



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 012-DETS-IETSI-2023**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA PERIFÉRICA Y
FALLA AL TRATAMIENTO CON TERAPIA CONVENCIONAL Y A LOS
ANTI-TNF DISPONIBLES EN ESSALUD**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Miguel Ángel Guevara Cruz – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud

CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Rocío Gamboa Cárdenas - Médica especialista en reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica y falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
Anti-TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
Anti-IL17	Inhibidores de la interleucina 17
Anti-IL12/23	Inhibidores de la interleucina 12/23
AP	Artritis psoriásica
APP	Artritis psoriásica periférica
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CASPAR	Criterio de clasificación internacional de la artritis psoriásica
CONITEC	National Committee for Health Technology Incorporation
DAS28	Disease Activity Score de 28 articulaciones
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETA	Etanercept
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FARME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FARMEb	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológicos
FARMEc	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad convencionales
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MA	Metaanálisis



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 012-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA PERIFÉRICA Y FALLA AL
TRATAMIENTO CON TERAPIA CONVENCIONAL Y A LOS ANTI-TNF DISPONIBLES EN ESSALUD

MTX	Metrotexato
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
RI	Respuesta inadecuada
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SF-36	Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey
SMC	Scottish Medicines Consortium
SRB	Sociedad de Reumatología de Brasil
vdH-S	Escala Sharp modificada por Van der heijde



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	11
	A. ANTECEDENTES.....	11
	B. ASPECTOS GENERALES	12
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SECUKINUMAB.....	16
III.	METODOLOGÍA.....	18
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	18
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	19
IV.	RESULTADOS.....	20
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	21
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	24
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	36
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	45
V.	DISCUSIÓN.....	59
VI.	CONCLUSIONES.....	64
VII.	RECOMENDACIONES.....	65
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	66
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	75
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	76



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta a la piel, las articulaciones y la entesis. La AP con dominio periférico afecta a las articulaciones grandes, como las rodillas, los tobillos, los codos, las muñecas y las caderas. En Perú, en pacientes con psoriasis se han reportado prevalencias de la AP del 7.3 % y 10.6 %.
- El tratamiento de la AP periférica (APP) incluye el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINES), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, como metrotexato, y los FARME biológicos (FARMEb) de tipo inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como etanercept y adalimumab. Sin embargo, algunos pacientes no responden al tratamiento con anti-TNF, en este grupo se pueden usar los inhibidores de la interleucina 17 (anti-IL17), como secukinumab.
- En EsSalud, para el tratamiento de pacientes con AP se dispone de AINES, FARME convencionales como: metrotexato, sulfasalazina y leflunomida; y dos anti-TNF: etanercept y adalimumab (EsSalud 2022). No obstante, existen pacientes que no responden al tratamiento con los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab). Por ello, algunos especialistas de EsSalud consideran que, para estos pacientes, el uso de secukinumab ayudaría en el control de la actividad de la enfermedad, alcanzar los criterios de respuesta al tratamiento, y mejorar la calidad de vida.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).
- Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: seis guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), el Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), el American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NPF), la Sociedad de Reumatología de Brasil (SRB), la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) y la Sociedad Española de Reumatología (SER). Además, se incluyeron cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) del Ministerio de Salud de Chile, Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y de la Comissão nacional de incorporaçao de tecnologias *no sus* (CONITEC). También se incluyeron tres de los cinco ensayos clínicos aleatorizado (ECA) pivotaes de secukinumab: FUTURE 2, FUTURE 3 y FUTURE 5.



- De las seis guías analizadas, tres (GRAPPA, SAR y SER) recomiendan el cambio a un anti-IL17, entre otras opciones, en pacientes con APP con falla o experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF. En las GPC de GRAPPA, SAR y SER esta recomendación se gradó con un nivel alto de recomendación, y en las guías de GRAPPA y SAR la calidad de la evidencia fue moderada; mientras que, en la guía de SER, la evidencia fue considerada de alta y moderada calidad (nivel 1b y 2b). Dentro de la evidencia que sustentó las recomendaciones de las tres guías, se tomaron en cuenta los resultados de los ECA FUTURE 1 y FUTURE 2. Por lo que, la recomendación de EULAR debe ser tomada con cautela. De esta manera, la confianza en las recomendaciones de las GRAPPA, SAR y SER es alta.
- Las guías de la SBR, ACR/NPF y también EULAR, dan recomendaciones para pacientes con AP, sin especificar el dominio clínico de la enfermedad, y falla a anti-TNF. Las GPC de la SBR y EULAR recomiendan el cambio a otro FARMEb o FARME sintético-específico. Además, EULAR señala que el cambio puede darse incluso dentro de una misma clase. Por su parte, la guía de la ACR/NPF recomienda cambiar a un anti-IL-17, sobre el cambio a un anti-IL12/23, inhibidor de la coestimulación de linfocitos o tofacitinib. La recomendación de la guía de la SBR se realizó con un alto nivel de calidad de la evidencia; mientras que, la recomendación de la ACR/NPF se basó en evidencia, proveniente de comparaciones indirectas entre los FARMEb, considerada de baja calidad. En la GPC de EULAR, la calidad de la evidencia fue mayor para la recomendación de cambio a otro FARMEb en comparación con la recomendación de cambio dentro de la misma clase, y la fuerza de la recomendación fue el mismo. No obstante, los autores no analizaron estudios que evaluaran el efecto de secukinumab. Por estas razones, las recomendaciones de las guías de la ACR/NPF y EULAR para pacientes con AP deben ser consideradas con cautela.
- Las ETS del CONITEC, CADTH y SMC recomiendan la incorporación de secukinumab para el tratamiento de pacientes con AP y RI a FARME previos, condicionado a una reducción en el precio de secukinumab. Las tres ETS tomaron en cuenta los resultados del ECA FUTURE 2, y valoraron, a pesar de las limitaciones del ECA, las mejoras observadas en la respuesta ACR20 a favor de secukinumab 300 mg en comparación con placebo. Adicionalmente, el CONITEC, el SMC y la CADTH, tuvieron en cuenta los resultados de un MA en red, aunque considerados de baja calidad, que comparó el uso de secukinumab versus anti-TNF, otros FARMEb y sintético-específico. El MA en red mostró que secukinumab es similar a etanercept y adalimumab en términos de la respuesta ACR20.
- Por su parte, las ETS de NICE y del Ministerio de Salud de Chile, a diferencia de las ETS de CONITEC, CADTH y SMC, deciden recomendar la incorporación de secukinumab para su uso en pacientes con AP activa que han mostrado una RI



a tratamientos previos con anti-TNF, sin condicionar su recomendación a una reducción en el precio de secukinumab. El NICE consideró que no se podían hacer conclusiones confiables sobre secukinumab con los resultados del ECA FUTURE 2 pero valoró las mejoras en la calidad de vida observadas a favor de secukinumab en comparación con placebo. Por otro lado, el Ministerio de Salud de Chile, con los resultados del ECA FUTURE 2, ECA FUTURE 1 y de una ECA de fase II, estimó que secukinumab generaría un beneficio para el paciente en términos del ACR20, HAQ-DI y DAS28. Además, se debe resaltar, que el Ministerio de Salud de Chile, basado en las recomendaciones de otras entidades, estableció que no existe una fuerte diferenciación entre los tratamientos de la AP en base a su efectividad y seguridad, pero que el costo sería la razón más influyente para financiar uno u otro.

- En análisis exploratorio del efecto de secukinumab 300 mg en el subgrupo de pacientes con RI a anti-TNF del ECA FUTURE 2, pivotal de secukinumab en pacientes con AP, los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con placebo, y luego de 24 semanas de seguimiento. Asimismo, se observó que la reducción promedio desde el basal del DAS28-PCR y HAQ-D fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab en comparación con placebo; pero las diferencias no fueron de importancia clínica. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio del SF-36 PCS; pero la diferencia fue de importancia clínica. En el análisis de seguridad, no se observaron diferencias en el reporte de EAS entre el grupo de secukinumab y placebo.
- En el ECA FUTURE 3 también se realizó un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes con RI a anti-TNF, pero a diferencia del ECA FUTURE 2, se evaluó el uso de secukinumab 300 mg en su presentación de autoinyector. En los resultados de este análisis exploratorio se observó, luego de 24 semanas de seguimiento, diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con placebo. De igual forma, se observó que la reducción promedio del DAS28-PCR desde el basal fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab en comparación con placebo (-1.43 ± 0.20 versus -0.49 ± 0.26); no obstante, esta diferencia no fue de importancia clínica. En el análisis del perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre secukinumab y placebo.
- Los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3 presentan limitaciones que afectan la validez de estos resultados. Al ser análisis exploratorios sus resultados deben ser corroborados con estudios controlados, con grupo control y aleatorizados, así como el posible desbalance entre las características basales entre los grupos de tratamiento, genera incertidumbre en los resultados por la presencia de posibles



modificadores de efecto. Asimismo, en ambos ECA luego de la semana 16, más del 50.0 % de los datos se imputaron como no respondedores en el grupo placebo; lo que aumenta el riesgo de sobreestimación del efecto de secukinumab y podría explicar las diferencias estadísticas encontradas a favor de secukinumab en los desenlaces de eficacia. No obstante, a pesar de estas limitaciones, se tomó en consideración que los resultados de ambos análisis exploratorios se condicen con los resultados reportados en el total de pacientes de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3. De esta manera, los resultados de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3 muestran que secukinumab generaría un beneficio en términos de la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 y el SF-36 en el subgrupo de pacientes con RI a anti-TNF.

- En el análisis exploratorio del ECA FUTURE 5, del efecto de secukinumab en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a anti-TNF, los resultados mostraron, a la semana 16, diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con placebo. A la semana 24, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación radiográfica con la escala vdH-S, ni el reporte de EAS entre secukinumab y placebo. No obstante, el ECA FUTURE 5 también presenta limitaciones que generan incertidumbre sobre la validez de sus resultados. Como se indicó previamente, debido a que este fue un análisis por subgrupo solo puede considerarse como exploratorio, es decir que estos resultados deben ser corroborados con estudios ad hoc. Además, debido a que no se conoce si los grupos estuvieron balanceados, es posible que las diferencias encontradas se deban a factores no controlados. A pesar de estas limitaciones, se tomó en consideración que los resultados de este análisis exploratorio se condicen con los resultados reportados en el total de pacientes de los ECA FUTURE 5. De esta manera, el ECA FUTURE 5 muestra que secukinumab generaría un beneficio en términos de la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en el subgrupo de pacientes con RI a anti-TNF.

- Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la AP es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta seriamente la calidad de vida del paciente; ii) las GPC de GRAPPA, SAR y SER recomiendan en pacientes con APP y RI a anti-TNF el cambio a un anti-IL17, como secukinumab; iii) las GPC de la SER y EULAR recomiendan que en pacientes con falla a FARMEb se puede cambiar a otro FARMEb o sintético-específico con diferente mecanismo de acción; iv) secukinumab es un FARME de tipo anti-IL17, con un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos utilizados en la población objeto del presente dictamen; v) los resultados de los ECA, FUTURE 2, FUTURE 3 y FUTURE 5, a pesar de las limitaciones coinciden en mostrar que secukinumab genera un beneficio al paciente en términos la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70; vi) las cinco ETS analizadas coinciden en aprobar el uso de



secukinumab en pacientes con AP y RI a anti-TNF; vii) existe evidencia que muestra que secukinumab y ADA tienen similar eficacia y perfil de seguridad (EAS) en pacientes con AP.

- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab), como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente informe 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 mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab). Esta evaluación se realiza en respuesta a las solicitudes de la médica especialista en reumatología Rocío Gamboa Cárdenas del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, y de la médica especialista en reumatología María Elena Luza Solís del Hospital III de Yanahuara de la Red Asistencial Arequipa, quienes siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico secukinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Paciente varón adulto con artropatía psoriática activa con respuesta inadecuada al tratamiento a anti-TNFs disponibles (etanercept adalimumab) (BASDAI > 4)
I	Secukinumab (SC) Dosis de carga: 150mg / sem. (0, 1, 2, 3) Dosis de mantenimiento: 150 mg / mes (por 5 meses más)
C	Etanercept - petitorio Adalimumab - dictamen N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 / Dic 2016
O	Eficacia: BASDAI; ASAS Conveniencia: menor número de aplicaciones (luego de la inducción) Costo - efectivo: Menor valor terapia anual

Tabla 2. Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial de Arequipa

P	Paciente adulto con diagnóstico de artritis psoriásica severa, quien ha fallado de forma primaria a un anti-TNF, sin haber tenido respuesta cutánea, ni articular
I	Secukinumab (cosentyx autoinyector 150 mg de administración subcutánea, dosis: 300 mg S.C cada semana durante semanas (0,1,2,3,4) como dosis de inducción, seguidas posteriormente de 300 mg S.C. cada 4 semanas
C	Infliximab - Petitorio Adalimumab - Dictamen
O	PASI 75: 70%, PASI 90: 53.6, ACR 20: 62.6%, ACR50:39.6%, ACR70:36.3% PsA dolor (VAS): -20.8(SD:1.6), HAQ-DI: -0.40(SD:0.04), SF-36 PCS: 5.9 (SD: 0.5), PsAQoL: -3.5(SD:0.4), FACIT-T: 6.7(SD:0.7), DLQI: -8.8(0.6)



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en reumatología Rocío Gamboa Cárdenas, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se afinaron los términos de las preguntas PICO originales para facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

Tabla 3. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto con artritis psoriásica activa periférica con falla [Ⓞ] al tratamiento con terapia convencional* y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab)
I	Secukinumab**
C	Mejor terapia de soporte (anti-TNF en combinación con metrotexato) ^{††}
O	DAS28 [‡] ACR50 [‡] ACR70 [‡] ACR20 [‡] PsARC [‡] Escala Sharp modificada por Van der heijde Calidad de vida: HAQ-DI [‡] , SF-36 [‡] Eventos adversos

[Ⓞ] No alcanzar la remisión clínica: DAS 28 < 2.6-2.4 o no alcanzar la mínima actividad clínicamente significativa.

* Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

** Inyección subcutánea de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4; luego 300 mg mensual (fase de mantenimiento). Secukinumab puede ser usado en monoterapia o en combinación con metrotexato.

^{††} Los especialistas indicaron que, a pesar de que la combinación de anti-TNF más metrotexato no genera una respuesta clínica en el paciente. en este grupo de pacientes se sigue aplicando anti-TNF más metrotexato. Por esta razón, para fines del presente dictamen, la terapia con anti-TNF más metrotexato es considerada la mejor terapia de soporte para pacientes con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).

[‡] Disease activity score

[‡] American college of rheumatology response criteria

[‡] Psoriatic arthritis response criteria

[‡] Health assessment questionnaire for rheumatoid arthritis- disability index

[‡] Short form 36 health survey questionnaire

B. ASPECTOS GENERALES

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta a la piel, las articulaciones y la entesis¹ (Karmacharya, Chakradhar, y Ogdie 2021). La AP es una condición heterogénea asociada con una alta carga de enfermedad y comorbilidades significativas (Laura C. Coates et al. 2022). Aunque la AP suele estar asociada con la psoriasis, la AP puede preceder, ser concomitante o presentarse

¹ Zona de inserción de los tendones, los ligamentos y las cápsulas articulares en el hueso.

después de la psoriasis (Laura C. Coates y Helliwell 2017; Leung y Lim 2007; Karmacharya et al. 2020). Los dominios clínicos de la AP son: artritis periférica, enfermedad axial, dactilitis, entesitis, psoriasis de la piel y psoriasis de la uña (Laura C. Coates et al. 2022). El AP con dominio periférico afecta a las articulaciones grandes, como las rodillas, los tobillos, los codos, las muñecas y las caderas. En Perú, no se conoce la prevalencia de la AP en la población en general; no obstante, en pacientes con psoriasis se han reportado prevalencias de la AP del 7.3 % (Rodríguez y Vilchez 2004) y del 10.6 % (Cevallos et al. 2019).

La identificación temprana de la AP y el inicio temprano del tratamiento son importantes para mejorar los desenlaces en el largo plazo (Dafna D. Gladman 2012). El objetivo primario del tratamiento de la AP es maximizar la calidad de vida, a través del control de síntomas, la supresión de la inflamación, prevención de daño estructural, normalización de la participación y función social del paciente (Laure Gossec et al. 2020). El tratamiento inicial de la AP periférica incluye el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINES) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales (FARMEc), como metrotexato (MTX) (Dafna D Gladman y Ritchlin 2020). En pacientes con falla a los FARMEc, se recomienda el uso de FARME biológicos (FARMEb) de clase inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como etanercept (ETA) y adalimumab (ADA), que generalmente se dan en conjunto con los FARMEc (Dafna D Gladman y Ritchlin 2020; Laura C. Coates y Helliwell 2017). En pacientes con falla a dos anti-TNF, se pueden usar los inhibidores de la interleucina 17 (anti-IL17), como secukinumab (Dafna D Gladman y Ritchlin 2020).



Para evaluar la mejoría clínica en pacientes con AP, generalmente, en ensayos clínicos se emplean:

- *American College of Rheumatology (ACR)*. Los criterios de respuesta de ACR20, ACR50 y ACR70, representan los porcentajes de mejora en la actividad de la enfermedad (David T. Felson et al. 1998). Las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70 se definen como una mejora de al menos 20 %, 50 % y 70 %, respectivamente, en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y una mejora del 20 %, 50 % y 70 % en tres o más de las cinco variables restantes: actividad global de la enfermedad evaluada por el paciente, actividad global de la enfermedad evaluada por el médico, evaluación del dolor del paciente, discapacidad funcional, respuesta de fase aguda (D. T. Felson et al. 1995).
- *Disease Activity Score de 28 articulaciones (DAS28)*. Índice que indica la severidad de la actividad de la AR en un momento dado, evalúa cuatro ítems: recuento de articulaciones sensibles (de un total de 28 articulaciones), recuento de articulaciones inflamadas (de un total de 28 articulaciones), eritrosedimentación (ERS) o proteína C reactiva (PCR), y la actividad de la enfermedad estimada por el propio paciente en una escala visual numérica (0 a 100; mientras más alto el valor,



mayor actividad o peor estado de salud)(Cosentino y Schneeberger 2019). El rango del DAS28 va de 0 a 9.4, y con este índice se han definido cuatro estados de actividad de la enfermedad: remisión (< 2.6), baja actividad (≤ 3.2), actividad moderada (> 3.2 y ≤ 5.1), y alta actividad (> 5.1). La diferencia mínima clínicamente importante del DAS28-ERS es de 1.2, y del DAS28-PCR es de 1.0 (Ward, Guthrie, y Alba 2015).

- *Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)*. Este instrumento evalúa cuatro ítems: recuento de articulaciones sensibles, recuento de articulaciones inflamadas, evaluación global del médico (escala Likert de 0 a 5 puntos) y evaluación global del paciente (escala Likert de 0 a 5 puntos) (Fransen et al. 2006). Para alcanzar una respuesta, el paciente debe mejorar en dos de los cuatro ítems, uno de los cuales debe ser el conteo de articulaciones sensibles (evaluada en 68 articulaciones) y/o inflamadas (evaluada en 66 articulaciones), y no debe empeorar ninguno de los ítems (P. J. Mease et al. 2000). En los ítems de recuento de articulaciones sensibles y de articulaciones inflamadas, la mejora se define como una disminución $\geq 30\%$, y el empeoramiento como un incremento $\geq 30\%$ (P. J. Mease et al. 2000). Por otro lado, en los ítems de evaluación global del médico y del paciente, la mejora se define como la disminución de al menos de 1 unidad, y el empeoramiento como un incremento 1 unidad (P. J. Mease et al. 2000). No se ha definido la diferencia mínima clínicamente importante del PsARC (CADTH 2018).
- Escala Sharp modificada por Van der Heijde (vdH-S). Sistema de puntaje radiográfico de manos y pies de pacientes con AP, el puntaje va de 0 a 486 (D. van der Heijde et al., 2005; Wassenberg 2015). Este método evalúa erosiones, estrechamiento del espacio articular, subluxación, anquilosis, osteólisis macroscópica y fenómenos de "lápiz en taza" (A. Gottlieb et al. 2008). Además, evalúa las articulaciones interfalángicas distales. La erosión se evalúa en 16 articulaciones de las manos y las muñecas, con puntajes que van de 0 a 5, y en seis articulaciones de los pies, con puntajes que van de 0 a 10 (0 equivale a no erosiones). El espacio articular se evalúa en 15 áreas de las manos y muñecas y seis áreas de los pies, y se califica de 0 a 4 para todas las áreas (0 es normal y 4 significa la ausencia de espacio articular, evidencia presuntiva de anquilosis, o luxación completa) (D. van der Heijde et al., 2005; Wassenberg 2015). La osteólisis y "lápiz en taza" tienen puntajes separados, y, si están presentes, se les asigna la puntuación máxima de erosión y estrechamiento del espacio articular para la misma articulación afectada (Wassenberg 2015). La diferencia mínima clínicamente importante del vdH-S es de 4.6 para pacientes con artritis reumatoide (Bruynesteyn et al., 2002), no se ha establecido para pacientes con AP.
- Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Evalúa la habilidad de los pacientes para hacer actividades diarias. Este cuestionario incluye 20 preguntas, organizadas en ocho categorías: vestirse, levantarse, comer,



caminar, higiene, alcance, agarre y actividades habituales (Smolen y Aletaha 2022). Cada pregunta se responde en una escala de deterioro de 4 niveles que va de 0 a 3, donde 0 = sin dificultad; 1 = alguna dificultad; 2 = mucha dificultad; y 3 = incapacidad para realizar la actividad (Smolen y Aletaha 2022). El puntaje final va de 0 a 3, y es el promedio de los puntajes de las ocho categorías (Smolen y Aletaha 2022). Los puntajes HAQ-DI < 0.3 son considerados normales. Un mayor HAQ-DI indica aumento en la discapacidad (Smolen y Aletaha 2022). La diferencia mínima clínicamente importante del HAQ-DI es de 0.3, en pacientes con AP (P. J. Mease et al., 2011).

- Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36). Cuestionario diseñado para evaluar el estado funcional de la salud y el bienestar de los pacientes. Constituido de 36 preguntas que evalúan ocho dimensiones: función física, dolor, vitalidad, funcionamiento social, salud mental, percepción de salud en general, y el rol de las limitaciones debido a los problemas emocionales y físicos (Ware y Sherbourne 1992). Los datos de estas ocho dimensiones pueden presentarse en dos medidas de resumen: puntaje del componente físico y el puntaje del componente mental, que se obtienen a través de un proceso de estandarización de las 8 escalas del SF-36, mediante análisis estadísticos complejos (Smolen y Aletaha 2022). Cada uno de los puntajes, de los componentes físico y mental, tiene un rango de 0 a 100, siendo 100 una salud óptima y 0 un estado de salud muy malo (Husted et al. 1997). En la literatura se reporta que la diferencia mínima de importancia clínica es ≥ 2.5 para los puntajes del componente físico y del componente mental, y debe ser ≥ 5 para cada dimensión (Strand et al., 2009; Kosinski et al., 2000; D. D. Gladman et al., 2007).



En el contexto de EsSalud, se dispone de AINES, FARMEc (MTX, sulfasalazina y leflunomida), y dos FARMEb de tipo anti-TNF (ETA y ADA), para el tratamiento de pacientes con AP (EsSalud 2022). No obstante, existen pacientes que no responden a ninguna de las opciones de tratamiento disponibles en EsSalud (AINES, FARMEc y dos FARMEb de tipo anti-TNF). Algunos especialistas de EsSalud consideran que, en este grupo de pacientes, el uso de un anti-IL17, como secukinumab, podría ayudar en el control de la actividad de la enfermedad, a alcanzar los criterios de respuesta al tratamiento, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es importante señalar que, los especialistas de EsSalud siguen aplicando los FARMEb de tipo anti-TNF más MTX, a pesar de que no hay una respuesta clínica en el paciente. Por esta razón, para fines del presente dictamen, la terapia con FARMEb de tipo anti-TNF más MTX es considerada la mejor terapia de soporte para pacientes con AP activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).



En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica

con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SECUKINUMAB

Secukinumab (CONSENTYX®, NOVARTIS), FARMEb, es un anticuerpo monoclonal humano completo recombinante contra la interleucina 17A (IL-17) e inhibe su interacción con el receptor de la IL-17 (Blair 2021). Secukinumab inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, quimioquinas, y mediadores de daño tisular (Blair 2021).

En Perú, la terapia con secukinumab solo o en combinación con MTX está indicada para el tratamiento de la AP activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada² (RI) a tratamientos previos con FARME (no se especifica de qué tipo) (DIGEMID 2019). Secukinumab fue aprobado por la EMA en el 2015, con la misma indicación para Perú, y por la FDA en el 2016, para el tratamiento de AP activa en pacientes mayores de dos años (FDA 2021; EMA 2022).

En la ficha técnica de secukinumab, aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), se indica que la dosis recomendada de secukinumab en pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg (DIGEMID 2019). Además, se indica que las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en pacientes que recibieron con secukinumab fueron, infecciones de las vías respiratorias altas, herpes oral, pie de atleta, rinorrea y diarrea (DIGEMID 2019).

En el contexto local, secukinumab cuenta con autorización de comercialización de la DIGEMID, bajo el nombre de COSENTYX® (DIGEMID 2021), descrito en tabla 4. Secukinumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSA 2018), y en EsSalud, ha sido aprobado para su uso por fuera del Petitorio Farmacológico con los dictámenes preliminares N° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 y N° 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 para otras condiciones clínicas diferentes de AP (EsSalud 2022).

² Definida como la falta de respuesta inicial (falla primaria) o la pérdida de respuesta con el tiempo (falla secundaria).

Tabla 4. Registro sanitario de secukinumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento‡
Cosetyx® 150 mg/ml	BE01030	Novartis Biosciences Perú S.A.	Jeringa precargada	S/ 1,949.36*	S/ 62,379.52 (32 jeringas)
Cosetyx® 150 mg/ml	BE01030	Novartis Biosciences Perú S.A.	Pluma precargada SensoReady	ND†	ND†
Cosetyx® 150 mg	BE01029	Novartis Biosciences Perú S.A.	Polvo para solución inyectable	ND†	ND†

(*) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 10 de agosto del 2022.

(†) No disponible

(‡) Considerando 12 meses de tratamiento con secukinumab 150 mg/ml por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).

La búsqueda bibliográfica se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa axial con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y en The Web of Science. Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, American Society of Hematology (ASH), Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.



La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2, 3 y 4 del material suplementario).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

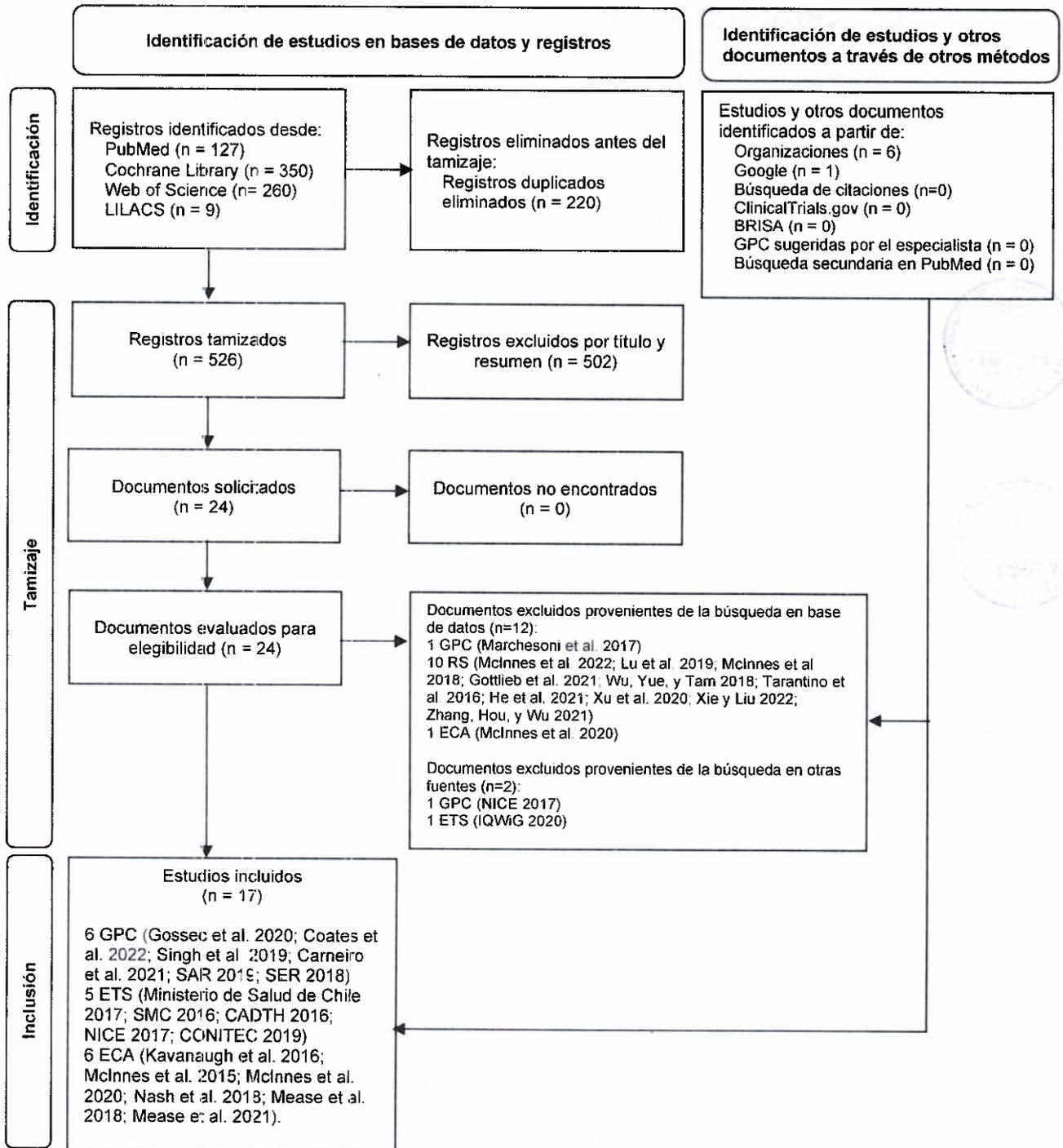
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados; luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, realizó la selección final de los estudios que guardaban relación con la pregunta PICO de interés.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; SAR: Sociedad Argentina de Reumatología; SER: Sociedad Española de Reumatología; SMC: Scottish Medicines Consortium; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CONITEC: Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Gossec et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update" (Laure Gossec et al., 2020).
- Coates et al., 2022. "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021" (Laura C. Coates et al., 2022).
- Singh et al., 2019. "2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis" (Singh et al., 2019).
- Carneiro et al., 2021. "Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis" (Carneiro et al., 2021).
- Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). "Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica" (SAR 2019).
- Sociedad Española de Reumatología (SER). "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica" (SER 2018).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque en la sección de recomendaciones hace referencia a la ETS de NICE, la cual está incluida de manera independiente como parte de la evidencia del presente dictamen.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Psoriasis: assessment and management" (NICE 2017a).

La siguiente GPC no fue incluida en la evidencia del presente dictamen porque brinda recomendaciones para pacientes con AP e intolerancia a anti-TNF, a diferencia de la población objeto del dictamen que tienen falla a anti-TNF.

- Marchesoni et al., 2017 "Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology" (Marchesoni et al., 2017).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ministerio de Salud de Chile. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Artritis Psoriásica. Tecnología Sanitaria Evaluada: Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab y ustekinumab" (Ministerio de Salud de Chile 2017).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). "Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) SMC No. (1167/16)" (SMC 2016).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Secukinumab" (CADTH 2016a).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDS" (NICE 2017b).
- Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). "Secukinumab para el tratamiento de artritis psoriásica en pacientes adultos con respuesta inadecuada a medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos de clase anti-TNF" (CONITEC 2019).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente ETS no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque no se realizó una evaluación de la tecnología. En el documento se señala que la empresa solicitante no presentó ninguna información sobre el beneficio adicional de secukinumab para pacientes con RI a FARMEb.

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "Secukinumab (psoriatic arthritis)" (IQWiG 2020).

Revisiones Sistemáticas (RS)

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque no solo analizan estudios que evalúen pacientes con AP y falla a anti-TNF.

- McInnes et al., 2022. "Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes" (McInnes et al., 2022).
- Lu et al., 2019. "Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis" (Lu et al., 2019).
- McInnes et al., 2018. "Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis" (McInnes et al., 2018).
- Gottlieb et al., 2021. "Secukinumab Efficacy in Psoriatic Arthritis Machine Learning and Meta-analysis of Four Phase 3 Trials" (A. B. Gottlieb et al., 2021).
- Wu et al., 2018. "Efficacy and safety of biologics targeting interleukin- 6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis" (Wu, Yue, y Tam 2018)
- He et al., 2021. "Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis" (He et al., 2021).
- Xu et al., 2020. "Association of previous treatment with anti-tumour necrosis factor inhibitors with the effectiveness of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis" (Xu et al. 2020).
- Xie et al., 2022. "Does previous use of tumour necrosis inhibitors change the therapeutic effect of interleukin (IL)-17 or IL-12/23 inhibitors on psoriasis and psoriatic arthritis? Results of a systematic review" (Xie y Liu 2022).
- Zhang et al., 2021. "Efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of different dosing regimens" (Zhang, Hou, y Wu 2021).



Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- FUTURE 2 (Kavanaugh et al., 2016; McInnes et al. 2015; McInnes, Mease, et al., 2020).
- FUTURE 3 (Nash et al. 2018).
- FUTURE 5 (P. Mease et al., 2018; P. J. Mease et al., 2021).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente ECA no fue incluido dentro de la evidencia del presente dictamen porque analiza pacientes que no han recibido previamente anti-TNF, a diferencia de la población objeto del dictamen que ha tenido falla a anti-TNF previos.

- McInnes et al., 2020. "Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial" (McInnes, Behrens, et al. 2020).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Gossec et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update" (Laure Gossec et al. 2020)

La presente GPC fue elaborada y financiada por la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), y representa una actualización de la guía de la EULAR del 2015 (L. Gossec et al. 2016). El objetivo de la guía fue actualizar las recomendaciones de EULAR sobre el tratamiento farmacológico de la AP. Los autores de la guía realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de estudios publicados entre enero del 2015 y diciembre del 2018, y emplearon la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Désirée van der Heijde et al. 2015). La elaboración de la guía fue financiada por la EULAR.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2009): 1A, cuando la evidencia provenía de RS de

ECA; 1B, cuando la evidencia provenía ECA con intervalos de confianza estrechos; 2A, cuando la evidencia provenía de al menos un ensayo clínico sin aleatorización; 2B, cuando la evidencia provenía un tipo de estudio cuasi-experimental; 3, cuando la evidencia provenía de estudios descriptivos, como estudios comparativos, de correlación o caso-control; 4, cuando la evidencia provino de los reportes u opiniones del comité de expertos, y/o experiencia clínica de las autoridades (Désirée van der Heijde et al. 2015). Además, los autores emplearon un sistema de gradación de las recomendaciones: categoría A, cuando la recomendación se basó en evidencia de nivel 1; B, cuando la recomendación se basó en evidencia de nivel 2; C, cuando la recomendación se basó en evidencia de nivel 3 o se extrapoló de evidencia de nivel 2 o 3; D, cuando la recomendación se basó en evidencia de nivel 4 o se extrapoló de evidencia de nivel 2 o 3 (Désirée van der Heijde et al. 2015). Adicionalmente, los autores votaron de manera anónima, para determinar el nivel de acuerdo con las recomendaciones, empleando una escala del 1 al 10 y donde 10 significaba acuerdo total.



Recomendaciones

- En pacientes con AP periférica y RI a al menos un FARME convencional, y a al menos un FARMEb, como un anti-TNF, o cuando el FARMEb no es apropiado, un inhibidor de la JAK-kinasa (anti-JAK) puede ser considerado (nivel de evidencia: 1b, categoría de recomendación: B, nivel de acuerdo: 9.2).
- En pacientes con AP que fallan en responder adecuadamente o son intolerantes a FARMEb, se debe considerar cambiar a otro FARMEb, como un anti-TNF o FARME sintético-específicos (nivel de evidencia: 1b, categoría de recomendación: C, nivel de acuerdo: 9.5), incluyendo un cambio dentro de una clase (nivel de evidencia: 4, categoría de recomendación: C, nivel de acuerdo: 9.5).



La última recomendación se sustentó en tres estudios que evaluaron el efecto de diferentes tipos de FARMEb en el dominio periférico de pacientes con AP y falla a anti-TNF, pero ninguno analizó el uso de secukinumab. Los estudios fueron, un estudio observacional que evaluó el cambio a un segundo y tercer anti-TNF (Kristensen et al. 2016), un ECA que evaluó el cambio a un anti-IL17, diferente de secukinumab (Nash et al. 2018), y un ECA que evaluó el cambio a un modificador de células T (P. J. Mease et al. 2017). Los autores estuvieron de acuerdo en señalar que, a pesar de que el cambio dentro de la clase es una opción viable, porque no existen ensayos que sugieran que el cambio entre clases es diferente al cambio dentro de la clase, sería lógico cambiar de clase luego de una segunda falla dentro de una clase.

Análisis crítico

La GPC de EULAR recomienda que en pacientes con AP y falla a un FARMEb de tipo anti-TNF se debe considerar cambiar a un anti-IL17 (cambio de FARMEb) entre otras

opciones, o también se puede cambiar a otro anti-TNF (cambio dentro de una clase). Es importante resaltar que, a pesar de que la recomendación de cambio entre clases de FARMEb se sustentó en evidencia de mayor calidad en comparación con la recomendación de cambio dentro de una misma clase; los autores señalan que no existen estudios que sugieran que el cambio entre clases es diferente al cambio dentro de una clase, y no analizaron estudios que evaluaran el efecto de secukinumab.

En relación con la calidad metodológica de la GPC de EULAR, se observó que los autores realizaron una RS de la evidencia, y describen claramente los criterios para la selección. No obstante, no existe una clara relación entre la recomendación analizada y la evidencia que sustentó la recomendación, porque a pesar de que la recomendación indica el uso de FARMEb, no se analizó evidencia de todos los tipos de FARMEb disponibles actualmente. Por otro lado, la guía fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, es decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia analizada. Sobre el conflicto de interés, 25 de los 28 autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Novartis, fabricante de secukinumab. Esto puede incrementar el riesgo de sesgo de dar recomendaciones a favor de secukinumab; y es relevante porque existe evidencia en la literatura que demuestra que el patrocinio por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Esto último, sumado a que los autores no analizaron estudios que evaluaran el efecto de secukinumab para emitir sus recomendaciones, genera que las recomendaciones de la guía de EULAR deban ser consideradas con cautela.

Coates et al., 2022. "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021" (Laura C. Coates et al. 2022)

El presente documento fue elaborado por el GRAPPA y es una actualización de la versión del 2015 (Laura C. Coates et al. 2016). El objetivo del GRAPPA fue desarrollar, y actualizar de manera continua, recomendaciones para el tratamiento óptimo de pacientes con AP, basado en la mejor evidencia científica. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de artículos publicados entre febrero del 2013 y agosto del 2020; y emplearon la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Désirée van der Heijde et al., 2015). En la publicación no se señala la fuente de financiamiento de esta GPC.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: alta, cuando los autores tienen mucha confianza en que el verdadero efecto es similar al efecto estimado; moderado, cuando los autores creen que es probable que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado; bajo, cuando el verdadero efecto puede ser marcadamente diferente del efecto estimado; muy bajo, es probable que el verdadero

efecto sea marcadamente diferente del efecto estimado (Guyatt et al. 2008). Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones: fuerte, cuando se sugiere que todas o la mayoría de las personas escogerían la intervención; y débil, cuando es probable que haya una variación importante en la decisión que probablemente tomen las personas informadas.

Recomendaciones

- En pacientes con AP periférica y experiencia con FARMEb, es decir que hayan recibido previamente FARMEb, se recomienda el uso de anti-TNF, anti-IL17, entre otras opciones (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).

La recomendación de uso de anti-IL17 se sustentó en los resultados de los ECA de fase III y pivotaes de secukinumab, FUTURE 1, FUTURE 2, FUTURE 3, FUTURE 4, y FUTURE 5, que evaluaron el efecto de secukinumab versus placebo en el dominio periférico en pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF. De estos ECA, el FUTURE 1 y el FUTURE 4 no evaluaron secukinumab 300 mg, por lo que no fueron considerados en la evidencia del presente dictamen. Los autores de la guía valoraron las mejoras en la ACR20 a las semanas 12 y 24, reportadas a favor de secukinumab y en comparación con placebo; aunque consideraron que existía un serio riesgo de sesgo en estos resultados, por lo que la certeza en los resultados fue moderada.



Análisis crítico

La guía del GRAPPA recomienda el uso de secukinumab, entre otras opciones, en paciente con artritis psoriásica periférica (APP) que han recibido previamente FARMEb de tipo anti-TNF.



En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, y dieron prioridad a la selección de ECA. Por otro lado, la relación entre la evidencia y las recomendaciones no es explícita, porque dentro de la evidencia analizada sobre secukinumab no se evaluaron pacientes que hayan fallado a todos los tipos de FARMEb disponibles actualmente, como se señala en la recomendación. La guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, que verificaron la veracidad de las recomendaciones. En relación con el conflicto de interés, 19 de 32 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Novartis, fabricante de secukinumab, lo que aumenta el riesgo de sesgo a favor de secukinumab en las recomendaciones brindadas (Lundh et al. 2017).



Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). “Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica” (SAR 2019)

El presente documento fue elaborado por la SAR y tuvo por objetivo de asistir al médico reumatólogo durante su práctica diaria en el manejo de pacientes adultos con AP, con el fin de brindar un cuidado óptimo. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados hasta marzo del 2017 (en Medline), y hasta marzo del 2018 (en PubMed, LILACS, y *Cochrane Library*). Los autores emplearon la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Désirée van der Heijde et al., 2015). Adicionalmente, en la publicación se indica que no se obtuvo ningún tipo de financiamiento para el desarrollo de estas guías.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: alta, cuando los autores tienen mucha confianza en que el verdadero efecto es similar al efecto estimado; moderado, cuando los autores creen que es probable que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado; bajo, cuando el verdadero efecto puede ser marcadamente diferente del efecto estimado; muy bajo, es probable que el verdadero efecto sea marcadamente diferente del efecto estimado. Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones: fuerte, si la mayor parte del panel de expertos está confiado que los beneficios superan ampliamente a los riesgos o viceversa; y débil, cuando genera incertidumbre entre el balance riesgo/beneficio y daño o cuando posee una calidad de evidencia baja o muy baja. Adicionalmente, los autores participaron de un proceso de votación anónimo para determinar el nivel de acuerdo sobre las recomendaciones, empleando una escala del 1 al 100 y donde 100 significaba acuerdo total.

Recomendaciones

- En pacientes con AP y compromiso axial y/o periférico con RI o eventos adversos a un primer agente biológico (no se especifica el tipo), este panel de expertos recomienda realizar un cambio a un FARMEb de tipo anti-TNF, por sobre los FARMEc (gradación para recomendación de compromiso periférico - calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: fuerte a favor; acuerdo entre expertos: 95 %)
- En pacientes con AP periférica y falla a un primer agente biológico se recomienda realizar un cambio a un anti-IL17, entre otras opciones, por encima del uso de FARMEc. Con la finalidad de controlar los síntomas y la progresión de la enfermedad (calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte a favor; acuerdo entre expertos: 100 %)

La primera recomendación se basó en evidencia proveniente de estudios observacionales que analizaron el cambio a otro FARMEb de tipo anti-TNF (Glintborg et al., 2013; Fagerli et al., 2013), intervención no objeto del presente dictamen.

La segunda recomendación de uso de anti-IL17 se basó en los resultados de tres ECA: dos de fase III FUTURE 1 (P. J. Mease et al. 2015) y FUTURE 2 (McInnes et al. 2015); y uno de fase II (McInnes et al. 2014). El ECA de fase II analizó el uso de secukinumab intravenoso y en una dosis de 10 mg/kg, intervención y dosis que no son objeto del presente dictamen. Los autores señalan que estos estudios reportaron que secukinumab es eficaz en pacientes que fallaron a FARMEb de tipo anti-TNF, y que todos los desenlaces reportados (no se indica cuales) mostraron buena respuesta con secukinumab en comparación con placebo.

Análisis crítico

La SAR recomienda el uso de secukinumab (anti-IL17) en pacientes con APP que han recibido previamente un FARMEb (sin especificar el tipo), sobre el uso de un FARMEc.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia y los criterios de selección de la evidencia son claros. Además, se observa que no existe una relación explícita entre la evidencia y las recomendaciones, porque a pesar de que se recomienda la preferencia de una anti-IL17 sobre un FARME convencional, dentro de la evidencia analizada no se comparó el efecto de un anti-IL17 versus el uso de FARMEc. En el documento tampoco se indica si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. En relación con el conflicto de interés, 16 de 25 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Novartis, fabricante de secukinumab, lo que puede aumentar el riesgo de sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

Carneiro et al., 2021. "Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis" (Carneiro et al. 2021)

El presente documento fue elaborado la Sociedad de Reumatología de Brasil (SRB) y es una actualización de la versión del 2013 (Carneiro et al. 2013). El objetivo de la guía fue brindar información basada en la evidencia sobre el manejo clínico de pacientes con AP. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados entre marzo del 2012 y diciembre del 2019, y, además, agregaron estudios relevantes publicados hasta diciembre del 2020. Los autores emplearon el método de Delphi para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Hasson, Keeney, y McKenna 2000). En la publicación se indica que la guía fue financiada por la SRB.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: 1a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de ECA; 1b, cuando la evidencia provenía de ECA (con intervalos de confianza estrechos); 1c, cuando la



evidencia provenía de uno o varios ECA; 2a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte; 2b, cuando la evidencia provenía de un estudio de cohorte o de ECA de baja calidad (i.e. seguimiento menor del 80.0 %); 2c, desenlaces en salud o estudios ecológicos; 3a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de estudios de caso-control; 3b, cuando la evidencia provenía de un estudio de caso-control; 4, cuando la evidencia provenía de estudios de series de casos (y estudios de casos-control de baja calidad); 5, cuando la evidencia provenía de la opinión de expertos sin una evaluación crítica explícita, o basado en la fisiología, investigación básica o principios básicos (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2009). Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones: A, recomendación consistente con estudios de nivel 1; B, recomendación consistente con estudios de nivel 2 o 3 o extrapolación de estudios de nivel 1; C, recomendación basada en estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3; D, recomendación basada en estudios de nivel 5 o estudios inconclusos o inconsistentes de cualquier nivel. Adicionalmente, los autores establecieron el nivel de acuerdo de los expertos para cada recomendación de 0 a 1, donde 1 significaba acuerdo total.

Recomendaciones

- En pacientes AP y falla a FARMEb cambiar a cualquier otro agente inmunobiológico, entre otras opciones, sin diferencias entre medicamentos (nivel de evidencia: 1B), y las manifestaciones más relevantes de la enfermedad y condiciones clínicas concomitantes deben ser consideradas (nivel de evidencia: 5; fuerza de la recomendación: B; grado de acuerdo: 0.96).

Dentro de la evidencia que sustentó esta recomendación, los autores analizaron los resultados del ECA de fase III FUTURE 2, con dos publicaciones (McInnes et al. 2015; Kavanaugh et al., 2016). Los autores también analizaron estudios de diferentes diseños que evaluaron el cambio de un FARMEb de tipo anti-TNF a tofacitinib o ADA (P. Mease et al., 2017), anti-IL12/23 (Ritchlin et al., 2014), y un anti-IL17 diferente de secukinumab (Nash et al., 2017), todos ellos en comparación con placebo. Además, analizaron estudios de tipo cohorte que evaluaron el cambio entre FARMEb de tipo anti-TNF (Fagerli et al., 2013; Favalli et al., 2020; Kristensen et al., 2016; L. C. Coates et al., 2008). Los autores indican que en la literatura no se presenta evidencia para todos los cambios posibles entre FARME, pero basados en la experiencia de uso, se acumula la información que apoya una eventual necesidad de cambio. Es decir que, a pesar de que no hay evidencia que evalúe los cambios entre todos los FARME disponibles, la experiencia sugiere que todos los pacientes requerirán un cambio de FARME eventualmente.

Análisis crítico

La SRB recomienda el uso de secukinumab, entre otras opciones, en pacientes con AP y falla a un FARMEb de tipo anti-TNF.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia y los criterios de selección de la evidencia son claros. No obstante, no se describe claramente las limitaciones y fortalezas de la evidencia. Asimismo, tampoco se observa una relación explícita entre la evidencia que sustento la recomendación. Esto debido a que, a pesar de que la recomendación sugiere que no hay diferencias entre los medicamentos, se basó en estudios que analizaron el uso de agentes de tipo no anti-TNF versus placebo, es decir que los estudios no compararon el efecto entre agentes de tipo no anti-TNF en pacientes con falla a FARMEb de tipo anti-TNF. Además, en la publicación, no se indica si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada y tampoco se brinda información sobre el reporte de conflicto de interés de los autores. Esto último genera dudas sobre si la opinión de los expertos que participaron en la elaboración de las recomendaciones estuvo influenciada por intereses personales o económicos. Todas estas limitaciones generan que las recomendaciones de la guía deban ser consideradas con cautela.

Singh et al., 2019. “2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis” (Singh et al. 2019)

El presente documento fue elaborado por el ACR en colaboración con la National Psoriasis Foundation (NPF). El objetivo de la guía fue desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia, para el manejo de la AP activa en adultos, usando terapias farmacológicas y no farmacológicas. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados hasta noviembre del 2016, y realizaron actualizaciones de la búsqueda hasta mayo del 2017 y hasta marzo del 2018. En la guía se empleó la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones (Désirée van der Heijde et al. 2015). La publicación de la guía fue financiada por el ACR.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: alta, cuando los autores tienen mucha confianza en que el verdadero efecto es similar al efecto estimado; moderado, cuando los autores creen que es probable que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado; bajo, cuando el verdadero efecto puede ser marcadamente diferente del efecto estimado; muy bajo, es probable que el verdadero efecto sea marcadamente diferente del efecto estimado (Guyatt et al. 2008).

Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones, de dos niveles: fuerte, generalmente basadas en evidencia de calidad moderada o alta; y condicional, generalmente basada en evidencia de baja a muy baja calidad (en raras ocasiones, evidencia de calidad moderada). La recomendación fue fuerte, cuando el panel confiaba en que los efectos deseados superarían los efectos indeseables (o viceversa), entonces el curso de acción se aplicaría a todos o casi todos los pacientes, y solo una pequeña proporción de médicos/pacientes no seguirían la recomendación. Los autores emplearon los términos “debe usar” o “debería usarse” para las



recomendaciones fuertes. Por otro lado, las recomendaciones condicionales, significaban que el panel creía que los efectos deseados probablemente superarían a los efectos indeseables, por lo que el curso de acción se aplicaría para la mayoría de los pacientes, pero una pequeña proporción de médicos/pacientes podría no seguir la recomendación. Por esta razón, las recomendaciones condicionales son de preferencia sensitivas y siempre justifican un enfoque de toma de decisiones compartida. Los autores usaron los términos "se recomienda sobre" o "se recomienda" para las recomendaciones condicionales. Además, los autores señalan que en condiciones específicas emplearon estos términos para dar a conocer los medicamentos menos preferidos: "puede usarse", "puede considerarse" o "Y (medicamento menos preferido) puede usar usado en lugar de X (medicamento preferido)", o "puede considerarse Y (medicamento menos preferido) en lugar de X (medicamento preferido)".

Recomendaciones

- En pacientes adultos con AP activa a pesar del tratamiento con un FARMEb de tipo anti-TNF en monoterapia se recomienda:
 1. El cambio a un diferente anti-TNF sobre el cambio a un anti-IL17 (nivel de evidencia: bajo).
 2. El cambio a un diferente anti-TNF sobre el cambio a un biológico de tipo inhibidor de la coestimulación de linfocitos T (nivel de evidencia: bajo).
 3. El cambio a un diferente anti-TNF sobre el cambio a tofacitinib (nivel de evidencia: bajo).
 4. El cambio a un diferente anti-TNF (con o sin metrotexato) sobre adicionar metrotexato al mismo anti-TNF en monoterapia (nivel de evidencia: muy bajo).
 5. El cambio a un anti-IL17 sobre el cambio a un biológico anti-IL12/23 (nivel de evidencia: bajo).
 6. El cambio a un anti-IL17 sobre el cambio a un biológico de tipo inhibidor de la coestimulación de linfocitos (nivel de evidencia: bajo).
 7. El cambio a un anti-IL12/23 sobre el cambio a tofacitinib (nivel de evidencia: bajo).
 8. El cambio a un diferente anti-TNF (con o sin metrotexato) sobre la adición de metrotexato al mismo anti-TNF en monoterapia (nivel de evidencia: muy bajo).
 9. El cambio a un anti-IL17 en monoterapia sobre el cambio a una terapia con un anti-IL17 en combinación con metrotexato (nivel de evidencia: muy bajo).
 10. El cambio a un anti-IL12/23 en monoterapia sobre el cambio a una terapia con un anti-IL12/23 en combinación con metrotexato (nivel de evidencia: muy bajo).
- En pacientes adultos con AP activa a pesar del tratamiento con la terapia combinada de un FARMEb de tipo anti-TNF más MTX se recomienda:
 11. El cambio a un diferente anti-TNF más metrotexato sobre el cambio a una terapia con un anti-TNF diferente en monoterapia (nivel de evidencia: muy bajo).



12. El cambio a un anti-IL17 en monoterapia sobre el cambio a un anti-IL17 más metrotexato (nivel de evidencia: muy bajo).
13. El cambio a un anti-IL12/23 en monoterapia sobre el cambio a un anti-IL12/23 más metrotexato (nivel de evidencia: muy bajo).

Adicionalmente, los autores de esta guía dan recomendaciones condicionales para cada recomendación previamente mencionada (enumerada de 1 a la 13). A continuación, se detallan estas recomendaciones condicionales solo para las recomendaciones que aplicarían para la población e intervención objeto del presente dictamen:

5. Se puede considerar un anti-IL12/23 si el paciente tiene enfermedad inflamatoria intestinal o si el paciente prefiere una administración del medicamento menos frecuente.
6. Se puede considerar un inhibidor de la coestimulación de linfocitos si el paciente prefiere dosis intravenosas o si el paciente sufre de infecciones serias o recurrentes.
12. Se puede considerar el cambio a un anti-IL17 en combinación con metrotexato si el paciente tiene una respuesta parcial con el régimen existente o si el paciente tiene uveítis concomitante, ya que la uveítis que puede responder a la terapia con metrotexato. La continuación con metrotexato durante la transición a un anti-IL17 es potencialmente beneficioso para permitir que la nueva terapia funcione.



Para emitir las recomendaciones de uso de secukinumab (anti-IL17), los autores de la guía tomaron en cuenta los resultados de los ECA de fase III FUTURE 1 (P. J. Mease et al., 2015), FUTURE 2 (McInnes et al., 2015), y de un ECA de fase II (McInnes et al., 2014). Debido a falta de evidencia que compare directamente el uso de anti-IL17 en comparación con los FARMEb de tipo anti-TNF, entre otros agentes, en pacientes con falla a los FARMEb de tipo anti-TNF, los autores realizaron comparaciones indirectas entre estos FARME; por lo que, la evidencia fue considerada de baja calidad. Los autores valoraron los resultados de las comparaciones indirectas que no mostraron diferencias en el ACR20, HAQ-DI, PASI-75, o en las infecciones entre el uso de anti-IL17 en comparación con los FARMEb de tipo anti-TNF o anti-IL12/23. A pesar de esto, todos los resultados fueron considerados inconclusos. Es importante señalar que la evidencia sobre el uso de FARMEb de tipo anti-TNF provino de un solo estudio que evaluó el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF no disponible en EsSalud. Los autores señalan que no encontraron evidencia que evaluará el uso de anti-IL17 más MTX en comparación con anti-IL17 en monoterapia tanto para pacientes con AP activa a pesar del tratamiento con FARMEb de tipo anti-TNF en combinación con MTX o en monoterapia; por lo que la recomendación se basó en la experiencia clínica de los autores, evidencia que fue considerada de muy baja calidad.



Análisis crítico

La GPC de la ACR/NPF recomienda el uso de secukinumab en pacientes con AP activa y falla al tratamiento con FARMEb de tipo anti-TNF, basada en evidencia de baja calidad (evidencia de comparaciones indirectas) y en la opinión de los expertos (considerada de muy baja calidad). La evidencia fue considerada de baja calidad, porque no se encontraron estudios que comparen directamente el uso de anti-IL17 versus FARMEb de tipo anti-TNF, entre otros, en pacientes con falla a los FARMEb de tipo anti-TNF. Además, se debe tener en cuenta que la evidencia sobre el uso de FARMEb de tipo anti-TNF provino de un solo estudio que no analizó ninguno de los FARMEb de tipo anti-TNF disponibles en EsSalud. Por otro lado, las recomendaciones de uso de secukinumab fueron consideradas condicionales, es decir que el panel creía que los efectos deseados probablemente superarían a los efectos indeseables, según la definición que brindan los autores para las recomendaciones condicionales.

En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia y describen claramente las limitaciones y fortalezas de la evidencia. Además, se observa una relación explícita entre la evidencia y las recomendaciones de uso de secukinumab. Esto debido a que, a pesar de que los autores no encontraron evidencia que compare directamente los diferentes biológicos, realizaron comparaciones indirectas entre estos. La guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. En relación con el conflicto de interés, 16 de 25 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Novartis, fabricante de secukinumab, lo cual aumenta la probabilidad de sesgo a favor de secukinumab (Lundh et al. 2017). De esta manera, las recomendaciones de la guía de la ACR/NPF deben ser consideradas con precaución.

Sociedad Española de Reumatología (SER). “Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica” (SER 2018)

El presente documento fue elaborado por la SER, y es una actualización de la guía de SER del 2015. El objetivo de la guía fue orientar a los reumatólogos en la selección de recomendaciones, basadas en la evidencia científica disponible, sobre las intervenciones terapéuticas para el manejo de pacientes adultos con espondiloartritis axial y con AP. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de estudios publicados hasta el 2016, e incluyeron estudios publicados en el 2017 que fueron identificados por los panelistas de SER. Los autores emplearon las plantillas de lectura crítica de SIGN para la evaluación de la evidencia. La guía fue financiada por la empresa farmacéutica AbbVie; no obstante, los autores indican que el diseño, análisis e interpretación de los resultados de la GPC se hizo de manera independiente a AbbVie.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles: 1a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de ECA; 1b, cuando la evidencia provenía de ECA (con intervalos de confianza estrechos); 1c, cuando la

evidencia provenía de uno o varios ECA; 2a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte; 2b, cuando la evidencia provenía de un estudio de cohorte o de ECA de baja calidad (i.e. seguimiento menor del 80.0 %); 2c, desenlaces en salud o estudios ecológicos; 3a, cuando la evidencia provenía de RS (con homogeneidad) de estudios de caso-control; 3b, cuando la evidencia provenía de un estudio de caso-control; 4, cuando la evidencia provenía de estudios de series de casos (y estudios de casos-control de baja calidad); 5, cuando la evidencia provenía de la opinión de expertos sin una evaluación crítica explícita, o basado en la fisiología, investigación básica o principios básicos (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2009). Además, los autores emplearon un sistema de gradación de recomendaciones: A, recomendación consistente con estudios de nivel 1; B, recomendación consistente con estudios de nivel 2 o 3 o extrapolación de estudios de nivel 1; C, recomendación basada en estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3; D, recomendación basada en estudios de nivel 5 o estudios inconclusos o inconsistentes de cualquier nivel.

Recomendaciones

- En pacientes con AP periférica y falla a un FARMEb de tipo anti-TNF, se recomienda cambiar a otra terapia biológica, ya sea a otro FARMEb de tipo anti-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como un anti-IL17A, entre otros (Grado de recomendación B).



Dentro de la evidencia analizada para emitir esta recomendación, dos ECA analizaron el uso de secukinumab versus placebo: FUTURE 2 (McInnes et al. 2015), y FUTURE 1 (P. J. Mease et al. 2015). Los autores señalan que no existen estudios que comparen la utilidad de usar un segundo FARMEb de tipo anti-TNF frente a un cambio a un anti-IL12/23 o anti-IL17A; por lo que ambas opciones terapéuticas son válidas. Además, señalan que los estudios de secukinumab muestran que, la respuesta a secukinumab en los pacientes que no han sido expuestos previamente a biológicos es superior si se compara con la que se obtiene en los pacientes que ya han fallado a un FARMEb de tipo anti-TNF, por lo que la eficacia esperada siempre será mejor cuanto antes se empiece con el FARMEb.



Análisis crítico

La SER recomienda cambiar a otro FARMEb de tipo anti-TNF o a secukinumab en pacientes con APP y falla a un FARMEb de tipo anti-TNF. Esto debido a que, no existe evidencia que compare el uso de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF frente a un anti-IL17, por lo que, ambas opciones terapéuticas son válidas.



En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia y los criterios de selección de la evidencia se describen claramente. Además, se observa una relación explícita entre la evidencia y las recomendaciones de uso de secukinumab, porque la evidencia evaluó el uso de un

anti-IL17 en una muestra de pacientes que incluyó a aquellos con falla a FARMEb de tipo anti-TNF. La guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. En relación con el conflicto de interés, solo 3 de 16 de los autores declararon haber recibido algún beneficio de la empresa Novartis, fabricante de secukinumab. No obstante, la guía fue financiada por una empresa farmacéutica, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor de secukinumab (Lundh et al. 2017).

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC).
“Secukinumab para el tratamiento de artritis psoriásica en pacientes adultos con respuesta inadecuada a medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos de clase anti-TNF” (CONITEC 2019)**

La presente ETS tuvo el propósito de analizar la eficacia, seguridad, costo efectividad, e impacto presupuestario de secukinumab en pacientes adultos con AP y RI a FARME, para evaluar su incorporación al sistema de salud de Brasil. Para ello, el CONITEC analizó cuatro RS (Ungrprasert, Thongprayoon, y Davis 2016a; 2016b; Ramiro et al., 2016; Kingsley y Scott 2015), el ECA FUTURE 1 (Kavanaugh et al., 2017; P. J. Mease et al. 2015; Désirée van der Heijde et al., 2016; Strand et al., 2017), el ECA FUTURE 2 (Kavanaugh et al. 2016; McInnes et al. 2015), y un análisis combinado de dos subgrupos de paciente de los ECA FIXTURE y ERASURE (A. B. Gottlieb, Langley, et al. 2015).

El CONITEC, luego del análisis de la evidencia, decidió incorporar secukinumab para el tratamiento de pacientes con AP activa y RI a la terapia previa con FARME sintéticos-específicos o FARMEb de tipo anti-TNF. La recomendación fue condicionada a la reducción del precio de secukinumab al precio más bajo de los FARMEb de tipo anti-TNF disponibles en el Ministerio de Salud de Brasil. Esto debido a que el CONITEC consideró que secukinumab tiene equivalencia terapéutica con los FARMEb de tipo anti-TNF disponibles en el Ministerio de Salud de Brasil.

El CONITEC consideró que las cuatro RS, tres con MA (Ungrprasert, Thongprayoon, y Davis 2016a; 2016b; Ramiro et al. 2016) y una sin MA (Kingsley y Scott 2015) fueron de calidad metodológica moderada, según AMSTAR. De ellas, solo una RS con MA analizó estudios que evaluaron pacientes que no respondieron a FARMEb de tipo anti-TNF (Ungrprasert, Thongprayoon, y Davis 2016b). Esta RS con MA realizó comparaciones indirectas entre secukinumab, ustekinumab, y otros FARME de tipo no anti-TNF, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en el ACR20, evidencia considerada de muy baja calidad, según GRADE. Una de las RS con MA, comparó el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF usado previamente, entre ellos ADA, ETA e infliximab, versus secukinumab, no encontrando diferencias estadísticamente significativas; no obstante, consideró estudios que evaluaron pacientes que no



recibieron previamente FARMEb de tipo anti-TNF (Ungprasert, Thongprayoon, y Davis 2016a).

Por otro lado, el CONITEC consideró que los ECA de fase III FUTURE 1, que analizó una dosis no aprobada de secukinumab, y FUTURE 2 tuvieron bajo riesgo de sesgo. En contraste, el estudio de Gottlieb et al. fue considerado con alto riesgo de sesgo, porque evaluó el uso de secukinumab en un subgrupo de pacientes. Del ECA de fase III FUTURE 2, el CONITEC valoró que una mayor cantidad de pacientes con y sin tratamiento previo con FARMEb de tipo anti-TNF en el grupo de secukinumab (300 mg, 150 mg, 75 mg), en comparación con placebo, alcanzó el ACR20, ACR50, PASI75, PASI90, DAS28 y HAQ-DI. En el análisis del subgrupo de pacientes pretratados con FARMEb de tipo anti-TNF, los resultados mostraron que secukinumab 300 mg generaba un beneficio para el paciente, en términos del ACR50, ACR70, PASI75, resolución de entesitis, resolución de dactilitis, DAS28-PCR, y HAQ-DI. Además, en este ECA no se reportaron diferencias en el reporte de EA entre los grupos de estudio; pero si se observó una incidencia ligeramente mayor de EA graves en los grupos de secukinumab 300 mg y 75 mg en comparación con secukinumab 150 mg y placebo. No obstante, el CONITEC identificó limitaciones del ECA FUTURE 2 que limitaron la interpretación de los resultados. Entre ellas se menciona la no comparación con FARMEb de tipo anti-TNF o FARME sintéticos, el desbalance entre los grupos de comparación en el PASI basal, y la falta de un grupo control luego de la semana 24 de estudios.



En el análisis de costo-minimización, realizado por el CONITEC, se observó que, en el primer año de tratamiento, secukinumab 300 mg tendría un menor costo comparado con etanercept, y en el segundo año el costo de secukinumab 300 mg sería menor que el de adalimumab y etanercept. Por otro lado, el análisis de impacto presupuestario presentado por la empresa solicitante, sugirió que la incorporación de secukinumab en cinco años generaría un ahorro de R\$ 60 millones; sin embargo, el CONITEC observó que el modelo no era adecuado. Finalmente, el CONITEC tomó en consideración las recomendaciones de otras agencias internacionales, como CADTH, NICE, el SMC y Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).



El CONITEC decidió recomendar el uso de secukinumab para pacientes con AP activa, con RI a la terapia previa con FARME sintéticos-específicos o FARMEb de tipo anti-TNF, condicionado a una reducción en el precio de secukinumab. La decisión se sustentó en el beneficio observado, en el ECA FUTURE 2, a favor de secukinumab en el ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, PASI75, y HAQ-DI en comparación con placebo en pacientes con y sin tratamiento previo con FARMEb de tipo anti-TNF. Además, tomaron en cuenta que, en comparación con otros FARMEb de tipo no anti-TNF, secukinumab tiene eficacia (ACR20) equivalente (evidencia de muy baja calidad) en pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF. Adicionalmente, se debe tener en consideración que, no es posible extrapolar los resultados de costo-efectividad del CONITEC a la realidad de EsSalud, por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs” (NICE 2017b)

La presente ETS tuvo el objetivo evaluar la efectividad clínica y la costo-efectividad de secukinumab y un medicamento no objeto del presente dictamen) en pacientes adultos con AP con RI a FARME. Para ello, el grupo de evaluación del NICE realizó una RS de estudios tipo ECA y cuasi-ECA que analizaron pacientes adultos con AP activa y efectividad inadecuada a FARME, y un análisis de costo-efectividad. Adicionalmente, el NICE evaluó también el análisis de efectividad clínica y costo-efectividad, presentado por la empresa Novartis. El análisis de costo-efectividad presentado por la empresa Novartis se realizó solo para la subpoblación de pacientes con experiencia con FARMEc, población no objeto del presente dictamen.

El NICE, luego del análisis de la evidencia, decidió recomendar secukinumab en monoterapia o en combinación con MTX, como una opción de tratamiento para pacientes adultos con AP solo si: 1) es usado como se describe en la ETS de NICE para ETA, infliximab y ADA para el tratamiento de AP (recomendación 1.1³ y 1.2⁴); o 2) la persona recibió FARMEb de tipo anti-TNF pero su enfermedad no respondió durante las 12 semanas de tratamiento o dejó de responder luego de 12 semanas; o 3) el uso de FARMEb de tipo anti-TNF está contraindicado; pero de lo contrario se considerarían, como se describe en la ETS de NICE para ETA, infliximab y ADA para el tratamiento de AP. Adicionalmente, el NICE señala que la respuesta a secukinumab debe ser evaluada luego de 12 y 16 semanas, y solo se debe continuar con el tratamiento si se observa respuesta, definida como una mejora de al menos 2 de las cuatro PsARC, una de las cuales debe ser sensibilidad articular o puntaje de hinchazón, sin empeoramiento en ninguno de los cuatro criterios.

El NICE tomó en consideración la opinión de los pacientes, los representantes de los pacientes y de los médicos especialistas. Los médicos expertos manifestaron que, entre los pacientes con AP la respuesta es heterogénea, y que secukinumab tiene diferente mecanismo de acción, lo que potencialmente puede beneficiar a los pacientes que no toleran o en quienes están contraindicados los FARMEb de tipo anti-TNF. En relación con el perfil de seguridad de secukinumab, el NICE tomó en cuenta que los expertos

³ 1.1 Etanercept, infliximab y adalimumab están recomendados para el tratamiento de adultos con AP activa y progresiva cuando se cumplen los siguientes criterios: la persona tiene artritis periférica con tres o más articulaciones sensibles y tres o más articulaciones inflamadas; y la AP no ha respondido a ensayos adecuados de al menos dos FARME estándar, administrados individualmente o en combinación. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199/resources/etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-pdf-82598565006277>

⁴ 1.2 El tratamiento descrito en 1.1 normalmente debe iniciarse con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración del medicamento, la dosis requerida y precio del producto por dosis). Esto puede ser diferente para cada paciente, debido a las diferencias en el método de administración y al programa de tratamiento. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199/resources/etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-pdf-82598565006277>

clínicos manifestaran que no había preocupaciones sobre EA adicionales sobre secukinumab comparado con los FARMEb de tipo anti-TNF (no se especifica cuales), por lo que concluyó que el perfil de seguridad de secukinumab era comparable al de los FARMEb de tipo anti-TNF.

En el análisis de efectividad clínica del grupo de evaluación de NICE se detalla que, en la RS se encontraron 19 ECA, considerados de buena calidad y con bajo riesgo de sesgo por el NICE. En un documento adicional (Corbett et al., 2017), se describe que de los 19 ECA analizados en la RS, cuatro analizaron el uso de secukinumab: FUTURE 2, ERASURE y FIXTURE y el ECA CLEAR (Thaçi et al., 2015; A. B. Gottlieb, Langley, et al., 2015; McInnes et al., 2015; A. B. Gottlieb, Thaci, et al., 2015). El análisis de la subpoblación de pacientes con experiencia con FARMEb, que tomó en cuenta solo a secukinumab 300 mg y ustekinumab, mostró que ambos eran estadísticamente más efectivos que placebo, y que, en la mayoría de los desenlaces sugeridos secukinumab era más efectivo que ustekinumab. No obstante, el NICE observó que el número de pacientes en esta subpoblación era pequeño, por lo que los resultados eran inciertos (con intervalos amplios que se superponen). El NICE concluyó que, a pesar de las limitaciones en el análisis, se considera que secukinumab es similar a otras terapias biológicas en la mejora de los síntomas de articulaciones en poblaciones con experiencia con FARMEb.



En el análisis de efectividad clínica realizado por la empresa solicitante, que consideró principalmente los resultados del ECA FUTURE 2, el NICE notó que cuando los pacientes fueron divididos de acuerdo con su experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF, los resultados fueron difíciles de comparar. Además, observaron que las tasas de respuesta con placebo aumentaban considerablemente a lo largo del estudio. Por estas razones, el NICE manifestó que no se podían hacer conclusiones confiables sobre la diferencia en la eficacia de secukinumab con el análisis de la empresa solicitante. El NICE, también notó que el tratamiento con secukinumab resultó en una mejora estadísticamente significativa de la calidad de vida y en una mejora en las manifestaciones extra-articulares, como dactilitis y entesitis.



En relación con el análisis de costo-efectividad realizado por el grupo de evaluación de NICE, se observó que secukinumab 300 mg era costo efectivo en pacientes que habían recibido terapia con FARMEb (incluyendo falla primaria y secundaria al tratamiento) con valores de la ratio de coste eficacia incremental (ICER) de debajo o cerca a £20,000 por QALY ganado comparado con la mejor terapia de soporte (mezcla de FARME y cuidado paliativo). El NICE concluyó que secukinumab 300 mg podría recomendarse como opción de tratamiento en esta población de pacientes solo si se tiene en cuenta el esquema de acceso del paciente para secukinumab 300 mg.



El NICE recomienda secukinumab, en combinación con MTX o en monoterapia, como una opción en pacientes que han recibido FARMEb de tipo anti-TNF, pero su

enfermedad no respondió durante las 12 semanas de tratamiento o dejó de responder luego de 12 semanas. La decisión se basó en la mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida que se observó en los pacientes que recibieron secukinumab en comparación con placebo. Además, tomaron en cuenta que secukinumab tiene un perfil de eficacia (mejora de los síntomas articulares) similar a otros FARMEb, y un perfil de seguridad similar a los FARMEb de tipo anti-TNF (no se especifica cuales). Los resultados del análisis de costo-efectividad no pueden ser extrapolados a la realidad de EsSalud, debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios de cada país.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016. "CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: SECUKINUMAB" (CADTH 2016a)

La presente ETS tuvo el objetivo evaluar la eficacia, seguridad y la costo-efectividad de secukinumab en pacientes adultos con AP y RI a FARME. Para ello, la CADTH realizó una RS de ECA, que incluyó a los ECA FUTURE 1 y FUTURE 2, pivotaes de secukinumab. El ECA FUTURE 1, como se indicó previamente, analizó secukinumab 150 mg, dosis no objeto del presente dictamen. Adicionalmente, la CADTH analizó la evaluación económica presentada por el fabricante, y la opinión de los pacientes.

Luego de analizar la evidencia, la CADTH recomienda la inversión en secukinumab, usado en combinación con MTX o en monoterapia, en pacientes con AP y RI a FARME previos. La recomendación se condicionó a que el costo del plan anual con secukinumab no exceda el costo del plan anual del medicamento biológico menos costoso reembolsado.

En el análisis de eficacia se detalla que, en el ECA FUTURE 2 del total de pacientes, el 37 % tuvo RI a FARMEb de tipo anti-TNF, y que, en este subgrupo de pacientes, los resultados mostraban que la respuesta ACR20 a las 16 y 24 semanas fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo. Por otro lado, en el total de pacientes (con o sin RI a FARMEb de tipo FARMEb de tipo anti-TNF) del ECA FUTURE 2, se observó una mejora estadísticamente significativa en el HAQ-DI, una reducción clínicamente relevante pero no estadísticamente significativa de la dactilitis y entesitis, y una mejora en la calidad de vida (SF-36, PsAQoL e instrumentos DLQI, PsA síntomas relacionados). Sobre la seguridad de secukinumab, en el total de pacientes del ECA FUTURE 2, el reporte de EA fue similar entre secukinumab 300 mg y placebo a la semana 16, no se reportaron muertes, y la tasa de discontinuación fue mayor en el grupo placebo (no se indica si fue estadísticamente significativa).

En otra publicación donde se presenta el reporte clínico realizado por la CADTH (CADTH 2016b), se detallan las limitaciones del ECA FUTURE 2 observadas por la

CADTH. Entre ellas se menciona que, los pacientes sabían que estaban recibiendo tratamiento activo luego de la semana 24, esto introduzco sesgo en los resultados de los desenlaces reportados por el paciente (calidad de vida, medidas de discapacidad y síntomas, y EA. Además, debido a que el 69.0 % y 66.0 % de los pacientes en el grupo placebo descontinuaron el tratamiento antes de la semana 24, una gran cantidad de datos tuvieron que ser imputados, por lo que existe un alto grado de incertidumbre sobre los resultados luego de la semana 16. Adicionalmente, el análisis por subgrupo a las 16 y 24 semanas no fue considerado en el modelo jerárquico, por lo que debe ser considerado un análisis exploratorio, con alto riesgo de error tipo 1.

El fabricante, en ausencia de estudios que comparen directamente los FARMEb, presentó un MA en red en pacientes con AP activa con RI a FARME previos. Este MA en red mostró que secukinumab era superior a placebo; pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR20 a las 12 y 16 semanas entre secukinumab y ETA, ADA u otros FARMEb. La CADTH observó que, debido a la heterogeneidad entre las poblaciones de los estudios incluidos en el MA en red, las conclusiones son limitadas. Los resultados de este MA en red fueron tomados en cuenta en el análisis de costo-efectividad, realizado por el fabricante.

La CADTH identificó limitaciones en el análisis de costo-efectividad realizado por el fabricante, como que el número de dosis administradas no fue el correcto, la asunción de una tasa de discontinuación igual por tres años sin sustento; por lo que la CADTH realizó un nuevo análisis. En el análisis de costo-efectividad de la CADTH, se observó que el costo anual de secukinumab 300 mg sería más costoso que ADA, ETA y ustekinumab en el primer año. No obstante, luego del primer año secukinumab sería menos costoso que ADA, ETA y ustekinumab. Los precios y costos del análisis de costo-efectividad fueron confidenciales.



En relación con la opinión de los pacientes, los pacientes manifestaron que el manejo de la AP es un desafío por la respuesta heterogénea a los tratamientos, por lo que se necesitan varias opciones de tratamiento para asegurar el acceso a terapias efectivas. Además, varios pacientes señalaron que los tratamientos, generalmente, son inconvenientes e inefectivos en el manejo de sus síntomas, y que se tiene preocupación sobre los eventos adversos (EA) en el largo plazo, costos, problemas de programación de las infusiones y fototerapia, y la necesidad ausentarse en el trabajo o encontrar a alguien que se ocupe del tratamiento y los compromisos familiares.



La CADTH decide recomendar la inversión en secukinumab en pacientes con AP y RI a FARME previos, condicionado a que el costo del plan anual con secukinumab no exceda el costo del plan anual del medicamento biológico menos costoso reembolsado. Dentro de las razones, se consideró que la respuesta ACR20 a las 16 y 24 semanas fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF del ECA

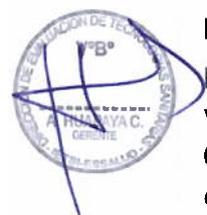
FUTURE 2. Además, la CADTH tomó en consideración que en un MA en red se observó que secukinumab era superior a placebo, pero similar a ETA, ADA, y otros FARMEb en términos de la respuesta ACR20 a las 12 y 16 semanas. Finalmente, no es posible extrapolar los resultados de costo-efectividad de CADTH a EsSalud debido a las diferencias en los contextos económico, normativo y procedimental entre el Perú y Canadá.

Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016. “Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) SMC No. (1167/16)” (SMC 2016)

La presente ETS tuvo el objetivo evaluar la eficacia, seguridad y la costo-efectividad de secukinumab en pacientes adultos con AP y RI a FARME. Para ello, el SMC analizó los resultados de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 1. Adicionalmente, tuvo en cuenta los resultados de un MA en red y un análisis de costo-minimización, elaborados por la empresa solicitante, y la opinión de los pacientes.

Luego de analizar la evidencia, el SMC decide recomendar la incorporación de secukinumab, en monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de pacientes adultos con RI a FARME previos. La recomendación se restringe a pacientes en quienes la enfermedad no responde adecuadamente a al menos dos FARME estándar en monoterapia o en combinación con MTX. Además, la recomendación se condiciona a disponibilidad de los beneficios del esquema de acceso al paciente (PAS), en el que se aplica un descuento confidencial en el precio de secukinumab, mejorando su costo-efectividad.

El SMC tuvo en cuenta que secukinumab estuvo asociado a una mejora estadísticamente significativa en el desenlace primario de respuesta ACR20, y en los desenlaces secundarios de PASI75 y PASI90, en comparación con placebo. No obstante, el SMC señala que, a pesar de alcanzar el ACR20, el paciente aún puede tener enfermedad significativa. En relación con la calidad de vida, se observaron mejoras estadísticamente significativas en el puntaje de resumen físico del SF-36 (SF36-PCS) con secukinumab 150 mg y 300 mg, y en el HAQ-DI solo con secukinumab 300 mg. No obstante, las mejoras observadas a favor de secukinumab 300 mg en el HAQ-DI no fueron consideradas de importancia clínica. Por otro lado, a la semana 16, la proporción de pacientes que reportaron EA fue similar a la entre secukinumab y placebo; y a la semana 52, el reporte fue de 78 % y 62 %, respectivamente, no se indica valor p de esta comparación. La incidencia de EA serios por 100 pacientes-años fue de 6.4 y 8.6 en el grupo de secukinumab 300 mg y placebo, respectivamente. El SMC concluyó que el ECA FUTURE 2 demostró la eficacia de secukinumab en pacientes con y sin experiencia con FARMEb de tipo FARMEb de tipo anti-TNF.



En relación con la evidencia presentada por la empresa solicitante, en el MA en red se analizaron 19 estudios, y no se observaron diferencias entre secukinumab y ADA, ETA, ustekinumab, entre otros FARMEb y FARME sintético-específicos en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF. Por otro lado, en el análisis de costo-minimización comparó secukinumab, solo o en comparación con MTX, versus otros FARMEb, incluyendo a ADA y ETA en pacientes con AP y RI a FARME previos. Para este modelo se tomaron en cuenta los resultados del MA en red, y los resultados mostraron que, a los cinco años, secukinumab sería más caro que ADA y ETA. Por lo que, un nuevo análisis considerando el PAS fue presentado por la empresa. Bajo el PAS, se aplicó un descuento confidencial en el precio de secukinumab, volviendo a secukinumab una opción de tratamiento costo-efectiva.

Dentro de la información brindada por los grupos de pacientes se señala que, algunos tratamientos con FARMEb y no biológicos pueden prevenir la progresión y el daño irreversible de la AP; no obstante, no todos los tratamientos funcionan bien en todos los pacientes. Asimismo, indicaron que secukinumab es un tratamiento nuevo, que trabaja diferente a los tratamientos disponibles para retrasar o detener la progresión de la AP. Además, el SMC también tomó en consideración que los expertos clínicos consideraran que secukinumab puede usarse en pacientes con RI o efectos secundarios a terapias actuales, especialmente FARMEb de tipo anti-TNF. El SMC también tomó en cuenta las recomendaciones de las GPC de EULAR, GRAPPA, The British Society for Rheumatology and The British Health Professionals, SIGN, y NICE.



El SMC decide recomendar la incorporación de secukinumab al sistema de salud de Escocia, para el tratamiento de pacientes adultos con AP que no responden adecuadamente a al menos dos FARME estándar en monoterapia o en combinación. La recomendación se condicionó a un descuento confidencial en el precio de secukinumab, que aseguró su costo-efectividad en Escocia. El SMC valoró los resultados del ECA FUTURE 2, que mostró un beneficio de secukinumab en el ACR20 a la semana 24, en comparación con placebo. Adicionalmente, se debe tener en consideración que, no es posible extrapolar los resultados de costo efectividad a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.



Ministerio de Salud de Chile 2018. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Artritis Psoriásica. Tecnología Sanitaria Evaluada: Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab y ustekinumab" (Ministerio de Salud de Chile 2017)



La presente ETS brinda recomendaciones basadas en evidencia para el uso de secukinumab en pacientes adultos con AP activa que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con FARME. Para ello, analizaron ocho RS (Kingsley y Scott 2015; Ramiro et al. 2016; Bilal et al. 2018; Ungprasert, Thongprayoon, y Davis 2016b; 2016a; Corbett et al. 2017; Paccou y Wendling 2015; Saunte et al. 2017), que

incluyeron dos ECA de fase III, el FUTURE 1 (P. J. Mease et al. 2015) y FUTURE 2 (McInnes et al. 2015), y un ECA de fase II (McInnes et al. 2014).

Luego de analizar la evidencia, el Ministerio de Salud de Chile emitió una recomendación favorable para el uso de secukinumab en pacientes adultos con AP activa que han mostrado una RI a tratamientos previos con FARME.

Los autores de la ETS detallan que todos los ECA incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de AP, de acuerdo con criterios CASPAR, con enfermedad activa y RI al uso de AINES, FARME o FARMEb de tipo anti-TNF; y fueron financiados por la empresa Novartis. Basados en los resultados de los tres ECA encontrados, los autores de la ETS estimaron, con alta certeza, que el uso de secukinumab lleva a una mejora en el ACR20 (RR 2.77; IC 95 %: 2.15 a 3.58) y en el PASI75 (RR 4.6; IC 95 %: 1.72 a 12.02), en comparación con placebo. Además, estimaron, con certeza moderada, que secukinumab probablemente no se asocia a EA graves (RR 0.92; IC 95 %: 0.47 a 1.79); y estimaron, con alta certeza, que secukinumab logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en el DAS28 (diferencia -0.64; IC 95 %: -0.42 a 0.85) y HAQ-DI (diferencia -0.18; IC 95 %: -0.11 a 0.25), en comparación con placebo.

Adicionalmente, los autores de la ETS señalan que secukinumab cumplió con los criterios de ingreso al sistema de Salud de Chile de pertinencia y seguridad. Esto debido a que, secukinumab se encuentra registrado e indicado para adultos con AP, y no se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas luego de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del medicamento (criterio de seguridad).

En la evaluación económica, los autores de la ETS encontraron estudios de costo-efectividad realizados en Grecia, Reino Unido y Rumania, que mostraron que las terapias con biológicos son costo-efectivas, esto a pesar de que hacen uso de diferentes comparadores. Los autores también valoraron las recomendaciones de agencias en Reino Unido, Australia y Canadá, y concluyeron que no existe una fuerte diferenciación de los tratamientos en base a su efectividad y seguridad, pero que el costo sería la razón más influyente para financiar uno u otro. En el análisis de impacto presupuestario, los autores estimaron que considerando un precio de CLP\$ 482.14 para dos dosis de 150 mg de secukinumab, la proyección presupuestaria para secukinumab sería de CLP\$ 3,618.193 en el 2018, CLP\$ 4,089.367 en el 2019, CLP\$ 4,585.555 en el 2020, CLP\$ 5,107.834 en el 2021, y CLP\$ 3.618.193 en el 2022. De esta manera, secukinumab cumplió con dos de los criterios de ingreso al Sistema de Salud de Chile, el costo anual por paciente de secukinumab es de CLP\$ 7.8 millones que no supera el umbral establecido por el Ministerio de Salud de Chile (criterio del umbral), y no supera la disponibilidad del fondo establecido por el Ministerio de Salud de Chile (criterio de disponibilidad de fondo).



El Ministerio de Salud de Chile da una recomendación favorable para el uso de secukinumab en pacientes adultos con AP activa que han mostrado una RI a tratamientos previos con FARME. La decisión se basó en los resultados de los ECA FUTURE 1, FUTURE 2, y un ECA de fase II, que mostraron que secukinumab genera un beneficio para el paciente en el ACR20, PASI75, HAQ-DI, y DAS28, y que probablemente no se asocia a EA graves en comparación con placebo. Adicionalmente, se debe tener en consideración que, no es posible extrapolar los resultados de análisis de costo efectividad a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

FUTURE 2 (McInnes et al., 2015; 2017; Kavanaugh et al., 2016; McInnes, Mease, et al., 2020)

ClinicalTrials.gov number: NCT01752634

El ECA FUTURE 2 fue de fase III, doble ciego, multicéntrico, y pivotal de secukinumab en pacientes con AP. En este ECA se analizó el uso de secukinumab subcutáneo en comparación con placebo en pacientes adultos con AP activa a pesar del tratamiento con AINES, FARME (no se especifica el tipo), o FARMEb de tipo FARMEb de tipo anti-TNF. El ECA FUTURE 2 solo brinda información sobre el dominio periférico activo de pacientes con AP. El estudio tuvo una duración de 260 semanas, equivalentes a cinco años. En la publicación se detalla que la empresa Novartis financió el estudio y la elaboración del manuscrito. Además, la empresa Novartis participó del diseño del estudio y un estadista de la empresa realizó el análisis estadístico.

En el estudio se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que cumplieron con los criterios de CASPAR, con síntomas por al menos seis meses, y con enfermedad activa, definida como al menos tres de 78 articulaciones sensibles y al menos tres de 76 articulaciones inflamadas, a pesar del tratamiento previo con AINES, FARME (no se especifica el tipo), o FARMEb de tipo anti-TNF. En el estudio se permitió el uso de corticoesteroides orales concomitantes (prednisona o equivalente) y MTX (≤ 25 mg/semana) solo si la dosis se mantuvo estable por al menos dos semanas y al menos cuatro semanas antes de la aleatorización, respectivamente. Los pacientes que habían usado previamente hasta tres FARMEb de tipo anti-TNF pudieron participar del estudio, si experimentaron RI luego de recibir la dosis aprobada por al menos tres meses o interrumpieron el tratamiento por razones de seguridad o tolerabilidad. Los pacientes que estuvieron tomando FARMEb de tipo anti-TNF al momento del tamizaje y fueron considerados elegibles, interrumpieron su tratamiento durante un periodo de lavado de 4 a 10 semanas antes de la aleatorización. En el estudio no se incluyeron pacientes que habían recibido FARMEb de tipo no anti-TNF, ni pacientes que habían recibido previamente más de tres diferentes FARMEb de tipo anti-TNF. Otros criterios de exclusión fueron: otras enfermedades inflamatorias activas diferentes a la AP,



infecciones activas dos semanas antes de la aleatorización o con historia de infecciones recurrentes o crónicas, historia de enfermedad maligna en los últimos cinco años, y embarazo.

En el anexo de la publicación de McInnes et al. del 2015 se detalla que se realizaron cambios importantes en el protocolo del estudio luego del inicio del ECA. Los cambios fueron: realizar el análisis del desenlace primario en la población general, cuando inicialmente estaba planeado para pacientes sin experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF; expansión del modelo jerárquico, remover el ciego al financiador luego del análisis a la semana 24 (los investigadores y los pacientes se mantuvieron cegados). Adicionalmente, los autores indican que ninguno de estos cambios se realizó por problemas de seguridad, afectó la realización del estudio o alteró el tratamiento de los pacientes, y los cambios ocurrieron mientras que el patrocinador permaneció cegado a los datos del estudio.

Luego de cuatro semanas de tamizaje, la aleatorización se realizó con un sistema de respuesta por voz interactivo (razón 1:1:1:1) en cuatro brazos de estudio: secukinumab 300 mg, secukinumab 150 mg, secukinumab 75 mg, o placebo una vez a la semana desde el inicio del estudio hasta la semana cuatro, y luego, cada cuatro semanas. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el uso previo de FARMEb de tipo anti-TNF. En la semana 16, los pacientes fueron clasificados como respondedores (mejora ≥ 20 % desde el inicio del estudio en el conteo de articulaciones sensibles e inflamadas) o no respondedores. Los pacientes del grupo placebo fueron re-aleatorizados (razón 1:1) para recibir secukinumab 300 mg o secukinumab 150 mg cada cuatro semanas desde la semana 16 (no respondedores) o semana 24 (respondedores). Los analistas de datos permanecieron cegados hasta el análisis de la semana 24. Además, en la publicación se señala que, luego de que el análisis de la semana 52 se realizó, el personal del lugar y los pacientes conocieron el tratamiento que estaban recibiendo.

El desenlace primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 a la semana 24, definida como una mejora de al menos el 20 % desde el inicio del estudio en el número de articulaciones sensibles e inflamadas y al menos tres de los siguientes dominios del criterio de respuesta ACR: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, dolor, discapacidad, y un reactivo de fase aguda. Los desenlaces secundarios a la semana 24, de interés para el presente dictamen, fueron el cambio del basal en el DAS28-PCR, SF36-PCS, HAQ-DI, ACR50, y los datos de seguridad. Los desenlaces exploratorios preespecificados y de interés para el presente dictamen fueron el ACR70, el ACR20, DAS28-PCR, SF36-PCS, HAQ-DI y ACR50 a la semana 52, y el análisis por subgrupo de acuerdo con el uso previo de FARMEb de tipo anti-TNF, población objetivo del presente dictamen. Los desenlaces de seguridad se analizaron en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio.



El cálculo del tamaño de muestra de 100 pacientes por grupo de tratamiento fue elegido para tener un poder estadístico del 92.0 % para detectar diferencias del 26.0 % en la respuesta ACR20 a la semana 24 con la prueba exacta de Fisher, y un poder de alrededor del 80.0 % para los desenlaces secundarios. La diferencia esperada del 26.0 % en la respuesta ACR20 se basó en una respuesta general esperada de placebo del 21.0 %, y una respuesta general esperada de secukinumab del 47.0 %. Los promedios ponderados se basaron en el enrolamiento planeado de alrededor del 40.0 % en pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF.

Los autores emplearon el método de prueba jerárquico secuencial para mantener la tasa de error tipo I en un 5.0 % en los desenlaces primario y secundarios ordenados. Para el análisis de los desenlaces con dos categorías a las 24 semanas, los datos de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo, pero que luego pasaron a los recibir secukinumab, fueron imputados como no respondedores. De igual forma, los pacientes con datos faltantes o que discontinuaron el tratamiento temprano fueron imputados como no respondedores. Los autores presentaron los resultados de un análisis inferencial, con imputaciones, y un resumen descriptivo, con los datos observados, para los desenlaces primario y secundarios de la semana 28 en adelante.

Resultados

En la publicación de Kavanaugh et al. se detalla que del total de pacientes enrolados en el ECA FUTURE 2, el 35 % (139/397) tuvo RI a FARMEb de tipo anti-TNF. En este subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF, 33 pacientes recibieron secukinumab 300 mg, 37 recibió secukinumab 150 mg, 34 recibió secukinumab 75 mg, y 35 recibió placebo. Los autores presentan las características basales de los pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF que recibieron secukinumab, combinando los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg, 150 mg y 75 mg; y en el grupo placebo. Así, en el grupo de secukinumab combinado (n=104), el promedio y la desviación estándar (DE) de edad fue de 47.7 ± 12.3 , y en el grupo placebo fue de 51.3 ± 13.0 , el DAS28-PCR fue de 5.0 ± 1.1 y 4.9 ± 1.1 , y el HAQ-DI fue de 1.3 ± 0.6 y 1.1 ± 0.7 , respectivamente.

A continuación, se describen los resultados de los grupos de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF y para los desenlaces de interés para el presente dictamen.

Respuesta ACR20

A la semana 24, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR20 en comparación con placebo (45.5 % [15/33] versus 14.7 % [5/35]; OR: 4.97; IC 95 %: 1.53 a 16.15; p = 0.0077). A la semana 52 y 104, con datos imputados, el 54.5 % (18/33) y 58.4 % (19/33); y con los datos observados, el 62.1 % (18/29) y 60.7 % (17/28) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR20, respectivamente. A la semana 260, con los datos



observados, el 56.0 % (9/16) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR20.

Respuesta ACR50

A la semana 24, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR50 en comparación con placebo (27.0 % [9/33] versus 9.0 % [3/35]; OR: 4.37; IC 95 %: 1.05 a 18.26; p = 0.0431). A la semana 52 y 104, con datos imputados, el 27.3 % (9/33) y 34.1 (11/33); y con los datos observados, el 31.1 % (9/29) y 35.7 % (10/28) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR50, respectivamente. A la semana 260, con los datos observados, el 31.0 % (5/16) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR50.

Respuesta ACR70

A la semana 24, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR70 en comparación con placebo (15.0 % [5/33] versus 0.0 % [0/35]; OR: no se reporta; p = 0.0228). A la semana 52 y 104, con datos imputados, el 18.2 % (6/33) y, 19.7 % (7/33); y con los datos observados, el 20.7 % (6/29) y 21.4 % (6/28) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR70, respectivamente. A la semana 260, no se presentan los resultados para este desenlace con los datos observados.

DAS28-PCR

A la semana 24, la reducción promedio desde el basal del DAS28-PCR fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo (-1.39 ± 0.20 versus -0.69 ± 0.27 ; $p < 0.005$). A la semana 52, con datos imputados, la reducción promedio del DAS28-PCR fue de -1.56 ± 0.23 (n=33), y con los datos observados, fue de -1.61 ± 1.39 (n=30) en el grupo que recibió secukinumab 300 mg. A la semana 104, no se reportan los resultados para este desenlace, y a la semana 260, no se presentan los resultados para este desenlace con los datos observados.

SF-36 PCS

A la semana 24, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio del SF-36 PCS entre el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo (6.56 ± 1.20 versus 2.65 ± 1.66 ; no se reporta valor p). A la semana 52, con datos imputados, el cambio promedio del SF-36 PCS fue de 7.34 ± 1.39 (n=33), y con los datos observados fue de 7.44 ± 8.71 (n=32) en el grupo que recibió secukinumab 300 mg. A la semana 104, no se reportan los resultados para este desenlace, y a la semana 260, no se presentan los resultados para este desenlace con los datos observados.



HAQ-DI

A la semana 24, la reducción promedio desde el basal del HAQ-DI fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo (-0.53 ± 0.09 versus -0.23 ± 0.09 ; $p < 0.005$). A la semana 52, la reducción promedio del HAQ-DI, con datos imputados, fue de -0.51 ± 0.10 ($n=33$), y con los datos observados fue de -0.53 ± 0.64 ($n=30$) en el grupo que recibió secukinumab 300 mg. A la semana 104, no se reportan los resultados para este desenlace, y a la semana 260, no se presentan los resultados para este desenlace con los datos observados.

Eventos adversos

En el total de pacientes analizados en el ECA, a la semana 16 de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA serios entre el grupo de secukinumab 300 mg y el grupo placebo (5.0 % [5/100] versus 2.0 % [2/98]; RR: 2.45; IC 95 %: 0.47 a 12.33); $p = 0.259$). La discontinuación del tratamiento por EA se dio en el 2.0 % (2/100) de pacientes del grupo de secukinumab 300 mg y de 3.0 % (3/98) en el grupo placebo. A la semana 24, la tasa de discontinuación del tratamiento por EA se mantuvo en el 2.0 %. A la semana 52, el 1.0 % (1/100) de los pacientes del grupo de secukinumab 300 mg discontinuaron su tratamiento por falta de eficacia. A la semana 104, en el grupo de secukinumab 300 mg la tasa de incidencia ajustada por exposición de EA serios fue de 19 por 100 paciente-años, y no se reportaron muertes. La discontinuación del tratamiento, en el grupo de secukinumab 300 mg se dio en el 14.0 % (14/100), de ellos 21.4 % (3/14) discontinuaron por falta de eficacia, y el 21.4 % (3/14) lo hizo por EA. A la semana 260, el reporte de EA serios se dio en el 16.7 % (42/251) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg, tomando en cuenta los pacientes que cambiaron del grupo placebo a secukinumab y en aquellos que cambiaron a una dosis más alta de secukinumab⁵. La discontinuación del tratamiento con secukinumab 300 mg se dio en el 36.0 % (36/100) pacientes, de ellos el 27.8 % (10/36) discontinuaron por EA y el 19.4 % (7/36) discontinuó por eficacia insuficiente.



Análisis crítico

De los resultados reportados en el ECA de fase III FUTURE 2, debe tenerse en cuenta que los resultados a la semana 24, son los únicos que brindan evidencia comparativa del efecto de secukinumab en comparación con el efecto de placebo. Esto debido a que luego de la semana 24 todos los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo placebo, ya habían pasado a recibir secukinumab 300 mg o 150 mg. Además, debe tenerse en consideración que el análisis del subgrupo de pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF, población objetivo del presente dictamen, fue un análisis exploratorio del ECA.

El análisis del subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF del ECA FUTURE 2 presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. Al ser

⁵ información disponible en clinicaltrials.gov.

un análisis exploratorio, el estudio no fue diseñado para hallar diferencias en esta subpoblación, por lo que sus resultados deben ser posteriormente confirmados. Adicionalmente, los autores no reportaron si las características basales entre los grupos de tratamiento estuvieron balanceadas. Esto aumenta el riesgo de pérdida de la aleatorización y genera incertidumbre en los resultados por la presencia de confusores o diferencias entre los grupos de estudio con respecto a características asociadas al pronóstico de la AP.

Sobre el análisis de eficacia, se debe tener en cuenta que, a pesar de que no se indica el porcentaje de datos imputados como no respondedores en el total de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF, en el grupo placebo se observa un alto porcentaje de datos imputados (66.3 %) antes de la evaluación de la respuesta ACR20 a la semana 24 (desenlace primario del estudio). En consecuencia, se genera incertidumbre sobre el verdadero efecto de secukinumab en comparación con placebo, y se incrementa el riesgo de sobreestimación del efecto de secukinumab. Esto último debido a que, con la imputación de datos como no respondedores, se está asumiendo que los pacientes que reciben placebo no tienen ninguna mejoría en el ACR20, por lo que existe la posibilidad de que los resultados reportados no reflejen el efecto real de secukinumab en comparación con placebo. A esto se suma, que los IC 95 % de los OR de las respuestas ACR20, ACR50, ACR70 fueron bastante amplios, lo que evidencia una alta imprecisión en los resultados. Todas estas limitaciones reducen la validez de los resultados reportados.

En relación con los resultados, las diferencias estadísticamente significativas observadas en el DAS28-PCR y HAQ-DI a favor de secukinumab en comparación con placebo, no fueron clínicamente significativas; porque las diferencias fueron menores que la diferencia mínima de importancia clínica de 1 y 0.35 establecidas para el DAS28-PCR y el HAQ-DI, respectivamente. Por otro lado, a pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio del SF-36 PCS entre secukinumab y placebo, esta diferencia si fue clínicamente significativas; porque fue mayor que la diferencia mínima de importancia clínica de 2.5.

También se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica Novartis financió el estudio, el manuscrito y el análisis de datos, y participó del diseño del estudio. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar el riesgo de sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

A pesar de las limitaciones que afectan los resultados exploratorios del análisis del subgrupo de pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF del ECA FUTURE 2, se debe tener en consideración que los resultados reportados son consistentes con los resultados del análisis del total de pacientes, con o sin tratamiento previo del ECA FUTURE 2. De esta manera, el ECA FUTURE 2 muestra que secukinumab ofrece un



beneficio para el paciente, en comparación con el placebo, en pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF luego de 24 semanas de tratamiento; y tiene un perfil de seguridad similar al del uso de placebo.

FUTURE 3 (Nash et al., 2018).

ClinicalTrials.gov number: NCT01989468

EL ECA FUTURE 3 fue de fase III, doble ciego, multicéntrico, y pivotal de secukinumab en pacientes con AP. En el estudio se analizó el uso de secukinumab subcutáneo en su presentación de autoinyector en comparación con placebo en pacientes con AP activa a pesar del tratamiento con AINES, FARME (no se especifica el tipo), o FARMEb de tipo FARMEb de tipo anti-TNF. El ECA FUTURE 3 solo brinda información sobre el dominio periférico activo de pacientes con AP. El estudio tuvo una duración de 156 semanas, equivalentes a 3 años. En la publicación se detalla que la empresa Novartis financió el estudio y la elaboración del manuscrito.

En el estudio se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que cumplieron con los criterios de CASPAR, y con enfermedad activa, definida como al menos tres de 78 articulaciones sensibles y al menos tres de 76 articulaciones inflamadas, a pesar del tratamiento previo con AINES, FARME (no se especifica el tipo), o FARMEb de tipo anti-TNF. En el estudio se permitió el uso de corticoesteroides orales concomitantes (prednisona o equivalente) y MTX (≤ 25 mg/semana) solo si la dosis se mantuvo estable por al menos dos semanas y al menos cuatro semanas antes de la aleatorización, respectivamente. Los pacientes tratados con hasta tres FARMEb de tipo anti-TNF pudieron participar del estudio solo si experimentaron RI luego de recibir la dosis aprobada por al menos tres meses o interrumpieron el tratamiento por razones de seguridad o tolerabilidad, y tuvieron un periodo apropiado de lavado antes de la aleatorización. Dentro de los criterios de exclusión del estudio se señala: el uso previo de FARMEb diferentes a los anti-TNF o uso de más de tres diferentes FARMEb de tipo anti-TNF, la presencia de otras enfermedades inflamatorias activas diferentes a la AP, la presencia de infecciones activas dos semanas antes de la aleatorización o con historia de infecciones recurrentes o crónicas, historia de enfermedad maligna en los últimos cinco años, y embarazo.

Luego de 10 semanas de tamizaje, los pacientes fueron aleatorizados, con un sistema de voz interactivo, en tres grupos de tratamiento: secukinumab 300 mg, secukinumab 150 mg, o placebo. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el uso previo de FARMEb de tipo anti-TNF. En la semana 16, los pacientes fueron clasificados como respondedores (mejora ≥ 20 % desde el inicio del estudio en el conteo de articulaciones sensibles e inflamadas) o no respondedores. Los pacientes del grupo placebo fueron realeatorizados (razón 1:1) para recibir secukinumab 300 mg o secukinumab 150 mg cada cuatro semanas desde la semana 16 (no respondedores) o semana 24 (respondedores).



El desenlace primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 a la semana 24. Los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen fueron ACR50, DAS28-PCR, SF-36 PCS, y el HAQ-DI, todos ellos analizados hasta la semana 24, y el reporte de EA y EA serios. Dentro de los desenlaces exploratorios de interés para el presente dictamen se analizó el ACR20, ACR50, y DAS28-PCR en el subgrupo de pacientes con experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF.

El cálculo del tamaño de muestra de 135 pacientes por grupo de tratamiento fue elegido para tener un poder del 98.0 % y detectar diferencias en el ACR20 a la semana 24, asumiendo una respuesta de placebo del 21.0 % y de secukinumab de 47.0 % con la prueba exacta de Fisher. Los autores emplearon el método de prueba jerárquico secuencial para mantener la tasa de error tipo I en un 5 % en los desenlaces primario y secundarios ordenados, con un alfa de significancia estadística de $p = 0.025$. Los datos faltantes, incluyendo a aquellos debido a la discontinuación de tratamiento, fueron imputados como no respondedores. De igual forma, los pacientes que no alcanzaron una respuesta basada en el conteo de articulaciones a la semana 16 fueron imputados como no respondedores en la semana 20 y 24. El análisis de eficacia se realizó en todos los pacientes aleatorizados, y el análisis de seguridad se realizó en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio.

Resultados

En el estudio se enrolaron en total 414 pacientes con AP activa, de ellos 132 pacientes tuvieron RI a FARMEb de tipo anti-TNF. Dentro de este subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF, 44 pacientes recibieron secukinumab 300 mg y 44 recibieron placebo. No se describen las características basales del subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF.

A continuación, se describen los resultados de los grupos de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF y para los desenlaces de interés para el presente dictamen.

Respuesta ACR20

A la semana 24, una mayor proporción de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó la respuesta ACR20 en comparación con placebo (40.9 % versus 9.1 %; $p < 0.01$). A la semana 52, con datos imputados, el 40.9 % alcanzó la respuesta ACR20.

Respuesta ACR50

A la semana 24, una mayor proporción de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó la respuesta ACR20 en comparación con placebo (20.5 % versus 2.3 %; $p < 0.05$). A la semana 52, con datos imputados, el 40.9 % alcanzó la respuesta ACR20.

DAS28-PCR

A la semana 24, la reducción promedio desde el basal del DAS28-PCR fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab 300 mg en comparación con placebo (-1.43 ± 0.20 versus -0.49 ± 0.26 ; $p < 0.01$). A la semana 52, con datos imputados, la reducción promedio del DAS28-PCR fue de -1.56 ± 0.21 .

Eventos adversos

En el total de pacientes, a la semana 16, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EA serios entre el grupo de secukinumab 300 mg y placebo (2.2 % [3/139] versus 6.6 % [9/137]; RR: 0.33; IC 95 %: 0.09 a 1.19; $p = 0.07$). De igual forma, tampoco se observaron diferencias en la discontinuación por EA entre el grupo de secukinumab 300 mg y placebo (2.2 % [3/139] versus 3.6 % [5/137]; RR: 0.59; IC 95 %: 0.14 a 2.43; $p = 0.46$). A la semana 52, el 5.0 % (7/139) de los pacientes en el grupo de secukinumab abandono el tratamiento por falta de eficacia, y el 5.8 % (8/139), lo hizo por EA. A la semana 156, el reporte de EA serios se dio en el 12.32 % (35/284) de los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg, tomando en cuenta los pacientes que cambiaron del grupo placebo a secukinumab⁶. No se reportaron muertes en el grupo de secukinumab 300 mg ni en el grupo placebo.

Análisis crítico

Del ECA de fase III FUTURE 3, al igual que en el caso del ECA FUTURE 2, se debe resaltar que los resultados a la semana 24 son los únicos que brindan evidencia comparativa del efecto de secukinumab versus el efecto de placebo, porque como se indicó previamente, luego de la semana 24 todos los pacientes del grupo placebo ya habían pasado a recibir secukinumab 150 mg o 300 mg. Además, se debe tener en cuenta que el análisis del subgrupo de pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF, población objetivo del presente dictamen, fue un análisis exploratorio del ECA FUTURE 3.

El análisis del subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF del ECA FUTURE 3, al ser un análisis exploratorio presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. Los análisis exploratorios, no están diseñados para hallar diferencias, por lo que sus resultados deben ser corroborados. A esto se suma, que los autores no reportaron las características basales entre los grupos de tratamiento, lo que impide verificar que los grupos estuvieron balanceados, es decir que solo se diferenciaban en la intervención que recibieron. Esto aumenta el riesgo de pérdida de la aleatorización y genera incertidumbre en los resultados por la presencia de posibles modificadores de efecto.

En relación al análisis de eficacia, al igual que el ECA FUTURE 2, en el ECA FUTURE 3 también se observa un alto porcentaje de datos imputados (63.5 %) en el grupo

⁶ Información disponible en clinicaltrials.gov.

placebo, antes de la evaluación de la respuesta ACR20 a la semana 24 (desenlace primario del estudio). Por lo que, se genera incertidumbre sobre los resultados reportados, y se incrementa el riesgo de sobreestimación del efecto de secukinumab en comparación con placebo. Adicionalmente, se observó que a pesar de que la reducción promedio del DAS28-PCR desde el basal fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab en comparación con placebo, esta diferencia no fue clínicamente relevante.

También se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica Novartis financió el estudio y la elaboración del manuscrito, lo que pudo aumentar el riesgo de sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

A pesar de las limitaciones del análisis exploratorio del ECA FUTURE 3 que afectan sus resultados, se tomó en cuenta que estos coinciden con los resultados del análisis del total de pacientes, con o sin RI a FARMEb de tipo anti-TNF del ECA FUTURE 3. Así, el ECA FUTURE 3 muestra que secukinumab ofrece un mayor beneficio, en términos del ACR20 y ACR50 para el paciente en comparación con placebo, luego de 24 semanas de tratamiento. En relación con el perfil de seguridad de secukinumab, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS, ni en la tasa de discontinuación por EA entre secukinumab y placebo, luego de 16 semanas de tratamiento.

FUTURE 5 (P. Mease et al. 2018; P. J. Mease et al. 2021).

ClinicalTrials.gov number: NCT02404350

El ECA FUTURE 5 fue de fase III, doble ciego, multicéntrico, y pivotal de secukinumab en pacientes con AP. En el estudio se analizó el uso de secukinumab subcutáneo en comparación con placebo en pacientes con AP activa, a pesar del tratamiento con AINES, FARME (no se especifica el tipo), o FARMEb de tipo anti-TNF. El ECA FUTURE 5 solo brinda información sobre el dominio periférico activo de pacientes con AP. El estudio tuvo una duración de 104 semanas equivalentes a dos años. En la publicación se detalla que la empresa Novartis financió el estudio y apoyó en la redacción de la parte médica del manuscrito.

En el estudio se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que cumplieron con los criterios de CASPAR, con síntomas de AP moderada a severa por al menos seis meses: al menos tres de 78 articulaciones sensibles y al menos tres de 76 articulaciones inflamadas, a pesar del tratamiento de al menos cuatro semanas con AINES o intolerancia a estos, y con psoriasis en placa activa o con historia documentada o cambios en las uñas psoriásicas. En el estudio se permitió el uso concomitante de corticoesteroides (prednisona o equivalente), AINES y metrotexato (≤ 25 mg/semana) solo si la dosis se mantuvo estable y se mantuvo así en las primeras 24 semanas. Los pacientes que habían usado previamente FARMEb de tipo anti-TNF pudieron participar

del estudio, si experimentaron RI o interrumpieron el tratamiento por razones de seguridad o tolerabilidad. Los pacientes que fueron tratados con FARMEb de tipo anti-TNF pudieron entrar en el estudio luego de un periodo de lavado previo a la aleatorización. En el estudio no se incluyeron pacientes previamente expuestos a secukinumab o a otro agente biológico que tenga como objetivo la IL17 o el receptor de la IL17, pacientes que fueron tratados previamente con más de tres FARMEb de tipo anti-TNF diferentes, pacientes que recibieron otros agentes biológicos diferente a FARMEb de tipo anti-TNF, embarazadas, entre otros.

Luego de 10 semanas de tamizaje, la aleatorización se realizó con un sistema de respuesta por voz interactivo (razón 2:2:2:3) en cuatro brazos de estudio: secukinumab 300 mg con dosis de inicial, secukinumab 150 mg con dosis inicial, secukinumab 150 mg sin dosis inicial, o placebo. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el uso previo del FARMEb de tipo anti-TNF. En la semana 16, los pacientes del grupo placebo con mejora < 20 % desde el inicio del estudio en el conteo de articulaciones sensibles e inflamadas fueron cambiados, conservando el doble ciego, para recibir secukinumab 300 mg o 150 mg. En la semana 24, el resto de los pacientes del grupo placebo fueron cambiados, conservando el doble ciego, a secukinumab 300 mg o 150 mg. El equipo clínico de la empresa Novartis se mantuvo cegado hasta el bloqueo de la base de datos de la semana 24. Los pacientes, investigadores y asesores se mantuvieron cegados hasta que todos los pacientes alcanzaron la semana 52.

En el protocolo del ECA FUTURE 5, se señala que una adenda al protocolo permitió que la dosis de secukinumab pueda ser escalada de 150 mg a 300 mg al inicio de la semana 52. Adicionalmente, dentro de las modificaciones realizadas al protocolo original del estudio, se menciona que se cambió el desenlace primario y secundarios de la semana 24 a la semana 16, y se reordenó la jerarquía de los desenlaces secundarios para el control del error tipo I.

El desenlace primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 a la semana 16. Entre los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen se analizaron el HAQ-DI, DAS28-PCR, ACR50, y la progresión estructural radiográfica a la semana 24, evaluada con la Escala Sharp modificada por Van der Heijde. Dentro de los desenlaces exploratorios, se analizó el ACR70 y el efecto de secukinumab en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF.

El cálculo del tamaño de muestra se estimó basado en un error tipo 1 bilateral del 5 %. Como se evaluaron tres regímenes de secukinumab en comparación con placebo para el ACR20, el error tipo 1 fue dividido en 1.67 % bilateral para cada comparación. Basado en la respuesta ACR20 de previos estudios, se estimó un tamaño de muestra de 220 pacientes en cada grupo de secukinumab, y 330 en el grupo placebo, para tener un poder de alrededor de 99.0 % (para los tres regímenes) y detectar una diferencia entre los tratamientos para el desenlace primario basado en la prueba exacta de Fisher. Los



autores emplearon el método de prueba jerárquico secuencial para mantener la tasa de error tipo I en un 5 % en los desenlaces primario y secundarios ordenados. El análisis estadístico se basó en la regresión logística de las variables binarias, no paramétricas para el análisis de la covarianza de los datos de radiografía, y modelos de efectos mixtos para medidas repetidas para las variables continuas. Los valores perdidos y los pacientes del grupo placebo rescatados a la semana 16 fueron imputados como no respondedores para los desenlaces binarios, extrapolación lineal fue aplicado para los datos radiográficos.

Resultados

En total 996 pacientes fueron enrolados, de ellos 295 tuvo RI a FARMEb de tipo anti-TNF. En el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF, 68 pacientes recibieron secukinumab 300 mg y 98 recibieron placebo, y no se describen las características basales de este subgrupo.

A continuación, se describen los resultados de los grupos de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF y para los desenlaces de interés para el presente dictamen.

Respuesta ACR20

A la semana 16, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR20 en comparación con placebo (50.8 % [35/68] versus 18.4 % [18/98]; $p < 0.0001$). A la semana 24, con datos imputados, también se observó que un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR20 en comparación con placebo (52.9 % [36/68] versus 18.4 % [18/98]; $p < 0.0001$). A la semana 104, con los datos observados, el 74.0 % (37/50) de los pacientes alcanzó una respuesta ACR20.

Respuesta ACR50

A la semana 16, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR50 en comparación con placebo (36.8 % [25/68] versus 7.1 % [7/98]; $p < 0.0001$). A la semana 24, con datos imputados, también se observó que, un mayor número de pacientes tratados con secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR50 en comparación con placebo (35.3 % [24/68] versus 9.2 % [9/98]; $p < 0.0001$). A la semana 104, con los datos observados, el 46.0 % (23/50) de los pacientes alcanzó una respuesta ACR50.

Respuesta ACR70

A la semana 16, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una respuesta ACR70 en comparación con placebo (20.6 % [14/68] versus 6.1 % [6/98]; $p < 0.01$). A la semana 24, con datos imputados, también se observó que, un mayor número de pacientes en el grupo de secukinumab 300 mg alcanzó una

respuesta ACR70 en comparación con placebo (23.5 % [16/68] versus 5.1 % [5/98]; $p < 0.01$). A la semana 104, no se reportan resultados para este desenlace.

Evaluación radiográfica con la escala Sharp modificada por Van der Heijde (vdH-S)

A la semana 16, no se reportan resultados para este desenlace. A la semana 24, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde la medición basal en la escala vdH-S entre el grupo de secukinumab 300 mg y placebo (0.23 [n=65] versus 0.54 [n=82]; no se reporta valor p). A la semana 104, con datos imputados, el cambio desde la medición basal en la escala vdH-S fue de 0.56 (n=51). Adicionalmente, los autores reportaron que no se observó progresión radiográfica, definido como cambio desde el basal ≤ 0.5 , en el 80.8 % de los pacientes del grupo de secukinumab 300 mg.

DAS28-PCR

A la semana 104, con datos imputados, la reducción promedio desde el basal del DAS28-PCR fue de -2.1 (n=49) en el grupo de secukinumab 300 mg.

HAQ-DI

A la semana 104, con datos imputados, la reducción promedio desde el basal del HAQ-DI fue de -0.6 (n=43) en el grupo de secukinumab 300 mg.

Eventos adversos

En el total de pacientes analizados, a la semana 24 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EAS no-fatales (3.2 % [7/222] versus 3.6 % [12/332]; RR: 0.87; IC 95 %: 0.35 a 2.18; $p = 0.770$) y la discontinuación por EA (1.4 % [3/222] versus 2.1 % [7/332]; RR: 0.65; IC 95 %: 0.17 a 2.45; $p = 0.512$) entre los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg y el grupo placebo. No se reportaron muertes. A la semana 104, tomando en cuenta los pacientes del grupo placebo que pasaron a recibir secukinumab 300 mg y a los pacientes que escalaron de dosis a secukinumab 300 mg, mostraron que 11.2 % (68/607) reportaron EAS, y la discontinuación del tratamiento por EA se dio en el 4.5 % (27/607) de los pacientes. En el grupo de secukinumab 300 mg, un paciente falleció por sepsis, que no fue considerada por los autores como relacionada con el tratamiento. Por otro lado, tomando en cuenta los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo de secukinumab 300 mg (n=222), la tasa de discontinuación de tratamiento por EA fue de 5.0 % (11/222) y por falta de eficacia fue de 1.4 % (3/222).

Análisis crítico

De los resultados reportados en el ECA de fase III FUTURE 5, a diferencia de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3, el desenlace primario del estudio se modificó, mediante una adenda, para ser evaluado en la semana 16, es decir antes de que se imputaran los datos en el grupo placebo. No obstante, se debe tener en consideración que el análisis



del subgrupo de pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF, población objetivo del presente dictamen, fue un análisis exploratorio del ECA FUTURE 5.

Debido a la naturaleza exploratoria del análisis por subgrupos del ECA FUTURE 5, presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. Como se ha indicado previamente, los análisis exploratorios, no están diseñados para hallar diferencias, sino que tienen como objetivo generar hipótesis que deben ser comprobadas con estudios ad hoc. Además, debido a la falta de reporte de las características basales entre los grupos de tratamiento, no se conoce si los grupos estuvieron balanceados. Esto genera incertidumbre sobre si las diferencias estadísticamente significativas encontradas entre los grupos de secukinumab y placebo, se deben a la intervención o a factores no controlados. Esto también aumenta el riesgo de pérdida de la aleatorización.

En el análisis de eficacia, se observó que los resultados luego de la semana 16 tienen un alto riesgo de sesgo, porque se imputaron los datos como no respondedores de los pacientes del grupo placebo que pasaron a recibir secukinumab. Por lo que existe una alta incertidumbre sobre los resultados reportados luego de la semana 16, y un alto riesgo de sobreestimación del efecto de secukinumab en comparación con placebo luego de la semana 16.

También se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica Novartis financió el estudio y apoyó en la redacción del manuscrito, lo que pudo aumentar el riesgo de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

A pesar de las limitaciones del análisis exploratorio del ECA FUTURE 5, se tuvo en consideración que los resultados reportados para el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF hasta la semana 16, están en línea con los resultados del análisis de total de pacientes del ECA, con o sin RI a FARMEb de tipo anti-TNF. De esta manera, el ECA FUTURE 5 reporta que una mayor cantidad de pacientes que recibieron secukinumab alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 en comparación con el grupo placebo. Sobre el perfil de seguridad de secukinumab, el ECA no reporta diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS no-fatales, ni en la tasa de discontinuación por EA entre secukinumab y placebo, luego de 24 semanas de tratamiento.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta julio del 2022 sobre la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los FARMEb de tipo anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab). Los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO fueron: DAS28, ACR50, ACR70, ACR20, PsARC, vdH-S, HAQ-DI, SF-36, y EA.

Luego de la búsqueda de evidencia científica se incluyeron: seis GPC, elaboradas por EULAR (Laure Gossec et al., 2020), GRAPPA (Laura C. Coates et al., 2022), el ACR/NPF (Singh et al., 2019), SRB (Carneiro et al., 2021), SAR (SAR 2019), y la SER (SER 2018). Además, se incluyeron cinco ETS del Ministerio de Salud de Chile (Ministerio de Salud de Chile 2017), SMC (SMC 2016), CADTH (CADTH 2016a), NICE (NICE 2017b), y el CONITEC (CONITEC 2019). También se incluyeron tres de los cinco ECA pivotaes de secukinumab: FUTURE 2, con tres publicaciones (Kavanaugh et al. 2016; McInnes et al., 2015; McInnes, Mease et al., 2020); FUTURE 3 (Nash et al., 2018); y FUTURE 5, con dos publicaciones (P. Mease et al., 2018; P. J. Mease et al., 2021). Los tres analizaron el uso de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en pacientes con AP y RI a AINES, FARME (no se especifica cuales) y FARMEb de tipo anti-TNF.

De las seis guías analizadas, tres (GRAPPA, SAR y SER) recomiendan el cambio a secukinumab, entre otras opciones, en pacientes con APP con falla o experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF. En las GPC de GRAPPA, SAR y SER esta recomendación se gradó con un nivel alto de recomendación, y en las guías de GRAPPA y SAR la calidad de la evidencia fue moderada; mientras que, en la guía de SER, la evidencia fue considera de alta y moderada calidad (nivel 1b y 2b). Dentro de la evidencia que sustentó las recomendaciones de las tres guías, se tomaron en cuenta los resultados de los ECA FUTURE 1 y FUTURE 2. Además, la GRAPPA analizó los resultados de los ECA FUTURE 3, FUTURE 4 y FUTURE 5, y valoró las mejoras en el ACR20 observadas a favor de secukinumab, a pesar de que consideraron que existía un alto riesgo de sesgo en los resultados. La SER indicó que como no existen estudios que comparen el uso de un segundo FARMEb de tipo anti-TNF versus el cambio a un anti-IL17, ambos tratamientos son válidos. De esta manera, la confianza en las recomendaciones de las GRAPPA, SAR y SER es alta.

Por otra parte, las guías de la SBR, ACR/NPF y EULAR, dan recomendaciones para pacientes con AP, sin especificar el dominio clínico de la enfermedad, y falla a FARMEb de tipo anti-TNF. Las GPC de la SBR y EULAR recomiendan el cambio a otro FARMEb o FARME sintético-específico. Además, la EULAR señala que el cambio puede darse incluso dentro de una misma clase. Por su parte, la guía de la ACR/NPF recomienda cambiar a un anti-IL-17, sobre el cambio a un anti-IL12/23, inhibidor de la coestimulación



de linfocitos o tofacitinib. La recomendación de la guía de la SBR se realizó con un alto nivel de calidad de la evidencia, y con el segundo nivel más alto de recomendación. En contraste, la ACR/NPF basó su recomendación en evidencia de baja calidad, y su recomendación fue condicional. En la GPC de EULAR, la calidad de la evidencia fue mayor para la recomendación de cambio a otro FARMEb en comparación con la recomendación de cambio dentro de la misma clase, y la fuerza de la recomendación fue el mismo. No obstante, los autores no analizaron estudios que evaluaran el efecto de secukinumab. La recomendación de la SBR se sustentó en los resultados del ECA FUTURE 2, y la recomendación de la ACR/NPF, se basó en comparaciones indirectas entre los anti-IL17 versus los FARMEb de tipo anti-TNF, anti-IL12/23 o inhibidores de la coestimulación de linfocitos, que no mostraron diferencias entre estos FARME. No obstante, la evidencia sobre los FARMEb de tipo anti-TNF provino de un solo estudio que evaluó el uso de un FARMEb de tipo anti-TNF que no se encuentra disponible en EsSalud. Por estas razones, las recomendaciones de las guías de la ACR/NPF y EULAR para pacientes con AP deben ser consideradas con cautela.

Del total de ETS analizadas, las ETS del CONITEC, CADTH y SMC recomiendan la incorporación de secukinumab para el tratamiento de pacientes con AP y RI a FARME previos, condicionado a una reducción en el precio de secukinumab. Las tres ETS tomaron en cuenta los resultados del ECA FUTURE 2, y valoraron, a pesar de las limitaciones del ECA, las mejoras en observadas en la respuesta ACR20 a favor de secukinumab 300 mg en comparación con placebo. Dentro de las limitaciones del ECA FUTURE 2 que fueron identificadas por el CONITEC y la CADTH se menciona, la pérdida del doble ciego y del grupo control luego de la semana 24, imputación de una gran cantidad de datos por alta tasa de discontinuación antes de la semana 24, y que no fue diseñado para hallar diferencias en el subgrupo de pacientes con falla a FARMEb de tipo FARMEb de tipo anti-TNF. Adicionalmente, el SMC y la CADTH, tuvieron en cuenta los resultados de un MA en red, aunque considerados de baja calidad, que comparó indirectamente el uso de secukinumab versus FARMEb de tipo anti-TNF, entre otros FARME. El MA en red mostró que secukinumab es similar a ETA y ADA en términos de la respuesta ACR20.

Por su parte, las ETS de NICE y del Ministerio de Salud de Chile, a diferencia de las ETS de CONITEC, CADTH y SMC, deciden recomendar la incorporación de secukinumab para su uso en pacientes con AP activa que han mostrado una RI a tratamientos previos con FARMEb de tipo anti-TNF, sin condicionar su recomendación a una reducción en el precio de secukinumab. El NICE especifica que secukinumab se aprueba para pacientes en los que la AP no respondió durante 12 semanas de tratamiento o dejó de responder luego de 12 semanas de tratamiento. Ambas ETS, de NICE y del Ministerio de Salud de Chile, analizaron los resultados del ECA FUTURE 2. El NICE consideró que no se podían hacer conclusiones confiables sobre secukinumab con los resultados del ECA FUTURE 2, porque cuando los pacientes fueron divididos de acuerdo con su experiencia con FARMEb de tipo anti-TNF, los resultados fueron



difíciles de comparar y las tasas de respuesta en el grupo placebo aumentaban a lo largo del estudio. A pesar de esto, valoró las mejoras en la calidad de vida observadas a favor de secukinumab en comparación con placebo. Por otro lado, el Ministerio de Salud de Chile tomando en consideración, además de los resultados del ECA FUTURE 2, los resultados del ECA FUTURE 1 y de una ECA de fase II, estimó que secukinumab generaría un beneficio para el paciente en términos del ACR20, HAQ-DI y DAS28. Además, se debe resaltar, que el Ministerio de Salud de Chile, basado en las recomendaciones de otras entidades, estableció que no existe una fuerte diferenciación entre los tratamientos de la AP en base a su efectividad y seguridad, pero que el costo sería la razón más influyente para financiar uno u otro.

En el ECA FUTURE 2, pivotal de secukinumab en pacientes con AP, se realizó un análisis exploratorio del efecto de secukinumab 300 mg en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF (n=139). Es importante señalar que, a pesar de que el ECA tuvo una duración de cinco años, la evidencia comparativa entre secukinumab y placebo proviene del análisis solo hasta la semana 24. Los resultados de este análisis mostraron, luego de 24 semanas de seguimiento y comparado con placebo, diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70. Asimismo, se observó que la reducción promedio desde el basal del DAS28-PCR y HAQ-D (-1.39 ± 0.20 versus -0.69 ± 0.27 ; $p < 0.005$) fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab en comparación con placebo; pero no fue clínicamente relevante. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio promedio del SF-36 PCS (6.56 ± 1.20 versus 2.65 ± 1.66 ; no se reporta valor p); pero la diferencia entre los tratamientos fue clínicamente relevante. En el análisis de seguridad, no se observaron diferencias en el reporte de EAS entre el grupo de secukinumab y placebo.



En la evidencia del presente dictamen, también se tomó en cuenta el análisis del subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF (n=132) realizado en el ECA FUTURE 3, que evaluó el uso de secukinumab 300 mg, en su presentación de autoinyector, versus placebo. Se debe tener en cuenta que, a pesar de que el ECA tuvo una duración de tres años, la evidencia comparativa entre secukinumab y placebo proviene del análisis hasta la semana 24. En los resultados de este análisis exploratorio se observó, luego de 24 semanas de seguimiento, diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con placebo. De igual forma, se observó que la reducción promedio del DAS28-PCR desde el basal fue estadísticamente mayor en el grupo de secukinumab en comparación con placebo (-1.43 ± 0.20 versus -0.49 ± 0.26); no obstante, la diferencia entre los tratamientos no fue considerada de importancia clínica. En el análisis del perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre secukinumab y placebo.



A pesar de que los resultados de eficacia de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3, muestran que secukinumab genera un beneficio en términos de la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 y el SF-36 en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF, se identificaron limitaciones que afectaron la validez de estos resultados. Ambos análisis son exploratorios, lo que ocasiona que sus resultados deban ser corroborados con estudios controlados, con grupo control y aleatorizados. Además, en ninguna de las publicaciones se presentan las características basales de los brazos de tratamiento en este subgrupo, por lo que no se sabe si las características de los grupos estuvieron balanceadas, es decir que solo se diferenciaban en la intervención que recibieron. Esto genera incertidumbre en los resultados por la presencia de posibles modificadores de efecto. A estas limitaciones, se suma que en ambos estudios luego de la semana 16, se imputaron los datos como no respondedores de los pacientes en el grupo placebo que pasaron a recibir secukinumab y/o discontinuaron su tratamiento. Esto aumenta el riesgo de sobreestimación del efecto de secukinumab y podría explicar las diferencias estadísticas encontradas a favor de secukinumab en los desenlaces de eficacia. No obstante, a pesar de estas limitaciones de los análisis exploratorios de los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3, se tuvo en consideración que los resultados fueron consistentes con los resultados del total de pacientes de cada ECA. De esta manera, los ECA FUTURE 2 y FUTURE 3 muestran que secukinumab generaría un beneficio para el paciente, en comparación con placebo.

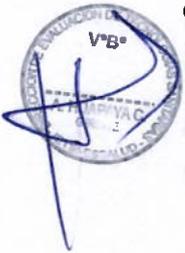
En el ECA FUTURE 5 también se realizó un análisis exploratorio del efecto de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en el subgrupo de pacientes con RI a FARMEb de tipo anti-TNF (n=265). A pesar de que el ECA tuvo una duración de dos años, la evidencia comparativa entre secukinumab y placebo proviene del análisis hasta la semana 24. Los resultados mostraron, a la semana 16, diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab 300 mg en la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con placebo. A la semana 24, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación radiográfica con la escala vdH-S, ni el reporte de EAS entre secukinumab y placebo. No obstante, el ECA FUTURE 5 también presenta limitaciones que generan incertidumbre sobre la validez de sus resultados. Como se indicó previamente, debido a que este fue un análisis por subgrupo solo puede considerarse como exploratorio, es decir que estos resultados deben ser corroborados con estudios ad hoc. Además, debido a que no se conoce si los grupos estuvieron balanceados, es posible que las diferencias encontradas se deban a factores no controlados.

Existe evidencia que muestra que secukinumab es similar a ADA, medicamento que ya ha sido empleado en la población objeto del dictamen, en términos del ACR20 en pacientes con AP con RI o intolerancia a FARMEc, y que además, la incidencia de EAS es similar entre estos tratamientos (McInnes, Behrens, et al. 2020). Esto estaría en línea con lo señalado en la ETS del Ministerio de Salud de Chile, de que no existe una fuerte diferenciación entre los tratamientos de la AP en base a su efectividad y seguridad.



Además, esto haría sentido con la recomendación de la GPC de la SBR de cambio a otro FARMEb o sintético-específico en pacientes con falla a FARMEb, sin diferencias entre los medicamentos.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la AP es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que afecta seriamente la calidad de vida del paciente; ii) las GPC de GRAPPA, SAR y SER recomiendan en pacientes con APP y RI a anti-TNF el cambio a un anti-IL17, como secukinumab; iii) las GPC de la SER y EULAR recomiendan que en pacientes con falla a FARMEb se puede cambiar a otro FARMEb o sintético-específico con diferente mecanismo de acción; iv) secukinumab es un FARME de tipo anti-IL17, con un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos utilizados en la población objeto del presente dictamen; v) los resultados de los ECA, FUTURE 2, FUTURE 3 y FUTURE 5, a pesar de las limitaciones coinciden en mostrar que secukinumab genera un beneficio al paciente en términos la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70; vi) las cinco ETS analizadas coinciden en aprobar el uso de secukinumab en pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF; vii) existe evidencia que muestra que secukinumab y ADA tienen similar eficacia y perfil de seguridad (EAS) en pacientes con AP.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica, disponible hasta la actualidad, en relación con la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab).
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección seis GPC, cinco ETS y tres ECA pivotaes de secukinumab, FUTURE 2, FUTURE 3 y FUTURE 5 que analizaron el uso de secukinumab 300 mg en comparación con placebo en pacientes con AP y RI a AINES, FARMEc y FARMEb de tipo anti-TNF.
- Las guías de GRAPPA, SAR y SER recomiendan el cambio a un anti-IL17, entre otras opciones, en pacientes con AP periférica y falla a FARMEb de tipo anti-TNF. Las guías de la SBR y ACR/NPF recomiendan en pacientes con AP, sin especificar el dominio clínico de la enfermedad, y falla a FARMEb de tipo anti-TNF cambiar a un anti-IL17, entre otras opciones.
- Las cinco ETS, del CONITEC, CADTH, SMC, NICE y del Ministerio de Salud de Chile recomiendan la incorporación de secukinumab para el tratamiento de pacientes con AP y RI a FARMEb de tipo anti-TNF. No obstante, el CONITEC, la CADTH y el SMC, a diferencia del NICE y del Ministerio de Salud de Chile, condicionan sus recomendaciones a una reducción en el precio de secukinumab.
- En el análisis exploratorio del efecto de secukinumab versus placebo realizado en los ECA FUTURE 2, FUTURE 3 y FUTURE 5, se muestra que secukinumab generaría un beneficio en términos de la respuesta ACR20, ACR50 y ACR70. No se observaron diferencias en la incidencia de EAS.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de secukinumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional y a los anti-TNF disponibles en EsSalud (etanercept y adalimumab), como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente informe 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 mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.





VII. RECOMENDACIONES

Los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI-EsSalud, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bilal, Jawad, Irbaz Bin Riaz, Muhammad Umar Kamal, Mazen Elyan, Dominick Sudano, y Muhammad Asim Khan. 2018. «A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis». *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 24 (1): 6-13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000583>.

Blair, Hannah A. 2021. «Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis». *Drugs* 81 (4): 483-94. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01476-3>.

Bruynesteyn, Karin, Désirée van der Heijde, Maarten Boers, Ariane Saudan, Paul Peloso, Harold Paulus, Harry Houben, et al. 2002. «Determination of the Minimal Clinically Important Difference in Rheumatoid Arthritis Joint Damage of the Sharp/van Der Heijde and Larsen/Scott Scoring Methods by Clinical Experts and Comparison with the Smallest Detectable Difference». *Arthritis and Rheumatism* 46 (4): 913-20. <https://doi.org/10.1002/art.10190>.

CADTH. 2016a. «CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: SECUKINUMAB». https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf.

CADTH. 2018. *Validity of Outcome Measures. Clinical Review Report: Ixekizumab (Taltz): (Eli Lilly Canada Inc.): Indication: Treatment of Adult Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Have Responded Inadequately to, or Are Intolerant to One or More Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD). Taltz Can Be Used Alone or in Combination with a Conventional DMARD (e.g., Methotrexate) [Internet]*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540005/>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016b. «Common Drug Review - Clinical Review Report: Secukinumab (Cosentyx)». https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0476_CosentyxPsA_CL_Report.pdf.

Carneiro, Sueli, Valderílio Feijó Azevedo, Rubens Bonfíglioli, Roberto Ranza, Célio Roberto Gonçalves, Mauro Keiserman, Eduardo de Souza Meirelles, et al. 2013. «Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica». *Revista Brasileira de Reumatologia* 53 (3): 227-41. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042013000300002>.

Carneiro, Sueli, Penelope Esther Palominos, Sônia Maria Alvarenga Anti, Rodrigo Luppino Assad, Rafaela Silva Guimarães Gonçalves, Adriano Chiereghin, Andre Marun Lyrio, et al. 2021. «Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis». *Advances in Rheumatology* 61 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00219-y>.

Cevallos, L. K., P. J. Navarrete, L. K. Cevallos, y P. J. Navarrete. 2019. «PSORIASIS Y COMORBILIDADES EN PERSONAL MILITAR, 2016 - PERÚ». *Revista argentina de dermatología* 100 (2): 111-20.

Coates, L. C., L. S. Cawkwell, N. W. F. Ng, A. N. Bennett, D. J. Bryer, A. D. Fraser, P. Emery, y H. Marzo-Ortega. 2008. «Sustained Response to Long-Term Biologics and Switching in Psoriatic Arthritis: Results from Real Life Experience». *Annals of the Rheumatic Diseases* 67 (5): 717-19. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.082925>.

Coates, Laura C., y Philip S. Helliwell. 2017. «Psoriatic Arthritis: State of the Art Review». *Clinical Medicine* 17 (1): 65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>.



Coates, Laura C., Arthur Kavanaugh, Philip J. Mease, Enrique R. Soriano, Maria Laura Acosta-Felquer, April W. Armstrong, Wilson Bautista-Molano, et al. 2016. «Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (5): 1060-71. <https://doi.org/10.1002/art.39573>.



Coates, Laura C., Enrique R. Soriano, Nadia Corp, Heidi Bertheussen, Kristina Callis Duffin, Cristiano B. Campanholo, Jeffrey Chau, et al. 2022. «Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2021». *Nature Reviews Rheumatology*, junio, 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>.



CONITEC. 2019. «Secukinumab para el tratamiento de artritis psoriásica en pacientes adultos con respuesta inadecuada a medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos de clase anti-TNF». https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_secuquinumabe_artrite_psoriasica.pdf.



Corbett, Mark, Fadi Chehadah, Mousumi Biswas, Thirimon Moe-Byrne, Stephen Palmer, Marta Soares, Matthew Walton, et al. 2017. «Certolizumab Pegol and Secukinumab for Treating Active Psoriatic Arthritis Following Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Economic Evaluation». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 21 (56): 1-326. <https://doi.org/10.3310/hta21560>.

Cosentino, Vanesa, y Emilce Edith Schneeberger. 2019. «Estrategia de tratamiento dirigido al objetivo y medidas de evaluación en Artritis Psoriásica». *Revista argentina de reumatología*, 2019.

DIGEMID. 2019. «Consentyx».

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

EMA. 2022. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Cosentyx 150 mg».

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Fagerli, Karen Minde, Elisabeth Lie, Désirée van der Heijde, Marte Schrupf Heiberg, Synøve Kalstad, Erik Rødevand, Knut Mikkelsen, Åse Stavland Lexberg, y Tore K. Kvien. 2013. «Switching between TNF Inhibitors in Psoriatic Arthritis: Data from the NOR-DMARD Study». *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (11): 1840-44. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203018>.

Favalli, Ennio G., Andrea Becciolini, Antonio Carletto, Fabrizio Conti, Giorgio Amato, Enrico Fusaro, Luca Quartuccio, et al. 2020. «Efficacy and Retention Rate of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients after First-Line Etanercept Failure: The FEARLESS Cohort». *Rheumatology International* 40 (2): 263-72. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04416-3>.

FDA, Food and Drug Administration. 2021. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: COSENTYX». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125504_S050_S051lbl.pdf.

Felson, D. T., J. J. Anderson, M. Boers, C. Bombardier, D. Furst, C. Goldsmith, L. M. Katz, R. Lightfoot, H. Paulus, y V. Strand. 1995. «American College of Rheumatology. Preliminary

Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 38 (6): 727-35. <https://doi.org/10.1002/art.1780380602>.

Felson, David T., Jennifer J. Anderson, Mary L. M. Lange, George Wells, y Michael P. LaValley. 1998. «Should Improvement in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Be Defined as Fifty Percent or Seventy Percent Improvement in Core Set Measures, Rather than Twenty Percent?» *Arthritis & Rheumatism* 41 (9): 1564-70. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1564::AID-ART6>3.0.CO;2-M).

Fransen, J, C Antoni, P J Mease, W Uter, A Kavanaugh, J R Kalden, y P L C M Van Riel. 2006. «Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors». *Annals of the Rheumatic Diseases* 65 (10): 1373-78. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051706>.

Gladman, D. D., P. J. Mease, M. A. Cifaldi, R. J. Perdok, E. Sasso, y J. Medich. 2007. «Adalimumab Improves Joint-Related and Skin-Related Functional Impairment in Patients with Psoriatic Arthritis: Patient-Reported Outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (2): 163-68. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.057901>.

Gladman, Dafna D. 2012. «Early Psoriatic Arthritis». *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 38 (2): 373-86. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.05.005>.

Gladman, Dafna D, y Christopher Ritchlin. 2020. «Treatment of psoriatic arthritis - UpToDate».

Glintborg, Bente, Mikkel Ostergaard, Niels Steen Krogh, Martin Dehn Andersen, Ulrik Tarp, Anne Gitte Loft, Hanne M. Lindegaard, et al. 2013. «Clinical Response, Drug Survival, and Predictors Thereof among 548 Patients with Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry». *Arthritis and Rheumatism* 65 (5): 1213-23. <https://doi.org/10.1002/art.37876>.

Gossec, L., J. S. Smolen, S. Ramiro, M. de Wit, M. Cutolo, M. Dougados, P. Emery, et al. 2016. «European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (3): 499-510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>.

Gossec, Laure, Xenofon Baraliakos, Andreas Kerschbaumer, Maarten de Wit, Iain McInnes, Maxime Dougados, Jette Primdahl, et al. 2020. «EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2019 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (6): 700-712. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.

Gottlieb, Alice B., Richard G. Langley, Sandra Philipp, Bardur Sigurgeirsson, Andrew Blauvelt, Ruvie Martin, Charis Papavassilis, y Shephard Mpofu. 2015. «Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials». *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 14 (8): 821-33.

Gottlieb, Alice B., Philip J. Mease, Bruce Kirkham, Peter Nash, Alejandro C. Balsa, Bernard Combe, Jürgen Rech, et al. 2021. «Secukinumab Efficacy in Psoriatic Arthritis: Machine Learning and Meta-Analysis of Four Phase 3 Trials». *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 27 (6): 239-47. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001302>.

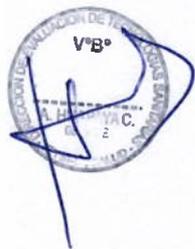
Gottlieb, Alice B., Diamant Thaci, Andrew Blauvelt, Marina Milutinovic, y Shephard Mpfu. 2015. «Secukinumab Improves Skin Symptoms and Physical Functioning Compared with Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis with Concomitant Psoriatic Arthritis: Subanalysis of a Randomized, Double Blind, Parallel-Group, Active Comparator-Controlled Phase 3b Trial». *ACR Meeting Abstracts* (blog). 2015. <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-improves-skin-symptoms-and-physical-functioning-compared-with-ustekinumab-in-patients-with-moderate-to-severe-psoriasis-with-concomitant-psoriatic-arthritis-subanalysis-of-a-randomized-d/>.



Gottlieb, Alice, Neil J. Korman, Kenneth B. Gordon, Steven R. Feldman, Mark Lebwohl, John Y. M. Koo, Abby S. Van Voorhees, et al. 2008. «Guidelines of Care for the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Section 2. Psoriatic Arthritis: Overview and Guidelines of Care for Treatment with an Emphasis on the Biologics». *Journal of the American Academy of Dermatology* 58 (5): 851-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.040>.



Guyatt, Gordon H, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, y Holger J Schünemann. 2008. «GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations». *BMJ: British Medical Journal* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.



Hasson, F., S. Keeney, y H. McKenna. 2000. «Research Guidelines for the Delphi Survey Technique». *Journal of Advanced Nursing* 32 (4): 1008-15.

He, Chongru, Chenchen Xue, Ge Zhu, y Pengde Kang. 2021. «Efficacy and Safety of Interleukin-17 Inhibitors in the Treatment of Chronic Rheumatic Diseases: A Combined and Updated Meta-Analysis». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 46 (4): 895-906. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13416>.

Heijde, D. van der, J. Sharp, S. Wassenberg, y D. D. Gladman. 2005. «Psoriatic Arthritis. Imaging: A Review of Scoring Methods». *Annals of the Rheumatic Diseases* 64 (suppl 2): ii61-64. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030809>.

Heijde, Désirée van der, Daniel Aletaha, Loreto Carmona, Christopher J. Edwards, Tore K. Kvien, Marios Kouloumas, Pedro Machado, Sue Oliver, Maarten de Wit, y Maxime Dougados. 2015. «2014 Update of the EULAR Standardised Operating Procedures for EULAR-Endorsed Recommendations». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (1): 8-13. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206350>.

Heijde, Désirée van der, Robert B. Landewé, Philip J. Mease, Iain B. McInnes, Philip G. Conaghan, Luminita Pricop, Greg Ligozio, Hanno B. Richards, y Shephard Mpfu. 2016. «Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis». *Arthritis & Rheumatology* 68 (8): 1914-21. <https://doi.org/10.1002/art.39685>.

Husted, J. A., D. D. Gladman, V. T. Farewell, J. A. Long, y R. J. Cook. 1997. «Validating the SF-36 Health Survey Questionnaire in Patients with Psoriatic Arthritis». *The Journal of Rheumatology* 24 (3): 511-17.

IQWiG. 2020. «Secukinumab (psoriatic arthritis) - Addendum to Commission A20-80». <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-01.html>.

Karmacharya, Paras, Rikesh Chakradhar, y Alexis Ogdie. 2021. «The Epidemiology of Psoriatic Arthritis: A Literature Review». *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 35 (2): 101692. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101692>.

Karmacharya, Paras, Kerry Wright, Sara J. Achenbach, Delamo Bekele, Cynthia Crowson, Alexis Ogdie, Ali Duarte-Garcia, Floranne C. Ernste, Megha M. Tollefson, y John Davis.

2020. «Delay in Transition from Psoriasis to Psoriatic Arthritis: A Population Based Study». *ACR Meeting Abstracts* (blog). 2020. <https://acrabstracts.org/abstract/delay-in-transition-from-psoriasis-to-psoriatic-arthritis-a-population-based-study/>.

Kavanaugh, Arthur, Iain B. McInnes, Philip J. Mease, Stephen Hall, Hector Chinoy, Alan J. Kivitz, Zailong Wang, y Shephard Mpofo. 2016. «Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-Controlled FUTURE 2 Study». *The Journal of Rheumatology* 43 (9): 1713-17. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160275>.

Kavanaugh, Arthur, Philip J. Mease, Andreas M. Reimold, Hasan Tahir, Jürgen Rech, Stephen Hall, Piet Geusens, et al. 2017. «Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study». *Arthritis Care & Research* 69 (3): 347-55. <https://doi.org/10.1002/acr.23111>.

Kingsley, Gabrielle H, y David L Scott. 2015. «Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis – a systematic review». *Psoriasis (Auckland, N.Z.)* 5 (mayo): 71-81. <https://doi.org/10.2147/PTT.S52893>.

Kosinski, M., S. Z. Zhao, S. Dedhiya, J. T. Osterhaus, y J. E. Ware. 2000. «Determining Minimally Important Changes in Generic and Disease-Specific Health-Related Quality of Life Questionnaires in Clinical Trials of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 43 (7): 1478-87. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M).

Kristensen, Lars Erik, Elisabeth Lie, Lennart T. H. Jacobsson, Robin Christensen, Philip J. Mease, Henning Bliddal, y Pierre Geborek. 2016. «Effectiveness and Feasibility Associated with Switching to a Second or Third TNF Inhibitor in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study from Southern Sweden». *The Journal of Rheumatology* 43 (1): 81-87. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150744>.

Leung, Y. Y., y K. K. T. Lim. 2007. «Apsoriatic Psoriatic Arthritis». *APLAR Journal of Rheumatology* 10 (4): 264-69. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8077.2007.00303.x>.

Lu, Chenyang, Beth I. Wallace, Akbar K. Waljee, Wenyi Fu, Qiuping Zhang, y Yi Liu. 2019. «Comparative Efficacy and Safety of Targeted DMARDs for Active Psoriatic Arthritis during Induction Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (3): 381-88. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.001>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Marchesoni, Antonio, Ignazio Olivieri, Carlo Salvarani, Nicolò Pipitone, Salvatore D'Angelo, Alessandro Mathieu, Alberto Cauli, et al. 2017. «Recommendations for the Use of Biologics and Other Novel Drugs in the Treatment of Psoriatic Arthritis: 2017 Update from the Italian Society of Rheumatology». *Clinical and Experimental Rheumatology* 35 (6): 991-1010.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.

McInnes, Iain B, Frank Behrens, Philip J Mease, Arthur Kavanaugh, Christopher Ritchlin, Peter Nash, Jordi Gratacós Masmitja, et al. 2020. «Secukinumab versus Adalimumab for Treatment of Active Psoriatic Arthritis (EXCEED): A Double-Blind, Parallel-Group, Randomised, Active-Controlled, Phase 3b Trial». *The Lancet* 395 (10235): 1496-1505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30564-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30564-X).

McInnes, Iain B., Philip J. Mease, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Christopher T. Ritchlin, Proton Rahman, Désirée van der Heijde, et al. 2015. «Secukinumab, a Human Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriatic Arthritis (FUTURE 2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial». *The Lancet* 386 (9999): 1137-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61134-5).

McInnes, Iain B., Philip J. Mease, Alan J. Kivitz, Peter Nash, Proton Rahman, Jürgen Rech, Philip G. Conaghan, et al. 2020. «Long-Term Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis: 5-Year (End-of-Study) Results from the Phase 3 FUTURE 2 Study». *The Lancet Rheumatology* 2 (4): e227-35. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30036-9).

McInnes, Iain B., Philip J. Mease, Christopher T. Ritchlin, Proton Rahman, Alice B. Gottlieb, Bruce Kirkham, Radhika Kajekar, Eumorphia-Maria Delicha, Luminita Pricop, y Shephard Mpofo. 2017. «Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study». *Rheumatology (Oxford, England)* 56 (11): 1993-2003. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex301>.

McInnes, Iain B., Peter Nash, Christopher Ritchlin, Ernest H. Choy, Steve Kanters, Howard Thom, Kunal Gandhi, Luminita Pricop, y Steffen M. Jugl. 2018. «Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis». *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7 (11): 1107-23. <https://doi.org/10.2217/icer-2018-0075>.

McInnes, Iain B., Laura M. Sawyer, Kristen Markus, Corinne LeReun, Celia Sabry-Grant, y Philip S. Helliwell. 2022. «Targeted Systemic Therapies for Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Comparative Synthesis of Short-Term Articular, Dermatological, Enthesitis and Dactylitis Outcomes». *RMD Open* 8 (1): e002074. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002074>.

McInnes, Iain B., Joachim Sieper, Jürgen Braun, Paul Emery, Désirée van der Heijde, John D. Isaacs, Georg Dahmen, et al. 2014. «Efficacy and Safety of Secukinumab, a Fully Human Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate-to-Severe Psoriatic Arthritis: A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Proof-of-Concept Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (2): 349-56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202646>.

Mease, Philip, Stephen Hall, Oliver FitzGerald, Désirée van der Heijde, Joseph F. Merola, Francisco Avila-Zapata, Dorota Cieślak, et al. 2017. «Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis». *New England Journal of Medicine* 377 (16): 1537-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>.

Mease, Philip, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Shephard Mpofo, Proton Rahman, Hasan Tahir, Atul Singhal, et al. 2018. «Secukinumab Improves Active Psoriatic Arthritis Symptoms and Inhibits Radiographic Progression: Primary Results from the Randomised, Double-Blind, Phase III FUTURE 5 Study». *Annals of the Rheumatic Diseases* 77 (6): 890-97. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212687>.

Mease, Philip J., Bernard S. Goffe, James Metz, Ann VanderStoep, Barbara Finck, y Daniel J. Burge. 2000. «Etanercept in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Randomised Trial». *The Lancet* 356 (9227): 385-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02530-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02530-7).

Mease, Philip J., Alice B. Gottlieb, Désirée van der Heijde, Oliver FitzGerald, Alyssa Johnsen, Marleen Nys, Subhashis Banerjee, y Dafna D. Gladman. 2017. «Efficacy and Safety of Abatacept, a T-Cell Modulator, in a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study in Psoriatic Arthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (9): 1550-58. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210724>.



Mease, Philip J., Robert Landewé, Proton Rahman, Hasan Tahir, Atul Singhal, Elke Boettcher, Sandra Navarra, et al. 2021. «Secukinumab Provides Sustained Improvement in Signs and Symptoms and Low Radiographic Progression in Patients with Psoriatic Arthritis: 2-Year (End-of-Study) Results from the FUTURE 5 Study». *RMD Open* 7 (2): e001600. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001600>.

Mease, Philip J., Iain B. McInnes, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Proton Rahman, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, et al. 2015. «Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis». *New England Journal of Medicine* 373 (14): 1329-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412679>.

Mease, Philip J., J. Michael Woolley, Bojena Bitman, Brian C. Wang, Denise R. Globe, y Amitabh Singh. 2011. «Minimally Important Difference of Health Assessment Questionnaire in Psoriatic Arthritis: Relating Thresholds of Improvement in Functional Ability to Patient-Rated Importance and Satisfaction». *The Journal of Rheumatology* 38 (11): 2461-65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110546>.

Ministerio de Salud de Chile. 2017. «Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Condición de Salud: Artritis Psoriásica Tecnología Sanitaria Evaluada: Golimumab, adalimumab, secukinumab, certolizumab, infliximab y ustekinumab.» https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/artritis_psoriasisica.pdf.

MINSAL, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

Nash, Peter, Bruce Kirkham, Masato Okada, Proton Rahman, Benard Combe, Gerd-Ruediger Burmester, David H. Adams, et al. 2017. «Ixekizumab for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: Results from the 24-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Period of the SPIRIT-P2 Phase 3 Trial». *Lancet (London, England)* 389 (10086): 2317-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31429-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31429-0).

Nash, Peter, Philip J. Mease, Iain B. McInnes, Proton Rahman, Christopher T. Ritchlin, Ricardo Blanco, Eva Dokoupilova, et al. 2018. «Efficacy and Safety of Secukinumab Administration by Autoinjector in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled Trial (FUTURE 3)». *Arthritis Research & Therapy* 20 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1551-x>.

NICE. 2017a. «Psoriasis: assessment and management». <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2017b. «Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445/chapter/1-Recommendations>.

OCEBM Levels of Evidence Working Group. 2009. «Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford». Web Page. 2009. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

Paccou, Julien, y Daniel Wendling. 2015. «Current Treatment of Psoriatic Arthritis: Update Based on a Systematic Literature Review to Establish French Society for Rheumatology (SFR) Recommendations for Managing Spondyloarthritis». *Joint Bone Spine* 82 (2): 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.05.003>.

Ramiro, Sofia, Josef S. Smolen, Robert Landewé, Désirée van der Heijde, Maxime

Dougados, Paul Emery, Maarten de Wit, Maurizio Cutolo, Susan Oliver, y Laure Gossec. 2016. «Pharmacological Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review for the 2015 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (3): 490-98. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208466>.

Ritchlin, Christopher, Proton Rahman, Arthur Kavanaugh, Iain B. McInnes, Lluís Puig, Shu Li, Yuhua Wang, et al. 2014. «Efficacy and Safety of the Anti-IL-12/23 P40 Monoclonal Antibody, Ustekinumab, in Patients with Active Psoriatic Arthritis despite Conventional Non-Biological and Biological Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy: 6-Month and 1-Year Results of the Phase 3, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised PSUMMIT 2 Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (6): 990-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204655>.



Rodríguez, José Hermoza, y Fernando Villanueva Vilchez. 2004. «PSORIASIS Y HALLAZGOS DE ARTROPATÍA INFLAMATORIA EN LA CLÍNICA CHINCHA ESSALUD - LIMA» 14 (1): 9.



SAR, Sociedad Argentina de Reumatología. 2019. «Guías argentinas de práctica clínica, diagnóstico, evaluación y tratamiento en pacientes con Artritis Psoriásica». *Revista argentina de reumatología* 30 (octubre): 1-88.

Saunte, D. M., U. Mrowietz, L. Puig, y C. Zachariae. 2017. «Candida Infections in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Interleukin-17 Inhibitors and Their Practical Management». *The British Journal of Dermatology* 177 (1): 47-62. <https://doi.org/10.1111/bjd.15015>.



SER, Sociedad Española de Reumatología. 2018. «Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica». https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_577_ESPOGUIA-actualizaci%00%B2n-2017_compl.pdf.

Singh, Jasvinder A., Gordon Guyatt, Alexis Ogdie, Dafna D. Gladman, Chad Deal, Atul Deodhar, Maureen Dubreuil, et al. 2019. «2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis». *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* 4 (1): 31-58. <https://doi.org/10.1177/2475530318812244>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2016. «Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2294/secukinumab_cosentyx_sa_final_july_2016_for_website.pdf.

Smolen, Josef S, y Daniel Aletaha. 2022. «Assessment of rheumatoid arthritis disease activity and physical function - UpToDate».

Strand, Vibeke, Philip Mease, Gerd R. Burmester, Enkeleida Nikaï, Geoffroy Coteur, Ronald van Vollenhoven, Bernard Combe, Edward C. Keystone, y Arthur Kavanaugh. 2009. «Rapid and Sustained Improvements in Health-Related Quality of Life, Fatigue, and Other Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Certolizumab Pegol plus Methotrexate over 1 Year: Results from the RAPID 1 Randomized Controlled Trial». *Arthritis Research & Therapy* 11 (6): R170. <https://doi.org/10.1186/ar2859>.

Strand, Vibeke, Philip Mease, Laure Gossec, Ori Elkayam, Filip van den Bosch, James Zuazo, Luminita Pricop, Shephard Mpofu, y FUTURE 1 study group. 2017. «Secukinumab Improves Patient-Reported Outcomes in Subjects with Active Psoriatic Arthritis: Results from a Randomised Phase III Trial (FUTURE 1)». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (1): 203-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209055>.

Tarantino, Michael D., James B. Bussel, Victor S. Blanchette, Jenny Despotovic, Carolyn Bennett, Ashok Raj, Bronwyn Williams, et al. 2016. «Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia: A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study». *Lancet (London, England)* 388 (10039): 45-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00279-8).

Thaçi, Diamant, Andrew Blauvelt, Kristian Reich, Tsen-Fang Tsai, Francisco Vanaclocha, Külli Kingo, Michael Ziv, et al. 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>.

Ungprasert, Patompong, Charat Thongprayoon, y John M. Davis. 2016a. «Indirect Comparisons of the Efficacy of Biological Agents in Patients with Psoriatic Arthritis with an Inadequate Response to Traditional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs or to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45 (4): 428-38. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.004>.

Ungprasert, Patompong, Charat Thongprayoon, y John M. Davis. 2016b. «Indirect Comparisons of the Efficacy of Subsequent Biological Agents in Patients with Psoriatic Arthritis with an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Meta-Analysis». *Clinical Rheumatology* 35 (7): 1795-1803. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3204-2>.

Ward, Michael M., Lori C. Guthrie, y Maria I. Alba. 2015. «CLINICALLY IMPORTANT CHANGES IN INDIVIDUAL AND COMPOSITE MEASURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY». *Annals of the rheumatic diseases* 74 (9): 1691-96. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205079>.

Ware, J. E., y C. D. Sherbourne. 1992. «The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection». *Medical Care* 30 (6): 473-83.

Wassenberg, Siegfried. 2015. «Radiographic Scoring Methods in Psoriatic Arthritis». *Clinical and Experimental Rheumatology* 33 (5 Suppl 93): S55-59.

Wu, Dongze, Jiang Yue, y Lai-Shan Tam. 2018. «Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis». *Rheumatology* 57 (3): 563-71. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex452>.

Xie, Yan, y Yang Liu. 2022. «Does Previous Use of Tumour Necrosis Inhibitors Change the Therapeutic Effect of Interleukin (IL)-17 or IL-12/23 Inhibitors on Psoriasis and Psoriatic Arthritis? Results of a Systematic Review». *Clinical and Experimental Dermatology* 47 (9): 1627-35. <https://doi.org/10.1111/ced.15237>.

Xu, Yantao, Yuting Li, Mengyuan Dong, Zi'ang Gao, Xiang Chen, Hong Liu, y Minxue Shen. 2020. «Association of Previous Treatment with Anti-Tumour Necrosis Factor Inhibitors with the Effectiveness of Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Meta-Analysis». *Rheumatology (Oxford, England)* 59 (12): 3657-65. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa449>.

Zhang, Kai-Lin, Si-Yuan Hou, y Dan Wu. 2021. «Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Different Dosing Regimens». *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 76: e2820. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2820>.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir secukinumab debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. 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 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con artritis psoriásica activa periférica con falla al tratamiento con terapia convencional [§] y anti-TNF (etanercept, adalimumab).
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Un año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de AP, según los criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR)[§], y - Enfermedad periférica activa, definida como al menos tres articulaciones dolorosas y al menos tres articulaciones inflamadas y respuestas ASDAS[¶] inadecuada. - Respuesta inadecuada^b a tratamiento previo con etanercept, adalimumab. Presentar reporte de farmacia.
Presentar la siguiente información[§] al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información cada 6 meses. <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente. - Actividad de la enfermedad evaluada cada 3 meses mediante el uso de recuentos articulares para la detección de articulaciones inflamadas y dolorosas (i.e., recuento de 66/68, 76/78 o 28 articulaciones). - Respuesta ASDAS[¶] evaluada cada 3 meses. - Radiografías con el índice Sharp Van Der Heijde, cada año de las articulaciones periféricas clínicamente afectadas (manos y pies). - Reporte de tratamientos concomitantes para la AP. - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM^{**}) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia^{***} del centro asistencial, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Refractariedad o fracaso de la terapia - Intolerancia o contraindicación. - Otros según información de etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física. [§]FARMES convencionales y AINES.

[§] Para cumplir con los criterios CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), un paciente debe tener una enfermedad articular inflamatoria (Artritis periférica, axial o entesitis) con 3 o más puntos en los siguientes 5 hallazgos (Taylor et al. 2006):
 1. - Psoriasis actual (2 pts), en la piel o cuero cabelludo y diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo. - Historia personal o familiar (1º o 2º grado) de psoriasis (1 pts). 2. Distrofia ungueal psoriásica típica que incluye onicólisis, *pitting* e hiperqueratosis observada en el examen físico actual (1 pts). 3. Factor reumatoide negativo determinado por cualquier método excepto por látex (1 pts). 4. Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 pts). 5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular en las radiografías de manos o pies (1 pts).[¶] Por sus siglas en inglés, de puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante ^b Sin mejoría (reducción de al menos 50% en la actividad de la enfermedad, medido con ACR50) o fracaso en alcanzar la remisión (desaparición de la inflamación) después de 3 meses de tratamiento (Gossec et al. 2020; Marchesoni et al. 2017). Una respuesta ACR50 se define como una mejora de al menos el 50 % con respecto al valor inicial en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, y una mejora de al menos el 50 % con respecto al valor inicial en al menos tres de los siguientes cinco dominios: evaluación global del paciente (VAS); evaluación global del médico (VAS); dolor (VAS); discapacidad funcional (HAQ-DI); y respuesta de fase aguda (ESR o CRP) (Felson et al. 1995).

RAM: reacción adversa a medicamentos; *Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

(http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/farmacoytecnol/RS_002-1ETS1-2019.pdf)

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR Psoriatic Arthritis[tiab] OR Psoriasis Arthropathic*[tiab] OR Psoriatic Arthropath*[tiab] AND (Secukinumab[Supplementary Concept] OR Secukinumab[tiab] OR Cosentyx[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) Sort by: Most Recent	127

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Secukinumab OR Cosentyx) [Words]	9

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	530
	#2 (Psoriatic NEAR/3 Arthritis):ti,ab,kw	2557
	#3 (Psoriatic NEAR/3 Arthropath*):ti,ab,kw	39
	#4 #1 OR #2 OR #3	2571
	#5 Secukinumab:ti,ab,kw	1001
	#6 Cosentyx:ti,ab,kw	56
	#7 #5 OR #6	1005
	#8 #4 AND #7	350

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2022		Resultado
Estrategia	#1	(TS=Arthritis, Psoriatic OR TI=(Psoriatic NEAR/3 Arthritis) OR AB=(Psoriatic NEAR/3 Arthritis) OR TI=(Psoriasis NEAR/3 Arthropathic*) OR AB=(Psoriasis NEAR/3 Arthropathic*) OR TI=(Psoriatic NEAR/3 Arthropath*) OR AB=(Psoriatic NEAR/3 Arthropath*)) AND (TS=Secukinumab OR TI=Secukinumab OR AB=Secukinumab OR TI=Cosentyx OR AB=Cosentyx) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	260



