



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB EN
PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR SEVERA, CON
ANTECEDENTE DE INFECCIONES SERIAS Y FALLA TERAPÉUTICA
A ETANERCEPT**



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



Noviembre, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



REVISOR CLÍNICO

- Celia Betzabet Moisés Alfaro – Médica Dermatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AAD	American Academy of Dermatology
Anti-TNF	Antagonistas del factor de necrosis tumoral
BAD	British Association of Dermatologists
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DT	descontinuación del tratamiento (DT)
EA	Evento adverso
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EDF	European Dermatology Forum
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
MA	Meta-análisis
MTSP	mejor terapia de soporte paliativa
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
RS	Revisión sistemática
RRc	Riesgo relativo combinado
SCT	Superficie corporal total
SMC	Scottish Medicines Consortium
TIS	Total de infecciones serias

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES.....	11
C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS: USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB.....	13
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	16
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	18
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
i. Ensayos clínicos aleatorizados de fase III	21
V. DISCUSIÓN	32
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
IX. ANEXO.....	44
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	44
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	45



I. RESUMEN EJECUTIVO



- La psoriasis vulgar es una enfermedad auto inflamatoria crónica que cuenta con una prevalencia cercana al 2.5 % en el Perú. La psoriasis vulgar se define como severa cuando los pacientes presentan un puntaje ≥ 10 en las escalas de medición clínica *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*, el *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* o cuando se encuentra un compromiso $> 10\%$ en el grado de afectación de la superficie corporal total (SCT).



- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT) infliximab y etanercept, como terapia biológica de primera línea para el tratamiento de los pacientes con psoriasis severa con falla terapéutica a terapia sistémica convencional (e.g. metotrexato, ciclosporina y acitetrina), fototerapia y terapia tópica. Adalimumab, otra terapia anti-FNT, está reservada para aquellos pacientes que presentan falla terapéutica a los dos anti-FNT antes mencionados. En un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018) se estableció, basado en el estudio observacional de baja calidad PSOLAR, que los anti-FNT infliximab y adalimumab incrementan el riesgo de infecciones serias de manera estadísticamente significativa. Mientras tanto, etanercept y ustekinumab, éste último un anticuerpo monoclonal contra la interleuquina (IL) 12/23, no habían mostrado, a la fecha, un aumento del riesgo de infecciones serias. En ese sentido, dado el alto riesgo de infecciones serias con infliximab y adalimumab, en EsSalud está indicado sólo el uso de etanercept como terapia biológica de primera línea de los pacientes con psoriasis vulgar severa con antecedente de infecciones serias. Luego de falla terapéutica a etanercept, en EsSalud se ofrece la mejor terapia de soporte paliativa (MTSP) como esquema de manejo, la cual consiste en el uso de terapia tópica, fototerapia y terapia sistémica convencional de forma paliativa.



- De esta manera, los especialistas propusieron la evaluación de uso de secukinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-17, y de ustekinumab, como opciones terapéuticas de los pacientes con psoriasis severa con antecedente de infecciones serias, bajo la hipótesis de que tendrían un mejor perfil de eficacia y seguridad que la MTSP. Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab, en comparación con la MTSP o placebo, en pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, en términos de PASI 75, DLQI, SCT y eventos adversos (EA).
- Para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar, se utilizaron los resultados de la revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA) llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-

IETSI-2019). Dado que, hasta octubre del 2019, no se identificó alguna evidencia adicional a los nueve ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III incluidos en el cuerpo de la evidencia de dicho dictamen, que haya comparado de manera directa el uso de ustekinumab o secukinumab con la MTSP o placebo, en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. En ese sentido, para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se tomaron en cuenta los ECA que compararon ustekinumab vs. placebo (ECA PHOENIX 1, PHOENIX 2 y PEARL), secukinumab vs. placebo (ECA JUNCTURE, ERASURE, FIXTURE, y FEATURE), y secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR y CLARITY) en pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica. Así, dicha RS y MA del mencionado dictamen corresponde a evidencia indirecta para términos del presente dictamen, dado que entre el 19 % al 41 % del total de los pacientes incluidos en los estudios habían usado previamente algún tipo de terapia biológica (e. g. etanercept, efalizumab, infliximab, y/o adalimumab); no obstante, se desconoce cuántos pacientes presentaron falla terapéutica a etanercept, o cuántos pacientes presentaron antecedentes de infecciones serias.



- La RS llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI se inició con una búsqueda bibliográfica sistemática pareada, para luego realizar una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos a través de la herramienta Cochrane. Los estudios tuvieron poblaciones y diseños similares, y, en la fase controlada con placebo (primeras 12 o 16 semanas o fase de inducción) se presentó, en general, un bajo riesgo de sesgo respecto a la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, el manejo adecuado de los datos incompletos, así como el reporte completo de los resultados. Ello permitió que se combinaran los resultados en un MA a través del modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad resultó menor al 75 % en los análisis combinados de eficacia de los desenlaces evaluados ($I^2 < 75\%$), por lo que sería válido interpretar dichos hallazgos para las tres comparaciones. Además, no se detectaron sesgos de publicación en los análisis de los desenlaces de eficacia, según la inspección visual de los *funnel plot*¹.
- Los resultados completos del MA de las tres comparaciones se encuentran disponibles en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Brevemente, en dicho documento se expuso que tanto secukinumab como ustekinumab, a corto plazo (fase de inducción), brindaban un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante, en comparación con el placebo, en el total de la población de los

¹ También conocido como gráfico en embudo, es un gráfico diseñado para verificar la existencia de sesgo de publicación.



estudios. Es decir, el MA de la comparación de ustekinumab vs. placebo mostró diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas, a favor de ustekinumab, respecto al PASI 75 (Riesgo Relativo combinado [RRc] 18.48, Intervalo de Confianza [IC] 95 % 12.63 – 27.05, $p < 0.00001$), DLQI 0-1 (RRc 12.34, IC 95 % 6.49 – 23.47, $p < 0.00001$), y DLQI (Diferencia media estandarizada [DME] -8.66, IC 95 % -10.12 - -7.21, $p < 0.00001$) durante la fase de inducción. De forma similar, el MA de la comparación de secukinumab vs. placebo mostró diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas a favor de secukinumab respecto al PASI 75 (RRc 17.65, IC 95 % 12.63 – 27.05) $p < 0.00001$ y al DLQI 0-1 (RRc 6.57, IC 95 % 5.12 – 8.43, $p < 0.00001$) durante la fase de inducción.

- Asimismo, la evaluación de los EA mostró que ustekinumab tenía un similar riesgo de presentar EA totales (RRc 1.08, $p=0.18$), EA serios (RRc 0.88, $p=0.77$), infecciones (RRc 1.15, $p=0.13$) e infecciones serias (RRc 0.28, $p=0.16$) que el placebo, y un menor riesgo de discontinuación del tratamiento (DT) a causa de EA que el placebo (RRc 0.14, $p = 0.004$), en la población total de los estudios incluidos durante la fase de inducción. Mientras que, secukinumab presentó un similar riesgo que el placebo de presentar los desenlaces clave de seguridad tales como EA serios (RRc 0.74, $p=0.51$), discontinuación del tratamiento por EA (RRc 0.91, $p=0.85$), e infecciones serias (RRc 0.63, $p=0.66$), en la población total de los estudios incluidos durante la fase de inducción. En consecuencia, se tiene que tanto ustekinumab y secukinumab presentarían un balance riesgo beneficio favorable en comparación con el placebo, para la población total de los estudios incluidos.



- Durante la comparación de secukinumab vs. ustekinumab, el MA de los resultados a corto plazo (fase de inducción) de los ECA CLEAR y CLARITY mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al PASI 75 (RRc 1.17, IC 95 % 1.12 – 1.22, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RRc 1.22, IC 95 % 1.14 – 1.32, $p < 0.00001$), a favor de secukinumab, así como a largo plazo (fase de mantenimiento luego de 52 semanas de tratamiento). Los resultados del ECA CLEAR también mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al PASI 75 (RR 1.17, IC 95 % 1.10 – 1.26, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RR 1.21, IC 95 % 1.08 – 1.35, $p = 0.0009$) a favor de secukinumab. No obstante, se corre el riesgo de que dichos resultados correspondan a diferencias espurias. En vista que, los resultados de eficacia contienen intervalos de confianza muy cercanos al punto de no diferencia, mientras que es conocido que los desenlaces de naturaleza subjetiva, tales como el PASI y DLQI, luego de ser ajustadas para convertirlos en desenlaces categóricos (PASI 75 y DLQI 0-1), podrían representar diferencias estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes. En consecuencia, la data evaluada no ha mostrado una superioridad entre dichos medicamentos respecto a los desenlaces de eficacia, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos.





- La evaluación de los EA tampoco ha mostrado diferencias clínicamente relevantes respecto a los desenlaces clave de seguridad ni específicamente en las infecciones serias entre secukinumab y ustekinumab, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos. Es decir, no hubo diferencias respecto al riesgo de presentar EA serios (RRc 1.26, $p=0.44$), discontinuación del tratamiento a causa de EA (RRc 1.28, $p=0.55$) e infecciones totales (RRc 1.09, $p=0.29$) durante la fase de inducción entre ambos grupos de tratamiento incluidos en el MA (ECA CLEAR y CLARITY). Asimismo, luego de 52 semanas, el ECA CLEAR tampoco mostró diferencias entre secukinumab y ustekinumab en cuanto al riesgo de presentar EA serios (RR 1.29, $p = 0.26$), discontinuación del tratamiento por EA (RR 1.11, $p = 0.81$), ni en la ocurrencia de las infecciones serias a largo plazo entre los dos grupos de tratamiento (se presentaron ocho infecciones serias en cada grupo de tratamiento). En ese sentido, se tiene que ustekinumab y secukinumab tendrían un perfil de seguridad comparable, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos.



- Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se tiene que ustekinumab y secukinumab serían dos alternativas terapéuticas seguras para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Dado que, a corto plazo, ninguno de los dos medicamentos incrementó el riesgo de infecciones serias en comparación con el placebo y, a largo plazo, ambos medicamentos presentaron una baja prevalencia de infecciones serias. Así, al evidenciar que secukinumab y ustekinumab presentarían un similar perfil de riesgo beneficio (incluyendo los eventos de infecciones serias) durante las fases de inducción y de mantenimiento en los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica, no existiría evidencia que lleve a pensar que, siendo similares en eficacia y seguridad, hubiese diferencias en el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa con antecedentes de infecciones serias. Dicho postulado se condice con lo planteado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, el cual evidenció que ustekinumab y etanercept, a diferencia de adalimumab e infliximab, no incrementan el riesgo de infecciones serias en los pacientes con psoriasis moderada y severa. También se condicen con los mecanismos de acción de los medicamentos evaluados, dado que, ustekinumab y secukinumab se dirigen contra blancos específicos de la cascada inflamatoria de la psoriasis, lo que conlleva a menor riesgo de inmunosupresión que los anti-FNT infliximab y adalimumab, y con ello, de infecciones serias.



- En resumen, la evidencia científica desarrollada en un MA llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI en un dictamen preliminar previo sustenta que secukinumab y ustekinumab tendrían una eficacia y seguridad comparables, tanto a corto como a largo plazo en los pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia biológica. Y que, ese perfil riesgo beneficio

similar entre ustekinumab y secukinumab se podría extender para la población de la pregunta PICO, respecto a los desenlaces evaluados en el presente dictamen preliminar (PASI 75, DLQI 0-1, y EA). Así, se cuenta con argumentos técnicos para recomendar secukinumab para el tratamiento de los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, en vista que sería la decisión más costo-oportuna para un sistema de salud pública como EsSalud. Eso quiere decir que, dado el balance riesgo beneficio similar entre ustekinumab y secukinumab para la población de interés del presente dictamen preliminar, la aprobación de secukinumab tendría un menor impacto presupuestal anual comparado con ustekinumab, con una diferencia en alrededor de S/ 12,053.80 en los precios de costo (costo anual por paciente de S/ 78,332.04 con ustekinumab y S/ 66,278.24 con secukinumab).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de secukinumab para el manejo de los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, en comparación con la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP). Así, la médica dermatóloga Evelyn Giuliana Castro Vargas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico ustekinumab según la siguiente pregunta PICO.

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal:

P	Paciente adulto con diagnóstico de psoriasis en placas severa con falla al tratamiento a fototerapia y a terapia sistémica convencional (metotrexato, acitretin, ciclosporina), y con alto riesgo de TBCp ¹ (quantiferón positivo) con contraindicación a anti-TNF.
I	Ustekinumab 45 mg (en pacientes < 100 kg de peso) subcutáneo a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas.
C	No hay comparador disponible aprobado por EsSalud Mejor terapia de soporte paliativo
O	1. Respuesta clínica óptima y sostenida: PASI > o = 75 2. Mejorar la calidad de vida: disminuir DLQI 3. Mejorar perfil de seguridad: disminuir riesgo de reactivación de TBC

¹ Tuberculosis pulmonar

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud junto con la médica dermatóloga Celia Betzabet Moisés Alfaro del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y se plantearon ajustes con la finalidad de satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Así, se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista:

P	Pacientes adultos con psoriasis vulgar severa con antecedente de infección seria ^a , y con falla terapéutica ^b a terapia sistémica convencional ^c , fototerapia, y terapia biológica con etanercept.
I	Ustekinumab Secukinumab
C	Mejor terapia de soporte paliativo ^d Placebo

O	<ol style="list-style-type: none"> 1. PASI 75^e 2. DLQI^f 3. SCT^g 4. Eventos adversos
---	--

^a Según la *Food and Drug Administration* (FDA), una infección seria se define como cualquier infección que causa la muerte, significa una amenaza para la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización, causa discapacidad significativa o persistente o incluso incapacidad, pone en peligro al paciente, o requiere intervención para evitar cualquiera de estos resultados.

^b Falla terapéutica primaria: condición por la cual los pacientes nunca alcanzan un criterio de respuesta mínima luego de iniciado un tratamiento. Falla terapéutica secundaria: condición por la cual los pacientes alcanzan una respuesta luego de iniciado un tratamiento, pero se pierde luego de un periodo de tiempo.

^c En EsSalud está disponible metotrexato, acitretin y ciclosporina como terapia sistémica convencional.

^d La mejor terapia de soporte paliativo (MTSP) incluye la terapia tópica con corticoides, la fototerapia y la terapia sistémica convencional de forma paliativa.

^e Reducción de al menos el 75 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) luego de al menos 12 semanas de iniciado el tratamiento.

^f Reducción de al menos cuatro puntos en la escala DLQI (del inglés *Dermatology Life Quality Index*) la cual evalúa la calidad de vida de los pacientes con enfermedades dermatológicas (Basra, Salek, Camilleri, Sturkey, & Finlay, 2015).

^g Mejora en el área de Superficie corporal total (SCT) comprometida. Según la SCT, la psoriasis se clasifica en leve (< 3 %), moderada (3 -9 %) y severa (> 10 %).

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la psoriasis vulgar han sido descritos ampliamente en dictámenes preliminares previos (IETSI-EsSalud, 2017, 2018). Brevemente, la psoriasis es la enfermedad dermatológica inflamatoria más frecuente, con una prevalencia de alrededor de 2.5 % en el Perú (Rodríguez-Zúñiga, 2016). Esta se define como severa cuando presenta un puntaje ≥ 10 puntos en la escala de evaluación clínica del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), en la de calidad de vida del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) ≥ 10 puntos o cuando se encuentra un compromiso del área de superficie corporal total (SCT) ≥ 10 %. La psoriasis vulgar que tiene un compromiso severo requiere de tratamientos sistémicos, tales como terapia sistémica convencional (e. g. metotrexato, ciclosporina, y acitretin), fototerapia, y terapia biológica (Menter et al., 2019; Smith et al., 2017).

En el contexto de EsSalud, el tratamiento con terapia biológica está indicado en aquellos pacientes con psoriasis vulgar severa que presentan falla terapéutica a tratamiento tópico, fototerapia y terapia sistémica convencional. La terapia biológica disponible actualmente en la institución corresponde a la terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-FNT), la cual incluye infliximab, adalimumab y etanercept. La terapia biológica anti-FNT de primera línea de los pacientes con psoriasis vulgar severa incluye al uso de infliximab o etanercept. Posteriormente, según el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 055-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, adalimumab ha sido aprobado en EsSalud para su uso fuera de petitorio de los



pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a ambos anti-FNT de primera línea etanercept e infliximab.



Adicionalmente, en EsSalud, etanercept está recomendado como la terapia biológica de elección para el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa que presentan antecedentes de infecciones serias. En vista que, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 basado en la evidencia que proviene de un estudio observacional de baja calidad (estudio PSOLAR²), se encontró que el riesgo de infecciones serias varía entre las terapias biológicas para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar. Es decir, en dicho estudio se observó que mientras ustekinumab y etanercept no aumentan el riesgo de infecciones serias (*hazard ratio* [HR] de riesgo de infecciones serias para ustekinumab 0.96, intervalo de confianza [IC] 95 % 0.56 - 1.65, valor del p no reportado; HR de riesgo de infecciones serias para etanercept 1.45, IC 95 % 0.88 – 2.42, valor del p no reportado), adalimumab e infliximab sí incrementarían el riesgo de infecciones serias (HR de riesgo de infecciones serias para adalimumab 2.13, IC 95 % 1.33 – 3.41, p = 0.002; HR de riesgo de infecciones serias para infliximab 2.51, IC 95 % 1.45 – 4.33, p < 0.001), en comparación con los tratamientos sistémicos sin metotrexato o sin biológicos como grupos de referencia (Kalb et al., 2015). En ese sentido, en dicho dictamen preliminar, el IETSI estableció que los anti-FNT infliximab y adalimumab no serían opciones de tratamiento para los pacientes con psoriasis severa con factores de riesgo de reinfecciones o que sean susceptibles a eventos adversos serios, luego de presentar falla terapéutica a etanercept.




Así, el Petitorio Farmacológico de EsSalud ofrece la mejor terapia de soporte paliativa (MTSP) como esquema de manejo de los pacientes con psoriasis vulgar severa con antecedente de infecciones serias y que presentan falla terapéutica a etanercept (falla primaria o secundaria). La MTSP que ofrece EsSalud consiste en el uso de terapia tópica, fototerapia y terapia sistémica convencional de forma paliativa.




Así, surge la necesidad de evaluar otras terapias biológicas distintas a las anti-FNT para el tratamiento de los pacientes con psoriasis, entre las cuales se encuentra ustekinumab y secukinumab, antagonistas de las interleuquinas (IL) 12/23, y de la IL-17A, respectivamente. Estos medicamentos se han venido usando como tratamientos de pacientes con psoriasis moderada a severa, tanto como terapia de primera línea (i. e. pacientes sin uso previo de terapia biológica), así como terapia subsecuente (i. e. pacientes con falla terapéutica o intolerancia a uno o múltiples tratamientos previos con terapia biológica), según las diversas guías internacionales (Menter et al., 2019; Smith et al., 2017). Ello porque no existe un consenso en el orden de uso de los medicamentos de acuerdo con su eficacia, dado que no existiría evidencia a la fecha de un predominio entre un agente biológico sobre otro (Mrowietz, Steinz, & Gerdes, 2014). Asimismo,

² PSOLAR, siglas del estudio *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*, un registro longitudinal, multicéntrico, prospectivo de pacientes con psoriasis que reciben terapias sistémicas, incluidas las terapias biológicas del 2007 al 2013 (e. g. ustekinumab, infliximab, etanercept, y adalimumab) con el objetivo de detectar los eventos adversos.




tanto ustekinumab como secukinumab han sido evaluados previamente para el tratamiento de los pacientes con psoriasis vulgar severa que han fallado a los tres anti-FNT disponibles en EsSalud (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019). Luego de dicha evaluación se aprobó el uso de secukinumab debido a que, la evidencia procedente de una RS y MA llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI mostró que secukinumab y ustekinumab tendrían una eficacia y seguridad comparables, tanto a corto como a largo plazo, en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica con los tres anti-FNT disponibles en EsSalud, respecto a los desenlaces evaluados en dicho dictamen (PASI 75, DLQI 0-1, y desenlaces clave de seguridad). No obstante, aún se desconoce cuál sería el medicamento con el mejor perfil de eficacia y seguridad para el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept.



En ese sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab y secukinumab, comparado con el placebo o la MTSP, en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept.

C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS: USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB



Ustekinumab y secukinumab han sido descritos ampliamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. En breve, ustekinumab y secukinumab son anticuerpos monoclonales tipo inmunoglobulina G (IgG1) que actúan como antagonistas de las IL12/23 e IL17A, respectivamente, lo cual evita la interacción con los linfocitos que intervienen en la cascada inflamatoria que origina la psoriasis. Ustekinumab fue aprobada en el 2009 tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, Food and Drug Administration, 2016b) y la *European Medicines Agency* (EMA) (EMA, European Medicines Agency, 2009) para su comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a severa que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica o con falla terapéutica o intolerancia a fototerapia o a terapia sistémica, respectivamente. Secukinumab fue aprobada en el 2015 por la FDA (FDA, Food and Drug Administration, 2016a) y la EMA (EMA, European Medicines Agency, 2015) para su comercialización para los pacientes adultos con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia sistémica o fototerapia.

La dosis de etiqueta de ustekinumab es de 45 mg por vía subcutánea para los pacientes con peso \leq 100 kg, y de 90 mg (i. e. dos viales) para aquellos con un peso $>$ 100 kg, tanto en el basal, a la semana 4 y luego cada 12 semanas. La dosis de etiqueta de

secukinumab es de 300 mg por vía subcutánea en el día inicial, luego en las semanas 1, 2, 3, y 4, y luego cada 4 semanas.

Ustekinumab y secukinumab están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad del principio activo y presencia de infecciones activas clínicamente importantes (e. g. tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, infección por el virus del herpes zóster, etc.). Se recomienda que, mientras exista alguna infección aguda, se cambie a algún otro tratamiento sistémico mientras dure el cuadro infeccioso agudo.

En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó la comercialización de ustekinumab dentro del país desde mayo del 2010 con número de registro BE00716, bajo el nombre comercial Stelara 45 mg/0.5 mL inyectable, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa, que son candidatos a fototerapia o terapia sistémica (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, 2015). Asimismo, DIGEMID también autorizó la comercialización de secukinumab dentro del país desde diciembre del 2015 con el número de registro BE01029, y bajo el nombre comercial Cosentyx 150 mg/mL inyectable, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave, que son candidatos a tratamientos sistémicos (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, 2017).

Respecto al análisis de costos de adquisición, según los precios de venta final a EsSalud alcanzados por los laboratorios que comercializan ustekinumab y secukinumab en el Perú, se tiene que el costo de ustekinumab es de S/ 13,055.34 por un vial de 45 mg³, y de secukinumab es de S/ 1,949.36 por un auto inyector de 150 mg⁴. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente adulto de alrededor de 70 kg, se necesitaría en promedio 06 viales de ustekinumab y 34 viales de secukinumab por paciente por dosis al año. Así, el costo anual con ustekinumab ascendería a S/ 78,332.04 por paciente y el costo anual con secukinumab ascendería a S/ 66,278.24 por paciente.

³ Precio de venta final a EsSalud, alcanzado por Johnson & Johnson del Perú S.A. en mayo del 2019.

⁴ Precio de venta final a EsSalud, alcanzado por Novartis en enero del 2019.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept; comparados con el placebo o la MTSP. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Además, se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como *MEDLINE* vía *PubMed* y en *Cochrane Library*. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica y/o evaluación de tecnologías sanitarias: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS), la *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en dermatología y en psoriasis, tales como la *American Academy of Dermatology* (AAD), la *British Association of Dermatologists* (BAD), la *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV), y la *International Psoriasis Council* (IPC). Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan información acerca de las tecnologías evaluadas, y así disminuir el sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁵, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Población de interés: "psoriasis" (término MeSH); y "infection" (término MeSH)

⁵ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

Intervención: "ustekinumab"[Mesh]; "Stelara" (término libre); "secukinumab" [MeSH];
"Cosentyx"[término libre]

Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 28 de octubre del 2019. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas del 1 al 9 del material suplementario.

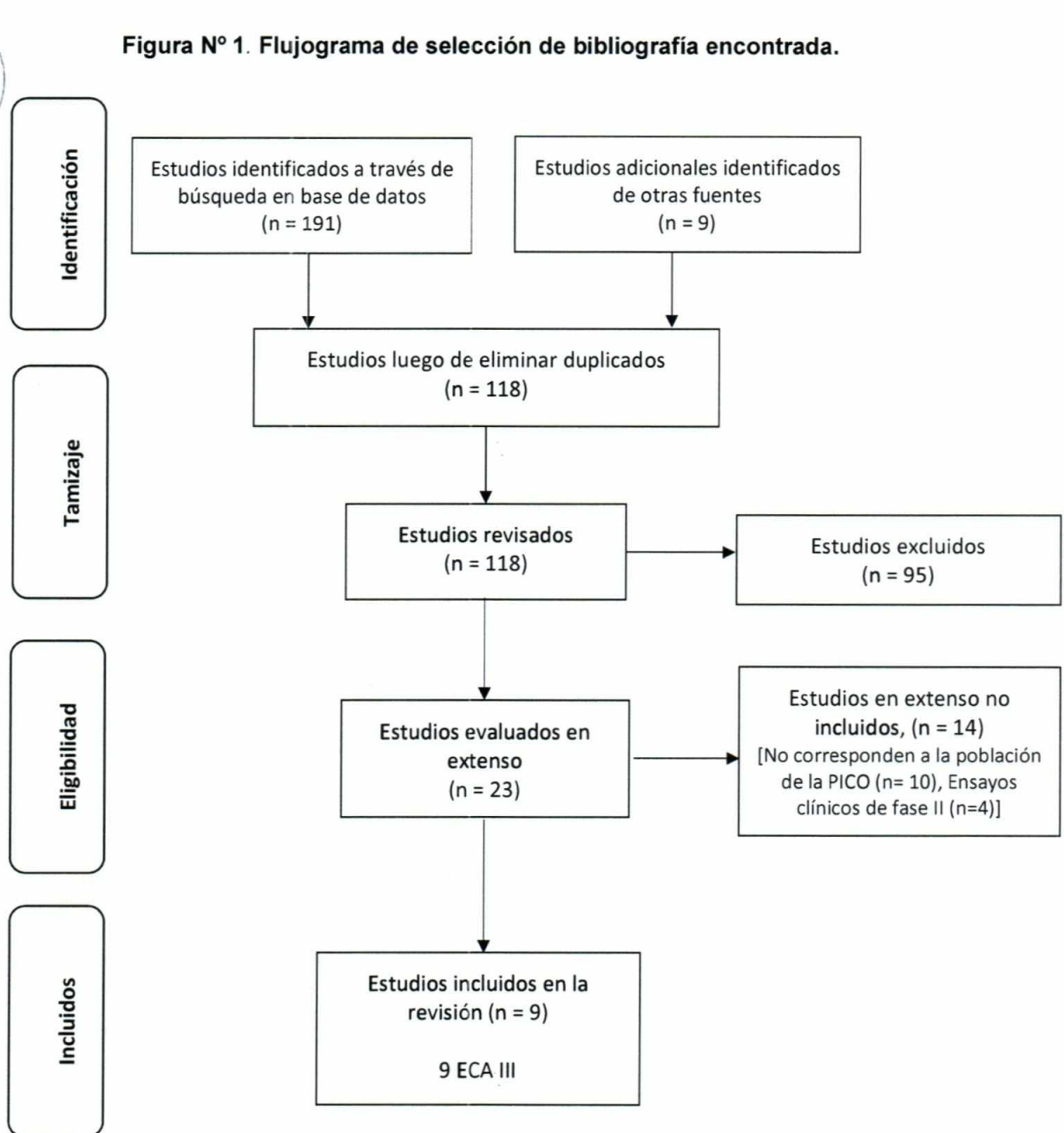
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En general, tanto la búsqueda sistemática, así como la selección de los estudios, se llevaron a cabo por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de forma ciega y por separado en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III y ECA de fase III que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Se incluyeron sólo los ECA de fase III dado que cuentan con un mayor nivel de evidencia al presentar diseños comparativos aleatorizados, con la inclusión de una muestra grande de pacientes, lo que permite realizar una comparación de eficacia y seguridad entre dos intervenciones. A pesar de que se encontraron ECA de fase II, éstos fueron excluidos dado que el objetivo de los estudios de fase II no es evaluar la eficacia clínica, sino producir evidencia preliminar sobre un medicamento en torno a un posible efecto, con un perfil de toxicidad aceptable, para que puedan ser evaluados en estudios aleatorizados más amplios. Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías que utilizaron un sistema de gradación de las recomendaciones y que fueron publicadas en los últimos tres años.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ustekinumab para el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, comparado con el placebo o la MTSP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC):

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

- European Dermatology Forum (EDF). *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC.* (Nast et al., 2015)
- British Association of Dermatologists (BAD). *British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017* (Smith et al., 2017)
- American Academy of Dermatology (AAD). *Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics* (Menter et al., 2019).

Se excluyeron las GPC de la EDF, BAD y la AAD porque no brindan recomendaciones específicas para la población de la pregunta PICO.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

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

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis* (NICE, National Institute for Health and Care Excellence, 2017).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara®) No. (572/09)Re-Submission* (SMC, Scottish Medicine Consortium, 2010).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Ustekinumab for psoriasis* (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009).





- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis.*(NICE, National Institute for Health Care Excellence, 2015).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Secukinumab (Cosentyx®) No. (1054/15).* (SMC, Scottish Medicine Consortium, 2015).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Secukinumab for moderate to severe plaque psoriasis.*(CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015).

Las ETS de la NICE, la SMC y la CADTH realizaron evaluaciones acerca de la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab para los pacientes con psoriasis moderada y severa con falla o intolerancia al tratamiento con fototerapia y terapia sistémica convencional, en comparación con tres medicamentos anti-FNT (infliximab, adalimumab y etanercept) y con la MTSP, en un contexto de terapia biológica de primera línea. Es decir, las tres ETS mencionadas no brindaron recomendaciones específicas para el contexto de la población de la pregunta PICO.



Revisiones sistemáticas y meta-análisis (RS y MA)

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

- Cochrane Library (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Sbidian et al., 2017).



La RS y MA elaborada por la Cochrane Library realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible a diciembre del 2016 para comparar la eficacia y seguridad de los agentes de la terapia sistémica convencional, moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod), anti-FNT (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), ustekinumab, anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab), y otras terapias biológicas (alefacept, itolizumab) en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada y severa. Sin embargo, los medicamentos fueron evaluados en un contexto de primera línea y no realizaron evaluaciones para pacientes con psoriasis en un contexto de falla terapéutica a etanercept o con antecedente de infecciones serias. En consecuencia, la RS y MA de la Cochrane Library no brinda recomendaciones específicas para la población de la pregunta PICO, por lo que fue desestimada para derivar las conclusiones del presente dictamen.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Leonardi et al., 2008. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)*.
- Papp et al., 2008. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)* (Kim A. Papp et al., 2008).
- Tsai et al., 2011. *Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL)* (Tsai et al., 2011).
- Paul et al., 2014. *Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE)*(Paul et al., 2015).
- Langley et al., 2014. *Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. (ERASURE and FIXTURE)* (Langley et al., 2014).
- Blauvelt et al., 2015. *Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE)* (A. Blauvelt et al., 2015).
- Thaçi et al., 2015. *Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial* (Thaçi et al., 2015).
- Blauvelt et al., 2017. *Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study* (Andrew Blauvelt et al., 2017).
- Bagel et al., 2018. *Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results)* (Bagel et al., 2018).

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

- Krueger et al., 2007. *A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis* (Krueger et al., 2009).





- Papp et al., 2013. *Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study* (K. A. Papp et al., 2013).
- Rich et al., 2013. *Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study* (Rich et al., 2013).
- Reich et al., 2015. *Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis* (Reich et al., 2015).

Las publicaciones mencionadas corresponden a ensayos de fase II, en las que evaluaron diversas dosis y esquemas de tratamiento de ustekinumab y secukinumab en los pacientes con psoriasis. Si bien en los cuatro casos tuvieron como comparador un brazo con placebo, el diseño de los estudios no corresponde con los criterios de inclusión del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Ensayos clínicos aleatorizados de fase III

Hasta octubre del 2019, el Equipo Técnico del IETSI no identificó alguna evidencia adicional a los nueve ECA incluidos en el cuerpo de la evidencia de la RS y MA llevada a cabo en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 que haya comparado de manera directa o indirecta el uso de ustekinumab o secukinumab con la MTSP o placebo, en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. En ese sentido, para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar, se utilizaron los resultados de dicha RS y MA, la cual incluyó nueve publicaciones correspondientes a los nueve ECA de fase III que compararon ustekinumab vs. placebo (Leonardi et al., 2008 [PHOENIX 1], Papp et al., 2008 [PHOENIX 2] y Tsai et al., 2011 [PEARL]), secukinumab vs. placebo (Paul et al., 2014 [JUNCTURE], Langley et al., 2014 [ERASURE y FIXTURE] y Blauvelt et al., 2015 [FEATURE]), y secukinumab vs. ustekinumab (Thaçi et al., 2015 [CLEAR] y Bagel et al., 2018 [CLARITY]) durante la fase de inducción de la terapia biológica (primeras 12 a 16 semanas de tratamiento); así como una publicación correspondiente a la comparación de secukinumab vs. ustekinumab (Blauvelt et al., 2017 [CLEAR]) durante la fase de mantenimiento de la terapia biológica (luego de 52 semanas de tratamiento) en pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia biológica.

El análisis de los nueve ECA mencionados está disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Así, luego

de la RS, el equipo técnico del IETSI combinó los resultados de eficacia y seguridad de todos los ECA en un MA para la comparación ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab. Dicha RS y MA es una revisión de alta calidad⁶, según la herramienta AMSTAR 2 (Shea et al., 2017). Los desenlaces de eficacia evaluados por la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI fueron el PASI 75⁷, el DLQI⁸, y el DLQI 0-1⁹, mientras que los desenlaces de seguridad fueron los EA totales (EAT), EA serios (EAS), total de infecciones e infestaciones (TII), total de infecciones serias (TIS) y discontinuación del tratamiento (DT) por EA.

La RS y MA llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI tuvo como población de estudio a los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica. Así, dicha RS y MA constituye una fuente de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, dado que los ECA incluidos consideraron en las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab en un total de 600 (41.4 %), 293 (21.2 %) y 332 (18.7 %) pacientes que habían recibido terapia biológica previa¹⁰, respectivamente, los cuales representan a la población de interés del presente dictamen preliminar. No obstante, se desconoce exactamente el número de pacientes de la población de la pregunta PICO, la cual corresponde a los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept.

La metodología y resultados completos de la RS y MA llevados a cabo por el equipo técnico del IETSI se encuentran disponibles en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. En breve, la búsqueda bibliográfica y la selección de la data de dicha RS se realizó de forma pareada y por separado, y luego, un evaluador llevó a cabo la extracción de los datos en un formato creado para dicho fin en el programa *Microsoft Excel*®. En vista que las principales características de los estudios incluidos, tales como como el diseño y la muestra, fueron similares entre ellos, el Equipo Técnico del IETSI consideró válido realizar el análisis combinado de los resultados (i. e. MA) a través del programa *Review Manager (RevMan)* 5.3® empleando un modelo de efectos aleatorios. Las medidas del efecto del tratamiento utilizadas para los desenlaces dicotómicos, tales como el PASI 75, el DLQI 0-1, así como los principales desenlaces de seguridad, fue el riesgo relativo combinado (RRc). Y para los desenlaces continuos, tales como el DLQI, la diferencia media estandarizada (DME).

⁶ Calculado en la página web https://amstar.ca/mascripts/Calc_Checklist.php

⁷ Reducción de la menos el 75 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).

⁸ Del inglés *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI) es un cuestionario completado por los pacientes con psoriasis que consiste en diez preguntas que evalúan el auto reporte de la calidad de vida. La escala va desde el valor de cero (ningún compromiso en la calidad de vida) hasta el valor de 30 (compromiso severo en la calidad de vida).

⁹ Proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de 0 o 1 en la escalada DLQI.

¹⁰ Los ECA PHOENIX 1, PHOENIX 2, y PEARL no especifican si los pacientes que habían recibido terapia biológica previa habían presentado o no falla terapéutica. Entre los medicamentos usados previamente listan a etanercept, efalizumab, infliximab, y/o adalimumab. Los ECA JUXTURE, ERASURE, FIXTURE, FEATURE, CLARITY y CLEAR no indicaron qué terapia biológica habían recibido previamente los pacientes incluidos.

En dicho MA se midió la heterogeneidad de los resultados a través del I^2 , siendo que, los resultados de los análisis fueron considerados heterogéneos o inconsistentes si tenían un valor de $I^2 \geq 75\%$. Los riesgos de sesgo de los estudios se evaluaron a través de la herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo (Higgins et al., 2011). Dicha herramienta valora cinco dominios clave que podrían ser fuente de sesgo, tales como la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, el manejo adecuado de los datos incompletos y el reporte selectivo de los resultados. En vista de que los estudios incluidos en el MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI presentaban un diseño metodológico de calidad (en general, fueron ECA de fase III, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo), no se llevaron a cabo análisis por subgrupos de acuerdo con el riesgo de sesgo.

A continuación, se presenta una tabla donde se resumen las principales características de los nueve ECA incluidos en dicha RS y MA, y que fueron incluidos en el cuerpo de evidencia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos en la RS y MA llevado a cabo en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019.

Ensayo clínico de fase III Autor, año	Sitios de investigación	Grupos de tratamiento	Desenlaces de interés	Fase de interés	Cegamiento
Ustekinumab vs. placebo					
PHOENIX 1 (NCT00267969) Leonardi, 2008	Estados Unidos, Canadá y Bélgica	Ustekinumab 45 mg Ustekinumab 90 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
PHOENIX 2 (NCT00307437) Papp, 2008	Europa y Norteamérica	Ustekinumab 45 mg Ustekinumab 90 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
PEARL (NCT00747344) Tsai, 2011	Taiwán y Corea	Ustekinumab 45 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
Secukinumab vs. placebo					
JUNCTURE (NCT01636687) Paul, 2014	Europa y Norteamérica	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
ERASURE (NCT01365455) Langley, 2014a	Europa, América, Asia y Oceanía	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego



FIXTURE (NCT01358578) Langley, 2014b	Europa, América, Asia y Oceanía	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Etanercept Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
FEATURE (NCT01555125) Blauvelt, 2015	Europa y Norteamérica	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
Secukinumab vs. ustekinumab^g					
CLARITY (NCT02826603) Bagel, 2018	Europa, Norteamérica y Asia	Secukinumab Ustekinumab	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
CLEAR (NCT02074982) Thaçi, 2015 ^e Blauvelt 2017 ^f	Europa, Norteamérica y Asia	Secukinumab Ustekinumab	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e Mantenimiento ^f	Doble ciego

^a Reducción de la menos el 75 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).

^b Del inglés *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI) es un cuestionario completado por los pacientes con psoriasis que consiste en diez preguntas que evalúan el auto reporte de la calidad de vida. La escala va desde el valor de cero (ningún compromiso en la calidad de vida) hasta el valor de 30 (compromiso severo en la calidad de vida).

^c Proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de 0 o 1 en la escalada DLQI.

^d El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.

^e Primeras 12 o 16 semanas de tratamiento.

^f Hasta luego de 52 semanas de seguimiento (hasta la semana 48 de tratamiento).

^g Compararon secukinumab vs. ustekinumab según sus dosis de etiqueta: secukinumab 300 mg sin importar el peso; ustekinumab 45 mg para los pacientes con peso ≤ 100 kg, y ustekinumab 90 mg (i. e. dos viales) para aquellos con un peso > 100 kg.

Resultados

Del total de pacientes que fueron incluidos en la RS y MA llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI, se desconoce exactamente cuántos calzan de manera exacta con los pacientes de la población de la pregunta PICO. No obstante, la población de interés para el presente dictamen preliminar (pacientes con psoriasis moderada a severa, con indicación de terapia biológica, que habían recibido terapia biológica previa) estuvo representada por el 41 %, 21 % y 19 % de un total de 1450, 1385 y 1778 pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia sistémica de las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab, respectivamente.

Los resultados de los desenlaces de eficacia no presentaron alta heterogeneidad (i. e. todos los I^2 resultaron menores a 75 % para las tres comparaciones) por lo que es válido interpretar los resultados de los análisis combinados de las tres comparaciones. Además, el análisis visual de los *funnel plot*¹¹ generados para los análisis combinados de los desenlaces de eficacia no mostraron sesgos de publicación en sus resultados.

¹¹ También conocido como gráfico en embudo, es un gráfico diseñado para verificar la existencia de sesgo de publicación.



Con respecto a los riesgos de sesgo, se evidenció que los tres ECA incluidos en la comparación ustekinumab vs. placebo presentaron un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados según la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (i. e. bajo riesgo de sesgo de selección, realización, detección, desgaste y de reporte). No obstante, la publicación de Paul et al., 2014 (JUNCTURE) y Bagel et al., 2018 (CLARITY) presentaron riesgos de sesgo de selección y de desgaste pocos claros, en vista que no mencionaron exactamente cómo fueron los procesos de aleatorización y de ocultamiento de la asignación, a pesar que se indicó que los diseños fueron de doble ciego aleatorizados. Asimismo, la publicación de Blauvelt et al., 2017 (CLEAR, luego de 52 semanas de seguimiento) presentó potenciales riesgos de sesgo de detección y realización como consecuencia de una posible pérdida del ciego, ya que se manifestaron EA específicos (e. g. infecciones no serias) para cada grupo de tratamiento (una mayor proporción de pacientes asignados a secukinumab presentaron candidiasis oral [4.2 % vs. 0.6 %], mientras que una mayor proporción de pacientes asignados a ustekinumab presentaron herpes zóster [0.3 % vs. 3.0 %]). Además, en dicha publicación se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las potenciales pérdidas luego de la aleatorización del ECA CLEAR (7.5 % y 12.1 % de pacientes del estudio asignados en los grupos secukinumab y ustekinumab, respectivamente fueron potencialmente perdidos; RR 2.0, p=0.0411 - análisis llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI-), lo que introduce un riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia.



Resultados de eficacia a corto plazo

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas anteriormente, se pasará a mostrar los resultados del MA de eficacia y seguridad llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 para las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab durante la fase de inducción.



Tabla 4. Desenlaces de eficacia de las tres comparaciones durante la fase inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	Efecto combinado	Valor del p	I ² %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. placebo							
PASI 75	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)*	18.48 (12.63 - 27.05) ^a	<0.00001	0	Clinicamente relevante
DLQI	Leonardi 2008	1450	600 (41.4)*	-8.66 (-10.12 - -7.21) ^b	<0.00001	73	Clinicamente relevante



	Papp 2008 Tsai 2011						
DLQI 0-1	Leonardi 2008 Papp 2008	1329	600 (41.4)*	12.34 (6.49 – 23.47) ^a	<0.00001	67	Clínicamente relevante
Secukinumab vs. placebo							
PASI 75	Paul 2014 Langley 2014a Langley 2014b Blauvelt 2015	1385	293 (21.2)**	17.65 (12.38 – 25.17) ^a	<0.00001	0	Clínicamente relevante
DLQI 0-1	Paul 2014 Langley 2014a Langley 2014a Blauvelt 2015	1379	293 (21.2)**	6.57 (5.12 – 8.43) ^a	<0.00001	0	Clínicamente relevante
Secukinumab vs. ustekinumab							
PASI 75	Bagel 2018 Thaçi 2015	1778	332 (18.7)**	1.17 (1.12 – 1.22) ^a	<0.00001	0	Sin relevancia clínica
DLQI 0-1	Bagel 2018 Thaçi 2015	1778	332 (18.7)**	1.22 (1.14 – 1.32) ^a	<0.00001	0	Sin relevancia clínica

* Pacientes que habían recibido algún tipo de terapia biológica previa, entre los que se listan a etanercept, efalizumab, infliximab, y/o adalimumab.

** Pacientes que habían recibido algún tipo de terapia biológica previa.

^a RR combinado a través del modelo de efectos aleatorios (intervalo de confianza al 95 %)

^b Diferencia media estandarizada (intervalo de confianza al 95 %)

Resultados de eficacia a largo plazo

La evidencia en relación a la eficacia comparativa entre secukinumab y ustekinumab proviene de la publicación de Blauvelt et al., 2017, la cual corresponde a los resultados del ECA CLEAR luego de 52 semanas de seguimiento. A continuación, se presentan los resultados de los desenlaces de eficacia de interés del presente dictamen preliminar.

Tabla 5. Desenlaces de eficacia a largo plazo de la comparación secukinumab vs. ustekinumab

Desenlace	Referencia	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR ^a (IC 95 %)	Valor del p	Importancia clínica
PASI 75	<i>Blauvelt 2017</i>	676	92 (13.6)*	1.17 (1.10 – 1.26)	<0.00001	Sin relevancia clínica
DLQI 0-1	<i>Blauvelt 2017</i>	676	92 (13.6)*	1.21 (1.08 – 1.35)	0.0009	Sin relevancia clínica

* Pacientes que habían recibido algún tipo de terapia biológica previa.

^a Riesgo relativo calculado por el Equipo Técnico del IETSI.

Resultados de seguridad clave a corto plazo

Los resultados de los desenlaces de seguridad clave mostrados en la RS y MA llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 se presentan a continuación en la tabla 6.

Tabla 6. Desenlaces clave de seguridad de las tres comparaciones durante la fase inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I ² %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. placebo							
EAS	<i>Leonardi 2008</i> <i>Papp 2008</i> <i>Tsai 2011</i>	1450	600 (41.4)	0.88 (0.38 – 2.04)	0.77	0	No hay diferencias
DT	<i>Leonardi 2008</i> <i>Papp 2008</i> <i>Tsai 2011</i>	1450	600 (41.4)	0.14 (0.04 – 0.54)	0.004	0	Sí hay diferencias
TIS	<i>Leonardi 2008</i> <i>Papp 2008</i> <i>Tsai 2011</i>	1450	600 (41.4)	0.28 (0.05 – 1.69)	0.16	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. placebo							
EAS	<i>Paul 2014</i> <i>Langley 2014a</i> <i>Langley 2014b</i>	1384	293 (21.2)	0.74 (0.31 – 1.79)	0.51	0	No hay diferencias



	<i>Blauvelt 2015</i>						
DT	<i>Paul 2014</i> <i>Langley 2014a</i> <i>Langley 2014b</i> <i>Blauvelt 2015</i>	1384	293 (21.2)	0.91 (0.36 – 2.34)	0.85	0	No hay diferencias
TIS	<i>Paul 2014</i> <i>Langley 2014a</i> <i>Langley 2014b</i> <i>Blauvelt 2015</i>	1384	293 (21.2)	0.63 (0.08 – 5.09)	0.66	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. ustekinumab							
EAS	<i>Bagel 2018</i> <i>Thaçi 2015</i>	1773	332 (18.7)	1.26 (0.69 – 2.30)	0.44	0	No hay diferencias
DT	<i>Bagel 2018</i> <i>Thaçi 2015</i>	1773	332 (18.7)	1.28 (0.58 – 2.83)	0.55	0	No hay diferencias



Infecciones serias a largo plazo

Los resultados comparativos de infecciones serias entre secukinumab y ustekinumab a largo plazo del ECA CLEAR están disponibles en la página web de *clinicaltrials.gov*¹². Dichos resultados no muestran una diferencia de relevancia clínica entre la ocurrencia de infecciones serias entre secukinumab y ustekinumab en el total de los pacientes incluidos en el ECA CLEAR. Es decir, luego de 52 semanas de seguimiento, los pacientes asignados al grupo secukinumab 300 mg (n=335) presentaron las siguientes infecciones serias: absceso en el brazo (n=1), apendicitis (n=1), infección del tracto urinario (n=1), laringitis (n=1), absceso nasal (n=1), candidiasis oral (n=1), neumonía (n=1), infección viral del tracto respiratorio superior (n=1); lo que en total corresponde a ocho infecciones serias. Mientras tanto, los pacientes asignados al grupo ustekinumab (n=336), en el mismo periodo de seguimiento, presentaron las siguientes infecciones serias: absceso (n=1), diverticulitis (n=1), erisipela (n=1), quiste pilonidal (n=1), absceso escrotal (n=1), shock séptico (n=1), absceso subcutáneo (n=1), tonsilitis (n=1); lo que en total corresponde a ocho infecciones serias.

Análisis crítico

La RS y MA llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI constituye evidencia indirecta para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar. Esto porque, se desconoce con exactitud el número de pacientes que calzan de manera exacta con la población de la pregunta PICO (i. e. pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept). Sólo se conoce que

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02074982>





el 41 %, 21 % y 19 % de los pacientes de la población total de los estudios incluidos en dicha RS y MA de las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo, y secukinumab vs. ustekinumab, respectivamente, fueron pacientes con psoriasis vulgar moderada o severa que habían recibido previamente terapia biológica, los cuales constituyen la población de interés del presente dictamen. Asimismo, no se llevó a cabo algún análisis por subgrupos de los desenlaces de eficacia o seguridad para los pacientes de interés del presente dictamen preliminar.

Según los criterios AMSTAR 2, la RM y MA corresponde a una revisión de alta calidad, dado que no presentó ninguna falla en los dominios críticos evaluados; no obstante, sí presentó una falla en el dominio no crítico número seis, que evalúa si la extracción de los datos fue de forma pareada (Shea et al., 2017). La heterogeneidad proveniente de los análisis de los tres desenlaces de eficacia (i. e. PASI 75, DLQI, DLQI 0-1) no fue alta (i. e. todos los I^2 resultaron menores a 75 %) por lo que sería válido extrapolar dichos resultados para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Asimismo, cabe considerar la evaluación de los riesgos de sesgo de los ECA incluidos, según la herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo (Higgins et al., 2011). Al respecto, se tiene que en general, todos los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo durante las fases de inducción, dado que correspondieron a los periodos de doble ciego, controlados con placebo. No obstante, los resultados del ECA CLEAR a largo plazo, publicados en Blauvelt et al., 2017, presentaron algunas amenazas a su validez interna dado que se introdujo un alto riesgo de sesgo de realización y de detección como consecuencia de una posible pérdida del ciego, así como un alto riesgo de sesgo de desgaste como consecuencia de las diferencias presentadas en las potenciales pérdidas entre los grupos de tratamiento. Finalmente, el análisis visual de los *funnel plot* generados para los desenlaces PASI 75 y DLQI no mostraron un aumento de sesgo de publicación para los resultados de dichos desenlaces.



Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se puede observar que, a corto plazo, existen beneficios clínicamente relevantes con ustekinumab y con secukinumab, en comparación con el placebo, respecto a los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen preliminar, para la población total de los estudios incluidos en la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI. Es decir, el uso de ustekinumab, en comparación con el placebo, estuvo asociado a una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante del PASI 75 (RRc 18.48; IC 95 % 12.63 – 27.05; $p < 0.00001$), del DLQI (DME -8.66; IC 95 % -10.12 - -7.21; $p < 0.00001$), y del DLQI 0-1 (RRc 12.34; IC 95 % 6.49 – 23.47; $p < 0.00001$) durante la fase de inducción. Asimismo, el uso de secukinumab, en comparación con el placebo, estuvo asociado a una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante del PASI 75 (RRc 17.65, IC 95% 12.63 – 27.05) $p < 0.00001$ y del DLQI 0-1 (RRc 6.57, IC 95 % 5.12 – 8.43, $p < 0.00001$), durante la fase de inducción.

Respecto a la evaluación de los EA a corto plazo, se tiene que tanto ustekinumab y secukinumab serían medicamentos con un perfil de seguridad tolerable en la población



total de los estudios incluidos en la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI. Dado que, a corto plazo, se evidenció que el uso de ustekinumab, en comparación con el placebo, presentó un riesgo similar en la prevalencia de los desenlaces clave de seguridad tales como EAS (RRc 0.88; $p = 0.77$) y TIS (RRc 0.28, $p = 0.16$) y un menor riesgo de presentar DT por EA (RRc 0.14; $p = 0.004$). Asimismo, a corto plazo, el uso de secukinumab presentó un similar riesgo que el placebo de presentar los desenlaces clave de seguridad tales como EA serios (RRc 0.74, $p=0.51$), discontinuación del tratamiento por EA (RRc 0.91, $p=0.85$), e infecciones serias (RRc 0.63, $p=0.66$).

Los datos comparativos tanto a corto como a largo plazo mostraron que secukinumab presentaría una eficacia similar al de ustekinumab en la población total de los estudios incluidos en la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI. Dado que, durante la fase de inducción, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica entre secukinumab y ustekinumab, respecto al PASI 75 (RRc 1.17, IC 95 % 1.12 – 1.22, $p < 0.00001$), y al DLQI 0-1 (RRc 1.22, IC 95 % 1.14 – 1.32, $p < 0.00001$). Similares resultados se presentaron en la publicación de Blauvelt et al., 2017, el cual mostró diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica entre secukinumab y ustekinumab, respecto al PASI 75 (RR 1.17, IC 95 % 1.10 – 1.26, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RR 1.21, IC 95 % 1.08 – 1.35, $p = 0.0009$) luego de 52 semanas de seguimiento. La falta de relevancia clínica en los resultados de los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen preliminar entre secukinumab y ustekinumab proviene del hecho de que dichos hallazgos podrían representar diferencias espurias. Dado que, los intervalos de confianza mostrados están cercanos al punto de no diferencia, mientras que es conocido que los desenlaces de naturaleza subjetiva, tales como el PASI y DLQI, luego de ser ajustados para convertirlos en desenlaces categóricos (PASI 75 y DLQI 0-1), podrían mostrar diferencias estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes. Más adelante se comentará ampliamente al respecto.

En cuanto a los EA, tampoco se encontraron diferencias entre secukinumab y ustekinumab respecto a los desenlaces clave de seguridad, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos en la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI. En vista que, no hubo diferencias respecto al riesgo de presentar EAS (RRc 1.26, $p=0.44$) y DT a causa de EA (RRc 1.28, $p=0.55$) a corto plazo entre ambos grupos de tratamiento incluidos en el MA (ECA CLEAR y CLARITY). Mientras que, a largo plazo, el ECA CLEAR tampoco mostró diferencias entre secukinumab y ustekinumab en cuanto al riesgo de presentar EAS (RR 1.29, $p = 0.26$), y DT por EA (RR 1.11, $p = 0.81$). Tampoco se encontraron diferencias en la ocurrencia de infecciones serias entre los grupos de tratamiento, ya que se presentaron en total ocho casos de infecciones serias en cada grupo.

En resumen, con base en la evidencia indirecta que proviene de la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, el cual incluyó a nueve ECA que compararon







ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia sistémica, se tiene un similar beneficio clínico con secukinumab y ustekinumab para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. En vista que, el uso de ustekinumab y secukinumab estuvo asociado a mejores resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en los desenlaces de eficacia PASI 75, DLQI, y DLQI 0-1, en comparación con el placebo, a corto plazo (inducción). Asimismo, con relación a los EA a corto plazo, ustekinumab y secukinumab presentaron, en general, un similar riesgo de EAS, DT por EA y TIS en comparación que el placebo. Además, los datos a corto y a largo plazo de la comparación secukinumab vs. ustekinumab mostraron diferencias sin relevancia clínica en los desenlaces de eficacia (PASI 75 y DLQI 0-1) y de seguridad (EAS y DT por EA). Cabe agregar que no se encontraron diferencias en la ocurrencia de infecciones serias entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, al evidenciar que secukinumab y ustekinumab presentarían un perfil similar de riesgo beneficio (incluyendo los eventos de infecciones serias) durante las fases de inducción y de mantenimiento, no existiría evidencia que lleve a pensar que, siendo similares en eficacia y seguridad, hubiese diferencias en el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept.




V. DISCUSIÓN



El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab, en comparación con la MTSP o el placebo, para el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. En vista que, hasta octubre del 2019, el Equipo Técnico del IETSI no identificó alguna evidencia adicional a los ECA incluidos en el cuerpo de la evidencia de la RS y MA llevada a cabo en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 que haya comparado de manera directa o indirecta el uso de ustekinumab o secukinumab con la MTSP o placebo, en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. En ese sentido, para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar, se utilizaron los resultados de dicha RS y MA, la cual incluyó nueve ECA que compararon ustekinumab vs. placebo (ECA PHOENIX 1, PHOENIX 2 y PEARL), secukinumab vs. placebo (ECA JUNCTURE, ERASURE, FIXTURE, y FEATURE), y secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR y CLARITY).



La RS y MA llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI tuvo como población de estudio a los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica. En ese sentido, dicha RS y MA aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación. Siendo que, se desconoce exactamente qué proporción de los pacientes incluidos en los ECA presentaron psoriasis vulgar severa con antecedentes de infecciones serias, o presentaron falla terapéutica a etanercept. No obstante, la población de interés del presente dictamen que más se asemejan a la población de la pregunta PICO constituye a los pacientes que habían recibido terapia biológica previamente, la cual está representada por alrededor 41 %, 21 % y 19 % de la población total de los estudios incluidos en las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo, y secukinumab vs. ustekinumab, respectivamente.



La RS y MA llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI es una revisión de alta calidad¹³, según la herramienta AMSTAR2 (Shea et al., 2017). Los resultados del MA no mostraron una alta heterogeneidad en los desenlaces de eficacia PASI 75, DLQI y DLQI 0-1 (i. e. todos los I^2 resultaron menores a 75 % para los desenlaces de eficacia de las tres comparaciones) por lo que sería válido interpretar los resultados de los análisis combinados para efectos del presente dictamen. Además, el análisis visual de los *funnel plot* generados para los análisis combinados de los desenlaces de eficacia de las tres comparaciones no mostró sesgo de publicación en sus resultados.

El análisis de los riesgos de sesgo de los ECA incluidos en los MA, según la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, mostró que en general, los estudios de la comparación ustekinumab vs. placebo y secukinumab vs. placebo presentaron un bajo riesgo de

¹³ Calculado en la página web https://amstar.ca/mascripts/Calc_Checklist.php



sesgo durante la fase de inducción. Mientras que, la publicación de Blauvelt et al., 2017, el cual mostró los resultados a largo plazo de la comparación secukinumab vs. ustekinumab del ECA CLEAR, y es de relevancia para derivar las conclusiones del presente dictamen, presentó un alto riesgo de sesgo de realización y detección en los desenlaces de naturaleza subjetiva como el PASI75 y el DLQI 0-1 como consecuencia de una posible pérdida del ciego durante su desarrollo. Dado que, se presentaron infecciones no serias de forma específicas para cada grupo de tratamiento (una mayor proporción de pacientes asignados a secukinumab presentaron candidiasis oral [4.2 % vs. 0.6 %], mientras que una mayor proporción de pacientes asignados a ustekinumab presentaron herpes zóster [0.3 % vs. 3.0 %]). Asimismo, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las potenciales pérdidas luego de la aleatorización del ECA CLEAR (se presentaron en total un 7.5 % y un 12.1 % de potenciales pérdidas en los grupos secukinumab y ustekinumab, respectivamente; RR 0.61, $p=0.0272$, análisis llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI), lo que introduce un riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia.



Teniendo en cuenta lo antes mencionado, los resultados del MA indican que ustekinumab y secukinumab tendrían un balance riesgo beneficio favorable en comparación al placebo en la población de los ECA incluidos a corto plazo. Dado que, en la comparación ustekinumab vs. placebo se evidenciaron resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos, a favor de ustekinumab, respecto al PASI 75 (RRc 18.5, $p < 0.0001$), al DLQI (DME -8.66, $p < 0.00001$) y al DQLI 0-1 (RRc 12.3, $p < 0.00001$) luego de la fase de inducción en la población total de los estudios evaluados. Por otro lado, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con relación al riesgo de presentar desenlaces clave de seguridad tales como EAS ($p=0.77$) y en el TIS ($p=0.16$) entre los grupos de tratamiento, sino que ustekinumab mejoró de manera estadísticamente significativa el riesgo de DT a causa de EA (RRc 0.14, $p=0.004$) en comparación con el placebo durante la fase de inducción en la población total de los estudios evaluados. Asimismo, en la comparación secukinumab vs. placebo, se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas a favor de secukinumab respecto al PASI 75 (RRc 17.65, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RRc 6.57, $p < 0.00001$). Mientras que, secukinumab presentó un similar riesgo que el placebo de presentar los desenlaces clave de seguridad tales como EAS (RRc 0.74, $p=0.51$), DT por EA (RRc 0.91, $p=0.85$) y en el TIS (RRc 0.63, $p=0.66$), en comparación con el placebo, durante la fase de inducción en la población total de los estudios evaluados.



El análisis comparativo entre secukinumab y ustekinumab a corto plazo provienen del MA de los ECA CLARITY y CLEAR. Los de largo plazo provienen de los resultados del ECA CLEAR luego de 52 semanas de seguimiento publicados por Blauvelt et al., 2017. Los resultados de los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen preliminar fueron similares tanto a corto como a largo plazo y mostraron que no existiría una superioridad clínicamente relevante entre secukinumab y ustekinumab en el



tratamiento de la población de los ECA incluidos. En vista que, si bien se presentaron diferencias estadísticamente significativas, tanto a corto como a largo plazo, respecto al PASI 75 (corto plazo: RRc 1.17, $p < 0.00001$; largo plazo: RR 1.17, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (corto plazo: RRc 1.22, $p < 0.00001$; largo plazo: RR 1.21, $p = 0.0009$), a favor de secukinumab, se corre el riesgo de que dichas diferencias sean espurias. Dado que, como se ha planteado en dictámenes preliminares previos, el PASI 75 y el DLQI 0-1 corresponden a medidas cualitativas que fueron ajustados para representar de forma categórica a los desenlaces subjetivos PASI y DLQI, respectivamente. Es decir, si consideramos que los RRc y RR fueron menores a 1.25 y que los intervalos de confianza se encontraron muy cercanos al punto de no diferencia, así como que no es posible abordar dichos resultados en conjunto con los resultados de calidad de vida, dado que los análisis de secukinumab vs. ustekinumab no evaluaron de manera cuantitativa el DLQI. Asimismo, mencionar que se presentaron algunas amenazas a la validez interna del ECA CLEAR, por lo que se deben interpretar sus resultados con precaución. Por ello, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar si las diferencias estadísticas evidenciadas en el PASI 75 y el DLQI 0-1 entre secukinumab y ustekinumab representan un verdadero beneficio clínicamente relevante en la población total de los estudios incluidos.



De forma similar, con respecto a los EA, tampoco se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre secukinumab y ustekinumab a corto y a largo plazo, en la población total de los ECA incluidos. Dado que, tanto en la fase de inducción, así como en la fase de mantenimiento, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clave de seguridad tales como EA serios (corto plazo: RRc 1.26, $p=0.44$; largo plazo: RR 1.29, $p = 0.26$) y DT a causa de EA (corto plazo RRc 1.28, $p=0.55$; largo plazo: RR 1.11, $p = 0.81$). Asimismo, se encontraron una similar frecuencia de infecciones serias entre secukinumab y ustekinumab, siendo que hubo ocho infecciones serias en cada grupo de tratamiento del ECA CLEAR luego de 52 semanas de seguimiento. En consecuencia, no es posible determinar si secukinumab tendría un mejor perfil de seguridad que ustekinumab, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos.



Respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos secukinumab y ustekinumab en los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, es importante considerar que no existen, a la fecha ECA de fase III que hayan comparado de manera directa o indirecta el uso de ustekinumab o secukinumab con la MTSP o placebo en dicha población. No obstante, al evidenciar que los resultados de la RS y MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI ha mostrado que secukinumab y ustekinumab presentarían un perfil similar de riesgo beneficio (incluyendo los eventos de infecciones serias) durante las fases de inducción y de mantenimiento en los pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia biológica, no existiría evidencia que lleve a pensar que siendo similares en eficacia y seguridad, hubiese diferencias en el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. En ese



sentido, dada la falta de ECA de fase III llevados a cabo en la población de interés del presente dictamen preliminar y debido a la naturaleza de las infecciones que pueden darse en el tiempo y no necesariamente serían vistas en un ensayo clínico corto, es de relevancia tener en cuenta los resultados de la publicación de Kalb et al., 2015, el cual fue evaluado y discutido en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018).


Dicho estudio corresponde a los resultados de seguridad del estudio PSOLAR14, un registro prospectivo que evaluó a 11,466 sujetos con psoriasis vulgar moderada a severa que fueron sometidos a tratamiento con agentes biológicos (ustekinumab, adalimumab, etanercept, e infliximab; n=9,154) y se les comparó con aquellos que fueron sometidos a tratamiento no-biológico/no-metotrexato (n=1,610) y no-biológico/metotrexato (n=490). La evaluación llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI en dicho dictamen preliminar indica que, si bien la evidencia es de baja calidad, el estudio de Kalb et al., 2015 muestra que la exposición a ustekinumab (HR 0.96, IC 95%: 0.56 - 1.65) y a etanercept (HR 1.45, IC 95 %: 0.88 - 2.42) no incrementa el riesgo de presentar infecciones serias, con respecto a la exposición terapia sistémica no-biológica/no-metotrexato, mientras que al exponerse a infliximab (HR 2.51; IC 95 %: 1.45 - 4.33, p<0.001) y adalimumab (HR 2.13, IC 95 % 1.33 – 3.41) sí se observa un incremento en el riesgo de presentar infecciones serias (Kalb et al., 2015). Es decir, la evidencia empírica disponible a la fecha muestra que el uso de ustekinumab no incrementa el riesgo de infecciones serias en los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica (IETSI-EsSalud, 2018). Considerando que, según la RS y MA llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, ustekinumab y secukinumab tendrían un perfil de seguridad comparable en los pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia biológica, y que, la evidencia empírica disponible a la fecha, proveniente del estudio PSOLAR, no ha mostrado que ustekinumab incremente el riesgo de infecciones serias en una población de similares características. En consecuencia, secukinumab y ustekinumab serían tratamientos biológicos que no incrementarían el riesgo de infecciones serias en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.




En resumen, la evidencia expuesta en el presente dictamen indica que ustekinumab y secukinumab, en comparación con la MTSP o el placebo, presentarían beneficios clínicos netos a corto plazo en los pacientes de la pregunta PICO. Ya que la evidencia revisada mostró diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes, respecto desenlaces de eficacia (PASI 75, DLQI, y DLQI 0-1) a favor de ustekinumab y secukinumab, en la población total de los estudios incluidos en la RS y MA llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI. Mientras que, no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes entre secukinumab y ustekinumab, en comparación con el placebo, en los desenlaces clave de seguridad (EAS, DT por EA, y TIS) en la población




¹⁴ PSOLAR, siglas del estudio *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry*, un registro longitudinal, multicéntrico, prospectivo de pacientes con psoriasis que reciben terapias sistémicas, incluidas las terapias biológicas del 2007 al 2013 (e. g. ustekinumab, infliximab, etanercept, y adalimumab) con el objetivo de detectar los eventos adversos.



total de los estudios incluidos de dicha RS y MA. Asimismo, respecto a la comparación secukinumab y ustekinumab, no ha sido posible determinar la superioridad de alguno de los medicamentos respecto a los desenlaces de eficacia o seguridad, en la población de la pregunta PICO. Dado que, tanto a corto como a largo plazo, no se presentaron diferencias clínicamente relevantes en los desenlaces de eficacia (PASI 75 y DLQI 0-1) y en los desenlaces clave de seguridad (EAS y DT por EA) entre secukinumab y ustekinumab en la población total de los estudios incluidos en la RS y MA llevada a cabo por el equipo técnico del IETSI. El análisis de las infecciones serias tampoco mostró diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento. Así, al evidenciar que secukinumab y ustekinumab presentarían un perfil similar de riesgo beneficio (incluyendo los eventos de infecciones serias) durante las fases de inducción y de mantenimiento, no existiría evidencia que lleve a pensar que, siendo similares en eficacia y seguridad, hubiese diferencias en el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept.



Considerando que, en un dictamen preliminar previo, se aprobó el uso de secukinumab para los pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a la terapia sistémica convencional, fototerapia y terapia biológica con los anti-FNT disponibles en EsSalud. Por lo que, una extensión de aprobación de secukinumab para un subgrupo de pacientes con psoriasis vulgar severa facilitaría su uso entre los especialistas de EsSalud. Además, que la evidencia expuesta en el presente dictamen preliminar ha mostrado que ustekinumab y secukinumab tendrían un similar balance riesgo beneficio en la población de interés del presente dictamen preliminar. En ese sentido, la aprobación de secukinumab sería la decisión más costo-oportuna para un sistema de salud pública como EsSalud. Dado que el impacto presupuestal anual con el uso del producto farmacéutico secukinumab sería aproximadamente S/ 12,053.80 menor en comparación con ustekinumab (costo anual por paciente de S/ 78,332.04 con ustekinumab y de S/ 66,278.24 con secukinumab). Es decir, se requerirían trasladar menos fondos de inversión con secukinumab, que con ustekinumab, para el tratamiento de los pacientes de la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible con relación a la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab comparado con la MTSP y el placebo en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, en términos de PASI 75, DLQI, SCT, y EA.
- La revisión sistemática de la literatura científica hasta octubre del 2019 no identificó algún estudio adicional a los nueve ECA incluidos en el cuerpo de la evidencia de la RS y MA llevada a cabo en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 por el Equipo Técnico del IETSI. En ese sentido, se utilizaron los resultados de dicha RS y MA, la cual aportó evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Dado que, se desconoce exactamente qué proporción de los pacientes incluidos en los ECA presentaron antecedentes de infecciones serias o presentaron falla terapéutica a etanercept. En su lugar, la población de interés del presente dictamen corresponde al 41 %, 21 % y 19 % del total de pacientes incluidos en las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab, respectivamente, que fueron los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa que habían recibido terapia biológica previa.
- La RS y MA llevada a cabo por Equipo Técnico del IETSI que comparó ustekinumab vs. placebo y secukinumab vs. placebo mostró que, a corto plazo (fase de inducción), se tiene un balance riesgo beneficio favorable para ustekinumab y para secukinumab, en la población total de los estudios incluidos. Dado que se presentaron diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas respecto al PASI 75, DLQI 0-1 y DLQI a favor de los medicamentos biológicos. Además, ustekinumab y secukinumab presentaron similares riesgos de presentar los desenlaces clave de seguridad EAS, DT por EA y TIS que el placebo.
- La evidencia de la comparación de secukinumab y ustekinumab mostró que ambas terapias biológicas tendrían una similar eficacia y seguridad, tanto a corto como a largo plazo, en la población total de los estudios incluidos. Dado que, no se presentaron diferencias de relevancia clínica en los desenlaces de eficacia (PASI 75 y DLQI 0-1) y en los desenlaces clave de seguridad (EAS y DT por EA), tanto a corto como a largo plazo. Asimismo, tampoco se presentaron diferencias en la ocurrencia de infecciones serias entre los grupos de tratamiento, luego de 52 semanas de seguimiento.
- Así, al evidenciar que secukinumab y ustekinumab presentarían un perfil similar de riesgo beneficio (incluyendo los eventos de infecciones serias) durante las



fases de inducción y de mantenimiento, no existiría evidencia que lleve a pensar que, siendo similares en eficacia y seguridad, hubiese diferencias en el grupo de pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept. Considerando que la evidencia expuesta en el presente dictamen preliminar muestra que ustekinumab y secukinumab tendrían un balance riesgo beneficio similar en la población de la pregunta PICO, y que se tiene una diferencia en alrededor de S/ 12,053.80 en los costos de adquisición, a favor de secukinumab (costo anual por paciente de S/ 78,332.04 con ustekinumab y S/ 66,278.24 con secukinumab). En consecuencia, la aprobación secukinumab sería la decisión más costo-oportuna para un sistema público de salud, como EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de secukinumab para el manejo de los pacientes con psoriasis vulgar severa, con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a etanercept, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



Luego de utilizar el producto farmacológico secukinumab, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información.

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- PASI 75
- SCT
- DLQI
- Eventos adversos



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bagel, J., Nia, J., Hashim, P. W., Patekar, M., de Vera, A., Hugot, S., ... Lebwohl, M. (2018). Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatology and Therapy*, 8(4), 571-579. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0265-y>

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

Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B., Kingo, K., Sofen, H., Ruer-Mulard, M., ... FEATURE Study Group. (2015). Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *The British Journal of Dermatology*, 172(2), 484-493. <https://doi.org/10.1111/bjd.13348>

Blauvelt, Andrew, Reich, K., Tsai, T.-F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Thaçi, D. (2017). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(1), 60-69.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.008>

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2009, enero 7). Ustekinumab. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.cadth.ca/ustekinumab-13>

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2015, octubre 28). Secukinumab. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.cadth.ca/secukinumab-4>

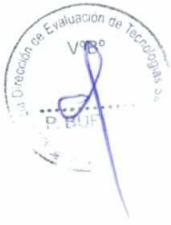
DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. (2015, febrero 12). Ustekinumab—Ministerio de Salud. Recuperado 14 de mayo de 2019, de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú - DIGEMID

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. (2017, abril 25). Medicamentos nuevos—Nuevas entidades químicas con registro sanitario y protección de datos de prueba u otros datos sobre seguridad y eficacia no divulgados. Recuperado 14 de mayo de 2019, de http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/ERPF/DATOS_DE_PRUEBA_25-04-2017.pdf

EMA, European Medicines Agency. (2009, enero 15). Stelara | European Medicines Agency. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>

EMA, European Medicines Agency. (2015, marzo 2). Cosentyx | European Medicines Agency. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>

FDA, Food and Drug Administration. (2016a, enero 15). Cosentyx (secukinumab) Injection. Recuperado 14 de mayo de 2019, de



<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&arApplNo=125504>



FDA, Food and Drug Administration. (2016b, septiembre 23). STELARA (ustekinumab) Injection. Recuperado 14 de mayo de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000TOC.cfm
Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

IETSI-EsSalud. (2017). *Eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación a etanercept en el tratamiento de psoriasis moderada-severa en pacientes con falla terapéutica a infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054—SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.* Recuperado de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_054_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf

IETSI-EsSalud. (2018, abril 1). *Eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con infliximab y etanercept en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriática con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en el riesgo de reactivación de TBC. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009—SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.* Recuperado de http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_009_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf



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

Krueger, G. G., Langley, R. G., Leonardi, C., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., ... Lebwohl, M. (2009, octubre 9). A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis [Research-article]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062382>

Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E. M., Papp, K., ... FIXTURE Study Group. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis—Results of two phase 3 trials. *The New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314258>



Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., ... Elmets, C. A. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1029-1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>

Mrowietz, U., Steinz, K., & Gerdes, S. (2014). Psoriasis: To treat or to manage? *Experimental Dermatology*, 23(10), 705-709. <https://doi.org/10.1111/exd.12437>

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

NICE, National Institute for Health Care Excellence. (2015, julio 22). Overview | Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis | Guidance | NICE. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. (2017, marzo 3). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. Recuperado 22 de abril de 2019, de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/chapter/1-Guidance>

Papp, K. A., Langley, R. G., Sigurgeirsson, B., Abe, M., Baker, D. R., Konno, P., ... Richards, H. B. (2013). Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *The British Journal of Dermatology*, 168(2), 412-421. <https://doi.org/10.1111/bjd.12110>

Papp, Kim A., Langley, R. G., Lebwohl, M., Krueger, G. G., Szapary, P., Yeilding, N., ... PHOENIX 2 study investigators. (2008). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet (London, England)*, 371(9625), 1675-1684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60726-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60726-6)

Paul, C., Lacour, J.-P., Tedremets, L., Kreutzer, K., Jazayeri, S., Adams, S., ... JUNCTURE study group. (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29(6), 1082-1090. <https://doi.org/10.1111/jdv.12751>

Reich, K., Papp, K. A., Matheson, R. T., Tu, J. H., Bissonnette, R., Bourcier, M., ... Bleul, C. C. (2015). Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Experimental Dermatology*, 24(7), 529-535. <https://doi.org/10.1111/exd.12710>

Rich, P., Sigurgeirsson, B., Thaci, D., Ortonne, J.-P., Paul, C., Schopf, R. E., ... Papavassilis, C. (2013). Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *The British Journal of Dermatology*, 168(2), 402-411. <https://doi.org/10.1111/bjd.12112>

Rodríguez-Zúñiga, M. J. (2016). Psoriasis y síndrome metabólico en el Perú. *Acta Médica Peruana*, 33(2), 167-168.

Sbidian, E., Chaimani, A., Garcia-Doval, I., Do, G., Hua, C., Mazaud, C., ... et al. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub2>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

SMC, Scottish Medicine Consortium. (2010, febrero 8). Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara®) No. (572/09). Recuperado 22 de abril de 2019, de <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ustekinumab-stelara-fullsubmission-57209/>



SMC, Scottish Medicine Consortium. (2015, junio 8). Secukinumab (Cosentyx®). Recuperado 14 de mayo de 2019, de Scottish Medicine Consortium website: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/secukinumab-cosentyx-fullsubmission-105415/>

Smith, C. H., Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., ... Mohd Mustapa, M. F. (2017). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *The British Journal of Dermatology*, 177(3), 628-636. <https://doi.org/10.1111/bjd.15665>

Thaçi, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.-F., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Milutinovic, M. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(3), 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>

Tsai, T.-F., Ho, J.-C., Song, M., Szapary, P., Guzzo, C., Shen, Y.-K., ... PEARL Investigators. (2011). Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of Dermatological Science*, 63(3), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.05.005>



IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir secukinumab debe cumplir con los siguientes criterios (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 7 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico / condición de salud	Pacientes con psoriasis vulgar severa con antecedente de infecciones serias y falla terapéutica a terapia biológica con etanercept.
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso de del medicamento en cada paciente	Un año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante ^a deberá acreditar los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de psoriasis vulgar 2. Criterios de severidad basados en cualquiera de las siguientes condiciones: PASI \geq 10, SCT \geq 10, o DLQI \geq 10. 3. Antecedente reciente (últimos seis meses) de una infección de grado 3 o más según la clasificación de la CTCAE versión 5.0^b. 4. Falla terapéutica primaria o secundaria a tratamiento biológico sistémico con etanercept, documentada en la historia clínica y/o el reporte de uso de los medicamentos de farmacia.
Presentar la siguiente información ADICIONAL[†]	Puntuaciones basales de <ul style="list-style-type: none"> • PASI • DLQI • SCT
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento[†] y al seguimiento con el Anexo N° 07	<ol style="list-style-type: none"> 1. PASI 2. DLQI 3. SCT 4. Eventos adversos
Criterios de suspensión	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia grave al medicamento • Desarrollo de infecciones serias o tuberculosis • Evidencia de falla terapéutica primaria o secundaria al uso de secukinumab.

[†] El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

^a Médico solicitante debe pertenecer a la especialidad de dermatología. ^b Según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0. Disponibles en las páginas web

https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/ y

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO



Tabla 1. Estrategia de búsqueda de PubMed – Ustekinumab vs. placebo

Base de datos	Pubmed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	49173
	#2 Search (infection*[mesh] OR "serious infection"[tiab])	770657
	#3 Search ("Ustekinumab"[tiab] OR "stelara"[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "ustekinumab")	1731
	#4 Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5332253
	#5 Search systematic [sb]	143113
	#6 Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	623706
	#7 Search (#4 OR #5 OR #6)	5683955
	#8 Search (#1 AND #2 AND #3 AND #7)	32



Tabla 2. Estrategia de búsqueda de Cochrane – Ustekinumab vs. placebo

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 (psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	7371
	#2 (infection OR serious infection):ti;ab;kw	83623
	#3 (Ustekinumab OR stelara):ti;ab;kw	688
	#5 #1 AND #2 AND #3	65



Tabla 3. Estrategia de búsqueda de LILACS – Ustekinumab vs. placebo

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 ((tw:((tw:(psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(infection OR serious infection)) AND (tw:(ustekinumab OR stelara))) AND (db:("LILACS"))	1



Tabla 4. Estrategia de búsqueda de PubMed – Secukinumab vs. placebo

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	49173
	#2	Search (infection*[mesh] OR "serious infection"[tiab])	770657
	#3	Search ("secukinumab"[tiab] OR "cosentyx"[tiab] OR "AIN 457"[tiab] OR "secukinumab")	870
	#4	Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5332253
	#5	Search systematic [sb]	143113
	#6	Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	623706
	#7	Search (#4 OR #5 OR #6)	5833398
	#8	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #7)	18



Tabla 5. Estrategia de búsqueda de Cochrane – Secukinumab vs. placebo

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	7371
	#2	(infection OR serious infection):ti;ab;kw	83623
	#3	(secukinumab OR cosentyx):ti;ab;kw	705
	#5	#1 AND #2 AND #3	59



Tabla 6. Estrategia de búsqueda de LILACS – Secukinumab vs. placebo

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 (tw:(psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(infection OR serious infection)) AND (tw:(secukinumab OR cosentyx))	0



Tabla 7. Estrategia de búsqueda de PubMed – Secukinumab vs. Ustekinumab

Base de datos	Pubmed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	49173
	#2	Search (infection*[mesh] OR "serious infection"[tiab])	770657
	#3	Search ("secukinumab"[tiab] OR "cosentyx"[tiab] OR "AIN 457"[tiab] OR "secukinumab")	870
	#4	Search ("Ustekinumab"[tiab] OR "stelara"[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "ustekinumab")	1731
	#5	Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5209769
	#6	Search systematic [sb]	128966
	#7	Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	594112
	#8	Search (#5 OR #6 OR #7)	5683955
	#11	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #8)	4



Tabla 8. Estrategia de búsqueda de Cochrane – Secukinumab vs. Ustekinumab

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	7371
	#2	(infection OR serious infection):ti;ab;kw	83623
	#3	(Ustekinumab OR stelara):ti;ab;kw	688
	#4	(secukinumab OR cosentyx):ti;ab;kw	705
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	12



Tabla 9. Estrategia de búsqueda de LILACS – Secukinumab vs. Ustekinumab

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 28 de octubre del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(tw:(psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(infection OR serious infection)) AND (tw:(ustekinumab OR stelara)) AND (tw:(secukinumab OR cosentyx))	0