



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Artritis Psoriásica

Tecnología Sanitaria Evaluada: Adalimumab, certolizumab,
infliximab, ustekinumab y etanercept.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Artritis Psoriásica. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 2ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales.....	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos.....	10
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	12
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	13
Adalimumab	13
Certolizumab	14
Infliximab.....	14
Ustekinumab	15
Etanercept	16
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	17
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	18
10.A. Eficacia de los tratamientos	18
10.B. Seguridad de los tratamientos	34
11. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	47
Recomendaciones de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.....	50
Acuerdos de riesgo compartido	52
Precio Máximo Industrial	53
Costo por paciente	54
Impacto presupuestario	55
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	57
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	60
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....	64
15. CONCLUSIÓN	65
16. REFERENCIAS	66
17. AGRADECIMIENTOS	72

ARTRITIS PSORIÁSICA

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

- Adalimumab
- Certolizumab
- Infliximab
- Ustekinumab
- Etanercept

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Artritis Psoriásica

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Adalimumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab y etanercept para el tratamiento de Artritis psoriásica refractaria al tratamiento convencional.

5. RESUMEN EJECUTIVO

La Artritis Psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético generalmente asociada a psoriasis, que pertenece al grupo de las espondiloartritis. Tiene diversas presentaciones clínicas, pudiendo afectar la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas, las articulaciones periféricas, las entesis, las vainas tendinosas, las uñas y otros órganos como el intestino o el ojo. Sus variadas manifestaciones hacen que su manejo sea complejo y necesite la colaboración de varios especialistas, liderados por un reumatólogo.

Se estima que la prevalencia de artritis psoriásica sería aproximadamente de un 0,2% de la población, y usualmente se desarrolla entre los 30 y 55 años de edad, afectando a hombres y mujeres por igual.

Este informe evalúa adalimumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab y etanercept para pacientes con artritis psoriásica que no responden a los FARMES,

Este subgrupo de pacientes se encuentra actualmente cubierto por la Ley 20.850 con los siguientes tratamientos: golimumab y secukinumab.

Eficacia de los tratamientos

Adalimumab

Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de usar adalimumab en comparación a no usar, en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento convencional. De acuerdo a esta evidencia el uso de adalimumab probablemente lleva a una mejora en escalas que miden la reducción de síntomas de la enfermedad (*American College of Rheumatology* ACR-20 y ACR-50) y podría no asociarse a eventos adversos graves.

Certolizumab

Se identificó 1 ensayo controlado aleatorizado que evaluaba los efectos de usar certolizumab en comparación a no usar, en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento convencional. De acuerdo a esta evidencia el uso de certolizumab lleva a una mejora en escalas ACR-20 y ACR-50; sin embargo, su uso probablemente se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.

Infliximab

Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de usar infliximab en comparación a no usar, en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento convencional. De acuerdo a esta evidencia el uso de infliximab probablemente

lleva a una mejora en la escala ACR-20 y podría llevar a una mejora en ACR-50; sin embargo, su uso podría asociarse a eventos adversos graves.

Ustekinumab

Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de usar ustekinumab en comparación a no usar, en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento convencional. De acuerdo a esta evidencia el uso de ustekinumab lleva a una mejora en las escalas ACR-20 y ACR-50 y, además, su uso probablemente no se asocia a eventos adversos graves.

Etanercept

Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de usar etanercept en comparación a no usar, en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento convencional. De acuerdo a esta evidencia el uso de etanercept probablemente lleva a una mejora en las escalas ACR-20 y ACR-50 y, además, su uso probablemente no aumenta los efectos adversos severos.

Análisis Económico

En referencia a los estudios de costo-efectividad encontrados, a pesar de que hacen uso de diferentes comparadores, se aprecia que tienden a concluir que varias terapias con biológicos serían costo-efectivas. La mayoría de las evaluaciones económicas presentan a etanercept y certolizumab como costo-efectivas en comparación al resto de los tratamientos evaluados.

Sobre la base de las recomendaciones de los diferentes países, se podría concluir que no existe una fuerte diferenciación de los tratamientos en base a su efectividad y seguridad, y el costo de los mismos sería la razón más influyente para financiar uno u otro. Las herramientas más usadas para llevar esto a cabo parecen ser los acuerdos de precios, pero también se encontraron acuerdos sobre umbrales máximos de costo anual del tratamiento, que sobrepasado, el proveedor debería reembolsar en un porcentaje. Se aprecia, además, que la tendencia es aprobar todos los tratamientos, con algunas variaciones en las restricciones clínicas establecidas (ej. período de discontinuación ante la no respuesta), con el objetivo de dar mayor libertad a pacientes y médicos a elegir el tratamiento a seguir.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM 528 para adalimumab, \$MM 670 para certolizumab, \$MM 729 para infliximab, \$MM1.317 para ustekinumab y \$MM 437 para etanercept.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Conclusión: Recomendación alta con observaciones

- Se observa brecha en la red de exámenes diagnósticos los que se resuelven a través de convenios.
- Se observa brecha en la oferta de especialista reumatólogo en algunas regiones del país como Arica.
- Oferta insuficiente para realizar los controles de seguimientos para las patologías reumatológicas por lo que debiera ser apoyado por médicos internistas capacitados en el manejo de este problema de salud.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Artritis Psoriásica	Adalimumab	Favorable	No se excluye	
Artritis Psoriásica	Certolizumab	Favorable	No se excluye	
Artritis Psoriásica	Infliximab	Favorable	No se excluye	
Artritis Psoriásica	Ustekinumab	Favorable	No se excluye	
Artritis Psoriásica	Etanercept	Favorable	No se excluye	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Artritis Psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético generalmente asociada a psoriasis, que pertenece al grupo de las Espondiloartritis(1). Aún no se ha identificado la causa exacta de esta enfermedad, sin embargo, se sospecha que puede ser debido a una combinación de factores genéticos, inmunológicos y del medio ambiente.

La artritis psoriásica tiene diversas presentaciones clínicas, pudiendo afectar la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas, las articulaciones periféricas, las entesis, las vainas tendinosas, las uñas y otros órganos como el intestino o el ojo. Sus variadas manifestaciones hacen que su manejo sea complejo y necesite la colaboración de varios especialistas, liderados por un reumatólogo.

Algunos pacientes pueden presentar más de una lesión y cambios en los patrones de la artritis durante el seguimiento (2). La mayoría de los pacientes presentan un patrón de compromiso oligoarticular, sin embargo no se encuentra la misma distribución en todas las poblaciones de pacientes (3).

Los síntomas clínicos de Artritis Psoriásica varían desde poliartralgias asimétricas, de predominio en extremidades inferiores, a poliartritis que pueden afectar cualquier tipo de articulación. Además presenta dactilitis (inflamación de vainas tendinosas flexoras de todo un dígito), entesitis y manifestaciones extra-articulares como uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal. Si bien esta es una enfermedad de elevado pleomorfismo clínico, la descripción clásica incluye cinco tipos de patrones clínicos (4):

1. Patrón oligoarticular, generalmente de extremidades inferiores.
2. Poliartritis simétrica.
3. Afectación de interfalángicas distales: poco frecuente (5-10% de los casos) pero muy característico de la Artritis Psoriásica.
4. Compromiso axial.
5. Artritis mutilans (muy poco frecuente).

Hay que tener presente que en el 70-75% de los casos estas manifestaciones se dan en pacientes con diagnóstico de psoriasis cutánea previa y en el 10-15% con diagnóstico de psoriasis cutánea al mismo tiempo de la Artritis Psoriásica.

Se estima que la prevalencia de artritis psoriática sería aproximadamente de un 0,2% y usualmente se desarrolla entre los 30 y 55 años de edad. La Artritis Psoriásica afecta a mujeres y

hombres por igual, con una incidencia de 6 por cada 100.000 habitantes por año y con una prevalencia de 1 a 2 por cada 1.000 habitantes (5–10). Chile no cuenta con estudios nacionales de prevalencia e incidencia de esta enfermedad.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Se diagnóstica mediante el historial médico, examen físico e imágenes de las articulaciones para corroborar la inflamación y el daño a la articulación. Exámenes de sangre o de fluidos de la articulación se realizan para descartar otras enfermedades, tales como artritis reumatoide o gota.

En una persona con psoriasis se sospechará de Artritis Psoriásica si presenta:

- Artritis periférica, en especial si afecta las articulaciones interfalángicas distales (IFD) de manos.
- Oligoartritis asimétrica de extremidades inferiores.
- Dactilitis.
- Entesitis.
- Dolor lumbar con características inflamatorias.
- Manifestaciones extra-articulares como uveítis.

La confirmación de la condición de salud de Artritis Psoriásica refractaria a través de 2 evaluaciones con los instrumentos cDAPSA (Clinical Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis) ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), esta última para evaluar el compromiso axial según corresponda, con un mínimo de 30 días de diferencia y un máximo de 120 días (11).

Los puntos de corte establecidos para el uso de cDAPSA (sin PCR) (12) son:

- cDAPSA ≤ 4 : remisión,
- cDAPSA >4 a ≤ 13 : baja actividad,
- cDAPSA >13 a ≤ 27 : moderada actividad y
- cDAPSA >27 : alta actividad.

Se calcula sumando de manera lineal 4 variables:

1. Número de articulaciones inflamadas,
2. Número de articulaciones dolorosas ,
3. Dolor medido a través de escala visual numérica (EVN) ,
4. Evaluación global del paciente por EVN.

Para Artritis Psoriásica con compromiso axial, los puntos de corte para el uso de ASDAS. son:

- ASDAS-VHS <1,3: Enfermedad inactiva.
- ASDAS- VHS1, 31 -2: Actividad baja.
- ASDAS- VHS2, 1-3,49: Actividad alta.
- ASDAS- VHS >3,5: Actividad muy alta.

El subgrupo que se evalúa son pacientes con artritis psoriásica que no responden a los FARMES.

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Terapias no farmacológicas

Ejercicio físico, terapia física y ocupacional; reducción de peso (13)

Terapias farmacológicas

El tratamiento de esta condición de salud considera varias intervenciones, incluyendo varios agentes para el tratamiento de otras formas de artritis inflamatoria, además de los tratamientos para los síntomas cutáneos de esta condición.

- En la primera etapa de la enfermedad se indican fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), tales como, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para disminución del dolor y de la inflamación.
- Corticoides orales para el control de la inflamación.
- Medicamentos tópicos para el control de la psoriasis, como ungüentos de corticoides, análogos de vitamina D3.
- Fototerapia para la psoriasis.

Cuando las personas con esta condición de salud no responden a los FARMEs, éstos se pueden combinar con los denominados biológicos o anti-TNF (tecnologías evaluadas) o continuar de forma exclusiva con éstos últimos, como apremilast e ixekizumab.

Actualmente, cobertura para pacientes con APs con anti-TNF alfa: golimumab y secukinumab.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular (14).

Certolizumab tiene una alta afinidad por el TNF α humano al que se une con una constante de disociación (KD) de 90 pM. El TNF α es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios. Cimzia neutraliza de forma selectiva el TNF α (CI90 de 4 ng/ml para la inhibición in vitro del TNF α de origen humano en un ensayo de citotoxicidad con células L929 de fibrosarcoma murino) pero no neutraliza la linfoxina α (TNF β)(15).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNF β) (16).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias (17).

El mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF (18).

Adalimumab

Registro e Indicación

Adalimumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Tabla 1. Registro de Adalimumab en Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-2666/17	HUMIRA AC SOLUCION INYECTABLE 40 mg/0,4 mL (ADALIMUMAB)	31/08/2017	ABBVIE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS LTDA.	Adalimumab
B-2290/18	HUMIRA PEDIÁTRICA SOLUCIÓN INYECTABLE 40 mg/0,8 mL (ADALIMUMAB)	25/01/2013	ABBVIE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS LTDA.	Adalimumab

Laboratorio

Humira® (ABBVIE).

Posología

40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea (EMA).

Certolizumab

Registro e Indicación

Certolizumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Tabla 2. Registro de certolizumab en Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-2227/16	CIMZIA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL	20/12/2011	LABORATORIO BIOPAS S.A.	Certolizumab Pegol

Laboratorio

Cimzia® (Biopas S.A).

Posología

Dosis de carga, en adultos 400mg, igual a 2 inyecciones subcutáneas de 200mg cada una en las semanas 0, 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento en pacientes adultos es de 200mg cada 2 semanas (EMA).

Infliximab

Registro e Indicación

Infliximab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Tabla 3. Registro de infliximab en Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-2623/16	REMICADE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg	26/05/2016	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Infliximab;Ca2 Recombinante
B-2624/16	REMICADE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg	26/05/2016	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Infliximab;Ca2 Recombinante
B-664/15	REMICADE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg	09/02/2000	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Infliximab;Ca2 Recombinante
B-2669/17	REMSIMA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg (INFLIXIMAB)	10/11/2017	LABORATORIOS SAVAL S.A.	INFLIXIMAB

Laboratorio

Remicade® (Johnson & Johnson S.A).

Remsima® (Saval S.A).

Posología

5mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas (EMA).

Ustekinumab**Registro e Indicación**

Ustekinumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Tabla 4. Registro de ustekinumab en Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-2688/18	STELARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 130 mg/26 mL (USTEKINUMAB)	20/01/2018	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Ustekinumab
B-2392/14	STELARA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 45 mg/ 0,5 mL	03/06/2014	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Ustekinumab
B-2145/15	STELARA SOLUCIÓN INYECTABLE 45 mg	14/06/2010	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Ustekinumab
B-2393/14	STELARA SOLUCIÓN INYECTABLE 90 mg/ 1 mL	03/06/2014	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.	Ustekinumab

Laboratorio

Stelara® (Johnson & Johnson S.A).

Posología

Dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas (EMA).

Etanercept

Registro e Indicación

Etanercept cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Tabla 5. Registro de etanercept en Instituto de Salud Pública

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-795/15	ENBREL LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg, CON SOLVENTE	05/06/2000	LABORATORIOS PFIZER	Etanercept
B-2064/18	ENBREL SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/0,5 mL	11/06/2008	LABORATORIOS PFIZER	Etanercept
B-2696/18	ENBREL SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/0,5 mL (Etanercept)	07/06/2018	LABORATORIOS PFIZER	Etanercept
B-2697/18	ENBREL SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL (Etanercept)	07/06/2018	LABORATORIOS PFIZER	Etanercept
B-2184/16	ENBREL SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL, AUTOINYECTOR PRELLENADO	25/05/2011	LABORATORIO PFIZER	Etanercept

Laboratorio

Enbrel® (Pfizer S.A).

Posología

25 mg administrados dos veces a la semana ó 50 mg administrados una vez a la semana (adultos) (EMA).

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. Eficacia de los tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de Adalimumab, Certolizumab, Infliximab, Ustekinumab y Etanercept en pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento con FARMES.

Adalimumab

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad.
Intervención	adalimumab
Comparación	placebo
Desenlaces (outcomes)	ACR 20: American College of Rheumatology 20. ACR 50: American College of Rheumatology 50. Eventos adversos graves.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron dos ensayos aleatorizados(19),(20) que eran pertinentes para responder la pregunta.

Tabla 6. Características de la evidencia seleccionada para Adalimumab

Cuál es la evidencia seleccionada	Se encontraron 18 revisiones sistemáticas (21),(22),(23),(24),(25),(26),(27),(28),(29),(30), (31),(32), (33), (34),(35),(36),(37),(38) que incluyen 2 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta ADEPT (19) y (20) ¹
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	El ensayo aleatorizado ADEPT (19) incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa con tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de Antinflamatorios no esteroideos (AINEs). Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad. Se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF. Otro ensayo aleatorizado M02-570 Study Group (20) incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa con tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs. Todos los pacientes debían tener uso concomitante de fármacos modificadores de enfermedad o historia previa de inadecuada respuesta a terapia con fármacos modificadores de enfermedad. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad. Se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Intervención: Ambos ensayos (19), (20) incluyeron adalimumab subcutáneo 40 mg cada dos semanas. Comparador: placebo
Qué tipo de desenlaces se midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma: <ul style="list-style-type: none"> – ACR 20 – ACR 50 – ACR 70 – HAQ-DI (<i>Health assessment questionnaire disability index</i>) – PASI (<i>Psoriasis area severity index</i>) – Dactilitis – Entesitis
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Ambos ensayos fueron financiados por Abbott

¹ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<https://www.epistemonikos.org/matrixes/59fc906f7db23a2a55d9dc90>

Resumen de resultados

Tabla 7. Resumen de evidencia del efecto de adalimumab en comparación a placebo en personas con artritis psoriásica que no responde a tratamiento.

Pacientes		Artritis psoriásica que no responde a tratamiento				
Intervención		Adalimumab				
Comparación		Placebo				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN adalimumab	CON adalimumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 3,43 (2,08 a 5,63) 2 ensayos/ 413 pacientes (19),(20)	147 por 1000	502 por 1000	355 pacientes más (159 a 680 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Adalimumab probablemente lleva a una mejora en la escala ACR 20.
ACR 50	RR 6,73 (3,69 a 12,31) 2 ensayos/ 413 pacientes (19),(20)	52 por 1000	356 por 1000	299 más (140 a 590 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Adalimumab probablemente lleva a una mejora en la escala ACR 50.
Eventos adversos graves	RR 0,7 (0,25 a 1,94) 2 ensayos/ 413 pacientes (19),(20)	43 por 1000	30 por 1000	13 pacientes menos (32 menos a 40 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de adalimumab podría no asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja

IC: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: Diferencia de medias
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN adalimumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON adalimumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta ya que no todos los pacientes son refractarios a tratamiento inicial. Se disminuyó solo un punto ya que se reporta [19] considera que no hubo diferencias entre el grupo con y sin esta característica.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.

Se seleccionó ACR 20 y ACR 50 ya que es una escala clínica que se correlacionaría con severidad o mejoría de enfermedad.

También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia con otros anti- TNF.

Certolizumab

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad.
Intervención	certolizumab
Comparación	placebo
Desenlaces (outcomes)	ACR 20: American College of Rheumatology 20. ACR 50: American College of Rheumatology 50. Eventos adversos graves.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un ensayo aleatorizado (39) que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 8. Características de la evidencia seleccionada para certolizumab.

Cuál es la evidencia seleccionada	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (21),(23),(25),(26), (29),(31),(40),(32),(41) que incluye un ensayo controlado aleatorizado (RAPID-PsA) (39) ²
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	El ensayo RAPID-PsA incluyó pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, de acuerdo a criterios Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) y respuesta inadecuada o mala tolerancia a fármacos modificadores de enfermedad, además de uso previo o no de inhibidores de TNF. Los pacientes también debían presentar psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Intervención: El ensayo utilizó certolizumab subcutáneo 400 mg al inicio, luego a la semana 2, luego a la semana 4. Posteriormente, los pacientes recibieron 400 mg cada 4 semanas ó 200 mg cada 2 semanas. Comparador: Placebo
Qué tipo de desenlaces se midieron	El ensayo evaluó múltiples desenlaces: ACR 20, ACR 50, ACR 70 a las 24 semanas; HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index); PASI 75 (Psoriasis area severity index); Dactilitis; y Entesitis.
Financiamiento de los estudios	El estudio fue financiado por UCB Pharma

² Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/5922f73e6ec0d6167e93805f>

Resumen de resultados

Tabla 9. Resumen de evidencia certolizumab en comparación a placebo para pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento.

Pacientes		Artritis psoriásica que no responde a tratamiento				
Intervención		Certolizumab				
Comparación		Placebo				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN certolizumab	CON certolizumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,55 (1,86 a 3,51) 1 ensayo/ 409 pacientes (39)	235 por 1000	600 por 1000	365 más (202 a 591 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab lleva a una mejora en la escala ACR 20.
ACR 50	RR 3,37 (2,11 a 5,37) 1 ensayo/ 409 pacientes (39)	125 por 1000	421 por 1000	296 más (139 a 546 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Certolizumab lleva a una mejora en la escala ACR 50
Eventos adversos serios**	RR 1,74 (0,72 a 4,22) 1 ensayo/ 409 pacientes (39)	44 por 1000	77 por 1000	33 más (12 menos a 142 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente el uso de certolizumab se asocia a una mayor tasa de eventos adversos serios.

IC: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN certolizumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON certolizumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
 **Los eventos adversos no infecciosos más frecuentes fueron diarrea y cefalea. Los efectos adversos infecciosos más frecuentes fueron nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior.

¹Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de fármacos modificadores de enfermedad con respuesta inadecuada.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.

Se seleccionó ACR 20 y ACR 50, ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de enfermedad.

También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre los otros inhibidores de TNF.

Infliximab

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad.
Intervención	infliximab
Comparación	placebo
Desenlaces (outcomes)	ACR 20: American College of Rheumatology 20. ACR 50: American College of Rheumatology 50. Eventos adversos graves.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron dos ensayos aleatorizados (42),(43) que eran pertinentes para responder la pregunta.

Tabla 10. Características de la evidencia encontrada para Infliximab

Cuál es la evidencia seleccionada	Encontramos 21 revisiones sistemáticas (21),(22),(23),(24),(25),(27),(28),(29),(44),(30),(31),(40),(45),(32),(33),(35),(21),(37),(41),(46),(47) que incluyen dos ensayos controlados aleatorizados (42),(43) ³
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	<p>Un ensayo (IMPACT) (42) incluyó pacientes adultos con presencia de al menos cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas, y al menos uno de los siguientes criterios: VHS > 28 mm/hora, proteína C reactiva de 15 mg/L o rigidez matinal mayor a 45 minutos. Además de factor reumatoideo negativo y respuesta inadecuada o fármacos modificadores de enfermedad.</p> <p>Otro ensayo (IMPACT II) (43) incluyó pacientes adultos con presencia de al menos cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas, y al menos uno de los siguientes criterios: proteína C reactiva de 15 mg/L o rigidez matinal mayor a 45 minutos. Además de factor reumatoideo negativo y respuesta inadecuada o fármacos modificadores de enfermedad o Antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad.</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>Intervención Ambos ensayos incluyeron infliximab endovenoso en dosis de 5 mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> – El estudio IMPACT (42) realizó infusiones de infliximab EV a la semana 0, 2, 6 y 14. – Otro estudio (IMPACT II) (43) realizó infusiones a las semanas 0,2,6, 14 y 22. <p>Comparación Ambos ensayos compararon contra placebo.</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ACR 20 a las 24 semanas – ACR 50 – ACR 70 – PsArc – HAQ-DI (<i>Health assessment questionnaire disability index</i>) – PASI 75 (<i>Psoriasis area severity index</i>) – Das-28 (<i>Disease activity score</i>) – Dactilitis – Entesitis
Financiamiento de los estudios	Ambos ensayos fueron financiados por Centocor, Inc.

³ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/5a03c5587db23a695e9e6857>

Resumen de resultados

Tabla 11. Resumen de evidencia del efecto infliximab en comparación a placebo en pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento.

Pacientes		Artritis psoriásica que no responde a tratamiento				
Intervención		Infliximab				
Comparación		Placebo				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN infliximab	CON infliximab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 5,71 (3,53 a 9,25) 2 ensayos/ 304 pacientes (42),(43).	105 por 1000	601 por 1000	496 más (266 a 868 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Infliximab probablemente lleva a una mejora en la escala ACR 20.
ACR 50	RR 13,63 (3,89 a 47,83) 2 ensayos/ 304 pacientes (42),(43).	26 por 1000	428 por 1000	332 más (76 a 1000 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Infliximab podría llevar a una mejora en la escala ACR 50, pero la certeza de la evidencia es baja
Eventos adversos graves	RR 1,35 (0,56 a 3,27) 2 ensayos/ 351 pacientes (42),(43).	47 por 1000	63 por 1000	16 más (21 menos a 107 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de infliximab podría asociarse a eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja

IC: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: Diferencia de media.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group
 *Los riesgos **SIN infliximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON infliximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 ** La DM está calculada como el porcentaje de mejoría desde el puntaje de base.
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta. Se disminuye solo un punto ya que un ensayo (42) considera que el uso concomitante de fármacos modificadores de enfermedad e infliximab no influiría en el resultado final.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.

Se seleccionó ACR 20 y ACR 50, ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de enfermedad.

También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.

Ustekinumab

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad.
Intervención	ustekinumab
Comparación	placebo
Desenlaces (outcomes)	ACR 20: American College of Rheumatology 20. ACR 50: American College of Rheumatology 50. Eventos adversos graves.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron dos ensayos aleatorizados pertinentes para responder la pregunta (48),(49).

Tabla 12. Características de la evidencia encontrada de Ustekinumab

Cuál es la evidencia seleccionada	<p>Encontramos nueve revisiones sistemáticas (21),(50),(25),(29),(40),(32),[(38)],(41),(51) que incluyen tres ensayos controlados aleatorizados (48),(49),(52).</p> <p>De estos tres ensayos, no fue posible obtener datos apropiados para metanálisis, ni tampoco reutilizar datos desde las revisiones sistemáticas que lo analizaron (52). Por lo tanto se seleccionaron dos ensayos que reportaron sus resultados en función de los desenlaces: ACR 20 HAQ-DI, PASI 75, DAS-28 y eventos adversos graves (48),(49)⁴</p>
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con enfermedad activa (tres o más articulaciones inflamadas o dolorosas, además de proteína C reactiva de 3 mg/L (48),(49) ó 15 mg/L (52) y respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad. Además de psoriasis cutánea con lesión activa o historia previa de enfermedad.</p> <p>En un ensayo (48) se excluyeron pacientes con uso previo de anti-TNF. Por el contrario, los otros dos ensayos (49),(52) si incluyeron a pacientes con inadecuada respuesta o mala tolerancia al uso de terapias biológicas.</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>Intervención</p> <p>Dos ensayos (48), (49) incluyeron ustekinumab subcutáneo 45 mg ó 90 mg al inicio, luego a la semana 4, luego cada 12 semanas. Un ensayo (52) no reportó la dosis ni el esquema de administración de ustekinumab.</p> <p>Comparación</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo.</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ACR 20 a las 24 semanas – ACR 50 – ACR 70 – HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) – PASI 75 (Psoriasis area severity index) – Das-28 (Disease activity score) – Dactilitis – Entesitis
Financiamiento de los estudios	<p>Uno de los estudios fue financiado por Janssen Research & Development (48)</p>

⁴ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59f8a1226ec0d60eea6a21ae>

Resumen de resultados

Tabla 13. Resumen de evidencia de efecto para Ustekinumab en comparación a placebo en pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento.

Pacientes		Artritis psoriásica que no responde a tratamiento				
Intervención		Ustekinumab				
Comparación		Placebo				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN ustekinumab	CON ustekinumab	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20	RR 2,06 (1,64 a 2,58) 2 ensayos/ 927 pacientes (48),(49).	219 por 1000	452 por 1000	233 más (140 a 347 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ustekinumab lleva a una mejora en la escala ACR 20.
ACR 50	RR 3,02 (2,02 a 4,5) 2 ensayos/ 927 pacientes (48),(49).	81 por 1000	243 por 1000	163 más (82 a 282 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Ustekinumab lleva a una mejora en la escala ACR 50.
Eventos adversos graves	RR 0,56 (0,23 a 1,35) 3 ensayos/ 927 pacientes (48),(49).	34 por 1000	19 por 1000	15 menos (26 menos a 12 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente el uso de ustekinumab no se asocia a eventos adversos graves.

IC: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group
 *Los riesgos SIN ustekinumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON ustekinumab (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). El riesgo SIN ustekinumab para el desenlace HAQ-DI está basado en el riesgo del ensayo PSUMMIT 1 (48).
¹Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica con enfermedad activa, con uso previo de AINEs, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF con respuesta inadecuada.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.

Se seleccionó ACR 20 y ACR 50 ya que son escalas clínicas que se correlacionarían con severidad o mejoría de enfermedad.

También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.

Etanercept

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriásica, con respuesta inadecuada o mala tolerancia al uso de AINEs o fármacos modificadores de enfermedad.
Intervención	etanercept
Comparación	placebo
Desenlaces (outcomes)	ACR 20: American College of Rheumatology 20. ACR 50: American College of Rheumatology 50. Eventos adversos graves.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas, las cuales incluyen dos ensayos controlados aleatorizados pertinentes (53,54).

Tabla 14. Características de la evidencia encontrada de etanercept

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 18 revisiones sistemática (5-22), que incluyeron 4 ensayos controlados aleatorizados, de los cuales dos son pertinentes a la pregunta de interés, ambos liderados por el mismo autor: Mease et al 2000 (53), Mease et al 2004 (54). ⁵
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Criterios de inclusión Ambos ensayos incluyeron a adultos con artritis psoriásica activa (mayor o igual a 3 articulaciones inflamadas y 3 articulaciones sensibles), lesiones psoriásicas activas en piel, historia de respuesta inadecuada a AINEs, sin historia de uso de anti-TNF.

⁵ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <https://www.epistemonikos.org/matrixes/5b5083387aac844693119bc>

	<p>Los pacientes usuarios de metotrexato que se encontraban con una dosis estable de al menos 25 mg a la semana, por 4 semanas, lo mantuvieron durante el estudio. La aleatorización fue estratificada de acuerdo a quienes recibían o no metotrexato.</p> <p>Características basales Mease 2000 Mediana de edad 45 años; porcentaje de hombres 56%; tiempo de duración promedio de la artritis 9 años y de la psoriasis 18 años; mediana de número de FARMES usados previamente de 1,8; uso concomitante de corticoides 30%, AINEs 73%, y de metotrexato 47%.</p> <p>Características basales Mease 2004 Mediana de edad 47 años; porcentaje de hombres 51%; tiempo de duración promedio de la artritis 9 años y de la psoriasis 19 años; uso concomitante de corticoides 17%, AINEs 85%, y de metotrexato 41%. No se reportó el número de FARMES utilizados previamente por los pacientes.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Ambos ensayos compararon etanercept contra placebo. El etanercept fue administrado en dosis de 25 mg, por vía subcutánea, dos veces a la semana, durante 12 semanas (53) y 24 semanas (54).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)</i> (53) y respuesta ACR 20% (ACR20) (54).</p> <p>Otros desenlaces Respuesta ACR50 y ACR70; mejoría de las lesiones cutáneas mediante la mejora en las lesiones en diana evaluada por un dermatólogo; <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50 y PASI 75)</i>; calidad de vida medida por SF-36 y <i>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</i>.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Ambos ensayos (53,54) fueron apoyados por Immunex Corporation, una subsidiaria de Amgen, Inc.</p>

Resumen de resultados

Tabla 15. Resumen de evidencia del efecto de etanercept en comparación a no usar en pacientes con artritis psoriásica que no responde a tratamiento.

Etanercept para artritis psoriásica						
Pacientes	Artritis psoriásica con falla a tratamiento con FARMES					
Intervención	Etanercept					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN etanercept	CON etanercept	Diferencia (IC 95%)		
ACR 20** Seguimiento 12 a 24 semanas	RR 4,39 (2,83 a 6,80) (2 ensayos/ 265 pacientes) (53,54).	142 por 1000	622 por 1000	480 más (ME: 259 a 822 más)	⊕⊕⊕○ _{1,2} Moderada	Etanercept probablemente aumenta la proporción de pacientes que logra respuesta ACR 20
ACR 50** Seguimiento 12 a 24 semanas	RR 9,12 (4,06 a 20,49) (2 ensayos/ 265 pacientes) (53,54).	45 por 1000	408 por 1000	363 más (ME: 137 a 873 más)	⊕⊕⊕○ _{1,2} Moderada	Etanercept probablemente aumenta la proporción de pacientes que logra respuesta ACR 50
Efectos adversos severos Seguimiento 12 a 24 semanas	RR 0,86 (0,25 a 3,01) (2 ensayos/ 265 pacientes) (53,54).	37 por 1000	32 por 1000	5 menos (ME: 28 menos a 75 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Etanercept probablemente no aumenta los efectos adversos severos.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.
 *Los riesgos **SIN etanercept** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON etanercept** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 ** Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). El ACR20 corresponde a los pacientes que mejoran en un 20% y 50% respectivamente, entre el basal y la medición.
¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por no responder directamente la pregunta de interés, ya que la falla de respuesta de definió en relación a los AINES, no a los FARMES. Si bien los ensayos reportan que se analizó por separado a la población que se mantuvo recibiendo metotrexato, no se presentaron los resultados por separado (solo se menciona que el efecto se observó en ambos grupos).
² Si bien se trata de un tamaño de efecto grande, en parte se puede explicar por tratarse de evidencia indirecta. Esto puede ser particularmente importante en relación a la magnitud del efecto observado, es decir, que el efecto exista, pero está sobreestimado.
³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de una incidencia de efectos adversos clínicamente importante.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con artritis psoriásica que no han respondido a fármacos modificadores de enfermedad. Es importante enfatizar que esta población no es exactamente la que fue evaluada en los ensayos, por lo que la evidencia es indirecta. Los ensayos evaluaron a pacientes con falla a AINEs (no a FARMES), de los cuales algunos usaban metotrexato, y se mantuvieron utilizándolo. Si bien los ensayos reportan que se analizó por separado a la población que se mantuvo recibiendo metotrexato, no se presentaron los resultados por separado (solo se menciona que el efecto se observó en ambos grupos), por lo que la evidencia proviene de una combinación de pacientes que recibió y que no recibió este fármaco.

Las conclusiones de este resumen no aplican a pacientes con mala respuesta a otros fármacos biológicos, los cuales fueron excluidos de los ensayos evaluados, y constituyen un grupo clínicamente diferente.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por ellos.

El tiempo de medición utilizado, 12 y 24 semanas, corresponde al mayor seguimiento reportado en los estudios. Se consideró clínicamente razonable agruparlos bajo un mismo desenlace. Existe concordancia parcial entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y el seleccionado por los ensayos, ya que en uno de ellos se utilizó Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC (53) .

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas, en cuanto a la superioridad de etanercept por sobre placebo (22,27,28,41). Igualmente, es concordante con las revisiones sistemáticas evaluando múltiples intervenciones, que ponen a etanercept como una alternativa igualmente efectiva que otros antagonistas de TNF para el tratamiento de la artritis psoriásica que no ha respondido a la terapia inicial (23,27).

10.B. Seguridad de los tratamientos

Adalimumab**Tabla 16. Reacciones adversas de adalimumab notificadas en los ensayos clínicos en la EMA**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus herpes)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuentes	Cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuentes	Linfoma, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma
	Raras	Leucemia ¹⁾
	No conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático *	Muy frecuentes	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática

	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Incremento de lípidos
	Frecuentes	Hipotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblor, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural ¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B hepatitis autoinmune
	No conocida	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash (incluyendo rash exfoliativo),
	Frecuentes	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia, prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, vasculitis cutánea
	No conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome similar al lupus
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹

administración*	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuentes	Alteraciones de la cicatrización

El Instituto de Salud Pública notifica 916 reacciones adversas a adalimumab entre el año 2016 y 2017, de las cuales 31 son evaluadas como serias (ninguna muerte). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Certolizumab

Tabla 17. Reacciones adversas de certolizumab notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza)
	Poco frecuente	sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis**
Trastornos endocrinos	Rara	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	Hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
	No conocida	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*

Trastornos oculares	Poco frecuente	trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Rara	pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	hipertensión
	Poco frecuente	hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nausea
	Poco frecuente	ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	odinofagia, hipermotilidad
Trastornos hepato biliares	Frecuente	hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	exantema
	Poco frecuente	alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
	Rara	exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo, síndrome de Stevens-Johnson**, eritema multiforme**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor	Poco frecuente	trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama

y de la mama	Rara	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	Fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Rara	aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

**Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF.

El Instituto de Salud Pública notifica 2 reacciones adversas a certolizumab entre el año 2016 y 2017, de las cuales el esofagoespasmo fue evaluado como serio. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Infliximab

Tabla 18. Reacciones adversas de infliximab notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</u>	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raras:	Apatía.
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatía.
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré,

	polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
<u>Trastornos oculares</u>	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.
<u>Trastornos cardíacos</u>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
<u>Trastornos vasculares</u>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raras:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	
Frecuentes:	Función hepática anormal, transaminasas elevadas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raras:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática.
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, onicomycosis, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raras:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD).
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raras:	Lesión granulomatosa.
<u>Exploraciones complementarias</u>	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

El Instituto de Salud Pública notifica 37 reacciones adversas a infliximab entre el año 2016 y 2017, de las cuales 3 son evaluadas como serias, entre estos se encuentra un conjunto de síntomas como diaforesis, mareo, dolor precordial, disnea parestesias; y dos notificaciones de ineficacia del medicamento. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Ustekinumab**Tabla 19. Reacciones adversas de ustekinumab notificadas en los ensayos clínicos de la EMA**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea. Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección. Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

El instituto de Salud Pública notifica 7 reacciones adversas a ustekinumab entre el año 2016 y 2017, ninguna fue evaluada como seria. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Etanercept

Tabla 20. Reacciones adversas de etanercept notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

<u>Infecciones e infestaciones</u>	
Muy frecuentes:	Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas).
Poco frecuentes:	Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias).
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella).
Frecuencia no conocida:	Infección por Listeria, reactivación de hepatitis B
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</u>	
Poco frecuentes:	Cáncer de piel no-melanoma.
Raras:	Linfoma, melanoma
Frecuencia no conocida:	Leucemia, carcinoma de células de Merkel
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u>	
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Raras:	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia.
Muy raras:	Anemia aplásica
<u>Trastornos del sistema inmunológico:</u>	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos.
Poco frecuentes:	Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva).
Raros:	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis.
Frecuencia no conocida:	Síndrome de activación macrofágica, empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>	
Raros:	Convulsiones Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa.
Muy raros:	Casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal.
<u>Trastornos oculares:</u>	
Poco frecuentes:	Uveítis, escleritis
<u>Trastornos cardíacos:</u>	
Raros:	Insuficiencia cardíaca congestiva
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</u>	
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)
<u>Trastornos hepatobiliares:</u>	
Poco frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas.
Raros:	Hepatitis autoinmune.

<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</u>	
<i>Frecuentes:</i>	Prurito.
<i>Poco frecuentes:</i>	Angioedema, urticaria, erupción, erupción psoriasiforme, psoriasis (incluyendo de nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies).
<i>Raros:</i>	Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
<i>Muy raros:</i>	Necrosis epidérmica tóxica
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</u>	
<i>Raros:</i>	Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome tipo lupus.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón).
<i>Frecuentes:</i>	Fiebre.

El instituto de Salud Pública notifica 74 reacciones adversas a etanercept entre el año 2016 y 2017, de las cuales 3 son evaluadas como serias, estas fueron: infección de las vías urinarias, infección por rotavirus junto a dolor articular y encefalitis. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos: Adalimumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab y Etanercept en pacientes con Artritis Psoriásica.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Para infliximab, certolizumab, adalimumab, ustekinumab y etanercept, se encontraron estudios de costo efectividad en el contexto: Grecia, del Reino Unido, y de Rumania que van desde el período 2008 hasta 2016. Se consideraron costos directos desde la perspectiva del pagador en el sistema de salud en Grecia, Reino Unido y Rumania, tomando en cuenta horizontes temporales de 40 años o toda la vida del paciente desde el diagnóstico de la enfermedad. Se utilizaron modelos matemáticos (modelos de Markov o cohorte probabilístico). Los outcomes fueron medidos en ACR20, QALYs (Quality-Adjusted Life years o años de vida ajustados por calidad), PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria); HAQ (Health Assessment Questionnaire) y el índice "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI).

Todos estudios de costo-efectividad encontrados, a pesar de que hacen uso de diferentes comparadores, se aprecia que tienden a concluir que las diversas terapias con biológicos serían costo-efectivas.

Sobre la base de las recomendaciones de los diferentes países, se podría concluir que no existe una fuerte diferenciación de los tratamientos en base a su efectividad y seguridad, y el costo de los mismos sería la razón más influyente para financiar uno u otro. Las herramientas más usadas para llevar esto a cabo parecen ser los acuerdos de precios, pero también se encontraron acuerdos sobre umbrales máximos de costo anual del tratamiento, que sobrepasado, el proveedor debería reembolsar en un porcentaje. Se aprecia, además, que se han tendido a aprobar todos los tratamientos, con algunas variaciones en las restricciones clínicas establecidas (ej. período de discontinuación ante la no respuesta), con el objetivo de dar mayor libertad a pacientes y médicos a elegir el tratamiento a seguir.

Tabla 21. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas.

Autor (Año)	País moneda año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Yang 2016 (61)	Taiwan dólar 2014	Pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica activa	Etanercept adalimumab golimumab	Tercer pagador	1 año	No reportado	Para el caso base: <u>Etanercept</u> USD 32.264/ACR20 <u>Adalimumab</u> USD 33.832/ACR20 <u>Golimumab</u> USD 35.371/ACR20	No realiza análisis de sensibilidad, sólo calculan RCEI utilizando datos de un meta-análisis.	Los autores no declaran conflictos de intereses	No definido	Para el caso base etanercept presentó costos anuales más bajos por respondedor PsACR y ACR20, mientras que adalimumab los más altos para estos resultados.
Tzanetakos 2015 (60)	Grecia, euros 2015	pacientes con artritis psoriásica activa (PsA), que no responden a drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencional	Certolizumabpegol (CZP) vs otros anti-TNFs (etanercept, infliximab, adalimumab golimumab) y standard care.	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos directos: adquisición de la droga, su administración, monitoreo, y cuidado general del paciente.	ICER 16.539€/QALY y 20.714€/QALY con CZP vs standard care, a las 12 y 24 semanas respectivamente,.	No repota	No reporta	€ 34 mil (no oficial)	El estudio concluye: CZP sería costo efectivo en comparación con standard care (similar en términos de eficacia pero más barato) comparado con la mayoría de los otros anti-TNF agents registrados en Grecia.
Codreanu 2014 (58)	Rumania, 2013	Pacientes con artritis psoriásica activa	Certolizumab pegol (CZP) vs otros anti-TNFs subcutáneos registrados y sujetos a reembolso en Rumania (etanercept y adalimumab)	Pagador del sistema de salud	Toda la vida	Costos directos	Certolizumab domina a adalimumab, y es menos costoso pero marginalmente menos efectivo que etanercept.	Análisis de sensibilidad probabilístico arroja que CZP tiene una probabilidad similar o mayor de ser costo efectivo en comparación con los otros comparadores.	No reporta	se considera un umbral de 3 PBI per cápita	El estudio concluye que CZP es un tratamiento costo efectivo en comparación con los otros anti-TNFs subcutáneos disponibles para el tratamiento de Artritis Psoriásica en Rumania.
Cawson 2014 (55)	Reino Unido Libra 2011-2012	Pacientes con diagnósticos de artritis psoriásica activa	Etanercept adalimumab golimumab infliximab	Tercer pagador	40 años	Costos de cada biológico luego de 3 meses de tratamiento: <u>Etanercept</u> £2.323,75 <u>Infliximab</u> £2.693,34 <u>Adalimumab:</u> £2.288,91 <u>Golimumab:</u> £2.288,91	Golimumab y adalimumab fueron dominados por etanercept. Al compararlo con Infliximab el ICER fue de £16.426/QALY	Probabilístico	Laboratorio Pfizer	£ 20.000 a £ 30.000	Todos los tratamientos fueron significativamente más efectivos que los cuidados paliativos. El análisis probabilístico demostró que con un umbral de pago de £30.000/QALY, etanercept es un tratamiento rentable en comparación a los comparadores.

Cummins 2011 (59)	Reino Unido Libra 2008	Pacientes adultos con diagnósticos de artritis psoriásica activa y progresiva que falla al menos a dos DMARDs	Cuidas paliativos (tratamiento con FARMES) Infliximab adalimumab Etanercept	Sistema de Salud	40 años	Los costos anuales de cada tratamiento, luego de aprox. 9 meses: <u>Infliximab</u> £8.182,59 <u>Etanercept</u> £9.295,52 <u>Adalimumab</u> £9.295	La RCEI para adalimumab, Etanercept e infliximab fue de: £16.613 y £15.788 a £21.736 respectivamente.	Probabilístico	Los autores no declaran conflictos de intereses	£ 20.000 a £ 30.000	Infliximab es un tratamiento costo-efectivo, encontrándose dentro del umbral de pago de Instituto de Salud y Excelencia Clínica, en relación a los cuidados paliativos. Su lugar en relación al tratamiento dependerá de los costos.
Bojke 2011 (57)	Reino Unido Libra 2008- 2009	Pacientes adultos con diagnósticos de artritis psoriásica	Etanercept Infliximab adalimumab cuidados paliativos	Sistema de Salud	40 años	Costo de los biológicos los primeros 3 meses: <u>Etanercept</u> £2.495 <u>Infliximab</u> £5.523 <u>Adalimumab</u> £2.495	Para el caso base: <u>Adalimumab</u> Dominancia extendida <u>Etanercept</u> £15.986 <u>Infliximab</u> £53.750	Probabilístico	National Institute for Health Research (NIHR)	£ 20.000 a £ 30.000	Se necesitan más investigaciones para reducir la incertidumbre. Etanercept es el tratamiento más costo-efectivo.

Recomendaciones de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

- Canadá, CADTH: recomienda todos los tratamientos menos Ustekinumab(63–67) no menciona etanercept.
- Australia, PBAC: recomienda todos los tratamientos en consideración (68–72)
- Inglaterra, NICE: recomienda todos los tratamientos en consideración (73–76)

En referencia a las recomendaciones:

Reino Unido (NICE):

NICE recomienda tanto Infliximab como Adalimumab para Artritis Psoriásica en adultos, si se cumplen los siguientes criterios: 1- el paciente tiene artritis periférica con 3 ó más articulaciones blandas y 3 ó más articulaciones inflamadas; 2- la Artritis Psoriásica no ha respondido a 2 ó más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad convencionales, administradas individualmente o en combinación.

Recomienda etanercept para pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica, si:

- El paciente tiene tres articulaciones sensibles y tres articulaciones inflamadas.
- El paciente ya ha probado al menos dos medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), administradas individualmente o en combinación.
- Sólo las personas con artritis psoriásica que mejoran lo suficiente en 12 semanas podrían continuar con el tratamiento, por lo que las personas que no presentan respuesta adecuada, de acuerdo a los criterios de respuesta a la artritis psoriásica a las 12 semanas, deben suspender el tratamiento.

Además señala que el tratamiento con DMARDs debe comenzar por la droga menos cara, tomando en cuenta el costo de administración de la droga, la dosis necesaria y el precio del producto por dosis.

NICE recomienda Ustekinumab para Artritis Psoriásica en adultos, solo o en combinación con Metotrexato, solo cuando: el paciente ha sido tratado con uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa pero tiene una contraindicación para estos. Ustekinumab se considera bajo las mismas condiciones que para Adalimumab e Infliximab. Además, se considera que el tratamiento debe discontinuarse si no muestra una respuesta adecuada al tratamiento a las 24 semanas.

Certolizumab es recomendado para Artritis Psoriásica en adultos, solo o en combinación con Metotrexato, solo si: 1- se aplica con las consideraciones que aplican para Infliximab y Adalimumab; 2- el paciente ha usado un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa pero dejó de responder después de 12 semanas. El tratamiento se debe discontinuar a las 12 semanas si no muestra una respuesta adecuada. Además, el proveedor debe ajustarse al a un acuerdo que determina que las primeras 12 semanas de tratamiento se darán sin costo.

Canadá:

La agencia canadiense recomienda Adalimumab si se cumplen los siguientes criterios: 1- el paciente tiene 3 ó más articulaciones blandas activas; 2- el paciente no ha respondido al tratamiento antiinflamatorios no esteroideos y, no ha respondido a al menos 3 drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad o tiene contraindicaciones o intolerancia a estos agentes. Otro punto a considerar es que se recomienda se debe evaluar el tratamiento a las 12 semanas para determinar si se le da continuidad en base a si la enfermedad ha respondido al tratamiento.

El único de los tratamientos considerados que no es recomendado es Ustekinumab. Esto dado que se considera que tiene un costo muy alto y esto determina que no sea costo efectivo.

Certolizumab es recomendado, solo o en combinación con Metotrexato, en pacientes con Artritis Psoriásica moderada a severa en pacientes adultos que han fracasado al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad y si se cumple: 1- las mismas condiciones que Adalimumab y otros inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa; 2- el costo anual del tratamiento no excede el umbral acordado para el costo anual de tratamiento con la droga biológica antirreumáticas modificadoras de la enfermedad menos costas reembolsada en el sistema.

Australia (PBAC):

En relación a las recomendaciones de la agencia australiana se encontró que los seis tratamientos han sido recomendados para la Artritis Psoriásica severa para pacientes adultos que han fracasado al tratamiento con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad. Los pacientes que utilicen estos medicamentos solo pueden optar por usar uno a la vez, pudiendo continuar su uso a largo plazo si es que muestran respuesta al mismo. Si cesan o no responden a 3 medicamentos se considera que cumplieron un ciclo y que tienen que esperar al menos 5 años para poder ser beneficiarios de los subsidios para estos medicamentos nuevamente.

Los primeros dos medicamentos en haber sido recomendados fueron Infliximab y Adalimumab. La aprobación se basa, en parte, en la comparación con Etanercept. Esto dado un análisis de costo minimización y asumiendo que estos tratamientos no son peores que Etanercept en términos de efectividad y seguridad. Posteriormente se recomendó Golimumab, Certolizumab y más tarde Ustekinumab, en base a una comparación de costo minimización con Certolizumab, y aceptando que no es inferior a Certolizumab (aunque sí a Adalimumab), dando así una mayor libertad en la elección del tratamiento para los pacientes. También se consideró que los perfiles de seguridad de estos tratamientos son similares.

El último tratamiento en ser recomendada fue Secukinumab, en base a una comparación de costo minimización con Certolizumab y Ustekinumab.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales y se encontró lo siguiente:

- Canadá, CADTH: para Certolizumab existe un acuerdo que determina que el costo anual del tratamiento no debe exceder el umbral acordado para el costo anual del tratamiento con la droga biológica antirreumáticas modificadoras de la enfermedad menos costosa reembolsada en el sistema.
- Inglaterra, NICE: el precio de Adalimumab e Infliximab para 100 mg se dará al mismo que el de 50 mg; para Ustekinumab, el precio de 90 mg se dará al mismo que el de 45 mg para pacientes que pesan más de 100 kg y necesitan dosis mayores; para Certolizumab se establece que el proveedor brindará las primeras 12 semanas de tratamiento sin costo.
- Se recomienda explorar acuerdos de riesgo compartido: tanto de toques máximos de gasto anual por paciente como de dosis gratuitas (para mejor certidumbre de efectividad en el paciente) y rebajas de precio para que los tratamientos no difieran sustancialmente en el costo anual por paciente.

En relación a las cotizaciones recibidas, para adalimumab, dos laboratorios ofrecieron descuento no asociados a volumen de unidades o de venta.

Para el caso de certolizumab el proveedor ofrece un descuento por la caja con dos jeringas prellenadas no asociados a volumen de unidades o de venta y además ofrece un 25% de unidades adicionales para cubrir la posibilidad de que los pacientes de enfermedades reumatológicas no presenten una respuesta satisfactoria al tratamiento.

En relación a infliximab, un laboratorio ofrece un 10% de bonificaciones no sujetos a volumen de venta y otro proveedor ofrece un 58% de descuento. Para ustekinumab el laboratorio ofrece un descuento de un 43% para el primer año de tratamiento, y por último para etanercept también se ofrece un descuento por una caja con cuatro jeringas prellenadas no asociado a volumen de venta.

Precio Máximo Industrial

El precio máximo industrial de adalimumab, certolizumab, infliximab, ustekinumab y etanercept, se estimó mediante tres fuentes: precio mínimo de adjudicación del año 2017 de Mercado Público, precio de referencia internacional y cotizaciones.

El precio de referencia internacional se obtuvo mediante el promedio de los tres precios menores obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, los cuales fueron convertidos a dólares americanos (USD). En el caso de ustekinumab e infliximab se utilizó el promedio de precios de Brasil, Colombia y México. Para adalimumab y etanercept, se utilizó el promedio de precios de Colombia, México y Perú. Por otra parte, para certolizumab se utilizó el promedio de precios de Argentina, Colombia y México. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dolar).

Por último, se utilizaron las cotizaciones ofertadas mediante del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de que los tratamientos tuvieran más de un proveedor, se promediaron las cotizaciones.

El precio máximo industrial para cada tratamiento es el siguiente:

Tabla 22. Precio máximo industrial de los tratamientos evaluados

Tratamiento	Mercado Público o CENABAST	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Adalimumab jeringa prellenada 40mg	\$284.149	\$335.328	\$209.946	\$209.946
Certolizumab jeringa prellenada 200mg/ml	\$269.601	\$482.584	\$225.000	\$225.000
Infliximab frasco ampolla 100mg	\$268.000	\$235.110	\$246.274	\$235.110
Ustekinumab jeringa prellenada 45mg/0,5ml	\$2.205.000	\$1.765.656	\$2.205.000	\$1.765.656
Etanercept jeringa prellenada 50mg/ml	\$138.488	\$117.389	\$84.174	\$84.174

Costo por paciente**Adalimumab**

Para calcular el costo por paciente de adalimumab se consideró la posología recomendada por la EMA (40 mg cada 15 días). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 369.494 (Iva incluido) por jeringa de 40 mg de adalimumab. De esta forma, el costo anual es de \$9.976.333 por paciente.

Certolizumab

Para calcular el costo por paciente de certolizumab se consideró la posología recomendada por la EMA (Dosis de carga, en adultos 400mg, igual a 2 inyecciones subcutáneas de 200mg cada una en las semanas 0, 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento en pacientes adultos es de 200mg cada 2 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 351.487 (Iva incluido) por jeringa de 200 mg de certolizumab. De esta forma, el costo anual es de \$10.896.089 por paciente.

Infliximab

Para calcular el costo por paciente de infliximab se consideró la posología recomendada por la EMA (5mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 492.698 (Iva incluido) por frasco de 100 mg de infliximab. De esta forma, el costo anual es de \$15.766.338 por paciente.

Ustekinumab

Para calcular el costo por paciente de ustekinumab se consideró la posología recomendada por la EMA (Dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 2.821.450 (Iva incluido) por jeringa de 45 mg certolizumab. De esta forma, el costo anual es de \$16.928.697 por paciente.

Etanercept

Para calcular el costo por paciente de etanercept se consideró la posología recomendada por la EMA (25 mg dos veces a la semana ó 50 mg una vez a la semana). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$ 167.242 (Iva incluido) por jeringa de 50 mg de etanercept. De esta forma, el costo anual es de \$9.031.043 por paciente.

Impacto presupuestario

Se realizó un impacto presupuestario para cada tratamiento con un horizonte temporal de 5 años. Se consideró la población del país mayor de 18 años, proyectada para el año 2019 (14.288.827), de acuerdo a los datos del INE. De estos pacientes, se estima que un 0,15% tendrá artritis psoriásica y de estos un 2,4% será elegible para el tratamiento de segunda línea, estos datos se obtienen del NICE y se confirma con expertos, que refieren un total de pacientes que va entre 500 y 600.

Para el segundo año, se estimó una incidencia de 0,017% (NICE), es decir, 58 pacientes por año serán diagnosticados con artritis psoriásico y serán elegibles para tratamiento de segunda línea.

Dado que esta patología está cubierta por la Ley 20.850, se asume que los pacientes ya cubiertos por el fondo de la Ley Ricarte Soto seguirán en su tratamiento actual. Es decir, el impacto presupuestario sólo se realiza con pacientes que ingresarían a la garantía en los próximos años.

En concordancia con el número actual de beneficiarios para artritis psoriasisica, se utiliza el supuesto de que la prevalencia de pacientes en Ley Ricarte Soto se alcanzará el año 2023. Dicho supuesto se realiza en el contexto del trabajo de análisis de sustentabilidad financiera en conjunto entre Ministerio de Salud y Ministerio de Hacienda (Dirección de Presupuestos). En otras palabras, dada la implementación de esta garantía se estima que en dicho año estarán cubiertos los pacientes prevalentes, es por esto que el número de prevalentes no tratados, estimados para el año 1 se divide por los 5 años de la proyección, agregando a cada año la incidencia. Se asume que los pacientes recibirán tratamiento durante todo el período de la proyección.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Por cada tratamiento se estimó una cobertura de un 100%.

La tabla 23 presenta los precios que se utilizaron para el impacto presupuestario, cabe destacar que este análisis se realizó con las ofertas más bajas.

Tabla 23. Ofertas recibidas de los laboratorios

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Adalimumab	Jeringa prellenada 40 mg	\$203.474
Certolizumab	Jeringa prellenada 200 mg	\$225.000
Infliximab	Frasco ampolla 100 mg	\$229.000
Ustekinumab	Jeringa prellenada 45 mg	\$2.205.000
Etanercept	Jeringa prellenada 50 mg	\$84.174

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 24. Proyección Presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Adalimumab	528	927	1.349	1.795	2.268
Certolizumab	670	1.025	1.492	1.985	2.508
Infliximab	729	1.043	1.518	2.021	2.478
Ustekinumab	1.317	1.674	2.437	3.243	4.096
Etanercept	437	767	1.116	1.485	1.876

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Artritis Psoriásica

Garantía: Adalimumab, Certolizumab, Infliximab, Ustekinumab y Etanercept

Vía de administración: subcutáneo para Adalimumab, Certolizumab, Ustekinumab, Endovenoso para Infliximab.

Especialidades requeridas: Reumatología

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería

Exámenes Asociados: HLAB27, Liquido y Biopsia de Liquido sinovial, Radiografía, RNM, Cintigrafía.

Otros Requerimientos: Refrigeradores de almacenamiento en farmacia.

Red Potencial de Atención:

Actualmente se encuentra conformada y funcionando la red de prestadores Ley 20.850 para artritis reumatoide con establecimientos públicos, privados y FFAA, pudiendo potencialmente ser esta misma red para Artritis psoriática.

A la fecha la red aprobada para la artritis cuenta con 42 establecimientos para etapa de confirmación, 51 establecimientos para etapas de tratamiento y seguimiento, distribuidos en el país de la siguiente manera:

RED PÚBLICA

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)		APROBADO	APROBADO
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)		APROBADO	APROBADO
Coquimbo	Hospital San Pablo (Coquimbo)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital San Juan de Dios (La Serena)		APROBADO	APROBADO
ACONCAGUA	Hospital San Juan de Dios (Los Andes)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital de Quillota	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital de Melipilla	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	APROBADO	APROBADO	APROBADO
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)		APROBADO	APROBADO
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
BIOBIO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
ARAUCANÍA NORTE	Hospital de Victoria		APROBADO	APROBADO
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
OSORNO	Hospital Base San José (Osorno)	APROBADO	APROBADO	APROBADO
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	APROBADO	APROBADO	APROBADO
AYSÉN	Hospital Regional (Coihaique)		APROBADO	APROBADO
CHILOÉ	Hospital de Ancud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
CHILOÉ	Hospital de Castro		APROBADO	APROBADO
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RED PRIVADA

SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
SEREMI V	Clínica Ciudad del Mar		APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Santa María	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Avansalud	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínico Universidad Católica	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Las Condes	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Dávila	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Clínica Bicentenario	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad de Chile	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI VI	FUSAT	APROBADO	APROBADO	APROBADO
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción		APROBADO	APROBADO
SEREMI X	Clínica Universitaria Puerto Montt		APROBADO	

RED FFAA

Nombre Servicio de Salud/SEREMI	Nombre Establecimiento	Confirmación	Tratamiento	Seguimiento
FFAA	Hospital DIPRECA	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Carabineros	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef	APROBADO	APROBADO	APROBADO
FFAA	Hospital Militar de Santiago	APROBADO		APROBADO
FFAA	FACH	APROBADO	APROBADO	APROBADO

Conclusión:

Recomendación media alta, Actualmente se cuenta con una red aprobada para artritis reumatoide pudiendo desarrollar esta misma Red para Artritis Psoriatica.

Siendo medicamentos subcutáneos, la red se encuentra en condiciones de poder implementarlo, en el caso de Infliximab a pesar de endovenosos es un medicamento ya incluido en la ley para otra patología y no tiene dificultades en su implementación. Puede existir brecha de exámenes diagnósticos, los que pudieran resolverse a través de convenios. En relación a la brecha de especialista reumatólogo en algunas regiones del país, especialmente para realizar los controles de seguimientos, debieran ser apoyados por médicos internistas capacitados en el manejo de este problema de salud.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a Ustekinumab un estudio recibió financiamiento de Janssen Research & Development (48). En relación a Certolizumab el estudio fue financiado por UCB Pharma. En relación a Infliximab, ambos ensayos (42,43) fueron financiados por Centocor Inc. Finalmente, los 2 estudios relacionados con Adalimumab fueron financiados por Abbott (20,77).. Los estudios para etanercept, no refieren si recibieron o no financiamiento(53,54).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, 3 estudios (58–60) no refieren si recibieron o no financiamiento. Un estudio refiere haber sido financiado por Pfizer (55) y dos estudios fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR).

Repercusiones sociales

Las personas con artritis psoriásica son en general adultos de edad media entre 30 y 50 años, no existiendo diferencias de prevalencia e incidencia dependiendo del género. Esta enfermedad compromete la calidad de vida de las personas en diferentes intensidades variando por patrón de presentación como por las articulaciones comprometidas. Tanto en formas leves como severas afecta la dinámica familiar y la capacidad laboral de las personas que presentan esta patología.

Quiénes son tratados con los fármacos evaluados y contenidos en este informe, presentan una disminución de su sintomatología, mejorando su calidad de vida, sin sufrir mayores efectos adversos, favoreciendo de esta forma su reingreso a la actividad laboral o escolar. Para estos pacientes actualmente no existe ninguna cobertura en el régimen GES.

Repercusiones jurídicas

Adalimumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registran 15 acuerdos extracontractuales para adalimumab, 7 de ellos relacionados con artritis reumatoidea, ninguno de ellos asociado a artritis psoriásica. Además, se registra un litigio pendiente, asociado a artritis reumatoidea.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.

Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Certolizumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para certolizumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Infliximab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para infliximab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.

Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Ustekinumab

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para ustekinumab.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

Etanercept

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registra un acuerdo extracontractual para etanercept asociado a artritis psoriásica.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.

<p>Artículo 17 del reglamento.</p>	<p>Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p>	<p>La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.</p>
<p>Artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Sí.</p>

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para adalimumab**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para infliximab**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para ustekinumab**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para certolizumab**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para etanercept**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

16. REFERENCIAS

1. Reumatología SE de. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica 2015. [Internet]. 2015. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf
2. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1994 Sep;33(9):834–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8081668>
3. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* [Internet]. 1995 May;9(2):319–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656343>
4. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Artritis psoriásica: lo que el dermatólogo debe saber (Parte 1). *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2010 Sep;101(7):578–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731010002425>
5. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* [Internet]. 2002;62(17):2447–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421102>
6. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* [Internet]. 1987 Feb;62(238):127–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3659255>
7. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2002 Jul;14(4):361–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118168>
8. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebö B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* [Internet]. 2005 Oct;32(10):1918–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206347>
9. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1998 Jul;10(4):299–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725090>
10. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 May;27(5):1247–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813295>
11. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Feb;76(2):418–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457512>
12. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 33(5 Suppl 93):S48-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471734>
13. Dafna D Gladman, MD, FRCPC; Christopher Ritchlin MM. Treatment of psoriatic arthritis.
14. European Medicines Agency (EMA). Humira-Adalimumab [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-

- _Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Cimzia-certolizumab [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
 16. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Infliximab [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
 17. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Stelara-ustekinumab [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
 18. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Enbrel-etanercept [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
 19. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279–89.
 20. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 May;34(5):1040–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444593>
 21. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2277–85.
 22. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EMA, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Mar;71(3):319–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803753>
 23. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2015 May;54(5):915–26.
 24. Boehncke W-H, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* [Internet]. 2006 Jul;33(7):1447–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724367>
 25. Boehncke W-H, Alvarez Martinez D, Solomon JA, Gottlieb AB. Safety and Efficacy of Therapies for Skin Symptoms of Psoriasis in Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2301–5.
 26. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Oct;21(56):1–326.
 27. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM,

- López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2013 Aug;38(4):286–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590560>
28. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Feb;73(2):414–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355079>
 29. Kingsley G, Scott D. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review. *Psoriasis Targets Ther*. 2015 May;5:71.
 30. Lemos LLP, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014 Oct;34(10):1345–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728068>
 31. Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. Systematic Review of Treatment Effectiveness and Outcome Measures for Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2290–4.
 32. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS, Adebajo A, Carneiro S, et al. Comprehensive Treatment of Dactylitis in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2295–300.
 33. Saad AA, Symmons DPM, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 May;35(5):883–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381787>
 34. Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics* [Internet]. 2009;3:303–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707417>
 35. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jan;73(1):238–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740234>
 36. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* [Internet]. 2006 Jul;33(7):1422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724372>
 37. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics* [Internet]. 2012;6:417–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271892>
 38. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1795–803.
 39. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of

- a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jan;73(1):48–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942868>
40. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):490–8.
 41. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):428–38.
 42. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Apr;52(4):1227–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818699>
 43. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Aug;64(8):1150–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677701>
 44. Koó E, Brodszky V, Péntek M, Ujfalussy I, Nagy MB, Gulácsi L. [The role of biological agents in the treatment of psoriatic arthritis, literature review]. *Orv Hetil*. 2006 Oct;147(41):1963–70.
 45. 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 Technol Assess (Rockv)*. 2011 Feb;15(10):i–xxi, 1–329.
 46. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006 Sep;10(31):iii–iv, xiii–xvi, 1–239.
 47. Woolacott NF, Khadjesari ZCS, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 24(5):587–93.
 48. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2013 Aug 31;382(9894):780–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769296>
 49. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990–9.
 50. Bilal J, Riaz I Bin, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol*. 2017 Sep;1.
 51. Wu Y, Chen J, Li Y-H, Ma G-Z, Chen JZS, Gao X-H, et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. *doi.org*. 22(1):72–82.

52. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y-K, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 Feb 21;373(9664):633–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217154>
53. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* (London, England). 2000 Jul;356(9227):385–90.
54. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264–72.
55. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2014 Dec 20;15(1):26. Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-26>
56. N Woolacott, Y Bravo Vergel, N Hawkins, A Kainth, Z Khadjesari, K Misso, K Light, C Asseburg, S Palmer, K Claxton, I Bruce, M Sculpher and RR. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *NIHR Heal Technol Assess Program Exec Summ*. 2006;
57. Bojke L, Epstein D, Craig D, Rodgers M, Woolacott N, Yang H, et al. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2011 Sep 1;50(suppl 4):iv39-iv47. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ker245>
58. Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. *Value Heal* [Internet]. 2014 Nov;17(7):A379. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514045574>
59. Cummins E, Asseburg C, Punekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, et al. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis. *Value Heal* [Internet]. 2011 Jan;14(1):15–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510000173>
60. Tzanetakos C, Vassilopoulos D, Kourlaba G, Christou P, Maniadakis N. Cost-Utility Analysis of Certolizumab Pegol for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis in GREECE. *Value Heal* [Internet]. 2015 Nov;18(7):A646–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515043958>
61. Yang T-S, Chi C-C, Wang S-H, Lin J-C, Lin K-M. Cost-efficacy of biologic therapies for psoriatic arthritis from the perspective of the Taiwanese healthcare system. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2016 Oct;19(10):1002–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1756-185X.12744>
62. 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 Technol Assess* [Internet]. 2011 Feb;15(10):i–xxi, 1-329. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333232>
63. CADTH. Adalimumab. 2006.

64. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Golimumab. 2010.
65. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Certolizumab Pegol. 2015;
66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Secukinumab. 2016.
67. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Ustekinumab. 2014.
68. PBAC A. Adalimumab. 2006.
69. PBAC A. Certolizumab Pegol. 2014.
70. PBAC A. Golimumab. 2010.
71. PBAC A. Secukinumab. 2016.
72. PBAC A. Ustekinumab. 2015.
73. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Certolizumab Pegol. 2017.
74. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Golimumab. 2011.
75. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Ustekinumab. 2017.
76. NICE.Etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-psoriatic-arthritis- [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199/resources/etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-psoriatic-arthritis-pdf-378152029>
77. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct;373(14):1329–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422723>
78. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135703>
79. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Feb;73(2):349–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361084>
80. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Oct;52(10):3279–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200601>

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los especialistas por el apoyo a la definición de las preguntas de investigación para evaluar la efectividad, así como también a la entrega de estimaciones de prevalencia e incidencia de la población objetivo.