

Lima, agosto de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 015-2020

Eficacia y seguridad de Etanercept para el tratamiento de pacientes con Psoriasis en placa moderada – severa y Artritis Psoriásica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Eficacia y seguridad de Etanercept para el tratamiento de pacientes con Psoriasis en placa moderada – severa y Artritis Psoriásica

Ciudad de Lima / Perú / agosto 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud del SIS-GREP

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

María Calderón¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de Etanercept para el tratamiento de pacientes con Psoriasis en placa moderada – severa y Artritis Psoriásica. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, agosto 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 015-2020.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES.....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	22
VIII. FINANCIAMIENTO.....	22
IX. REFERENCIAS	22
X. ANEXOS.....	25

MENSAJES CLAVE

- La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica que afecta al 3.2% de la población, se caracteriza por inflamación e induración epidérmica. Entre el 20 y 30% de los pacientes con psoriasis asocian una artritis psoriásica (APs), la cual puede preceder, ser concomitante o posterior a las manifestaciones cutáneas de la psoriasis.
- Etanercept (ETN) fue el primer inhibidor de TNF- α que demostró una respuesta significativa en APs. El uso de ETN modula la respuesta biológica severa que es inducida o regulada por TNF, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión responsables por la migración leucocítica, nivel sérico de citocinas (ej. IL-6) y niveles séricos de metaloproteinasas de la matriz. Se recomienda el uso de ETN en pacientes con APs para reducir los signos y síntomas, además de inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa, y mejorar la función física.
- Este documento tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de ETN para psoriasis de placa moderada a severa y artritis psoriática.
- Se identificaron una RS, cinco GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de Perú o la región latinoamericana.
- La evidencia comparativa de ETN versus otros inhibidores TNF- α se basa en comparaciones indirectas. Una RS utilizando metanálisis en red sugiere que adalimumab sería más eficaz que ETN en artritis psoriática sin diferencias en los eventos adversos. Las 5 GPC seleccionadas consideran ETN como una opción de tratamiento en segunda línea y mencionan que la elección se debería hacer a través de criterio clínico. Una ETS peruana menciona que ETN es una mejor opción comparada con ustekinumab. Una ETS (España) mencionan a ETN como superior por sobre otros anti TNF- α mientras que otra ETS (Reino Unido) no la encuentra costo-efectiva para el manejo de pacientes con artritis psoriática.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del SIS-GREP.

a. Cuadro clínico

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica que afecta al 3.2% de la población, se caracteriza por inflamación e induración epidérmica. Dentro de su patogenia se encuentran procesos mediados por el sistema inmune, en la que los cambios genéticos y epigenéticos resultan en un fenotipo de enfermedad caracterizada por una función inmune alterada, activación e hiperproliferación de queratinocitos, y el desarrollo de placas descamativas induradas y eritematosas. Entre el 20 y 30% de los pacientes con psoriasis asocian una artritis psoriásica (APs), la cual puede preceder, ser concomitante o posterior a las manifestaciones cutáneas de la psoriasis.

b. Tecnología sanitaria

Etanercept (ETN) fue el primer inhibidor de TNF- α que demostró una respuesta significativa en APs. El uso de ETN modula la respuesta biológica severa que es inducida o regulada por TNF, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión responsables por la migración leucocítica, nivel sérico de citocinas (ej. IL-6) y niveles séricos de metaloproteinasas de la matriz. Se recomienda el uso de ETN en pacientes con APs para reducir los signos y síntomas, además de inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa, y mejorar la función física.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de etanercept para psoriasis de placa moderada a severa y artritis psoriásica.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se identificaron una RS, cinco GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de Perú o la región latinoamericana.

Una RS del grupo Cochrane (Sbidian et al. 2020) se publicó para evaluar tratamientos para psoriasis crónica en placa. El estudio incluyó 140 estudios (N=51 749, edad media= 45 años) con pacientes con psoriasis moderada-severa o APs con psoriasis moderada-severa. El objetivo primario fue determinar al menos un PASI 90 en la fase de inducción (8-24 semanas) e identificar los efectos adversos serios (EAs) utilizando un metaanálisis en red. Los agentes anti-IL17 y los anti-IL23 fueron significativamente mejores para lograr un PASI 90 en comparación a ETN, otros TNF- α y ustekinumab. Adalimumab y ustekinumab fueron significativamente más efectivos en alcanzar un PASI 90 en comparación a ETN y certolizumab. Los resultados para lograr un PASI 75 y un PGA mejor fueron similares a los encontrados para lograr un PASI 90. No hubo eventos adversos significativamente diferentes entre los medicamentos sistémicos en comparación al tratamiento con placebo.

Cuatro GPC (España 2018, Estados Unidos 2015, Colombia 2018, Chile 2019) recomienda que los pacientes con APs periférica y fallo a un anti-TNF, deben cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro anti-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como anti-IL12/23 o anti-IL17 o FARME. Sin embargo una GPC (Estados Unidos 2018), basado en opinión de expertos, recomienda iniciar segunda línea con un anti-TNF (como ETN) de preferencia en vez de un anti IL-17 y de anti IL-12/23. La GPC de Colombia 2018 y Chile 2019 menciona que la elección del fármaco biológico debe ser individualizada dependiendo de la condición del paciente.

Una ETS (Peru 2017) menciona que no hay diferencia entre ETN y ustekinumab para el tratamiento de Aps moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Una ETS (Reino Unido 2017) evaluó el tratamiento con Adalimumab, ETN y Ustekinumab para tratar la psoriasis en placa en niños y jóvenes, en Reino Unido. Se encontró que los tratamientos biológicos podrían ser no costo-efectivos para el manejo de psoriasis en niños y jóvenes debido a la disponibilidad. Se menciona que los ECAs podría reducir la incertidumbre alrededor de la efectividad de los tratamientos biológicos en poblaciones donde haya experiencia biológica en jóvenes, estos ensayos deberían establecer el impacto de las terapias biológicas en la calidad de vida de esta población. No se menciona la preferencia una tecnología por sobre la otra. Una ETS (España 2013) concluyó que la terapia biológica más coste-efectiva, independientemente del peso del paciente, es ETN, seguida de adalimumab y posteriormente infliximab. Ustekinumab resulta ser el fármaco menos eficiente.

CONCLUSIONES

La evidencia comparativa de ETN versus otros inhibidores TNF- α se basa en comparaciones indirectas. Una RS utilizando metaanálisis en red sugiere que adalimumab sería más eficaz que ETN en artritis psoriásica sin diferencias en los eventos adversos. Las 5 GPC seleccionadas consideran ETN como una opción de tratamiento en segunda línea y mencionan que la elección de medicamentos se debería hacer a través de criterio clínico. Una ETS peruana menciona que ETN es una mejor opción comparada con ustekinumab. Una ETS (España) mencionan a ETN como superior por sobre otros anti TNF- α mientras que otra ETS (Reino Unido) no la encuentra costo-efectiva para el manejo de pacientes con artritis psoriásica.

PALABRAS CLAVES: artritis psoriásica, psoriasis, etanercept

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica que afecta al 3.2% de la población, se caracteriza por inflamación e induración epidérmica (1). Dentro de su patogenia se encuentran procesos mediados por el sistema inmune, en la que los cambios genéticos y epigenéticos resultan en un fenotipo de enfermedad caracterizada por una función inmune alterada, activación e hiperproliferación de queratinocitos, y el desarrollo de placas descamativas induradas y eritematosas. El proceso es mediado por la activación de células T asociados a la secreción de citocinas inflamatorias, incluyendo al factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina (IL)-17, IL-22 e interferon gamma (IFN- γ) (2, 3). Las lesiones dérmicas, pueden ser pruriginosas y dolorosas, resultando en deterioro físico y psicosocial. La psoriasis vulgar o en placas es la forma más común (llegando a ser el 90% de todas las formas de psoriasis) y se manifiesta como placas eritematosas bien delimitadas, de distribución simétrica, predominando en cuero cabelludo, codos, ombligo, región sacra y rodillas, están cubiertas por una escama blanca o plateada fina llamada micácea. (4, 5).

Respecto a la severidad, la mayoría de los autores coinciden en que al menos en poblaciones europeas y de EE.UU., cerca del 80% de los pacientes presentan una psoriasis leve. La psoriasis moderada oscila entre el 13 y el 15% y la forma severa se presenta en un 9% de los pacientes con este diagnóstico. Existen índices de medición basados en la extensión y características clínicas de la enfermedad y en el deterioro de la calidad de vida. Estos parámetros permiten una valoración integral del paciente. El índice más utilizado es el PASI (por sus siglas en inglés Psoriatic Area Severity Index, PASI 50/75/90), que permite evaluar la respuesta de la terapia en psoriasis según la severidad del grado de eritema, infiltración y descamación de las lesiones con relación al porcentaje de área topográfica comprometida (**Ver Anexo 1**). Se considera leve de 0 a 7, moderado de 7 a 10 y severo mayor a 10, donde una disminución del 50 a 75% con respecto al PASI inicial se interpreta como mejoría clínica. (4, 6) Otros índices utilizados en la práctica clínica es la determinación del Physician Global Assessment (PGA) 0/1 (claro o casi claro), área de superficie corporal (Body Surface Area, BSA), y para valorar la calidad de vida, un índice empleado habitualmente es el Dermatology Life Quality Index (DLQI). (4, 7)

Entre el 20 y 30% de los pacientes con psoriasis asocian una artritis psoriásica (APs), la cual puede preceder, ser concomitante o posterior a las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. Además, está clasificada dentro de las espondiloartropatías seronegativas (factor reumatoideo negativo o ausente). La psoriasis y la APs comparten características histológicas

e inmunológicas, lo que sugiere mecanismos patogénicos similares (4). La incidencia de APs en la población general es de 0.1 al 0.25%, mientras que en los pacientes con psoriasis se eleva a un rango de 7-42%. (8)

La APs amplía el espectro inflamatorio inmune hacia las articulaciones y las entesis estando asociada a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. El diagnóstico es clínico, con factores asociados que incluyen enfermedad de la piel y uñas, dactilitis (como presentación típica en un 30-50% de pacientes), uveítis y osteítis (9). Según los criterios CASPAR (Criterios para la Clasificación para APs), con sensibilidad de 91% y especificidad de 98.7% (10), para que un paciente pueda ser clasificado dentro del grupo de la APs, debe haber una enfermedad inflamatoria articular, ya sea de las articulaciones, la columna o las entesis, y además debe alcanzar al menos tres puntos entre otras cinco categorías **Ver Anexo 2. (11)** El diagnóstico temprano es importante para prevenir discapacidad a largo plazo y para asegurar un manejo óptimo de la artritis y sus comorbilidades. (9) Para evaluar mejoría clínica, generalmente en ensayos clínicos se usa la escala del colegio americano de reumatología (ACR, por sus siglas en inglés American College of Rheumatology) (ACR 20/50/70) donde utilizan 5 criterios: evaluación global por el paciente (PtGA, por sus siglas en inglés) y por el médico (PGA), HAQ, escala del dolor visual análoga, velocidad de eritrosedimentación y/o proteína C reactiva. (12)

La psoriasis en placa leve se trata con medicamentos tópicos, elegidos según su potencia de acción, como se detalla en **Anexo 3**, y se escogen según el sitio a tratar. El tratamiento sistémico convencional debe ser individualizado y dentro de las opciones de tratamientos se encuentra la fototerapia y el uso de Metotrexato (MTX). MTX es la primera opción terapéutica si existe contraindicación para recibir fototerapia. (5) Otras terapias sistémicas usadas en psoriasis moderada a severa incluyen agentes convencionales (acitretina, ciclosporina, ácido fumárico), moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod), anti-TNF (etenercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), anti IL-12/23 (ustekinumab), anti IL-17, anti IL-23 entre otros agentes biológicos. (13)

Los pacientes con formas graves de APs habitualmente requieren tratamiento con agentes biológicos. (14) La terapia biológica ha tenido un avance significativo en el manejo de la psoriasis, produciendo una limpieza completa (o casi completa) de las placas. (1) Los inhibidores de citocinas, especialmente los inhibidores del TNF- α y, recientemente, la IL 23-T-helper-17 de la vía celular, han sido exitosos en el tratamiento en diferentes tejidos, aunque mayormente en psoriasis en comparación a artritis. (15) Las recomendaciones para el tratamiento de APs (**Ver Anexo 4**) recomiendan primera línea con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para dolor o terapias tópicas para psoriasis; seguidas por una droga

modificadora de la enfermedad (FARME); luego combinaciones de FARMEs estándar, y finalmente drogas biológicas si el paciente no responde a los previos tratamientos. Complementariamente se puede usar corticoesteroides de manera inyectable, intra-articular o intramuscular. El FARME más común de primera línea es el MTX, y los primeros agentes biológicos para el tratamiento de APs son los inhibidores del TNF- α (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab e Infliximab) que son los más comúnmente usados actualmente, (16) con indicación en pacientes con APs que hayan fallado al menos 2 FARMEs estándar y cuando tengan al menos tres articulaciones dolorosas y tres articulaciones con aumento de volumen. (9)

1.2 Descripción de la tecnología

Etanercept (ETN) fue el primer inhibidor de TNF- α que demostró una respuesta significativa en APs. Es una proteína compleja con 934 residuos de aminoácidos, dimérica de fusión consistente del dominio extracelular del receptor TNF humano (TNFRII orp75), ligado al fragmento cristizable (Fc) de la inmunoglobulina de tipo humano 1 (IgG1). Específicamente, inhibe TNF y se liga al TNF reversiblemente en un ratio 1:1. El uso de ETN modula la respuesta biológica severa que es inducida o regulada por TNF, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión responsables por la migración leucocítica, nivel sérico de citocinas (ej. IL-6) y niveles séricos de metaloproteinasas de la matriz. (17)

El medicamento se administra por vía subcutánea y cuenta con presentación de 50mg y 25mg. Sus efectos adversos incluyen infecciones graves, que conllevan a hospitalización o muerte, incluyendo tuberculosis (TB), sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (ej. histoplasmosis), e infecciones debidas a otros organismos oportunistas. Además, se ha reportado linfoma, en algunos casos fatal, en niños y adolescentes tratados con bloqueadores de TNF, incluyendo ETN. (18)

Se recomienda el uso de ETN en pacientes con APs para reducir los signos y síntomas, además de inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa, y mejorar la función física. Se puede usar en combinación con MTX en pacientes que no responden a MTX como monoterapia. En psoriasis en placa, se indica en pacientes mayores de 18 años con placas moderadas a severas quienes son candidatos a terapia sistémica o fototerapia. La dosis inicial es de 50mg dos veces por semana por 3 meses, con una dosis de mantenimiento de 50mg semanal. (18)

El fármaco fue aprobado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) en el año 2000 con el nombre comercial de Enbrel, siendo el primer inhibidor de TNF aprobado en la Unión

Europea para AR. Posteriormente fue aprobada para otras enfermedades autoinmunes, incluyendo psoriasis en placa, APs, espondilitis anquilosante, y espondilitis axial no radiográfica, también artritis juvenil idiopática poliarticular y sus categorías como oligoartritis, artritis relacionada a entesis, y APs. (18) La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprueba su uso para AR moderada y severa en (1998), para artritis reumatoide juvenil poliarticular moderada a severa (1999), para APs (2002), espondilitis anquilosante (2003) y psoriasis en placa moderada a severa (2004). (19) En Perú se encuentra registrado en DIGEMID como Enbrel, disponible en presentaciones de 25mg y 50mg de solución inyectable, por la farmacéutica PFIZER S.A. y cuenta con 4 registros sanitarios. (20)

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de etanercept para psoriasis de placa moderada a severa y artritis psoriásica.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 2: Pregunta PICO

Población	❖ Pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa, o artritis psoriásica
Intervención	❖ Etanercept
Comparador	❖ Adalimumab, infliximab, otros inhibidores TNF con registro sanitario en Peru
Outcome/Desenlace	❖ Tasa de respuesta (PASI 50, 75, 90, PGA 0/1. ACR 20,50,70) ❖ Calidad de vida ❖ Seguridad (eventos adversos totales, eventos adversos serios y discontinuaron por eventos adversos)
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región
--	--

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta junio del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 5**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (21). Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (22, 23)

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

3.5 Evaluación de calidad metodológica

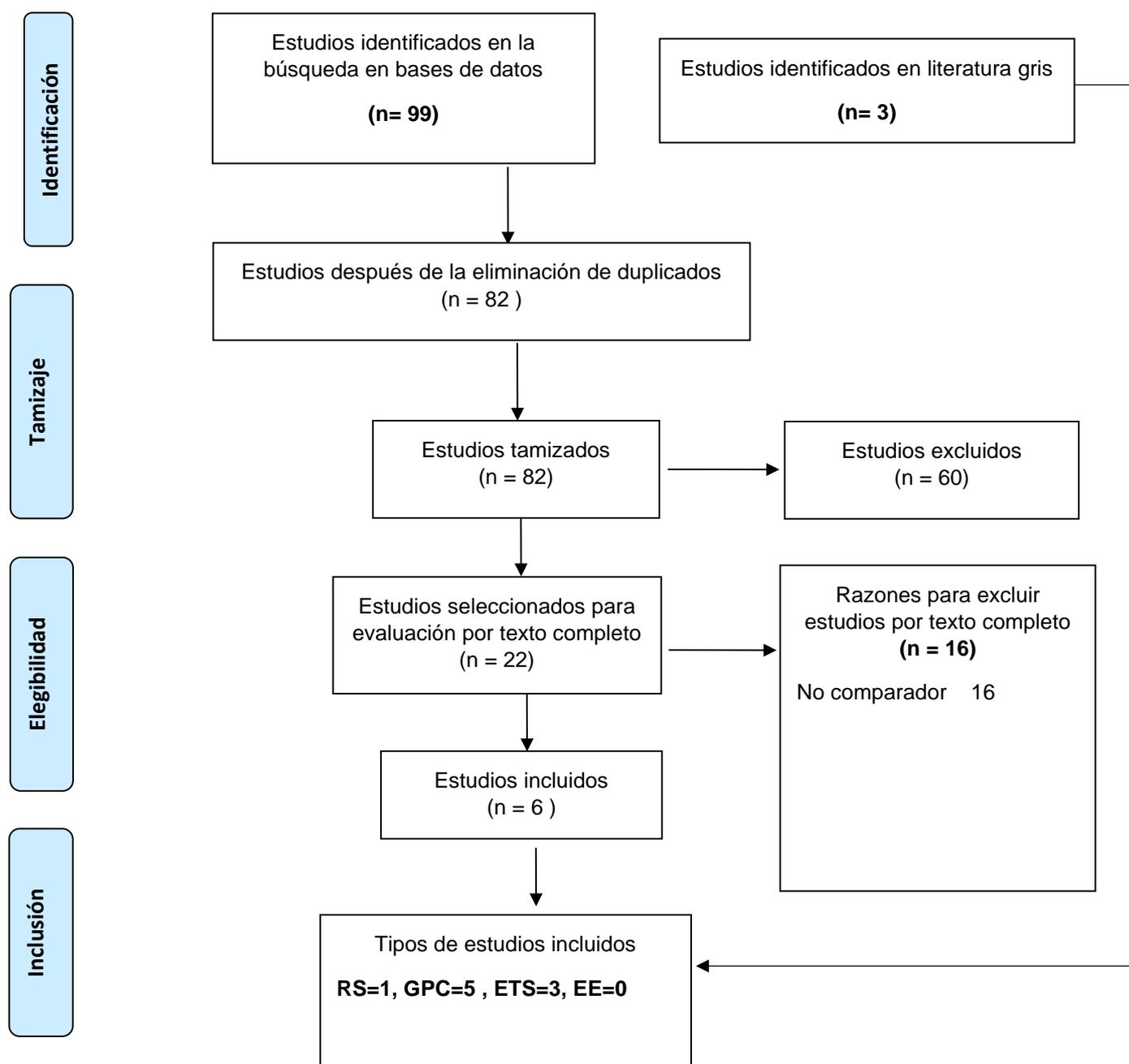
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (24). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se identificaron una RS, cinco GPC y tres ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de Perú o la región latinoamericana.

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

4.1 Estudios de eficacia y seguridad

En 2020, Sbidian et al., publican una RS sobre tratamientos para psoriasis crónica en placa. La RS incluyó 140 estudios (N=51 749, edad media= 45 años) de pacientes con psoriasis moderada-severa o APs con psoriasis moderada-severa. Se realizó un metaanálisis en red comparando tratamientos sistémicos convencionales (ésteres de ácido fumárico, ciclosporina, metrotexate, acitretina), moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib), anti-TNF (ETN, infliximab, adalimumab, certolizumab), anti IL12/23 (ustekinumab), anti IL-17 (secukinumab or ixekizumab) y anti IL-23 (guselkumab, tildrakizumab) versus placebo u otro tratamiento activo. El objetivo primario fue determinar al menos un PASI 90 en la fase de inducción (8-24 semanas) e identificar los efectos adversos serios (EAs). Los agentes anti-IL17 (RR 30.58, 95% CI[21.73-43.03]), anti-IL12/23 (RR 20.02, 95% CI[13.01-30.81]), anti-TNF (RR 13.59, 95% CI[10.63-17.38]) y moléculas pequeñas (RR 7.09, 95% CI[5.05-9.95]) fueron significativamente mejores que placebo. Los anti-IL12/23, anti-IL17 y certolizumab fueron más efectivos que ETN para alcanzar un PASI 90. Los anti-IL17 estuvieron asociados con una mayor probabilidad de obtener un PASI 90 comparado con las demás intervenciones excepto anti-IL23 (RR 1.25, 95% CI[0.99-1.99]): versus anti-IL12/23 (RR 1.52, 95% CI[1.26-1.83]); versus anti-TNF (RR 2.20, 95% CI[1.80-2.69]): versus moléculas pequeñas (RR 3.26, 95% CI[2.27-4.67]); y versus agentes sistémicos convencionales (RR 6.31, 95% CI[4.64-8.59]). Todos los agentes biológicos fueron mejores en lograr un PASI 90 en comparación a moléculas pequeñas. Todos los anti-IL17 y los anti IL-23 (excepto tildrakizumab) fueron más efectivos que ustekinumab y los tres agentes anti-TNF (incluido ETN). Adalimumab y ustekinumab fueron superiores a ETN (RR 1.83, 95% CI[1.51-2.23] y RR 1.77, 95% CI[1.56-2.00] respectivamente). En la evaluación de EAs, la jerarquización relativa indicó que metotrexato se asoció con el mejor perfil de seguridad con respecto a todos los EAs (RR 0,23; CI del 95%: 0.05 – 0.99; SUCRA = 90,7; evidencia de confiabilidad moderada), seguido de ciclosporina (CR 0,23; CI del 95%: 0,01 - 5,10; SUCRA = 78,2; evidencia de confiabilidad muy baja), certolizumab (CR 0,49; CI del 95%: 0.10 – 2.36; SUCRA = 70,9; evidencia de confiabilidad moderada), infliximab (CR 0.56; CI del 95%: 0.10 – 3.00; SUCRA = 64,4; evidencia de confiabilidad muy baja), alefacept (CR 0.72; CI del 95%: 0.34 – 1.55; SUCRA = 62,6; evidencia de confiabilidad baja) y los ésteres del ácido fumárico (RR 0.77; CI del 95%: 0.30 – 1.99; SUCRA = 57,7; evidencia de muy baja confiabilidad). En los grupos placebo e intervención se informaron eventos adversos cardíacos graves, infecciones graves o neoplasias malignas. No obstante, los análisis de los EAs se basaron en un número muy escaso de eventos con confiabilidad baja a muy baja para poco más de la mitad de las estimaciones del tratamiento en total, y moderada para las otras.

Por lo tanto, los resultados se deben considerar con precaución. Al considerar la eficacia (resultado PASI 90) y la aceptabilidad (resultado EAs), los tratamientos muy efectivos también tuvieron más EAs en comparación con los otros tratamientos, y ustekinumab, infliximab y certolizumab parecieron tener el mejor equilibrio entre eficacia y aceptabilidad. (25)

4.2 Guías de práctica clínica

En el 2018, el colegio americano de Reumatología y la Fundación Nacional de Psoriasis publica en los Estados Unidos de América una GPC para el tratamiento de APs. Se recomienda que en pacientes sin tratamiento previo se debe iniciar con un fármaco biológico anti-TNF por encima de moléculas pequeñas (apremilast), anti IL-17 (secukinumab o ixekizumab) y anti-IL12/23. La evidencia es de calidad baja o muy baja basada en la experiencia del panel de expertos. La misma recomendación se da para pacientes con APs activa a pesar de tratamiento con moléculas pequeñas (calidad de evidencia moderada). Además, para adultos con APs activa y enfermedad intestinal inflamatoria activa, tenga o no tratamiento con agentes de moléculas pequeñas (apremilast) se recomienda cambiar el tratamiento a un anticuerpo monoclonal anti-TNF biológico por encima de un anti-TNF soluble biológico (receptor antagonista, como ETN) y de un anti IL-17, esta recomendación es dada por el panel de expertos, según la efectividad encontrada para el primer grupo en comparación a los dos últimos fármacos con moderada calidad de evidencia. (26)

En el 2015, GRAPPA (Grupo para la Investigación y Evaluación de la Psoriasis y APs) en Estados Unidos, publicó sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con APs. La guía recomienda fuertemente el uso de FARMES y anti TNF para el tratamiento de artritis periférica sin tratamiento previo, además el uso de anti TNF en artritis periférica con respuesta inadecuada a FARMES y a tratamiento biológico. Además se menciona que se podría administrar en pacientes con APs axial sin tratamiento biológico previo, entesitis, dactilitis, psoriasis en placa y de uñas. No realiza diferencias entre los diferentes tipos de anti TNF. (9)

En el 2018, la sociedad española de Reumatología publica sus recomendaciones para el tratamiento y el uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en APs. Señalan que los pacientes con APs periférica y fallo a un anti-TNF, deben cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro anti-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como anti-IL12/23 o anti-IL17 o FARMES. El ETN debe usarse en casos de APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FARME hay sido inadecuada. Sin embargo, no realiza comparaciones directas entre ETN y otras terapias biológicas. (27)

La guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia publicado en 2018 sugiere la combinación de biológicos anti-TNF y MTX en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencie APs concomitante o falla primaria o secundaria (calidad de evidencia muy baja). Además, se sugiere el uso de fármacos anti-TNF (adalimumab, infliximab, golinumab, y ETN) como tratamiento de la APs con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINEs. En pacientes con APs y compromiso periférico se recomienda el uso de los fármacos biológicos anti -TNF como los mencionados anteriormente y certolizumab, ustekinumab y secukinumab en pacientes donde no haya contraindicación o no se haya presentado respuesta previa con otro fármaco (recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada). Se menciona que la elección del fármaco biológico debe ser individualizada. (28)

En 2019, el ministerio de salud de Chile publica un protocolo para el tratamiento con Golimumab o ETN o Adalimumab o Secukinumab en personas con APs Moderada a Grave. Se indica que para el tratamiento de la APs refractaria a tratamiento habitual se puede utilizar Golimumab, ETN, Adalimumab y Secukinumab. Se menciona que la elección del medicamento dependerá de las condiciones clínicas del paciente, siendo indicado por el médico tratante. Estos fármacos no se usarían en casos de presencia de alguna otra enfermedad autoinmune, infección activa, presencia de cáncer en los últimos 5 años (excepto cáncer de piel no melanoma), embarazo o deseo de embarazo y presencia de tuberculosis activa. No hace comparaciones de ECN por encima de otras tecnologías. (29)

4.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

En 2017, Duarte et al., publicó una ETS y evaluación económica en el Reino Unido para el tratamiento con Adalimumab, ETN y Ustekinumab para tratar la psoriasis en placa en niños y jóvenes, en Reino Unido. Se encontró que los tratamientos biológicos podrían ser no costo-efectivos para el manejo de psoriasis en niños y jóvenes debido a la disponibilidad, y la probabilidad de pagar una cantidad de 30 000 libras por año de vida ajustado por calidad (AVAC), a menos que se considere una combinación de calidad de vida relacionada a la salud y los costos para un mejor cuidado. Los ECAs revisados, con poder adecuado (incluyendo comparaciones con placebo) refieren que se reduciría la incertidumbre acerca de la efectividad de cada tratamiento biológico en específico, con ensayos donde se pueda establecer el impacto de las terapias biológicas en la calidad de vida de las poblaciones jóvenes. En esta ETS no se menciona la preferencia una tecnología por sobre la otra. (30)

En el 2017, el instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud Essalud, publican en el Perú la eficacia y seguridad de ustekinumab

en comparación a ETN en el tratamiento de APs moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a Influximab. Se indica que basado en la evidencia disponible, la ETS no identificó evidencia directa en relación al uso de ustekinumab en comparación a ETN en pacientes con falla a infliximab. No se observa evidencia de diferenciarse estadísticamente significativas en relación a la presentación de infecciones serias ni diferencias clínicamente relevantes en la calidad de vida de estos pacientes. No hay evidencia clara sobre la eficacia a largo plazo de ustekinumab en comparación a ETN. Por último, ETN se encuentra en el petitorio de EsSalud actualmente, lo cual es también una alternativa recomendada dentro de las GPC para la población de interés. Finalmente, después de la evaluación, IETSI no aprueba el uso de ustekinumab para el manejo de estos pacientes. No recomiendan el uso de una tecnología por sobre otra. (31)

En el 2013, la agencia de ETS de Andalucía (AETSA), que presta servicios al sistema nacional de salud de España, presenta una ETS para evaluar el tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave. En la fase de inducción: con respecto a efectividad se encuentra que ETN 25mg dos veces a la semana es el agente biológico menos efectivo en pacientes con psoriasis en placa moderado a severo según el PASI 75, además, sin diferencias clínicas con respecto a sus características basales. La eficacia en la fase de mantenimiento se mantiene a largo plazo en pacientes con ustekinumab y ETN, incluso aumenta para ETN (comparando la fase de inducción con la de mantenimiento). Los agentes biológicos parecieron mostrar un perfil de seguridad similar, con baja incidencia de EAs en psoriasis. La terapia fue bien tolerada a largo plazo, se observó que ETN presenta mayor tasa de mortalidad, EA infecciosos y cáncer cutáneo de tipo no melanoma por 100 paciente-año, en comparación a los demás agentes biológicos, seguido de ustekinumab y adalimumab, que presentan tasas similares. Se concluyó que la terapia biológica más costo-efectiva, independientemente del peso del paciente, es ETN, seguida de adalimumab y posteriormente infliximab. Ustekinumab resulta ser el fármaco menos eficiente. (32)

4.4 Evaluaciones económicas de la región

No se identificaron evaluaciones económicas de Perú o de la región.

4.5 Valoración del riesgo de sesgo

Las evaluaciones de calidad de las RS incluidas se encuentran en el **anexo 6**

V. CONCLUSIONES

La evidencia comparativa de etanercept versus otros inhibidores TNF- α se basa en comparaciones indirectas. Una RS utilizando metaanálisis en red sugiere que adalimumab sería más eficaz que ETN en artritis psoriásica sin diferencias en los eventos adversos. Las 5 GPC seleccionadas consideran ETN como una opción de tratamiento en segunda línea y mencionan que la elección de medicamentos se debería hacer a través de criterio clínico. Una ETS peruana menciona que ETN es una mejor opción comparada con ustekinumab. Una ETS (España) mencionan a ETN como superior por sobre otros anti TNF- α mientras que otra ETS (Reino Unido) no la encuentra costo-efectiva para el manejo de pacientes con artritis psoriásica.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Papp KA, Yang M, Sundaram M, Jarvis J, Betts KA, Bao Y, et al. Comparison of Adalimumab and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: An Indirect Comparison Using Individual Patient Data from Randomized Trials. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018;21(1):1-8.
2. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-90.
3. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1-8.

4. Martínez M, Levrero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, Nicola A, et al. Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales) %J Archivos de Medicina Interna. 2013;35:93-100.
5. Weigle N, McBane S. Psoriasis. American family physician. 2013;87(9):626-33.
6. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2011;15(10):i-xxi, 1-329.
7. Robinson A, Kardos M, Kimball A. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A?systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66:369-75.
8. Kogan N, Veira R, Chaparro E, Gusic S, Cottet H, Hassan M. Psoriasis y artropatía psoriásica: epidemiología, manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas. Revista Latinoamericana de Psoriasis y Artritis Psoriásica. 2010(1):36-54.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(5):1060-71.
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis and rheumatism. 2006;54(8):2665-73.
11. Fernández Sueiro JL, González Díaz De Rábago E. Artritis psoriásica axial. Reumatología Clínica. 2010;6:22-4.
12. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. Arthritis and rheumatism. 2007;57(2):193-202.
13. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):CD011535-CD.
14. García-Sevillano L. Avances en artritis reumatoide. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2014;80(1):126-50.
15. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet (London, England). 2018;391(10136):2273-84.
16. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1112-24.
17. Hassett B, Singh E, Mahgoub E, O'Brien J, Vicik SM, Fitzpatrick B. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions. MAbs. 2018;10(1):159-65.
18. Enbrel® U.S.: U.S. Food & Drug Administration; [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5503lbl.pdf.
19. Enbrel: European Medicines Agency; [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>.
20. Registro sanitario de productos farmacéuticos Perú: Dirección general de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
21. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

25. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1).
26. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32.
27. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*.
28. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis. Colombia: Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; 2018. Available from: https://www.psoriasis-council.org/docs/gui%C2%B4as_basadas_en_la_evidencia_para_el_manejo_de_la_psoriasis_en_colombia_-_es.pdf.
29. Protocolo Artritis Psoriásica Moderada a Grave Refractaria a tratamiento habitual - Ley 20.850 Chile: Ministerio de Salud de Chile; 2019 [Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/03/09_Protocolo-APsori%C3%A1sica.pdf].
30. Duarte A, Mebrahtu T, Goncalves PS, Harden M, Murphy R, Palmer S, et al. Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(64):1-244.
31. Eficacia y seguridad de Ustekinumab en tratamiento de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 Lima, Perú: IETSI- EsSalud; 2017 [Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/963740/ustekinumabpsoriasis-elgfinal.pdf>].
32. Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave Andalucía, España: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA); 2013 [Available from: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/Aetsa_2013_2_TratamientoPsoriasis.pdf].

X. ANEXOS

ANEXO 1: Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) (7)

Por favor, hacer un círculo en el número que corresponda
0 = nada 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = muy severo

Severidad de las lesiones Psoriásicas		Cabeza	Tronco	Brazos	Piernas
1	Eritema	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Induración	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Escamas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Suma de 1+2+3	_ _	_ _	_ _	_ _
Extensión de la Psoriasis					
5	Afectación	0 = nada 4 = 50 - 70 %	1 = menos 10% 5 = 70 - 90 %	2 = 10 - 30 % 6 = 90 - 100 %	3 = 30-50 %
6	Anotación	_	_	_	_
7	Fila 4 x fila 6	_ _	_ _	_ _	_ _
8		× 0,10	× 0,30	× 0,20	× 0,40
9	Fila 7 x fila 8	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
PASI-SCORE		_ _ _	(Suma de todas las filas 9)		

ANEXO 2: Criterios CASPAR para la clasificación de la APs. (10)

1. Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:		
	Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
a	Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2
	La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal médico cualificado	1
	La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1
b	Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1
c	Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio final de referencia	1
d	Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
e	Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1

ANEXO 3: Potencia de corticoides tópicos (4)

Potencia corticoides tópicos	Nombre del fármaco
Muy Alta Potencia	Propionato de clobetasol al 0,05% Dipropionato de betametasona al 0,1%
Alta Potencia	Dipropionato de betametasona al 0,05% Metilprednisolona aceponato al 0,1%
Intermedia Potencia	Furoato de mometasona al 0,1% Propionato de fluticasona al 0,05% Desonida al 0,1%
Baja Potencia	Desonida al 0,05% Hidrocortisona al 1%

ANEXO 4. Tabla de evidencia de las distintas opciones terapéuticas para APs actualizados en el 2015 por la EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) y el grupo de investigación y asesoría para la psoriasis y APs. Se aprecia en el cuadro de GRAPPA.

	Gravedad	Fármaco	NE	GA	Comentarios
Artritis periférica	Leve	AINE	A	90,9%	Para el control del dolor
		Infiltración GC	D		En artritis persistentes, evitar placas de psoriasis, repetir en función de la clínica
	Moderada o grave	SSZ, LEF	A		Valorar en enfermedad leve refractaria. No hay evidencia de que los FAME sean mejores que los anti-TNF. El efecto es mayor con los anti-TNF
		MTX, CsA	B		Para pacientes que han fallado a ≥ 1 FAME, y son efectivos para la artritis periférica y daño radiológico.
anti-TNF	A				
Afectación axial	Leve a moderada	AINE	A	86,4%	
		Fisioterapia	A		
		Educación, analgesia e infiltración	A		
	Moderada a grave	anti-TNF	A		Los pacientes con Aps parecen responder igual que en la EA
Entesitis	Leve	AINE, fisioterapia, GC	D	87,9%	
	Moderada	FAME	D		
	Grave	Anti-TNF	A		

Anexo 5. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	("Etanercept/therapeutic use"[Mesh] OR Erelzi[tiab] OR Enbre[tiab]) AND ("Psoriasis"[Mesh]) Siendo la información tan abundante se agregaron filtros metodológicos para revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados	71
LILACS/ IBECs	tw:((tw:(etanercept)) AND (mj:(psoriasis))) AND (db:("LILACS"))	16
Cochrane Library	etanercept in All Text AND psoriasis in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	12

Anexo 6: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

	Sbidian et al (2020)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	N/A
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1
Observaciones	
Puntaje global	15
