MEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library, hasta octubre del año 2012) siendo altamente probable que se hayan identificado todos los ensayos clínicos relevantes.

⁶ La más baja valoración de calidad de las dos comparaciones directas constituye la calidad de la comparación indirecta, de acuerdo con lo propuesto por Puhan y cols.

⁷ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mitad de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo). Los autores de la presente evaluación consideran probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.

⁸ Los intervalos de confianza para las estimaciones del efecto se traslapan a través de los estudios agrupados, la estimación del efecto en todos los ensayos favorece a la intervención y se reporta un $I^2=0.0\%$ (baja heterogeneidad). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

⁹ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 971$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 189$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.27-0.36)

se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

¹⁰ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1878$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 536$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.40-0.49) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

¹¹ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1307$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 683$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.73-0.79) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

¹² La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mayoría de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos bajo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo).

¹³ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1546$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 551$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.59-0.66) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

¹⁴ Se reporta un valor de $I^2=80.1\%$ (heterogeneidad sustancial). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

¹⁵ La considerable heterogeneidad en las estimaciones del efecto ($I^2=80.1\%$) para la comparación ustekinumab (90 mg) contra placebo contrasta con una baja heterogeneidad ($I^2=24.0\%$) para la comparación adalimumab versus placebo. Estos datos llevan a considerar que pueden existir diferencias importantes en las características de los estudios que se han empleado de base para la comparación indirecta, en otras palabras, se estaría afectado el supuesto de transitividad requerido para la comparación indirecta.

¹⁶ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1426$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 548$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.60-0.74) se

considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

¹⁷ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que el ensayo para esta comparación tiene un riesgo global de sesgos alto (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo).

¹⁸ No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio. Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

¹⁹ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue pequeño ($n = 87$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 15$) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto (IC 95% 0.10-0.40) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

²⁰ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mayoría de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo). Los autores de la presente evaluación consideran probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.

²¹ Los intervalos de confianza para las estimaciones del efecto se traslapan a través de los estudios agrupados, la estimación del efecto en todos los ensayos favorece a la intervención y se reporta un $I^2=24.0\%$ (baja heterogeneidad). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

²² Para la presente evaluación no fue de interés la comparación de tratamiento activo contra placebo, sin embargo, ante la no disponibilidad de estudios cabeza a cabeza para las comparaciones de interés, se optó por incluir las estimaciones de un meta-análisis de comparaciones indirectas, para el cual se tomó como evidencia base los ensayos controlados con placebo (comparador en común).

²³ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 1559$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos ($n = 755$) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.56-0.67) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

²⁴ Aunque el sesgo de publicación no fue evaluado en la revisión sistemática de Schmitt y cols., los autores de la presente evaluación consideran que hubo una búsqueda exhaustiva de la literatura (se consultó MEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library, hasta octubre del año 2012) siendo altamente probable que se hayan identificado todos los ensayos clínicos relevantes.

²⁵ La más baja valoración de calidad de las dos comparaciones directas constituye la calidad de la comparación indirecta, de acuerdo con lo propuesto por Puhan y cols.

²⁶ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mitad de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos poco claro (riesgo poco claro para al menos un dominio de sesgo). Los autores de la presente evaluación consideran probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto.

²⁷ Los intervalos de confianza para las estimaciones del efecto se traslapan a través de los estudios agrupados, la estimación del efecto en todos los ensayos favorece a la intervención y se reporta un $I^2=0.0\%$ (baja heterogeneidad). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

²⁸ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande ($n = 971$). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de

eventos (n = 189) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.27-0.36) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

²⁹ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande (n = 1878). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 536) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.40-0.49) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

³⁰ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande (n = 1307). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 683) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.73-0.79) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

³¹ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que la mayoría de los ensayos para esta comparación tienen un riesgo global de sesgos bajo (bajo riesgo para todos los dominios de sesgo).

³² No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande (n = 1546). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 551) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.59-0.66) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

³³ Se reporta un valor de $I^2=80.1\%$ (heterogeneidad sustancial). Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

³⁴ La considerable heterogeneidad en las estimaciones del efecto ($I^2=80.1\%$) para la comparación ustekinumab (90 mg) contra placebo contrasta con una baja heterogeneidad ($I^2=24.0\%$) para la comparación adalimumab versus placebo. Estos datos llevan a considerar que pueden existir diferencias importantes en las características de los estudios que se han empleado de base para la comparación indirecta, en otras palabras, se estaría afectado el supuesto de transitividad requerido para la comparación indirecta.

³⁵ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue grande (n = 1426). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 548) es mayor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación combinada del efecto (IC 95% 0.60-0.74) se

considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).

³⁶ La revisión sistemática de Schmitt y cols. muestra según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, que el ensayo para esta comparación tiene un riesgo global de sesgos alto (alto riesgo para al menos un dominio de sesgo).

³⁷ No se pudo evaluar la heterogeneidad en las estimaciones del efecto por tratarse de un único estudio. Dada la no disponibilidad de evidencia directa, no se evaluó la incoherencia entre las estimaciones del efecto.

³⁸ No fue posible calcular el tamaño óptimo de la información - OIS en razón a que la estimación del efecto se expresó como una diferencia de riesgos, a pesar de esto, se puede concluir que el tamaño de muestra fue pequeño (n = 87). Tratándose de un desenlace dicotómico, el número total de eventos (n = 15) es menor que 300 (regla de oro según GRADE). El intervalo de confianza para la estimación del efecto (IC 95% 0.10-0.40) se considera preciso (estrecho) y no incluye simultáneamente la ausencia del efecto junto con un beneficio apreciable (incremento relativo del riesgo del 25%) o un daño apreciable (reducción relativa del riesgo del 25%).