



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 013-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB E INFLIXIMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA PERIFÉRICA ACTIVA QUE HAN MOSTRADO RESPUESTA INADECUADA A UN ANTI-TNF: ETANERCEPT

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



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. Paola Andrea Rivera Ramirez – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

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



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos 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 e infliximab en pacientes con artritis psoriásica periférica activa que han mostrado respuesta inadecuada a un anti-TNF: etanercept. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab e infliximab en pacientes adultos con artritis psoriásica (AP) periférica activa que han mostrado respuesta inadecuada a etanercept. Así, los siguientes médicos especialistas de la institución enviaron al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico secukinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016: Rocío Gamboa Cárdenas, médica reumatóloga del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara y Hugo Madariaga Charaja, médico reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital III Yanahuara de la Red Asistencial Arequipa.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, médica reumatóloga y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con artritis psoriásica periférica activa que han mostrado una respuesta inadecuada* a un anti-TNF: etanercept
I	Secukinumab con o sin metotrexato Infliximab con o sin metotrexato
C	Mejor terapia de soporte
O	Respuesta ACR (American College of Rheumatology) Puntuación de actividad de la enfermedad (DAS) 28 Cuestionario de evaluación de la salud-índice de discapacidad (HAQ-DI) Índice radiológico Sharp van der heijde Calidad de vida Eventos adversos

* Falla de eficacia biológica primaria (nunca se logró una respuesta significativa, refractariedad) o secundaria (se logró, luego se perdió una respuesta significativa).



II. ASPECTOS GENERALES

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada con varias manifestaciones articulares, como artritis periférica, dactilitis, entesitis y espondilitis, y extraarticulares, como psoriasis de la piel y las uñas (Tiwari and Brent 2022; Gossec et al. 2020). La artritis periférica es la forma de presentación más común de la AP, representando al menos el 85 % de los casos de AP (Felquer, Fitzgerald, and Fitzgerald 2015). Esta puede presentarse en un patrón oligoarticular (que afecta a ≤ 4 articulaciones) o poliarticular (que afecta a ≥ 5 articulaciones) (Singh et al. 2019). La AP activa también se asocia con comorbilidades cardiovasculares, psicológicas y metabólicas, que, junto con las manifestaciones articulares, imponen una carga importante al paciente con impacto en la calidad de vida y también aceleran la mortalidad (Gossec et al. 2020). A nivel mundial, se estima que la incidencia anual de AP es de ~6 casos nuevos por 100,000 habitantes y la prevalencia de ~1 a 2 casos prevalentes por 1,000 habitantes. Además, se estima que la incidencia anual de AP en pacientes con psoriasis es del 2.7 % (Singh et al. 2019).

El tratamiento de los pacientes con AP incluye intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. El número de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) indicados para la AP ha aumentado durante la última década. El arsenal ahora incluye no solo FARME sintéticos convencionales como metotrexato (MTX), sulfasalazina y leflunomida, sino también FARME biológicos dirigidos que inhiben diferentes citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-12/23 o la IL-17, así como también FARME sintéticos dirigidos que inhiben la fosfodiesterasa-4 (PDE4) o las Janus cinasas (JAK) (Gossec et al. 2020). Los FARME convencionales suelen indicarse en la etapa inicial de la enfermedad, mientras que los FARME biológicos suelen utilizarse cuando los pacientes no responden a los FARME convencionales. Además, pueden utilizarse fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para disminuir el dolor y la inflamación. El objetivo del tratamiento de la AP es aliviar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida (NICE 2010).

En EsSalud los pacientes con AP periférica activa son tratados con AINE, FARME convencionales y anti-TNF (etanercept). Sin embargo, a pesar de la mejoría clínica con el tratamiento actualmente disponible, se ha informado daño articular en un grupo de pacientes. Así, los especialistas de la institución manifiestan que los pacientes con AP periférica activa con respuesta inadecuada a etanercept podrían beneficiarse del uso de secukinumab, por ser este un FARME biológico con diferente mecanismo de acción (anti-IL-17) que etanercept (anti-TNF). Considerando que, en la práctica clínica de la institución, los especialistas también optan por usar un segundo anti-TNF antes que cambiar de mecanismo de acción, se consideró pertinente evaluar tanto el uso de infliximab (anti-TNF) como de secukinumab (anti-IL-17) en esta población objetivo.



Secukinumab (Cosentyx), solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AP activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con FARME (no se especifica el tipo de FARME). Para pacientes que son respondedores inadecuados a anti-TNF, la dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea [SC], que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Las formas farmacéuticas disponibles son: 1) solución de 150 mg/mL en una pluma precargada, 2) solución de 150 mg/mL en jeringa precargada, 3) 150 mg de polvo liofilizado en un vial para reconstitución (DIGEMID - MINSA 2020a). La compañía farmacéutica que produce secukinumab es Novartis.

Infliximab, solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AP activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FARME no ha sido adecuada (no se especifica el tipo de FARME). La dosis recomendada de infliximab es de 5 mg/kg administrados por vía intravenosa (IV) en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces. El tratamiento con infliximab administrado por vía SC debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones IV de 5 mg/kg de infliximab administradas en las semanas 0 y 2. La dosis recomendada para la formulación subcutánea es 120 mg una vez cada 2 semanas. Las formas farmacéuticas disponibles son: 1) solución de 120 mg/mL en pluma precargada (para uso SC), 2) solución de 120 mg/mL en jeringa precargada (para uso SC), 3) 100 mg de polvo liofilizado en un vial para reconstitución (para uso IV) (DIGEMID - MINSA 2020a). La compañía farmacéutica que produce el biológico de referencia de infliximab (Remicade) es Janssen Biotech (anteriormente Centocor Biotech). También se dispone de biosimilares.

La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de secukinumab en Perú (DIGEMID - MINSA 2022c).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de secukinumab.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular
1	BE01030	Cosentyx 150 mg/ml	Solución inyectable	Novartis Biosciences Peru S.A.
2	BE01029	Cosentyx 150 mg	Polvo para solución inyectable	Novartis Biosciences Peru S.A.

La Tabla 3 muestra los registros sanitarios vigentes de infliximab en Perú (DIGEMID - MINSA 2022c).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de infliximab.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular
1	BE01255	Remsima 120 mg/ml	Solución inyectable	Celltrion Healthcare Peru S.A.C
2	BE01089	Remsima 100 mg	Polvo para solución para perfusión	Celltrion Healthcare Peru S.A.C.
3	BE00895	Remicade 100 mg	Polvo para solución para perfusión	Johnson & Johnson Del Peru S.A.
4	BE01216	Ixifi 100 mg	Polvo para solución para perfusión	Pfizer S.A

La Tabla 4 muestra los costos estimados del tratamiento con secukinumab e infliximab por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento. Para calcular los costos del tratamiento con infliximab se consideró un paciente de 70 kg y el uso de 4 viales por dosis (400 mg), lo que conlleva a un desperdicio de medicamento de 50 mg por dosis (la dosis indicada para un paciente de 70 kg es 350 mg).

Tabla 4. Costos del tratamiento con secukinumab e infliximab por paciente

Tratamiento	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo del tratamiento anual (52 semanas)
Infliximab 100 mg	S/. 398.84*	5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas.	S/. 12,762.88 (32 viales)
Secukinumab 150 mg/ml	S/. 1,949.36*	300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego cada 4 semanas.	S/. 62,379.52 (32 jeringas)

* Sistema Informático SAP - EsSalud, 2023 (Sistema SAP - EsSalud 2023)

El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de secukinumab e infliximab en pacientes adultos con AP periférica activa que han mostrado una respuesta inadecuada a un anti-TNF: etanercept.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La pregunta PICO validada se subdividió en tres comparaciones: 1) infliximab versus mejor terapia de soporte o placebo (comparación 1); 2) secukinumab versus mejor terapia de soporte o placebo (comparación 2); y 3) secukinumab versus infliximab (comparación 3). Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en reumatología, tales como: American College of Rheumatology (ACR), European League Against Rheumatism (EULAR), Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) e Italian Society of Rheumatology (SIR, por sus siglas en italiano). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS se encuentran en las Tablas 1-4 del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura inicial se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y ECA que abordaran las 3 comparaciones de la pregunta PICO del presente dictamen. Dada la ausencia de evidencia directa para cualquiera de las comparaciones (misma población de la PICO planteada), se optó por incluir RS de ECA o ECA realizados en pacientes con AP, independientemente de si habían recibido anti-TNF previamente, es decir, una población más amplia que la de interés de la pregunta PICO. Si los estudios incluían pacientes con enfermedad activa definida sobre la base de recuentos de articulaciones periféricas inflamadas y dolorosas, entonces se consideraba que eran pacientes con enfermedad periférica (población objetivo del dictamen). En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB E INFLIXIMAB EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA PERIFÉRICA ACTIVA
QUE HAN MOSTRADO RESPUESTA INADECUADA A UN ANTI-TNF: ETANERCEPT

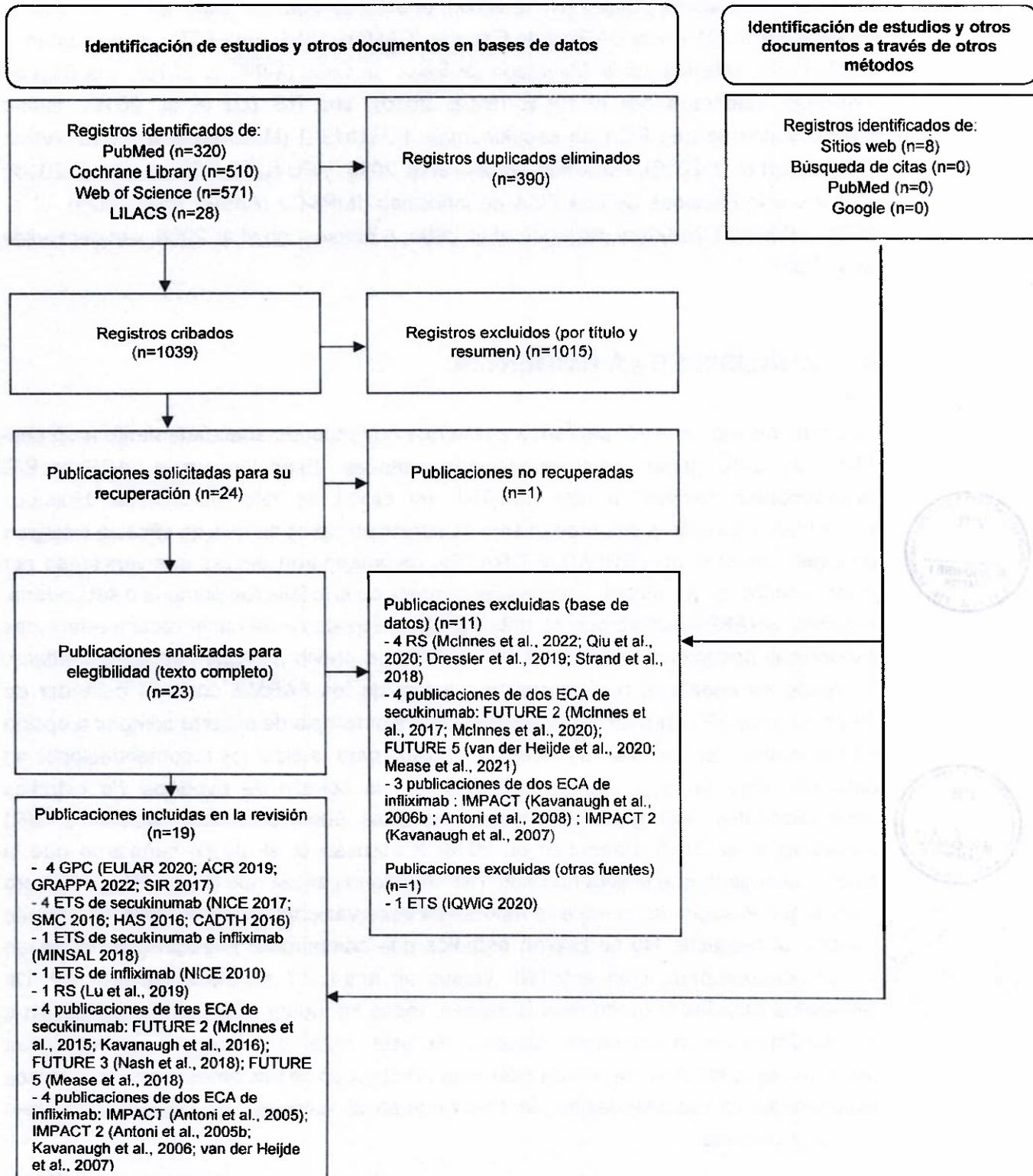


La selección de evidencia fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores, de manera independiente, y consistió en la revisión de los títulos y resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios preseleccionados en la primera fase (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar 19 publicaciones: cuatro GPC realizadas por la EULAR (Gossec et al. 2020), el ACR (Singh et al. 2019), el GRAPPA (Coates et al. 2022) y la SIR (Marchesoni et al. 2017); cuatro ETS de secukinumab elaboradas por el NICE de Inglaterra y Gales (NICE 2017), el SMC de Escocia (SMC 2016), la HAS de Francia (HAS 2016) y la CADTH de Canadá (CADTH 2016); una ETS de secukinumab e infliximab realizada por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL 2018); una ETS de infliximab elaborada por el NICE (NICE 2010); una RS (Lu et al. 2019); cuatro publicaciones de tres ECA de secukinumab: FUTURE 2 (McInnes et al. 2015; Arthur Kavanaugh et al. 2016), FUTURE 3 (Nash et al. 2018) y FUTURE 5 (Mease et al. 2018); y cuatro publicaciones de dos ECA de infliximab: IMPACT (Antoni, Kavanaugh, et al. 2005) e IMPACT 2 (Antoni, Krueger, et al. 2005; A Kavanaugh et al. 2006; van der Heijde et al. 2007).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Sobre el manejo de la AP periférica activa que no responde adecuadamente a un anti-TNF, las GPC tienen recomendaciones variadas. Específicamente, ACR y SIR recomendaron cambiar a otro anti-TNF en casos de falla de eficacia biológica secundaria y cambiar a otro mecanismo de acción en casos de falla de eficacia biológica primaria; mientras que EULAR y GRAPPA recomendaron ambas intervenciones por igual en todos los pacientes, independientemente de si la falla fue primaria o secundaria. Además, GRAPPA señaló que no había datos suficientes para hacer recomendaciones específicas basadas en el fracaso del tratamiento previo primario versus secundario. Teniendo en cuenta el posicionamiento actual de los FARME como el estándar de atención en la AP, ninguna guía consideró la mejor terapia de soporte como una opción de tratamiento. En general, la evidencia utilizada para realizar las recomendaciones se catalogó como de baja calidad, con base en la opinión de expertos y/o estudios observacionales. Las guías que citaron estudios observacionales (EULAR y SIR) (Glintborg et al. 2013; Fagerli et al. 2013; Kristensen et al. 2016) señalaron que la evidencia sugería que el segundo anti-TNF era menos eficaz que el primero y el tercero menos que el segundo, aunque la naturaleza observacional de los estudios no permite concluir al respecto. No se citaron estudios que compararan directamente infliximab versus secukinumab o un anti-TNF versus un anti-IL-17 en pacientes con AP. De relevancia para los fines de este dictamen, todas las guías recomiendan infliximab o secukinumab en la población objetivo de este dictamen, aunque algunas guías restringieron la recomendación de infliximab al subgrupo de pacientes con falla biológica secundaria y la recomendación de secukinumab al subgrupo de pacientes con falla biológica primaria.

Las cinco ETS de secukinumab recomendaron su uso en pacientes con AP activa que no responde adecuadamente a FARME (solo NICE y MINSAL especifican que la recomendación incluye el uso previo de anti-TNF; las demás ETS no especifican el tipo



de FARME). La evidencia clave para la recomendación provino del ECA FUTURE 2 que comparó secukinumab versus placebo en pacientes con AP periférica activa, con o sin uso previo de terapia anti-TNF. Tres de las cuatro ETS (NICE, SMC y CADT) condicionaron su recomendación a un descuento en el precio de secukinumab. Sobre la población específica de pacientes con respuesta inadecuada a un anti-TNF, solo NICE y SMC mencionaron que secukinumab era similar a los anti-TNF en la mejora de los síntomas articulares tanto en las subpoblaciones que no habían recibido tratamientos biológicos como en las que tenían experiencia previa. No es claro si esta afirmación se basó en estudios que compararon directamente secukinumab versus infliximab, ya que no especifica una referencia para dicha afirmación. Como resultado de las evaluaciones, secukinumab se encuentra actualmente disponible en los sistemas de salud de los países correspondientes como alternativa de tratamiento a infliximab en la población objetivo del dictamen. En suma, todas las ETS recomiendan el uso de secukinumab en la población bajo evaluación, aunque cabe destacar que las decisiones de las ETS basadas en acuerdos económicos dependen del contexto en el que se toman y no pueden ser extrapoladas al contexto nacional.

Las dos ETS de infliximab recomendaron su uso en pacientes con AP activa que no responde adecuadamente a FARME (solo MINSAL especifica que la recomendación incluye el uso previo de anti-TNF; NICE no especifica el tipo de FARME). La evidencia clave para la recomendación provino de los ECA IMPACT e IMPACT 2 que compararon infliximab versus placebo en pacientes con AP periférica activa, sin uso previo de terapia anti-TNF. Ninguna ETS condicionó su recomendación a un descuento en el precio de infliximab, aunque NICE señaló que su costo dependía del peso del paciente y del número de viales necesarios, y que compartir viales podría reducir el desperdicio del medicamento hasta en un 50 %. Además, ninguna ETS hizo una evaluación específica para el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a un anti-TNF. Así, todas las ETS recomiendan el uso de infliximab en la población bajo evaluación, sin mencionar acuerdos comerciales.

El objetivo de la RS de ECA de Lu et al. (Lu et al. 2019) fue investigar la eficacia y la seguridad comparativa de los FARME biológicos (incluidos secukinumab e infliximab) en pacientes con AP activa, independientemente del tratamiento biológico previo. Se realizó un metanálisis en red (NMA) utilizando un modelo de efectos aleatorios para comparar indirectamente estos tratamientos según la respuesta ACR20 y los EA serios. Se realizaron análisis similares entre la población sin experiencia biológica y la población con experiencia biológica. Se incluyó literatura publicada hasta octubre 1, 2018. El estudio fue financiado por el Consejo de Becas de China. Los datos para secukinumab 300 mg se obtuvieron de FUTURE 2 (McInnes et al. 2015), FUTURE 3 (Nash et al. 2018) y FUTURE 5 (Mease et al. 2018), mientras que los datos para infliximab se obtuvieron de IMPACT (Antoni, Kavanaugh, et al. 2005) e IMPACT 2 (Antoni, Krueger, et al. 2005). La evaluación del riesgo de sesgo elaborado por los autores indicó que la mayoría de los ECA incluidos eran de alta calidad.



Los resultados de las comparaciones directas en la población con o sin tratamiento biológico previo mostraron que secukinumab 300 mg e infliximab fueron más eficaces que el placebo para lograr la respuesta ACR20, y que ninguno de ellos tuvo una mayor incidencia de EA serios que el placebo. Además, en el subgrupo de pacientes con experiencia biológica, secukinumab 300 mg mostró una mejora significativa en la respuesta ACR20 (OR 5.87; IC 95 % 2.55 a 13.51) en comparación con el placebo, mientras que no hubo datos disponibles para infliximab para este subgrupo. Con respecto a los resultados de las comparaciones indirectas en la población general, el metaanálisis en red mostró que infliximab superó a secukinumab 300 mg en el logro de ACR20 (OR 2.62, IC 95 % 1.35 a 5.11), y que no hubo diferencia en la tasa de eventos adversos (EA) serios entre ambos medicamentos (OR 0.62 IC 95 % 0.18 a 2.06 para secukinumab vs infliximab). No se realizó una comparación indirecta entre infliximab y secukinumab en el subgrupo de pacientes con experiencia biológica. No hubo heterogeneidad estadística significativa en los análisis reportados.

Con respecto a la RS de Lu et al., se identificaron las siguientes fortalezas: 1) Esta RS compara, aunque de manera indirecta e independientemente del uso previo de anti-TNF, secukinumab versus infliximab en pacientes con AP, brindando de este modo información de relevancia sobre la comparación 3 de la PICO de este dictamen. 2) El protocolo de la RS se publicó a priori y la RS se llevó a cabo considerando los criterios PRISMA, lo que aumenta la confianza en los resultados. 3) Se trata de una RS actualizada que incluye todos los ECA disponibles para la comparación secukinumab versus placebo e infliximab versus placebo en pacientes con AP periférica activa. 4) El estudio fue patrocinado por una organización educativa, lo que reduce el riesgo de sesgo de la industria. 5) Los autores utilizaron métodos adecuados para combinar los datos en ausencia de heterogeneidad estadística. De modo similar, se identificaron las siguientes limitaciones: 1) No hay información para todos los desenlaces considerados en la PICO de este dictamen. 2) No fue posible comparar la eficacia y seguridad de secukinumab vs infliximab en el subgrupo de interés, pacientes con respuesta inadecuada a un anti-TNF, ya que los ECA de infliximab no incluyeron a estos pacientes.

Se identificaron tres ECA de secukinumab versus placebo (FUTURE 2, 3 y 5) en pacientes adultos con AP periférica activa a pesar de uso de FARME convencional, AINE o anti-TNF. Los diseños de los estudios fueron similares. Todos fueron ECA de fase 3, doble ciego, e incluyeron un grupo de comparación de secukinumab 300 mg versus placebo. A diferencia de FUTURE 2, FUTURE 3 evaluó la autoadministración de secukinumab mediante autoinyector, y FUTURE 5, evaluó la progresión radiográfica. La asignación al azar se estratificó según el uso previo de terapia anti-TNF. Durante la parte inicial, los pacientes recibieron secukinumab o placebo en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego cada 4 semanas a partir de entonces. En la semana 16 (no respondedores¹) o 24 (respondedores), los pacientes inicialmente asignados a placebo pasaron a recibir

¹ Definido como mejoría <20 % con respecto al valor inicial en el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas.

secukinumab 300 mg o 150 mg cada 4 semanas hasta la semana 52, mientras que los pacientes inicialmente aleatorizados a secukinumab continuaron recibiendo tratamiento activo a la misma dosis hasta la semana 52. El cegamiento de pacientes, investigadores y evaluadores se mantuvo durante todo el estudio en FUTURE 5. No se describe si el cegamiento se mantuvo después de la semana 16 en FUTURE 2 y 3. El desenlace primario fue la respuesta ACR20² en la semana 24 (FUTURE 2 y 3) o 16 (FUTURE 5). Los desenlaces secundarios incluyeron: respuesta ACR50, DAS28-CRP, HAQ-DI, SF36 (solo FUTURE 2 y 3), progresión radiográfica (solo FUTURE 5), y EA. Los análisis se realizaron por intención de tratar. Los desenlaces exploratorios preespecificados incluyeron los desenlaces según el uso previo de anti-TNF (análisis de subgrupos). Para medir los desenlaces en la semana 24, los pacientes asignados a placebo que entraron en la fase de escape temprano, es decir, aquellos que recibieron secukinumab en la semana 16, se analizaron dentro del grupo de placebo a pesar de recibir tratamiento activo durante 8 semanas. Los estudios fueron financiados por Novartis, la compañía farmacéutica que produce secukinumab.

El estudio FUTURE 2 incluyó un total de 397 pacientes, de los cuales 100 se aleatorizaron a secukinumab 300 mg y 98 a placebo. Al inicio del estudio, 139 (35 %) de 397 pacientes habían recibido anti-TNF y 185 (47 %) estaban recibiendo MTX concomitante. Las características iniciales estuvieron balanceadas entre ambos grupos. En la semana 16, 55/100 (55 %) pacientes aleatorizados a placebo entraron en la fase de escape temprano. Los resultados de eficacia en la semana 24 mostraron que la tasa de respuesta ACR20 fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (54 % [54/100] vs 15 % [15/98]; OR 6.81; IC 95 % 3.42 a 13.56; $p < 0.0001$) (McInnes et al. 2015). Además, la tasa de respuesta ACR50 también fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (35 % [35/100] vs 7 % [7/98]; OR 7.15; IC 95 % 2.97 a 17.22; $p = 0.0040$). De manera adicional, las medias de cambio con respecto a los valores basales del estudio en DAS28-CRP, SF36-PCS (componente físico de la encuesta de salud) y HAQ-DI fueron significativamente mayores con secukinumab 300 mg que con placebo [DAS28-CRP: -1.61 vs -0.96; $p = 0.0013$; SF36-PCS: 7.25 vs 1.95; $p = 0.0013$; HAQ-DI: -0.56 vs -0.31; $p = 0.0040$] (McInnes et al. 2015). La significancia estadística en todos los desenlaces previamente reportados se mantuvo en el subgrupo de pacientes que habían recibido anti-TNF, con excepción de SF36-PCS (McInnes et al. 2015; Arthur Kavanaugh et al. 2016). En cuanto a la seguridad, la incidencia de EA serios en la semana 16 (período controlado con placebo) fue de 5 % (5/100) para secukinumab 300 mg y 2 % (2/98) para placebo. Además, la discontinuación por EA en la semana 16 fue de 2 % (2/100) para secukinumab 300 mg y 3 % (3/98) para placebo (McInnes et al. 2015).

² Definida según los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) como una mejora de al menos el 20 % desde el inicio en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, y una mejora de al menos el 20 % desde el inicio 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).



El estudio FUTURE 3 incluyó un total de 414 pacientes, de los cuales 139 se aleatorizaron a secukinumab 300 mg y 137 a placebo. Al inicio del estudio, 132 (32 %) de 414 pacientes habían recibido anti-TNF y 197 (48 %) estaban recibiendo MTX concomitante. Las características iniciales fueron similares entre los grupos, excepto por los desequilibrios en la proporción de pacientes mujeres (49 % en grupo secukinumab 300 mg y 60 % en grupo placebo), y los pacientes con dactilitis (46 % vs 28 %) o entesitis (56 % vs 66 %). En la semana 16, 87/137 (64 %) pacientes aleatorizados a placebo entraron en la fase de escape temprano. Los resultados de eficacia en la semana 24 mostraron que la tasa de respuesta ACR20 fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (48 % [67/139] vs 16 % [22/137]; $p < 0.0001$; no se reporta el OR) (Nash et al. 2018). Además, la tasa de respuesta ACR50 también fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (35 % [48/139] vs 9 % [12/137]; $p < 0.0001$). Del mismo modo, las medias de cambio con respecto a los valores basales en DAS28-CRP, SF36-PCS y HAQ-DI fueron significativamente mayores con secukinumab 300 mg que con placebo [DAS28-CRP: -1.56 vs -0.64 ; $p < 0.0001$; SF36-PCS: 6.46 vs 2.94 ; $p < 0.01$; HAQ-DI: -0.38 vs -0.17 ; $p < 0.01$]. En el subgrupo de pacientes que habían recibido anti-TNF, la significancia estadística se observó para ACR20, ACR50 y DAS28-CRP y no se informó para SF36-PCS y HAQ-DI (Nash et al. 2018). Con respecto a la seguridad, la incidencia de EA serios en la semana 16 (período controlado con placebo) fue de 2 % (3/139) para secukinumab 300 mg y 7 % (9/137) para el placebo. Además, la discontinuación por EA en la semana 16 fue de 2 % (3/139) para secukinumab 300 mg y 4 % (5/137) para el placebo (Nash et al. 2018).

El estudio FUTURE 5 incluyó un total de 996 pacientes, de los cuales 222 se aleatorizaron a secukinumab 300 mg y 332 a placebo. Al inicio del estudio, 295 (30 %) de 996 pacientes habían recibido anti-TNF y 499 (50 %) estaban recibiendo MTX concomitante. Las características iniciales estuvieron balanceadas entre ambos grupos. En la semana 16, 158/332 (48 %) pacientes aleatorizados a placebo entraron en la fase de escape temprano. Los resultados de eficacia en la semana 16 mostraron que la tasa de respuesta ACR20 fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (63 % vs 27 %; $p < 0.0001$, no se reporta el OR) (Mease et al. 2018). Además, la tasa de respuesta ACR50 también fue significativamente mayor con secukinumab 300 mg que con placebo (40 % vs 8 %; $p < 0.05$). De manera adicional, las medias de cambio con respecto a los valores basales en HAQ-DI y DAS28-CRP fueron significativamente mayores con secukinumab 300 mg que con placebo [HAQ-DI: -0.55 vs -0.21 ; $p < 0.05$; DAS28-CRP: -1.49 vs -0.63 ; $p < 0.05$]. Además, en la semana 24, los resultados de progresión radiográfica, medida con la puntuación de Sharp/van der Heijde modificado para AP (vdH-mTSS), mostraron que el cambio medio desde el inicio en vdH-mTSS fue significativamente menor con secukinumab 300 mg frente a placebo [0.08 vs 0.50; $p < 0.01$]. En el subgrupo de pacientes que habían recibido anti-TNF, la significancia estadística se mantuvo para ACR20 y ACR50, se perdió para vdH-mTSS y no se informó para HAQ-DI y DAS28-CRP (Mease et al. 2018). En cuanto a la seguridad, las tasas de EA serios en la semana 24 fueron 3.2 y 3.6 por 100 años-paciente para



secukinumab 300 mg y placebo, respectivamente. Además, las tasas de discontinuación por EA en la semana 24 fueron 1.4 y 2.1 por 100 años-paciente para secukinumab 300 mg y placebo, respectivamente (Mease et al. 2018).

Con respecto a los estudios FUTURE 2, 3 y 5, se identificaron las siguientes fortalezas:

- 1) La evidencia de estos estudios, aunque indirecta (población más amplia), ayuda a responder a la comparación 2 de la pregunta PICO de este dictamen, al comparar la eficacia y seguridad de secukinumab versus el placebo en pacientes con AP periférica activa.
- 2) En los tres estudios se utilizó un método jerárquico secuencial para mantener la tasa de error de tipo 1 en un 5 % en los desenlaces de eficacia primarios y secundarios, lo que reduce el riesgo de error de tipo 1 o falsos positivos.
- 3) El diseño doble ciego de los estudios reduce el riesgo de sesgo de información por parte de los investigadores y participantes. Además, se observaron las siguientes limitaciones:
 - 1) Menos de la mitad (30 % a 35 %) de los pacientes incluidos en los estudios habían recibido anti-TNF previamente, por lo que los resultados no son representativos para este subgrupo, y por lo tanto responden de manera indirecta a la pregunta PICO.
 - 2) Los análisis de subgrupos para los pacientes que habían recibido anti-TNF son exploratorios y son entonces generadores de hipótesis, más no permiten concluir con respecto a la eficacia comparativa de secukinumab en los respectivos subgrupos.
 - 3) El estudio permitió el cambio al tratamiento activo en la semana 16 en los pacientes que no respondieron asignados inicialmente al grupo de placebo (48 % a 64 %), contaminando así los efectos del tratamiento informados en la semana 24. Esto podría subestimar el efecto del tratamiento con secukinumab en los análisis de variables cuantitativas: DAS28, SF36, HAQ-DI (en FUTURE 2 y 3), y progresión radiográfica (en FUTURE 5).
 - 4) En FUTURE 2 y 3, los análisis de variables cualitativas (ACR) en la semana 24 imputaron datos de la semana 16 para los no respondedores. No está claro por qué se prefirió imputar un gran porcentaje de resultados en lugar de realizar un análisis en la semana 16, antes del cruce al tratamiento activo. Este tipo de análisis reduce de manera importante la certeza de la evidencia.
 - 5) El patrocinio del estudio por parte de la compañía farmacéutica que produce secukinumab aumenta la probabilidad de un reporte sesgado de resultados que favorecen al medicamento de interés.
 - 6) En desenlaces como DAS28, SF36, HAQ-DI y progresión radiográfica, medido con vdH-mTSS, los autores no establecieron un valor de diferencia mínima clínicamente importante (DMCI), por lo que no es claro si los resultados estadísticamente significativos representaron efectos clínicamente importantes para el paciente.
 - 7) El periodo controlado con el placebo en todos los estudios tuvo una corta duración (16 semanas), por lo que no se conoce aún la duración del beneficio.
 - 8) No queda claro por qué estos estudios se diseñaron para comparar los efectos de secukinumab frente al placebo, siendo que el estándar de atención para esta población son los anti-TNF.
 - 9) Los protocolos de los estudios no están disponibles, por lo que no es posible saber si se realizó un informe selectivo de los resultados (sesgo de reporte).
 - 10) En FUTURE 2 se observaron desbalances no despreciables en algunas características basales, por lo que el riesgo de sesgo de selección se consideró incierto.



El estudio IMPACT es un ECA (no se menciona la fase), doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de infliximab versus placebo en pacientes adultos con AP periférica activa, en los que el tratamiento con al menos un FARME convencional había fallado. Durante la parte inicial del estudio, los pacientes recibieron infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14. En la semana 16, los pacientes inicialmente asignados a placebo pasaron a recibir infliximab 5 mg/kg hasta la semana 46 (cruce al tratamiento activo), mientras que los pacientes inicialmente aleatorizados a infliximab continuaron recibiendo tratamiento activo a la misma dosis hasta la semana 46. El cegamiento de pacientes, investigadores y personal del estudio (excepto personal farmacéutico) se mantuvo durante todo el estudio. El desenlace primario fue la respuesta ACR20 en la semana 16 (periodo controlado con placebo). Los desenlaces secundarios incluyeron: respuesta ACR50, respuesta ACR70, DAS28, HAQ-DI, y EA. El análisis se realizó por intención de tratar. El estudio fue financiado por Janssen, la compañía farmacéutica que produce el biológico de referencia de infliximab. El estudio no incluyó pacientes previamente tratados con terapia anti-TNF.

El estudio IMPACT incluyó un total de 104 pacientes: 52 se aleatorizaron a infliximab y 52 a placebo. Al inicio del estudio, 58 (56 %) estaban recibiendo MTX. Las características iniciales fueron similares entre los grupos de estudio. Los resultados de eficacia en la semana 16 mostraron que la tasa de respuesta ACR20 fue significativamente mayor con infliximab que con placebo (65 % [34/52] vs 10 % [5/52]; $p < 0.001$) (Antoni, Kavanaugh, et al. 2005). Además, las tasas de respuestas ACR50 y ACR70 también fueron significativamente mayores con infliximab que con placebo (ACR50: 46 % [24/52] vs 0 % [0/52]; $p < 0.001$; ACR70: 29 % [15/52] vs 0 % [0/52]; $p < 0.001$). Adicionalmente, las medias de cambio con respecto a los valores basales en DAS28 y HAQ-DI fueron significativamente mayores con infliximab que con placebo [DAS28: -2.53 vs -0.15; $p < 0.001$; HAQ-DI: -0.6 vs 0; $p < 0.001$] (Antoni, Kavanaugh, et al. 2005). En cuanto a la seguridad, la incidencia de EA serios en la semana 16 fue de 2 % (1/52) para infliximab y 2 % (1/51) para el placebo. Además, la discontinuación por EA en la semana 16 fue de 4 % (2/52) para infliximab y 2 % (1/51) para el placebo (Antoni, Kavanaugh, et al. 2005).

El estudio IMPACT 2 es un ECA de fase 3, doble ciego que comparó la eficacia y seguridad de infliximab y placebo en pacientes adultos con AP periférica activa y respuesta inadecuada a FARME convencional o AINE. Además, los pacientes tenían que tener psoriasis en placas activa. Durante la parte inicial del estudio, los pacientes recibieron infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14. En la semana 16 (no respondedores³) o 24 (respondedores), los pacientes inicialmente asignados a placebo pasaron a recibir infliximab 5 mg /kg hasta la semana 46, mientras que los pacientes inicialmente aleatorizados a infliximab continuaron recibiendo tratamiento activo a la misma dosis hasta la semana 46. No se describe si el cegamiento

³ Definido como mejoría < 10 % con respecto al valor inicial tanto en el recuento de articulaciones inflamadas como en el recuento de articulaciones dolorosas.



se mantuvo después de la semana 16. El desenlace primario fue la respuesta ACR20 en la semana 14 (periodo controlado con placebo). Los desenlaces secundarios incluyeron: respuesta ACR50, respuesta ACR70, HAQ-DI, SF36-PCS, progresión radiográfica, y EA. El análisis se realizó por intención de tratar. Para medir los desenlaces en la semana 24, los pacientes asignados a placebo que entraron en la fase de escape temprano en la semana 16 se analizaron dentro del grupo de placebo a pesar de recibir tratamiento activo durante 8 semanas. El estudio fue financiado por Janssen. El estudio no incluyó pacientes previamente tratados con terapia anti-TNF.

El estudio IMPACT 2 incluyó un total de 200 pacientes: 100 se aleatorizaron a infliximab y 100 a placebo. Al inicio del estudio, 92 (46 %) estaban recibiendo MTX. Las características iniciales fueron comparables entre los dos grupos, con la excepción de la mayor proporción de hombres (71 %) en el grupo de infliximab que en el grupo de placebo (51 %). En la semana 16, 47/100 (47 %) pacientes aleatorizados a placebo entraron en la fase de escape temprano. Los resultados de eficacia en la semana 14 mostraron que la tasa de respuesta ACR20 fue significativamente mayor con infliximab que con placebo (58 % [58/100] vs 11 % [11/100]; $p < 0.001$) (Antoni, Krueger, et al. 2005). Además, las tasas de respuesta ACR50 y ACR70 también fueron significativamente mayores con infliximab que con placebo (ACR50: 36 % [36/100] vs 3 % [3/100]; $p < 0.001$; ACR70: 15 % [15/100] vs 1 % [1/100]; $p < 0.001$) (Antoni, Krueger, et al. 2005). De igual manera, las medias de cambio con respecto a los valores basales en HAQ-DI y SF36-PCS fueron significativamente mayores con infliximab que con placebo [HAQ-DI: -0.4 vs 0; $p < 0.001$; SF36-PCS: 9.1 vs 1.1; $p < 0.001$]. Además, el 59 % de los pacientes del grupo de infliximab lograron una mejora clínicamente significativa en HAQ-DI (es decir, al menos una disminución de 0.3 en una escala de 0 a 3) en comparación con el 19 % del grupo de placebo ($p < 0.001$) (A Kavanaugh et al. 2006). Asimismo, en la semana 24, los resultados de progresión radiográfica mostraron que el cambio medio desde el inicio en vdH-mTSS fue significativamente menor con infliximab frente a placebo [-0.70 vs 0.82; $p < 0.001$] (van der Heijde et al. 2007). Sobre la seguridad, la incidencia de EA serios en la semana 24 fue de 9 % (13/150) para el grupo combinado de infliximab⁴ y 6 % (6/97) para el placebo. Además, la discontinuación por EA en la semana 24 fue de 4% (6/150) para el grupo combinado de infliximab y 1 % (1/97) para el grupo placebo (Antoni, Krueger, et al. 2005).

En cuanto a los estudios IMPACT e IMPACT 2, se identificaron las siguientes fortalezas: 1) La evidencia de estos ECA, aunque indirecta (población sin uso previo de anti-TNF), ayuda a responder a la comparación 1 de la pregunta PICO de este dictamen, al comparar infliximab versus placebo en pacientes con AP periférica activa. 2) Todos los resultados informados, con excepción de los EA y la progresión radiográfica en IMPACT 2, se realizaron antes del cruce al tratamiento activo en el grupo placebo. 3) El diseño

⁴ El grupo combinado de infliximab incluyó a todos los pacientes aleatorizados a infliximab y a todos los pacientes aleatorizados a placebo que pasaron al tratamiento activo en la semana 16.



doble ciego de los estudios reduce el riesgo de sesgo de información por parte de los investigadores y los participantes. Por otro lado, se identificaron las siguientes limitaciones: 1) En ambos estudios se excluyeron a los pacientes previamente tratados con anti-TNF, por lo que la evidencia de este ECA representa evidencia indirecta para los propósitos de este dictamen. 2) Los estudios fueron patrocinados por la industria farmacéutica que produce infliximab, lo que aumenta el riesgo del reporte sesgado de resultados que favorecen al medicamento de interés. 3) La duración del periodo controlado con placebo (16 semanas) fue muy corto para detectar eventos adversos serios a largo plazo. 4) Para desenlaces cuantitativos, como DAS28, HAQ-DI, SF36 y progresión radiográfica, no se estableció un valor de DMCI, con excepción de HAQ-DI en IMPACT 2, por lo que no es claro si las diferencias estadísticas encontradas fueron clínicamente importantes. 5) No se encontraron los protocolos de los estudios en la literatura por lo que no es posible saber si hubo un reporte selectivo de los resultados (sesgo de reporte). 6) No se utilizaron aproximaciones estadísticas para controlar el error de tipo I o la detección de resultados estadísticamente significativos por el azar que pueden resultar de las múltiples comparaciones. Sin embargo, al aplicar la corrección del nivel de significancia (α) para comparaciones múltiples, utilizando la técnica de Bonferroni (Ranstam 2016), se observó que todas las hipótesis de interés para los desenlaces primarios y secundarios continuaron siendo estadísticamente significativas: valores de p menores a 0.0039 y 0.0025 para los estudios IMPACT e IMPACT 2, respectivamente (resultado de la división del α utilizado convencionalmente para evaluar una sola hipótesis entre el número de hipótesis evaluadas en el estudio, es decir, 0.05/13 y 0.05/20, respectivamente). 7) En IMPACT 2, se observó un desbalance en la proporción de hombres que ingresaron al estudio, por lo que el riesgo de sesgo de selección fue considerado incierto. 8) En IMPACT 2, los resultados de la progresión radiográfica en la semana 24 pueden haber subestimado el efecto del tratamiento con infliximab, considerando que el 47 % de los pacientes del grupo placebo habían pasado a recibir infliximab en la semana 16.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) Todas las GPC recomiendan el uso de un segundo anti-TNF (como infliximab) o el cambio de mecanismo de acción (como secukinumab) en la población objetivo de este dictamen, dependiendo de si la falla es primaria o secundaria. 2) Las ETS que compararon secukinumab frente a anti-TNF (en general) en pacientes con AP activa que no responde adecuadamente a FARME mencionaron que secukinumab era similar a los anti-TNF en la mejora de los síntomas articulares tanto en las subpoblaciones que no habían recibido tratamientos biológicos como en las que tenían experiencia previa. 3) Los resultados de una RS con MA en red sugieren una superioridad de infliximab frente a secukinumab 300 mg en términos de respuesta ACR20, y una ausencia de diferencia en la tasa de EA serios. Esta RS tiene la ventaja de incluir todos los ECA controlados con placebo de secukinumab (FUTURE 2, 3 y 5) e infliximab (IMPACT e IMPACT 2) en pacientes con AP periférica activa con respuesta inadecuada a FARME, aunque los resultados comparativos no fueron específicos para el subgrupo de pacientes



previamente tratados con anti-TNF. 4) No hay ECA ni estudios observacionales que comparen directamente secukinumab versus infliximab en la población específica de la PICO de este dictamen. Los ECA de secukinumab (FUTURE 2, 3 y 5) incluyeron una población más amplia a la del objetivo, es decir, con o sin uso previo de anti-TNF (el subgrupo con uso previo no fue representativo), mientras que los ECA de infliximab (IMPACT e IMPACT 2) solo incluyeron pacientes sin uso previo de anti-TNF (el subgrupo con uso previo se excluyó). En ese sentido, todos aportan evidencia indirecta para los fines de este dictamen. 6) Los resultados a corto plazo de los tres ECA con secukinumab (FUTURE 2, 3 y 5) y los dos ECA con infliximab (IMPACT e IMPACT 2) sugieren que ambas intervenciones son superiores al placebo en términos de tasa de respuesta ACR20, aunque en diferentes poblaciones. Otros desenlaces que mostraron resultados estadísticamente favorables fueron: ACR50, DAS28, HAQ-DI, SF36-PCS y progresión radiográfica medida con vdH-mTSS. En cuanto a la seguridad, no se observó una diferencia en la tasa de EA serios y discontinuación debido a EA con secukinumab o infliximab en comparación con el placebo. 5) En general, la evidencia sugiere que infliximab podría ser tan eficaz como secukinumab en el tratamiento de pacientes con AP periférica activa, que han mostrado una respuesta inadecuada a un primer anti-TNF: etanercept. 6) Considerando que: *i)* en base a la evidencia disponible, secukinumab no aportaría un beneficio clínico adicional frente a infliximab en la población objetivo, *ii)* las GPC, en general, recomiendan ambas opciones de tratamiento en la población objetivo, *iii)* optar por infliximab en lugar de secukinumab presenta un costo de oportunidad favorable, y *iv)* existe una amplia experiencia de uso de infliximab en la institución, se opta por aprobar infliximab y no secukinumab para el tratamiento de la población objetivo de este dictamen.



VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de infliximab en pacientes adultos con artritis psoriásica periférica activa que han mostrado una respuesta inadecuada a etanercept, 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. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antoni, C, Arthur Kavanaugh, Bruce Kirkham, Zuhre Tutuncu, Gerd R Burmester, Udo Schneider, Daniel E Furst, et al. 2005. "Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis." *Arthritis Rheum* 52 (4): 1227–36. doi:10.1002/art.20967.

Antoni, C, G G Krueger, K de Vlam, C Birbara, A Beutler, C Guzzo, B Zhou, L T Dooley, and A Kavanaugh. 2005. "Infliximab Improves Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Results of the IMPACT 2 Trial." *Ann Rheum Dis* 64 (8): 1150–57. doi:10.1136/ard.2004.032268.

CADTH. 2016. "Final Recommendation Secukinumab (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication : Psoriatic Arthritis." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf.

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." *Nat Rev Rheumatol* 18 (8): 465–479. doi:10.1038/s41584-022-00798-0.



DIGEMID - MINSA. 2020a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed August 12. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.a.spx>.



DIGEMID - MINSA. 2022b. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." Accessed September 7. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

DIGEMID - MINSA. 2022c. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed September 7. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.



Fagerli, Karen Minde, Elisabeth Lie, Désirée Van Der Heijde, Marte Schruppf Heiberg, Synøve Kalstad, Erik Rødevand, Knut Mikkelsen, Åse Stavland Lexberg, and Tore K Kvien. 2013. "Switching between TNF Inhibitors in Psoriatic Arthritis: Data from the NOR-DMARD Study." *Ann Rheum Dis* 72 (11): 1840–44. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203018.

Felquer, M L Acosta, O Fitzgerald, and Prof Oliver Fitzgerald. 2015. "Peripheral Joint Involvement in Psoriatic Arthritis Patients." *Clin Exp Rheumatol* 33 (5 Suppl 93):

S26-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26471860/>.

Felson, David T, Jennifer J Anderson, Maarten Boers, Claire Bombardier, Daniel Furst, Charles Goldsmith, Linda M Katz, et al. 1995. "American College of Rheumatology. Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis Rheum* 38 (6): 727–35. doi:10.1002/art.1780380602.

Glintborg, Bente, Mikkel Østergaard, Niels Steen Krogh, Martin Dehn Andersen, Ulrik Tarp, Anne Gitte Loft, Hanne M Lindegaard, Mette Holland-fischer, and Henrik Nordin. 2013. "Clinical Response, Drug Survival, and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor a Inhibitor Therapy. Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry." *Arthritis Rheum* 65 (5): 1213–23. doi:10.1002/art.37876.

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." *Ann Rheum Dis* 79 (6): 700–712. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217159.

HAS. 2016. "Brief Summary of the Transparency Committee Opinion: COSENTYX (Secukinumab), Anti-Interleukin-17A Immunosuppressant." https://www.has-sante.fr/jcms/c_2633888/en/cosentyx-secukinumab-anti-interleukin-17a-immunosuppressant.



Kavanaugh, A, C Antoni, G G Krueger, S Yan, M Bala, L T Dooley, A Beutler, C Guzzo, and D Gladman. 2006. "Infliximab Improves Health Related Quality of Life and Physical Function in Patients with Psoriatic Arthritis." *Ann Rheum Dis* 65 (4): 471–77. doi:10.1136/ard.2005.040196.



Kavanaugh, Arthur, Iain B McInnes, Philip J Mease, Stephen Hall, Hector Chinoy, Alan J Kivitz, Zailong Wang, and 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." *J Rheumatol* 43 (9): 1713–17. doi:10.3899/jrheum.160275.



Kristensen, Lars Erik, Elisabeth Lie, Lennart T H Jacobsson, Robin Christensen, Philip J Mease, Henning Bliddal, and 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." *J Rheumatol* 43 (1): 81–87. doi:10.3899/jrheum.150744.

Lu, Chenyang, Beth I Wallace, Akbar K Waljee, Wenyi Fu, Qiuping Zhang, and Yi Liu. 2019. "Comparative Efficacy and Safety of Targeted DMARDs for Active Psoriatic

Arthritis during Induction Therapy: A Systematic Review and Network." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (3). Elsevier Inc.: 381–88.
doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.001.

Marchesoni, A, I Olivier, C Salvarani, N Pipitone, S D Angelo, A Mathieu, A 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." *Clin Exp Rheumatol* 35 (6): 991–1010.
https://www.reumatologia.it/obj/files/lineguida/CERPsArecommendations_17.pdf.

McInnes, Iain B, Philip J Mease, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Christopher T Ritchlin, Proton Rahman, Désirée Van Der Heijde, and Robert Landewé. 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." *Lancet* 386 (9999): 1137–46. doi:10.1016/S0140-6736(15)61134-5.



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." *Ann Rheum Dis* 77: 890–97. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212687.

MINSAL. 2018. "Informe de Evaluación Científica Basada En La Evidencia Disponible. Condición de Salud: Artritis Psoriásica. Tecnología Sanitaria Evaluada: Adalimumab, Certolizumab, Infliximab, Ustekinumab, Etanercept, Golimumab y Secukinumab." https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021919/artritis_psoriasisica.pdf.



Nash, Peter, Philip J Mease, Iain B McInnes, Proton Rahman, Christopher T Ritchlin, and Ricardo Blanco. 2018. "Efficacy and Safety of Secukinumab Administration by Autoinjector in Patients with Psoriatic Arthritis: Results from a (FUTURE 3)." *Arthritis Research & Therapy* 20 (47). Arthritis Research & Therapy. doi:10.1186/s13075-018-1551-x.



NICE. 2010. "Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis [TA199]." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199/resources/etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-pdf-82598565006277>.

NICE. 2017. "Certolizumab Pegol and Secukinumab for Treating Active Psoriatic Arthritis after Inadequate Response to DMARDs [TA445]." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445/resources/certolizumab-pegol-and-secukinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to->

dmards-pdf-82604786303941.

Ranstam, J. 2016. "Multiple P-Values and Bonferroni Correction." *Osteoarthritis and Cartilage* 24 (5). Elsevier Ltd: 763–64. doi:10.1016/j.joca.2016.01.008.

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." *Arthritis Rheumatol* 71 (1): 5–32. doi:10.1002/art.40726.

Sistema SAP - EsSalud. 2022. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2016. "Secukinumab 150mg Solution for Injection in Pre-Filled Pen and Pre-Filled Syringe (Cosentyx®). SMC No. (1167/16)."
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2294/secukinumab_cosentyx__sa_fin_al_july_2016_for_website.pdf.



Taylor, William, Dafna Gladman, Philip Helliwell, Antonio Marchesoni, Philip Mease, Herman Mielants, and Study Group. 2006. "Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. Development of New Criteria From a Large International Study." *Arthritis Rheum* 54 (8): 2665–73. doi:10.1002/art.21972.



Tiwari, Vivekanand, and Lawrence H Brent. 2022. *Psoriatic Arthritis [Updated 2022 Jun 21]. StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>.



van der Heijde, D, A Kavanaugh, D D Gladman, C Antoni, G G Krueger, C Guzzo, B Zhou, et al. 2007. "Infliximab Inhibits Progression of Radiographic Damage in Patients With Active Psoriatic Arthritis Through One Year of Treatment." *Arthritis Rheum* 56 (8): 2698–2707. doi:10.1002/art.22805.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir infliximab 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	Pacientes adultos con artritis psoriásica periférica activa que han mostrado una respuesta inadecuada a etanercept.
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)^a, y - Enfermedad periférica activa, definida como al menos tres articulaciones dolorosas y al menos tres articulaciones inflamadas y respuestas ASDAS^g inadecuadas. - Respuesta inadecuada^b a tratamiento previo con etanercept. 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^g 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"> - Refractoriedad 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. [¶]FARMES convencionales y AINES. [§] El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

^a 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 ptos), en la piel o cuero cabelludo y diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo. - Historia personal o familiar (1º o 2º grado) de psoriasis (1 pto). 2. Distrofia ungueal psoriásica típica que incluye onicólisis, pitting e hiperqueratosis observada en el examen físico actual (1 pto). 3. Factor reumatoide negativo determinado por cualquier método excepto por látex (1 pto). 4. Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 pto). 5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular en las radiografías de manos o pies (1 pto). [¶]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/ietsi/pdfs/farmacoytecono/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: 27 de julio de 2022	Resultado
Estrategia #1	(Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR Psoriatic Arthritis[tiab] OR Psoriatic Arthropath*[tiab]) AND (Secukinumab[Supplementary Concept] OR Secukinumab[tiab] OR Cosentyx[tiab] OR Infliximab[Mesh] OR Infliximab[tiab] OR Remicade[tiab] OR Inflectra[tiab] OR Renflexis[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]))	320

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 27 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	533
	#2 (Psoriatic NEAR/3 Arthritis):ti,ab,kw	2575
	#3 (Psoriatic NEAR/3 Arthropath*):ti,ab,kw	40
	#4 #1 OR #2 OR #3	2589
	#5 Secukinumab:ti,ab,kw	1005
	#6 Cosentyx:ti,ab,kw	56
	#7 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	798
	#8 Infliximab:ti,ab,kw	2520
	#9 Remicade:ti,ab,kw	250
	#10 Inflectra:ti,ab,kw	20
	#11 Renflexis:ti,ab,kw	0
	#12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3513
	#13 #4 AND #12	510



Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 27 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 OR TS=Infliximab OR TI=Infliximab OR AB=Infliximab OR TI=Remicade OR AB=Remicade OR TI=Inflectra OR AB=Inflectra OR TI=Renflexis OR AB=Renflexis) 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))	571

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 27 de julio de 2022	Resultado
Estrategia #1	(MH Arthritis, Psoriatic OR ((Psoriatic\$) AND (Arthritis OR Artrit\$ OR Arthropath\$ OR Artropati\$))) AND (Secukinumab OR Cosentyx OR MH Infliximab OR Infliximab OR Remicade OR Inflectra OR Renflexis) [Words]	28

