



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° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA REFRACTARIOS A TERAPIA CONVENCIONAL Y A ETANERCEPT E INFLIXIMAB



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Eduardo Cabello León – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 044–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS



ACR	American College of Rheumatology
CASPAR	Classification criteria for Psoriatic Arthritis
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EULAR	European League Against Rheumatism
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FARMES	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PsA	Artritis psoriásica
PsACR	Criterios de respuesta en artritis psoriásica
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	19
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	20
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN META-ANÁLISIS	21
iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	22
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES.....	34
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	36
IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	43



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis psoriásica (PsA) es una artritis inflamatoria que afecta las articulaciones y el tejido conectivo. Esta puede estar asociada a psoriasis de piel y uñas. La prevalencia de psoriasis se encuentra entre 1% y 3%, y de ellos alrededor del 30% desarrolla artritis psoriásica.
- Para el tratamiento de artritis psoriásica, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) sintéticos para tratamiento convencional, y con dos agentes biológicos anti-TNF, etanercept e infliximab. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que son refractarios a dichos medicamentos, por lo que para ellos se requiere contar con otra alternativa que pruebe ser eficaz y segura.
- Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), una de las principales citoquinas pro-inflamatorias utilizadas por el sistema inmune, bloqueando su efecto. La unión del fármaco a la citoquina plasmática reduce la biodisponibilidad de la citoquina, cortando la cadena de señalización y de esta manera reduce la respuesta inflamatoria propia de la artritis.
- A la fecha (setiembre 2017), no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados que evalúen el uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento con FARMES convencionales, etanercept e infliximab. Por ello, para responder a la pregunta PICO del dictamen se toma evidencia indirecta de dos ECAs de fase III controlados por placebo del uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento únicamente con FARMES convencionales. Adicionalmente, se han evaluado las recomendaciones de una guía de práctica clínica (GPC) del 2016, una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) del 2010, y una revisión sistemática (RS) del 2017.
- Los elaboradores de la GPC de European League Against Rheumatism (EULAR) recomiendan que, en los pacientes que presenten respuesta inadecuada a tratamiento con agentes biológicos, se considere el cambio a otro agente biológico, lo cual incluye cambios entre anti-TNFs. Sin embargo, es necesario tomar la recomendación de EULAR en el marco de sus limitaciones, dadas principalmente por evidencia indirecta correspondiente a ECAs controlados que estudian unas poblaciones que no necesariamente han recibido otros anti-TNFs.





- En los dos ECAS de fase III identificados se observa un beneficio de adalimumab sobre las tasas de respuesta American College of Rheumatology (ACR) en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento convencional con FARMES. Adicionalmente, uno de ellos reporta mejorías estadísticamente significativas en calidad de vida y funcionalidad. Esta evidencia se toma como evidencia indirecta que sugiere que adalimumab podría ser de beneficio en pacientes que han recibido también tratamiento anti-TNF previo. Finalmente, ambos ECAs muestran un perfil de seguridad similar entre los pacientes que recibieron adalimumab y los que recibieron placebo.



- A lo encontrado en los ECAs se suman los hallazgos de un estudio observacional que evalúa adalimumab en pacientes con PsA previamente tratados con anti-TNFs, donde se observa una alta tasa de respuesta y mejorías en la calidad de vida por encima de la diferencia mínima clínicamente relevante.



- A lo encontrado en los ECAs se suman los hallazgos de un estudio observacional que evalúa adalimumab en pacientes con PsA previamente tratados con anti-TNFs, donde se observa una alta tasa de respuesta y mejorías en la calidad de vida por encima de la diferencia mínima clínicamente relevante.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con PsA que han fallado a tratamiento con FARMES convencionales, etanercept e infliximab, según lo establecido en el Anexo N° 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de artritis psoriásica. Así, el médico reumatólogo, Francisco Tamayo Benito del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico adalimumab no incluido en el Petitorio, según la siguiente pregunta PICO inicial:



P	Paciente adulto con diagnóstico de artritis psoriásica activa y severa, refractaria a tratamiento sistémico convencional (DMARS), AINES y terapia biológica anti-TNF con infliximab y etanercept
I	Adalimumab 40mg, ampolla de 0.8 cc. de aplicación subcutánea c/15 días.
C	Anti-TNF: etanercept o infliximab incluidos en el petitorio de EsSalud, pero con pobre respuesta en el caso del paciente.
O	<ul style="list-style-type: none"> Remisión clínica de signos y síntomas a las semanas 12 y 24: mediante score DAS28 (extrapolando el utilizado para artritis Reumatoide). Mejor tasa de adherencia al tratamiento Mejora en calidad de vida asociada a funcionalidad y adaptación social Prevención de aquilosis de la columna vertebral y de las grandes articulaciones, especialmente rodillas y caderas.

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Eduardo Cabello León, médico reumatólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Pacientes adultos con artritis psoriásica severa refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab
Intervención	Adalimumab
Comparador	Placebo
Outcomes	ACR 20, 50 y 70 PsARC Calidad de vida (HAQ-DI, SF-36) Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La artritis psoriásica (PsA) es un tipo de artritis inflamatoria asociada a psoriasis de piel y uñas que afecta las articulaciones y el tejido conectivo. La prevalencia de psoriasis se encuentra entre 1% y 3% en la población general, y entre el 5% y el 30% desarrolla artritis psoriásica (D. D. Gladman et al. 2005). Adicionalmente, se ha descrito que cerca al 20% de los casos de artritis psoriásica, presentan una forma destructiva e incapacitante de la misma. La condición se encuentra descrita al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 085-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016.

El diagnóstico de PsA se lleva a cabo bajo los criterios de Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) (Tillett et al. 2012). Dichos criterios se aplican en pacientes con confirmación de enfermedad articular inflamatoria (articulaciones, espina dorsal o entesis), la cual debe encontrarse presente antes de pasar a determinar el puntaje CASPAR. En aquellos que cumplen con la condición mencionada, se debe obtener un puntaje de al menos 3 de acuerdo a las siguientes figuras clínicas para determinar el diagnóstico de PsA:

1. Evidencia de psoriasis dada por cualquiera de las siguientes:
 - a. Psoriasis actual (se le asigna una puntuación de 2).
 - b. Historia de psoriasis (se le asigna una puntuación de 1).
 - c. Historia familiar de psoriasis (se le asigna una puntuación de 1). La historia de psoriasis debe ser en un pariente de primer o segundo grado.
2. Distrofia psoriásica de uñas (se le asigna una puntuación de 1). La distrofia incluye oncolisis, pitting, e hiperqueratosis, determinada a través de una evaluación física.
3. Factor reumatoide negativo (se le asigna una puntuación de 1). La negatividad se puede terminar con cualquier método excepto la prueba de latex.
4. Dactilitis evidenciada por cualquiera de las siguientes:
 - a. Dactilitis actual, dada por la inflamación de un dedo entero (se le asigna una puntuación de 1).
 - b. Historia de dactilitis, obtenida de un reporte clínico por parte de un reumatólogo (se le asigna una puntuación de 1).
5. Evidencia radiológica de nueva formación ósea yuxtaarticular en manos o pies (se le asigna una puntuación de 1). Se excluye la formación de osteofitos.

La primera línea de tratamiento de PsA es el tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) de tipo sintético, los cuales incluyen metotrexato, sulfasalazina y leflunomida. Frente a la refractariedad, resistencia o intolerancia a dichos medicamentos, las siguientes líneas de tratamiento corresponden a los FARMES de tipo biológico, los cuales incluyen a los inhibidores de factores de necrosis tumoral (anti-TNFs), o FARMES sintéticos dirigidos como el inhibidor de JAK, entre otros.



El Petitorio Farmacológico de EsSalud, cuenta con FARMES sintéticos para tratamiento convencional, y con dos agentes biológicos anti-TNF, etanercept e infliximab. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que son refractarios a dichos medicamentos, por lo que para ellos se requiere contar con otra alternativa que pruebe ser eficaz y segura.

La respuesta al tratamiento suele ser evaluada empleando los siguientes desenlaces:

- **Criterios de respuesta de artritis psoriásica (PsARC, por sus siglas en inglés):** Incluye la evaluación del número de articulaciones inflamadas y blandas, y la evaluación global del paciente y del médico tratante. Fue diseñado para determinar la respuesta al tratamiento específicamente en pacientes con PsARC. La respuesta adecuada al tratamiento se define como mejoría en al menos dos de cuatro de los criterios PsARC, uno de los cuales debe ser el score de articulaciones inflamadas o blandas, sin empeoramiento de ninguno de los cuatro criterios.
- **Criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 o 70:** La respuesta ACR20 está dada por una mejoría en $\geq 20\%$ articulaciones blandas e inflamadas, y una mejoría de $\geq 20\%$ en 3 o más de las 5 medidas restantes del conjunto central de medidas del ACR (evaluación de dolor del paciente, nivel de discapacidad (medida con el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés)), Proteína C Reactiva (PCR), evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, y evaluación global de la enfermedad por parte del médico tratante). De manera similar, la respuesta ACR50 y ACR70 se refieren a mejorías de $\geq 50\%$ y $\geq 70\%$, respectivamente.
- **Medidas de lesiones en la piel a través del Psoriasis Area and Severity Index (PASI, por sus siglas en inglés):** Evalúa la superficie lesionada y la severidad de las lesiones causadas por la psoriasis. El índice consta de cuatro componentes: área superficial lesionada, severidad del eritema (enrojecimiento), endurecimiento (grosor), y descamación. Dichos componentes son evaluados en cuatro zonas del cuerpo: cabeza, torso, y extremidades superiores e inferiores. El puntaje total se encuentra en una escala entre 0 y 72, siendo 0 ninguna lesión.
- **Funcionalidad a través del HAQ-DI:** HAQ-DI es un cuestionario que evalúa el grado de dificultad que ha tenido el paciente para realizar ciertas actividades cotidianas en la última semana, como una aproximación a la calidad de vida. Los rubros de actividades son: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, empuñadura, y otras actividades. Para fines de evaluación del impacto de alguna intervención, la diferencia mínima relevante clínicamente (con respecto a los valores basales) se estima alrededor de 0.22 (Kosinski et al. 2000; Redelmeier and Lorig 1993). El índice se encuentra en una escala del 0 al 3; donde un puntaje de 0 indica que no hay dificultad, 1



indica cierta dificultad, 2 indica mucha dificultad, y 3 que no le es posible realizar la actividad.

- Evaluación radiológica a través de el puntaje total de Sharp o el puntaje de van der Heijde-Sharp.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab (Humira®, Amjevita®) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), una de las principales citoquinas pro-inflamatorias utilizadas por el sistema inmune, bloqueando su efecto. La unión del fármaco a la citoquina plasmática reduce la biodisponibilidad de la citoquina, cortando la cadena de señalización y de esta manera reduce la respuesta inflamatoria (Levin, Wildenberg, and van den Brink 2016; Peake et al. 2013; Silva, Ortigosa, and Benard 2010). Dado su mecanismo de acción, adalimumab pertenece a la familia de los anti-TNFs. Adicionalmente, éste fármaco actúa promoviendo la apoptosis de linfocitos sobre-activados. Al detener los procesos inflamatorios por estas vías los tejidos dañados por la artritis pueden sanar y recuperar funcionalidad.

Adalimumab es administrado por vía subcutánea, y es comercializado en inyecciones autoaplicables.

En el 2005 la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización de adalimumab en los Estados Unidos para el tratamiento de artritis psoriásica y psoriasis en placa. De manera similar, en el 2007 la European Medicines Agency (EMA) emitió una aprobación para su comercialización en Europa. En el Perú, adalimumab cuenta con registro sanitario vigente de acuerdo con la Dirección General de medicamentos y drogas (DIGEMID) (Tabla N° 01).

Tabla N° 01 Registro Sanitario del Compuesto activo adalimumab – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla ¹
BE00165	Humira®	ABBVIE SAS	40mg/0.8ml	Solución inyectable	S/.2109.23
BE00957	Humira®	ABBVIE SAS	40mg/0.8ml	Solución inyectable	S/.2109.23
BE00956	Humira®	ABBVIE SAS	40mg/0.8ml	Solución inyectable	S/.2109.23

¹ Fuente: SAP/R3. La ampolla viene con jeringa aplicador de vidrio

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA REFRACTARIOS A
TERAPIA CONVENCIONAL Y A ETANERCEPT E INFLIXIMAB"

Dada la naturaleza crónica de la enfermedad, el uso de adalimumab ha sido solicitado para tratamiento continuo. La dosis solicitada es de una inyección de adalimumab cada dos semanas, bajo la cual el costo anual del tratamiento con el producto farmacéutico adalimumab sería de S/ 50,621.52 por paciente.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de artritis psoriásica en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); especializados en reumatología como American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism (EULAR), Revista Brasileira de Reumatología, GRAPPA y OMERACT.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

- Población de interés: "Arthritis, Psoriatic" (término MeSH), PsoriaticArthritis (término general).
- Intervención: "Adalimumab" (término MeSH), adalimumab (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

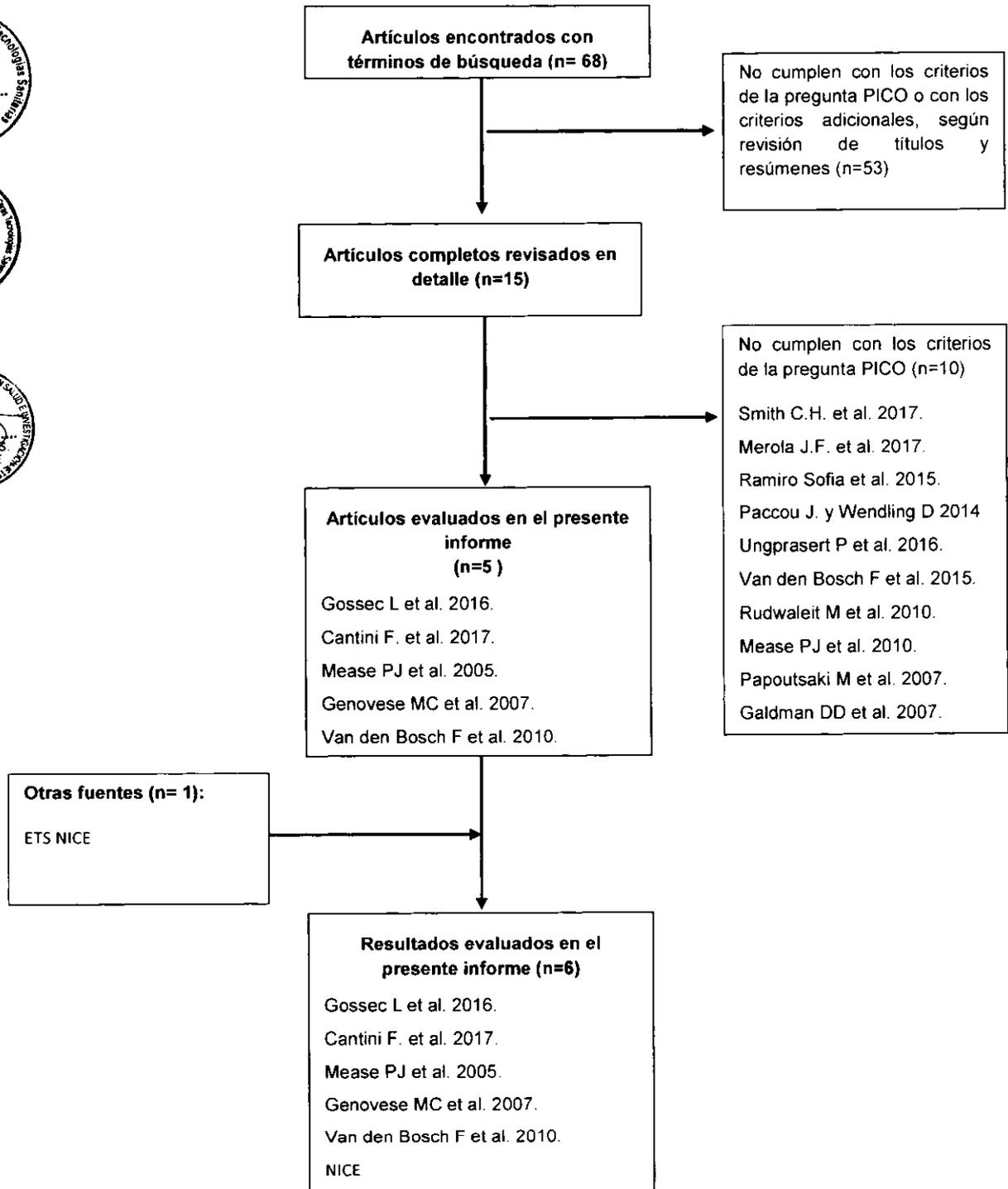
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de adalimumab en el tratamiento de artritis psoriásica. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).



Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Gossec L et al. 2016.** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. (Gossec et al. 2016).



Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Smith C.H. et al 2017. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017** (Smith et al. 2017). No se incluyó esta GPC debido a que solo menciona consideraciones relacionadas a la presencia de artritis psoriásica en el marco del tratamiento de psoriasis. Es decir que, no emite recomendaciones sobre el tratamiento de artritis psoriásica.
- **Merola J.F. et al 2017. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis** (Merola, Lockshin, and Mody 2017). No fue incluida por tratarse de una descripción narrativa de los estudios encontrados a través de una RS, mas no de una GPC. De todos modos, se consideró la evidencia utilizada por los autores en la selección de los estudios incluidos en el dictamen.



Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Technology appraisal: Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis.** 2010 ("Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis | Guidance and Guidelines | NICE" 2017).

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA) (n=10):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Cantini F. et al. 2017.** Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis (Cantini et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Ramiro Sofia et al. 2015. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis** (Ramiro et al. 2016). Se trata de una revisión sistemática llevada a cabo para la elaboración de la GPC de EULAR. De esta RS se tomaron los estudios sobre adalimumab que fueran de utilidad para responder a la pregunta PICO; sin embargo, esta no fue incluida en su totalidad en el presente dictamen preliminar.
- **Paccou J. y Wendling D 2014. Current treatment of psoriatic arthritis: Update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis** (Paccou and Wendling 2015). Se tomó en cuenta la evidencia considerada en la RS; sin embargo, no se incluyó en el dictamen por no emitir recomendaciones per se, sino ser solo una descripción narrativa de la evidencia identificada.
- **Yang TS et al 2016. Cost-efficacy of biologic therapies for psoriatic arthritis from the perspective of the Taiwanese healthcare system** (Yang et al. 2016). No fue incluido en el presente dictamen preliminar por tratarse de un estudio de costo-efectividad realizado en el contexto del servicio de salud de Taiwan por lo que no necesariamente transferible a nuestro contexto. Sin embargo, se revisó la evidencia utilizada en búsqueda de ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO del dictamen.
- **Ungrasert P et al 2016. 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** (Ungrasert, Thongprayoon, and Davis 2016). No fue incluido en el presente dictamen por tratarse de comparaciones entre agentes biológicos no-anti TNF y agentes biológicos anti-TNF, lo cual no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **Betts KA et al 2016. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis** (Betts et al. 2016). No fue incluido en el dictamen porque se trató de una comparación entre adalimumab, metotrexato y apremialist, lo cual no corresponde a la pregunta PICO. Asimismo, la población estudiada no ha recibido metotrexato que es un FARME sintético para tratamiento convencional, mientras que se encuentran disponibles estudios en pacientes que ya han utilizado este medicamento y que por lo tanto son más útiles para responder a la pregunta PICO.
- **Cawson MR et al 2014. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis** (Cawson et al. 2014). Se consideraron los estudios incluidos en la RS para la selección de los ensayos a incluir en el dictamen; sin embargo, no se tomaron las conclusiones de este meta-análisis en red por



referirse a comparaciones entre medicamentos biológicos, lo cual no es el objetivo del dictamen.

- **Fénix-Caballero S et al 2013. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis** (Fénix-Caballero et al. 2013). No fue incluido en el dictamen por tratarse de comparaciones entre anti-TNFs, mientras que la pregunta PICO se refiere al uso de adalimumab en pacientes en quienes otros anti-TNFs no han surtido efecto.
- **Cummins E et al 2011. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis** (Cummins et al. 2011). No fue incluido porque no corresponde a la intervención de interés y se trata de un estudio de costo-efectividad de un contexto diferente al nuestro.
- **Saad AA et al 2008. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials** (Saad et al. 2008). No fue incluido en el dictamen porque no incluye específicamente a la población de interés del dictamen. Además, no se encuentra disponible
- **Koó E et al 2006. [The role of biological agents in the treatment of psoriatic arthritis, literature review]** (Koó et al. 2006). No fue incluida en el dictamen por no cumplir con los criterios de elegibilidad al ser una revisión narrativa y no una revisión sistemática, estas contextualizada a Hungría y estar en húngaro.
- **Rodgers et al 2011. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation.** Se consideró la evidencia encontrada en la revisión sistemática que estuviera relacionada a la pregunta PICO del dictamen. Sin embargo, no se incluyó por no contar con un análisis cuantitativo aplicable al contexto nacional.
- **Gottlieb A 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.** No se incluyó por no hacer referencia al uso de anti-TNFs en líneas posteriores a la primera.
- **Lemos LL et al 2014. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety.** No ha sido incluido en el dictamen porque los estudios incluidos en el meta-análisis fueron realizados en pacientes que no habían recibido tratamiento biológico con anti-TNFs, por lo que la población no se ajusta a la pregunta PICO del dictamen.
- **Saraceno R et al 2013. Adalimumab in the treatment of plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis.** No fue incluido en el dictamen porque los estudios incluidos en el meta-análisis fueron realizados en pacientes que no



habían recibido tratamiento biológico con anti-TNFs, por lo que la población no se ajusta a la pregunta PICO del dictamen.

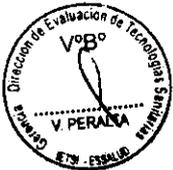
Ensayos Clínicos Aleatorizados (n=34):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Mease PJ et al 2005.** Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (P. J. Mease et al. 2005).
- **Genovese MC et al 2007.** Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy (Genovese et al. 2007).
- **Van den Bosch F et al 2010.** Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions (F. Van den Bosch et al. 2010).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Van den Bosch F et al 2015.** Clinical remission in patients with active psoriatic arthritis treated with adalimumab and correlations in joint and skin manifestations (STEREO) (Filip Van den Bosch et al. 2015). No fue incluido por ser un sub-análisis del estudio STEREO que no da información adicional a los resultados publicados anteriormente en relación a las lesiones articulares, los cuales se encuentran descritos en el dictamen.
- **Rudwaleit M et al 2010.** Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy (Rudwaleit et al. 2010). Presenta resultados del estudio STEREO en conjunto con el estudio RHAPSODY, solo es estudio STEREO es en pacientes con PsA y sus resultados han sido publicados en otro artículo que se encuentra incluido en el dictamen.
- **Mease PJ et al 2010.** Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials (P. J. Mease et al. 2010). No fue incluido por realizar un análisis de data agregada de ensayos que estudiaron pacientes con psoriasis y no necesariamente con artritis psoriásica. Debido a ello, los desenlaces evaluados no incluyeron los de relevancia en el estudio de artritis psoriásica.
- **Cassano N et al 2008.** Influence of body mass index, comorbidities and prior systemic therapies on the response of psoriasis to adalimumab: an exploratory analysis from the APHRODITE data (Cassano et al. 2008). No se encuentra disponible. Además, se trata de un análisis exploratorio.
- **Papoutsaki M et al 2007.** Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics (Papoutsaki et al. 2007). No fue incluido porque emplearon una



población heterogénea de pacientes con psoriasis, psoriasis en placa y artritis psoriásica, lo cual no encaja con la población de interés de la pregunta PICO. Existe otros estudios observacionales que se ajustan más y han sido incluidos.

- **Galdman DD et al 2007. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial** (Dafna D. Gladman et al. 2007). No fue incluido debido a que existen estudios de extensión posteriores en la misma población que acabar mayor número de años y que han sido incluidos.
- **Anandarajah AP et al 2010. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging** (Anandarajah et al. 2010). Estudio piloto de etiqueta abierta en un grupo pequeño de pacientes.
- **Bongiorno MR et al 2008. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis** (Bongiorno et al. 2008). No fue incluido por tratarse de una serie de casos, mientras que ya se cuenta con ensayos clínicos.
- **Atteno M et al 2010. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs** (Atteno et al. 2010). La población de estudio de este ensayo incluye pacientes que han recibido solo terapia convencional, mas no terapia biológica por lo que no encaja con la población de interés de la pregunta PICO.
- **Ramos MI et al 2016. Reduced CLEC9A expression in synovial tissue of psoriatic arthritis patients after adalimumab therapy** (Ramos et al. 2016). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **Mease PJ et al 2013. Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT** (P. J. Mease et al. 2013). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **De Groot M et al 2012. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin** (de Groot et al. 2012). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **Karanikolas GN et al 2011. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial** (Karanikolas et al. 2011). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **Migliore A et al 2011. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using**



placebo as common comparator (Migliore et al. 2012). No fue incluido en el dictamen porque incluye estudios únicamente en la población que no ha respondido a tratamiento convencional, mas no a aquellos que han fracasado a tratamiento con otros anti-TNFs.

- **Scarpa R et al 2011. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observation a pilot study** (Scarpa et al. 2011). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.
- **Gladman DD et al 2010. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study** (Dafna D. Gladman et al. 2010). No fue incluido en el dictamen porque incluye únicamente a la población que no ha respondido a tratamiento convencional, mas no a aquellos que han fracasado a tratamiento con otros anti-TNFs.
- **van Kuijk AW et al 2009. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue** (van Kuijk et al. 2009). No fue incluido en el dictamen porque no se ajusta a la pregunta PICO de interés.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Gossec L et al. 2016. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update (Gossec et al. 2016)

Los elaboradores de la GPC recomiendan que, en casos de ausencia de respuesta adecuada a tratamiento con agentes biológicos, se considere el cambio a otro agente biológico, lo cual incluye cambios entre anti-TNFs (Recomendación B¹, nivel de evidencia 1b²).

Dicha recomendación se basó en estudios sobre el uso de anti-TNFs y sobre el uso de agentes biológicos no anti-TNFs en pacientes con PsA. Cabe mencionar que los estudios sobre el uso de anti-TNFs no incluyeron ECAs de adalimumab.

¹La recomendación de grado B corresponde a una recomendación de fuerza moderada, lo cual quiere decir que es probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante en la certeza de la estimación del efecto y puedan cambiarlo; basado en un único estudio de buena calidad o varios estudios con limitaciones).

² Evidencia correspondiente a ensayos clínicos aleatorizados y controlados con intervalo de confianza estrecho.

Con respecto a la metodología utilizada en la elaboración de la GPC, las recomendaciones presentadas surgen de una revisión sistemática de la literatura (Ramiro et al. 2016) basada en preguntas definidas y una valoración crítica de la evidencia encontrada. Los comités encargados de la elaboración de las preguntas, la revisión de la literatura y el desarrollo de las recomendaciones estuvieron conformados por médicos especialistas en reumatología, investigadores, pacientes y otros profesionales de la salud de 14 países europeos. Cada recomendación presentada en la GPC ha sido aprobada por al menos dos-tercios del comité evaluador. La graduación de las recomendaciones se llevó a cabo empleando el sistema Oxford ("OCEBM Levels of Evidence" 2016).



La recomendación de la GPC de EULAR ayuda a responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de anti-TNFs de manera secuencial en el tratamiento de PsA en pacientes que no han presentado respuesta adecuada con otros agentes de la misma familia. Cabe mencionar que los estudios que respaldan la recomendación de EULAR no incluyen la evaluación de adalimumab, sino únicamente de otros anti-TNFs. Sin embargo, dado que la eficacia se ha observado similar entre los tratamientos anti-TNF disponibles, es posible extrapolar dicha recomendación a todos los anti-TNFs en general, incluyendo adalimumab. Adicionalmente, si bien la evidencia utilizada por los elaboradores de la GPC corresponde a evidencia de buen nivel (1b), cabe mencionar que ésta es indirecta tanto para responder a la pregunta PICO del dictamen como para respaldar la recomendación mencionada. Esto está en línea con el hecho de que la recomendación haya sido graduada como de fuerza moderada.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal: Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. 2010 (REF)

La ETS de NICE ha sido incluida por ser el único referente al uso de adalimumab en el tratamiento de artritis psoriásica. Sin embargo, cabe resaltar que tanto la recomendación de NICE como los estudios que la respaldan no responden a la pregunta de interés del dictamen ya que se refieren al uso de un primer tratamiento anti-TNF en pacientes cuya enfermedad ha progresado a pesar de tratamiento convencional con FARMES sintéticos. Es decir, la población de la ETS incluye a todos aquellos pacientes con artritis psoriásica activa, mientras que la población de interés del dictamen corresponde a aquellos que no han obtenido respuesta a pesar de tratamiento con agentes anti-TNF.

Habiendo aclarado la relevancia de la ETS para el dictamen, se tiene que los elaboradores de la misma emiten una recomendación favorable acerca del uso de

adalimumab en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva cuando se cumplen los siguientes requerimientos:

1. El paciente tiene artritis periférica con tres o más articulaciones blandas y tres o más articulaciones inflamadas, y
2. El paciente no ha respondido a tratamiento adecuado con al menos dos FARMES sintéticos, administrados individualmente o combinados.



Dicha recomendación se da de la misma manera para el uso de etanercept e infliximab. Dado que se ha observado similar eficacia y perfil de seguridad entre los tres fármacos, los elaboradores recomiendan que se inicie el tratamiento biológico con el de menor costo. Adicionalmente, hacen hincapié que el tratamiento debe ser discontinuado en ausencia de una respuesta adecuada utilizando PsARC a la semana 12.

La evidencia utilizada por los elaboradores de la ETS para respaldar la recomendación mencionada en relación a adalimumab corresponde a dos ECAs, doble ciego y controlados con placebo del uso de adalimumab en pacientes adultos con artritis psoriásica activa por 12 semanas. Brevemente, los estudios muestran un beneficio del uso de adalimumab frente a placebo para todas las variables evaluadas, las cuales incluyen algunas de relevancia clínica como PsARC, ACR 50 y 70, y funcionalidad.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON O SIN META-ANÁLISIS

La revisión sistemática incluida ha sido sugerida por el especialista, el Dr. Eduardo Cabello. Cabe mencionar que ésta no se encuentra publicada aún en formato final, sino en una versión aprobada para publicación (aun sin editar), que se encuentra disponible en la página web de la revista.

Cantini F. et al. 2017. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis (Cantini et al. 2017)

Revisión sistemática sin meta-análisis publicada por un grupo de investigadores italianos en representación de todos los miembros del consejo de Tailored BIOlogic therapy (ITABIO). El objetivo de la RS fue revisar la literatura actual relacionada al uso de tratamiento biológico de segunda línea en pacientes con PsA, artritis reumatoide y artritis psoriásica.

En cuanto al tratamiento de PsA, la RS presenta los estudios que evalúan las alternativas de tratamiento luego de falla a un primer tratamiento biológico. Dentro de los estudios identificados por la RS, esta presenta aquellos que evalúan el cambio a un segundo anti-TNF, los cuales corresponden a estudios de registro, es decir, estudios observacionales (Saad et al. 2008; Fagerli et al. 2013; P. Mease et al. 2015;

Rudwaleit et al. 2010; Glintborg et al. 2013). De estos cinco estudios, uno hace referencia específicamente al uso de adalimumab en pacientes con artritis psoriásica y se encuentra descrito al detalle más adelante (Rudwaleit et al. 2010), tres evalúan cambios entre anti-TNFs en general (Saad et al. 2008; Fagerli et al. 2013; Glintborg et al. 2013), y uno es específico de otro anti-TNF que no es adalimumab (P. Mease et al. 2015).

Dada la evidencia de estos estudios, los elaboradores de la RS concluyen que es recomendable el cambio a un segundo anti-TNF en pacientes que han fallado a tratamiento con un primer anti-TNF, aunque resaltan que la tasa de respuesta y la duración del efecto del segundo fármaco es menor que la del primero. En este punto cabe mencionar que esta conclusión se refiere únicamente al cambio de un primer anti-TNF a un segundo anti-TNF, mas no de un segundo a un tercero, como lo requiere la población de interés del presente dictamen.

La RS ayuda a responder a la pregunta PICO del dictamen en la medida en que reporta los estudios publicados a la fecha en relación al cambio de agente anti-TNF. Sin embargo, cabe mencionar que los estudios incluidos constituyen evidencia indirecta y de bajo nivel para responder a la pregunta PICO ya que se centran principalmente en pacientes que han recibido una terapia anti-TNF previa, mientras que la población de interés de la pregunta PICO ha recibido dos líneas de tratamiento anti-TNF previo. Asimismo, las intervenciones en cuatro de los cinco estudios incluidos en la RS en pacientes con PsA incluyen diversos anti-TNFs y no solo adalimumab. Por consiguiente, los estudios identificados por la RS son de tipo observacional, constituyendo evidencia con bajo nivel de validez en la evaluación de causalidad, y por ello existe menos confianza en que el efecto observado se deba al uso subsecuente de anti-TNFs. De todos modos, se ha tomado de la RS los estudios que ayudan a responder a la pregunta PICO para ser considerados como parte de los resultados del presente dictamen preliminar.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha (setiembre 2017) no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo ni control activo que evalúen el uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento previo con anti-TNFs. Por ello, se toma como evidencia indirecta los resultados de dos ECAs controlados por placebo que evaluaron la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento convencional con FARMES sintéticos (P. J. Mease et al. 2005; Genovese et al. 2007). Adicionalmente, se toman los resultados de estudios observacionales posteriores que evalúan el uso de adalimumab luego de falla a tratamiento previo con otro anti-TNF.



Mease PJ et al 2005. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (P. J. Mease et al. 2005)

Este estudio por Mease PJ et al., es el primer ECA doble ciego, controlado por placebo donde se evalúa la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con PsA moderada a severa (ADEPT). Este tuvo una duración de 24 semanas.

Sobre el ensayo ADEPT, llama la atención que éste no cuenta con registro en clinicaltrials.gov ni se ha encontrado publicado el protocolo de estudio en ninguna revista o página web. Esto es relevante, no solamente por la necesidad de revisar las concordancias entre el protocolo y los resultados reportados, sino en este caso particularmente debido a que ninguno de los artículos donde se presentan dichos resultados detalla a profundidad la metodología del ensayo ADEPT. Inclusive, si bien describen que se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado por placebo, no indican a que fase de estudio corresponde el ensayo. Estas observaciones generan cierta incertidumbre con respecto a la calidad metodológica del ensayo.

En cuanto a la población seleccionada para el estudio, cabe mencionar que ésta incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) con PsA activa moderada a severa con respuesta inadecuada a antiinflamatorios no esteroideos que no hubieran recibido terapia anti-TNF previa, mientras que la población de interés de la pregunta PICO incluye a adultos tratados previamente con dos agentes anti-TNF. Sin embargo, los resultados del ensayo ADEPT han sido incluidos como evidencia indirecta que pueda ayudar a responder la pregunta PICO por ser uno de los dos estudios con mayor nivel de evidencia en relación al uso de adalimumab en pacientes con PsA, a diferencia de los estudios en pacientes con PsA previamente tratados con anti-TNFs, los cuales carecen de grupo control y por lo tanto constituyen evidencia de bajo nivel.

Adicionalmente, se aplicaron criterios de exclusión adicionales como historia de síntomas neurológicos que sugieran enfermedades desmielinizantes, historia de tuberculosis o listeriosis, y presencia de infección severa que requiera hospitalización o tratamiento antibiótico endovenoso por 30 días u oral por 14 días. Dichos criterios deben tomarse en cuenta durante la interpretación de los resultados, en este caso particularmente de seguridad, ya que la selección de la población de estudio mediante estos criterios la aleja un poco de la población blanco que se observa en la práctica clínica.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir inyecciones subcutáneas de 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas. La aleatorización se dio en estratos en función del uso de metotrexato y la extensión de las lesiones propias del psoriasis. Las inyecciones fueron autoaplicadas, para lo cual los pacientes recibieron las instrucciones pertinentes. Si luego de 12 semanas, los pacientes no lograron por lo menos un 20% de reducción tanto en el conteo de articulaciones inflamadas como de



articulaciones blandas en dos visitas consecutivas, estos podían recibir terapia de rescate con corticosteroides o FARMES.

Los desenlaces primarios de eficacia fueron respuesta ACR20 a la semana 12 y el cambio en el puntaje Sharp modificado (Sharp et al. 1985) a la semana 24. La evaluación de la respuesta ACR20 incluyó las 66-68 articulaciones evaluadas normalmente con la herramienta ACR, más 10 articulaciones que usualmente se afectan en los casos de PsA. Los desenlaces secundarios incluyeron la tasa de respuesta ACR20 a la semana 24, y las tasas de respuesta ACR50 y ACR70 a las semanas 12 y 24. Adicionalmente, se evaluó la tasa de respuesta PsACR, y calidad de vida a través de HAQ-DI y SF-36. Finalmente consideraron las variables de seguridad como los eventos adversos reportados por los pacientes y las observaciones de evaluaciones de laboratorio y exámenes físicos.

En cuanto al análisis estadístico, cabe resaltar que el cálculo del tamaño muestral ($n=300$, 150 por brazo) se basó en cambios esperados en el puntaje Sharp modificado. No queda claro a que se debió la elección de dicho parámetro para el cálculo del tamaño muestral, siendo más bien el ACR20 y el PsACR los desenlaces estándar en la evaluación de respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos en pacientes con PsA. Finalmente, tampoco explicitan la evidencia detrás del uso de un tamaño de efecto esperado de 0.325 en el puntaje Sharp.

El análisis estadístico se llevó a cabo considerando a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento, si bien los autores del estudio se refieren a este análisis como "por intención a tratar", se trata en realidad de un análisis por intención a tratar modificado, donde no todos los pacientes aleatorizados originalmente fueron analizados. De todos modos, en el flujograma reportado en el artículo se observa que únicamente dos pacientes de los 150 aleatorizados al grupo de adalimumab no recibieron el medicamento, por lo que es posible considerar que el efecto de esta modificación sobre el estimado se esperaría de baja magnitud.

Las diferencias en respuesta al tratamiento entre grupos se evaluaron empleando un análisis de Cochran-Mante-Haenszel estratificado por uso de metotrexato y la extensión del psoriasis al inicio del tratamiento, en línea con la aleatorización estratificada. Los cambios en relación a los valores basales fueron evaluados empleando análisis de varianza (ANOVA).

Respuesta al tratamiento (ACR)

A la semana 12, se observó una tasa de respuesta ACR20 de 58% en el grupo de pacientes que recibieron adalimumab, en comparación con 14% en el grupo que recibió placebo (Diferencia: 44%, IC95%: 33-54%, $p<0.001$).

A la semana 24, la tasa de respuesta ACR20 en el grupo que recibió adalimumab se reportó en 57%, en comparación con 15% en el grupo que recibió placebo (diferencia: 44%, IC95%: 33-54%, $p<0.001$).



A las semanas 12 y 24, los autores reportan que la tasa de respuesta ACR50 y ACR70 fue significativamente mayor en el brazo que recibió adalimumab, en comparación con placebo; sin embargo, no especifican diferencias, ni intervalos de confianza, ni valores p. Llama la atención que, sí reportan los valores p de las tasas de respuesta ACR50 y ACR70 a las semanas 2 y 4, mas no a las semanas 12 y 24, tal como lo determina el diseño del estudio. Más aun, presentan resultados de respuesta ACR50 y ACR70 en los estratos predefinidos, recalcando que no se diferencian entre los estratos, pero no muestran los estimados ni los resultados de las pruebas estadísticas en la población total de participantes. Esta presentación selectiva de los resultados, genera incertidumbre con respecto a los resultados sobre este desenlace, y resta credibilidad al estudio.



Respuesta al tratamiento (PsARC)

Los autores reportan que la tasa de respuesta PsARC a la semana 12 fue 62%, y 60% a la semana 24 en el grupo que recibió adalimumab; mientras que en aquellos que recibieron placebo, las tasas de respuesta fueron 26% y 23% a las 12 y 24 semanas, respectivamente. Sin embargo, no se reportan diferencias, ni intervalos de confianza, ni valores p, por lo que no es posible conocer si esas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Funcionalidad (HAQ-DI)

A la semana 12, se reporta una mejoría en la funcionalidad evaluada con el indicador HAQ-DI de mayor magnitud en los pacientes que recibieron adalimumab, en comparación con placebo (cambio en puntaje: -0.4 ± 0.5 vs -0.1 ± 0.5 , $p < 0.001$). Las mejoras observadas se mantuvieron a la semana 24 (cambio en puntaje: -0.4 ± 0.5 vs -0.1 ± 0.4 , $p < 0.001$). Este desenlace se encuentra estrechamente relacionado a la calidad de vida por lo que es de alta relevancia clínica.

Con respecto a este desenlace, cabe agregar que la escala va del 1 al 3, y que la diferencia mínima clínicamente relevante (MID, por sus siglas en inglés) en HAD-DI entre los valores basales y los valores post-tratamiento para el estudio de pacientes con PsA ha sido estimada en 0.35 (P. J. Mease et al. 2011). Este valor difiere del validado para el estudio de pacientes con AR, que es 0.25. Adicionalmente, la media basal de HAQ-DI en ambos grupos fue 1 ± 0.7 .

Calidad de vida (SF-36)

El puntaje SF-36 tiene un componente físico (PCS, por sus siglas en inglés) y uno mental (MCS, por sus siglas en inglés). El estudio reportó que, a la semana 12, el componente físico del puntaje fue 9.3 ± 10.0 en el grupo que recibió adalimumab, en comparación con 1.4 ± 8.7 en el grupo placebo ($p < 0.001$). La diferencia mínima clínicamente relevante para cada componente del puntaje SF-36 ha sido estimado en 2.5 para pacientes con AR, aunque no se ha definido para PsA. Dada una media basal

de 33.3 ± 9.8 en ambos brazos de estudio, un aumento de 9.3 acerca a los pacientes al valor promedio de la población sana que se encuentra alrededor de 50.

Por otra parte, la media basal del componente mental en la población de estudio se observó en 46.6 ± 12.2 en el brazo placebo y 48.1 ± 10.2 en el brazo que recibió adalimumab, valores que se encuentran cercanos a la media de la población sana. Dichos valores se mantuvieron similares a las semanas 12 y 24 en ambos grupos, por lo que no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.708$ a la semana 12 y $p=0.288$ a la semana 14).

Eventos adversos

Se observaron similares frecuencias de eventos adversos entre los brazos de estudio. El evento adverso más común fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, las cuales se presentaron en 12.6% de los pacientes que recibieron adalimumab y en 14.8% de los pacientes que recibieron placebo. A este le sigue la nasofaringitis con una frecuencia de 9.9% en los pacientes que recibieron adalimumab y 9.3% en los pacientes que recibieron placebo. Las cefaleas se presentaron en 6% de los pacientes con adalimumab y 8.6% de los pacientes con placebo. También se observó artralgia, hipertensión, empeoramiento de artropatía psoriásica, empeoramiento de la psoriasis y diarrea, las cuales se observaron en menor proporción en los pacientes que recibieron adalimumab. Finalmente, se reportaron reacciones en la zona de inyección con una frecuencia de 6.6% en los pacientes que recibieron adalimumab y 3.1% en los pacientes que recibieron placebo.

Con respecto a la relevancia del ensayo por ADEPT para el presente dictamen, cabe mencionar que: 1) El artículo ayuda a responder a la pregunta PICO del dictamen en la medida en que brinda resultados de la eficacia y seguridad de adalimumab en comparación con placebo en pacientes con PsA. Sin embargo, la población incluida en el estudio no encaja del todo con la población de interés del dictamen ya que incluye a pacientes refractarios a tratamiento convencional con FARMES que nunca han recibido tratamiento biológico, mientras que la población de interés del dictamen incluye a pacientes que además de FARMES sintéticos han fallado a tratamiento con dos anti-TNFs. Por ello, se trata de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. En este sentido, se debe tomar en cuenta que la eficacia observada en el artículo podría no ser la misma que se observaría en la población de interés del dictamen. 2) El artículo reporta un beneficio de adalimumab adicional al observado en el grupo placebo en la respuesta ACR y en funcionalidad y calidad de vida. Estas últimas son variables de relevancia clínica ya que reportan el beneficio percibido por el paciente. En cuanto a los eventos adversos, estos se observaron similares entre adalimumab y placebo. 3) Si bien se trata de evidencia de alto nivel correspondiente a un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, no se ha encontrado publicado el protocolo de estudio, y el artículo describe someramente la metodología empleada, por lo que no se puede conocer con profundidad la calidad metodológica del estudio. Adicionalmente, se ha observado un reporte selectivo de la información, lo



cual le resta confiabilidad a los resultados reportados en el mismo, ya que queda la duda de si se están mostrando todos los resultados obtenidos de acuerdo con el protocolo.

Genovese MC et al 2007. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy (Genovese et al. 2007)

ECA fase III, multicentrico, doble ciego, controlado por placebo que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en pacientes con PsA moderada a severa que habían presentado respuesta inadecuada a tratamiento con FARMES convencionales. El diseño es similar al del ensayo ADEPT, con las siguientes diferencias: 1) La duración de la fase doble-ciego en el estudio ADEPT fue 24 semanas, mientras que en el estudio publicado por Genovese et al., fue de 12 semanas; 2) La población de estudio fue más pequeña que en el ADEPT. Este estudio fue realizado por Abbott laboratories (M02-570).

Respuesta al tratamiento (ACR)

A la semana 12, se reporta una tasa de respuesta ACR20 de 39% en los pacientes que recibieron adalimumab, en comparación con 16% en el grupo placebo (diferencia: 23%, IC95%: 5%-41%, $p=0.012$). De manera similar, 25% de los pacientes en el grupo que recibió adalimumab lograron tasa de respuesta ACR50, en comparación con 2% en el grupo placebo ($p=0.001$); y 14% presentaron respuesta ACR70, en comparación con 0% en el grupo placebo ($p=0.013$).

Respuesta al tratamiento (PsARC)

A la semana 12, la tasa de respuesta PsARC fue 51% en el grupo que recibió adalimumab, mientras que en el grupo placebo fue de 24% ($p=0.007$). No se reportan intervalos de confianza de la diferencia.

Calidad de vida (SF-36)

A la semana 12, se reportan mejorías estadísticamente significativas, en comparación con los valores basales, en los siguientes dominios del puntaje SF-36: funcionalidad física ($p=0.027$), dolor corporal ($p=0.007$), salud general ($p=0.017$), y salud mental ($p=0.009$). Dado que estas diferencias se refieren únicamente al grupo que recibió adalimumab, no es posible atribuir lo observado solamente al uso del medicamento.

En contraste con lo reportado en el ensayo ADEPT, en el estudio publicado por Genevese et al., no se han observado diferencias entre los grupos de estudio para los componentes físicos ni mentales del puntaje SF-36.

Los resultados del estudio por Genevese et al., apoyan lo reportado en el ensayo ADEPT en cuanto a las tasas de respuesta ACR y PsARC, aunque difieren en los resultados relacionados a calidad de vida. Dado que dicha variable no fue la



considerara para el cálculo del tamaño muestral, es posible que la ausencia de diferencia en el estudio por Genevese et al., se deba a que la población utilizada fue bastante más pequeña.

Van den Bosch F et al 2010. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions (F. Van den Bosch et al. 2010)



El artículo de Van den Borsch et al., presenta los resultados del estudio STEREO que fue un ensayo clínico de fase III sin aleatorización ni grupo control. Este estudio ha sido incluido a pesar de sus limitaciones metodológicas por ser uno de los pocos estudios que incluyen a una proporción de pacientes que ha recibido tratamiento anti-TNF, que es la población de interés de la pregunta PICO. Así, se tiene que el estudio STEREO incluyó a pacientes que han fallado a tratamiento con FARMES sintéticos y biológicos, aunque estos últimos en mucho menor proporción. Adicionalmente, los pacientes fueron estratificados de acuerdo a su estatus de remisión de articulaciones y piel a la semana 12.

Con respecto a la población del estudio cabe mencionar que de los 442 pacientes enrolados en el estudio STEREO, solo 66 (15%) habían recibido tratamiento previo con al menos un agente anti-TNF (18 con infliximab, 34 con etanercept y 14 con ambos de manera consecutiva). Esto quiere decir que se trata de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del dictamen. Adicionalmente, cabe mencionar que el estudio constituye evidencia de bajo nivel ya que carece de grupo control por lo que no es posible atribuir la respuesta observada al uso de adalimumab, ni conocer su beneficio neto.

Respuesta ACR50 y mPsARC

A la semana 12 se encontró una mayor respuesta ACR50 en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF, en comparación con los que sí (52.3% vs 41.7%), y lo mismo se observó para la respuesta PsARC (78.8% vs 71.2%). A pesar de esta diferencia, cabe resaltar que la respuesta al tratamiento, tanto en pacientes previamente tratados con anti-TNF como en los anti-TNF *naïve*, fue de magnitud considerable, lo cual evidencia un efecto positivo del uso de adalimumab en estos pacientes.

Conteo de articulaciones blandas

A la semana 12, se observó una mediana de disminución de 10 en el conteo de articulaciones blandas con respecto a los valores basales en el grupo sin tratamiento previo con anti-TNF (-17 a -5) y lo mismo en el grupo previamente tratado (-16 a -3).

Conteo de articulaciones inflamadas

A la semana 12, se observó una mediana de disminución de siete en el conteo de articulaciones inflamadas con respecto a los valores basales en el grupo sin tratamiento previo con anti-TNF (-10 a -3) y de cinco en el grupo previamente tratado (-8 a -3).



Funcionalidad (HAQ-DI)

A la semana 12, se reportó una mediana de cambio con respecto a los valores basales de -0.5 en ambos grupos (-0.88 a -0.13, y -0.75 a -0.25). La funcionalidad se encuentra estrechamente relacionada a la calidad de vida, por lo que esta variable permite conocer también el impacto del uso de adalimumab sobre la calidad de vida de los pacientes con PsA.



Lesiones en las uñas (NAPSI)

A la semana 12, se observó una mediana de disminución de seis puntos en el score de NAPSI en comparación con los valores basales tanto en el grupo sin tratamiento previo (-14 a -2) como en los previamente tratados con etanercept o infliximab o ambos (-15 a -1)



Eventos adversos

Las tasas de eventos adversos serios fueron 4.3% en los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF y 3.0% en los previamente tratados.

El estudio presenta una serie de limitaciones entre las cuales la más importante es la ausencia de grupo control y aleatorización. Esto deja al estudio vulnerable a la introducción de sesgos que no permiten concluir con certeza con respecto a los hallazgos del estudio. Adicionalmente, en ausencia de grupo control no es posible determinar el beneficio neto de adalimumab. Sin embargo, se rescata que se obtuvieron tasas altas de respuesta al uso de adalimumab, aun en pacientes que habían recibido tratamiento previo con agentes anti-TNF, lo cual sugiere que este podría ser de beneficio para los pacientes con PsA previamente tratados, aunque esto debe ser confirmado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

V. DISCUSIÓN

A la fecha (setiembre 2017), no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen el uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento con FARMES convencionales, y dos biológicos (i.e. etanercept e infliximab). Por ello, para responder a la pregunta PICO del dictamen se toma evidencia indirecta de dos ECAs de fase III controlados por placebo del uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento únicamente con FARMES convencionales. Adicionalmente, se han incluido las recomendaciones de la GPC de EULAR del 2016, una ETS de NICE del 2010, y una RS del 2017.



Los elaboradores de la GPC de EULAR recomiendan que, en los pacientes que presenten respuesta inadecuada a tratamiento con agentes biológicos, se considere el cambio a otro agente biológico, lo cual incluye cambios entre anti-TNFs. Dicha recomendación ayuda a responder a la pregunta PICO del dictamen ya que se refiere al uso secuencial de agentes anti-TNFs en pacientes previamente tratados con otros agentes de la misma familia. Sin embargo, es necesario tomar la recomendación de EULAR en el marco de sus limitaciones, dadas principalmente por evidencia indirecta correspondiente a ECAs controlados que estudian una población diferente a la cual se ha referencia en la recomendación. En línea con esto, los elaboradores de la GPC han graduado la fuerza de la recomendación como moderada.



Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de adalimumab al mismo nivel que infliximab y etanercept en el sistema de salud del Reino Unido, considerando que debe iniciarse con el tratamiento de menor costo. Asimismo, mencionan que este debe darse únicamente en pacientes con artritis periférica con tres o más articulaciones blandas y tres o más articulaciones inflamadas, y cuando no ha respondido a tratamiento adecuado con al menos dos FARMES sintéticos, administrados individualmente o combinados. Adicionalmente, hacen hincapié en el que el tratamiento debe ser discontinuado en ausencia de una respuesta adecuada utilizando PsARC a la semana 12.



De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar se tiene que la recomendación de los elaboradores de la ETS no se refiere a la población de interés de la pregunta PICO. Así, mientras que la población de interés del presente dictamen corresponde a aquellos que no han obtenido respuesta a pesar de tratamiento con FARMES convencionales y dos agentes anti-TNF, mientras que la población de la ETS de NICE incluye a todos aquellos pacientes con artritis psoriásica activa. En línea con esto, los estudios seleccionados en la elaboración de la ETS de NICE incluyen a pacientes con artritis psoriásica que han fallado a tratamiento convencional y requieren cualquier tratamiento biológico. En este sentido, recomienda el uso de cualquiera de los agentes biológicos evaluados como primera línea de terapia biológica al mismo nivel, sin proponer una jerarquía entre ellos, y que, en este contexto, se puede iniciar

con el de menor costo. Sin embargo, no hace mención al uso consecutivo de los fármacos.

Se identificaron dos ECAs de fase III (ADEPT y M02-570) que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en pacientes con PsA moderada a severa que han fallado a tratamiento con FARMES convencionales. Ambos constituyen evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen ya que las poblaciones incluidas en ambos estudios no encajan del todo con la población de interés del dictamen; mientras que los ensayos incluyen a pacientes refractarios a tratamiento convencional con FARMES que nunca han recibido tratamiento biológico, la población de interés del presente dictamen incluye a pacientes que además de FARMES convencionales han fallado a tratamiento con dos anti-TNFs. Por ello, se debe tomar en cuenta que la eficacia observada en el artículo puede no ser la misma que se observaría en la población de interés del dictamen.



El ensayo ADEPT reporta un beneficio de adalimumab adicional al observado en el grupo placebo en la respuesta ACR y en calidad de vida, y específicamente en funcionalidad, la cual se encuentra asociada también a la calidad de vida. Estas últimas son variables de relevancia clínica ya que reportan el beneficio percibido por el paciente. En cuanto a los eventos adversos, estos se observaron similares entre adalimumab y placebo, lo cual ha sido corroborado en estudios de seguridad a largo plazo (Burmester et al. 2013). Con respecto a este estudio cabe mencionar que, si bien se trata de evidencia de alto nivel correspondiente a un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, no se ha encontrado publicado el protocolo de estudio, y el artículo describe someramente la metodología empleada, por lo que no se puede conocer con profundidad la calidad metodológica del estudio. Adicionalmente, se ha observado un reporte selectivo de los resultados lo cual le resta confiabilidad a lo reportado en el mismo, ya que queda la duda de si se están mostrando todos los resultados del estudio

El segundo ensayo identificado fue auspiciado por Abbott Laboratories y publicado por Genevese et al., en el 2007 (i.e. M02-570). De acuerdo con lo mencionado en el artículo, este ensayo se llevó a cabo de manera paralela al ensayo ADEPT. Los resultados del estudio apoyan lo reportado en el ensayo ADEPT en cuanto a las tasas de respuesta ACR y PsARC, aunque difieren en los resultados relacionados a calidad de vida. Así, mientras que se observaron mejorías en la calidad de vida en el estudio ADEPT, esto no fue así en el M02-570. Dado que dicha variable no fue la considerada para el cálculo del tamaño muestral, es posible que la ausencia de diferencia en el estudio M02-570 se deba a que la población utilizada fue bastante más pequeña, aproximadamente un tercio de la utilizada en el ADEPT.

Se identificó también un estudio no-controlado: STEREO que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en pacientes con artritis psoriásica y comparar si los resultados eran similares entre aquellos que habían

recibido tratamiento previo con otros agentes anti-TNF y los que no. Con respecto a la población del estudio cabe mencionar también que no todos los pacientes con artritis psoriásica incluidos en la evaluación habían recibido tratamiento biológico con anti-TNFs. Así, el artículo reporta que de los 442 pacientes enrolados en el estudio STEREO, solo 66 (15%) habían recibido tratamiento previo con al menos un agente anti-TNF (18 con infliximab, 34 con etanercept y 14 con ambos de manera consecutiva). Por ello, solo una sub-población del estudio se ajusta a la población de interés del dictamen y el estudio debe ser considerado como evidencia indirecta.



El estudio STEREO reportó una respuesta ACR50 de 52.3% en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF, en comparación con 41.7% en los que sí, y algo similar se observó para la respuesta mPsARC (78.8% vs 71.2%). En ambos casos, los valores no difieren mucho. A pesar de esta modesta diferencia, cabe resaltar que la respuesta al tratamiento, tanto en pacientes previamente tratados con anti-TNF como en los anti-TNF no tratados (*naïve*), fue de magnitud considerable en ambos grupos, lo cual evidencia un potencial efecto positivo del uso de adalimumab en estos pacientes. Sin embargo, es necesario tomar en cuenta que la respuesta es de menor magnitud en los pacientes previamente tratados con anti-TNF.

La funcionalidad constituye una de las variables de mayor relevancia por su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes. En cuanto a esto, el estudio reportó una mediana de cambio con respecto a los valores basales de -0.5 en ambos grupos, la cual está por encima de la diferencia mínima relevante (i.e. 0.3 valor absoluto). En cuanto a la seguridad, se encontró tasas de eventos adversos serios similares entre los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF y los previamente tratados. El estudio presenta una serie de limitaciones entre las cuales la más importante es la ausencia de grupo control y aleatoriedad. Esto deja al estudio vulnerable a la introducción de sesgos que no permiten concluir con certeza con respecto a los hallazgos del estudio. Sin embargo, se rescata que se obtuvieron tasas altas de respuesta al uso de adalimumab, aun en pacientes que habían recibido tratamiento previo con agentes anti-TNF, aunque es importante considerar que las tasas de respuesta fueron de menor magnitud en aquellos previamente tratados con anti-TNFs.

Adicionalmente, se tiene la opinión de experto bajo la cual, de acuerdo a su experiencia en la práctica clínica, adalimumab podría ser un medicamento de beneficio en pacientes con PsA previamente tratados con agentes anti-TNF en quienes se han agotado las alternativas disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Esto está en línea con la evidencia de alta eficacia de adalimumab con respecto a placebo y la evidencia de bajo nivel sobre las tasas de respuesta a adalimumab en pacientes previamente tratados con anti-TNFs.

La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo del uso de adalimumab en pacientes con PsA indica un beneficio del fármaco en variables de relevancia desde la perspectiva del paciente como la funcionalidad y la calidad de

vida, así como en las variables de eficacia; y muestra también un perfil de seguridad similar al de placebo. A la eficacia de adalimumab en pacientes anti-TNF *naïve* se suman los hallazgos de estudios observacionales de una alta tasa de respuesta en pacientes previamente tratados con agentes anti-TNF, los cuales sugieren que adalimumab podría ofrecer un beneficio también a dicha población de pacientes. Esto es respaldado por la opinión del experto reumatólogo.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (setiembre 2017), no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen el uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento convencional con FARMES sintéticos, y con etanercept e infliximab. Por ello, para responder a la pregunta PICO del dictamen se toma evidencia indirecta de dos ECAs de fase III controlados por placebo del uso de adalimumab en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento únicamente con FARMES convencionales. Adicionalmente, se han considerado las recomendaciones de la GPC de EULAR del 2016, una ETS de NICE del 2010, y una RS del 2017.
- Los elaboradores de la GPC de EULAR recomiendan que, en los pacientes que presenten respuesta inadecuada a tratamiento con agentes biológicos, se considere el cambio a otro agente biológico, lo cual incluye cambios entre anti-TNFs. Sin embargo, es necesario tomar la recomendación de EULAR en el marco de sus limitaciones, dadas principalmente por evidencia indirecta correspondiente a ECAs controlados que estudian una población de pacientes que no han recibido tratamiento anti-TNF.
- En los dos ECAs de fase III identificados se observa un beneficio de adalimumab sobre las tasas de respuesta ACR en pacientes con PsA que han fallado a tratamiento convencional con FARMES. Adicionalmente, uno de ellos reporta mejorías estadísticamente significativas en calidad de vida y funcionalidad. Esta evidencia se toma como evidencia indirecta que sugiere que adalimumab podría ser de beneficio en pacientes que han recibido también tratamiento anti-TNF previo. Finalmente, ambos ECAs muestran un perfil de seguridad similar entre los pacientes que recibieron adalimumab y los que recibieron placebo.
- A lo encontrado en los ECAs se suman los hallazgos de un estudio observacional en pacientes con PsA previamente tratados con anti-TNFs, donde se observa una alta tasa de respuesta y mejorías en la calidad de vida por encima de la diferencia mínima clínicamente relevante.
- Adicionalmente, el experto reumatólogo Dr. Eduardo Cabello, menciona que, de acuerdo a su experiencia en la práctica clínica, adalimumab podría ser un medicamento de beneficio en pacientes con PsA previamente tratados con agentes anti-TNF en quienes se han agotado las alternativas disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA REFRACTARIOS A
TERAPIA CONVENCIONAL Y A ETANERCEPT E INFILIXIMAB"

- La evidencia en conjunto sugiere que adalimumab podría ofrecer un beneficio a la población de pacientes que han fallado a tratamiento previo con agentes anti-TNF, y que presenta un buen perfil de seguridad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de adalimumab en el tratamiento de pacientes con PsA que han fallado a tratamiento con FARMES convencionales, etanercept e infliximab, según lo establecido en el Anexo N°1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con adalimumab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

- ACR 20, 50 y 70
- PsARC
- Eventos adversos
- Evaluación de dactilitis y entesitis



VIII. BIBLIOGRAFÍA

Anandarajah, A. P., P. Ory, D. Salonen, C. Feng, R. L. Wong, and C. T. Ritchlin. 2010. "Effect of Adalimumab on Joint Disease: Features of Patients with Psoriatic Arthritis Detected by Magnetic Resonance Imaging." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (1): 206–9. doi:10.1136/ard.2008.100149.



Atteno, Mariangela, Rosario Peluso, Luisa Costa, Stefania Padula, Salvatore Iervolino, Francesco Caso, Alessandro Sanduzzi, Ennio Lubrano, Antonio Del Puente, and Raffaele Scarpa. 2010. "Comparison of Effectiveness and Safety of Infliximab, Etanercept, and Adalimumab in Psoriatic Arthritis Patients Who Experienced an Inadequate Response to Previous Disease-Modifying Antirheumatic Drugs." *Clinical Rheumatology* 29 (4): 399–403. doi:10.1007/s10067-009-1340-7.



Betts, Keith A., Jenny Griffith, Alan Friedman, Zheng-Yi Zhou, James E. Signorovitch, and Arijit Ganguli. 2016. "An Indirect Comparison and Cost per Responder Analysis of Adalimumab, Methotrexate and Apremilast in the Treatment of Methotrexate-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis." *Current Medical Research and Opinion* 32 (4): 721–29. doi:10.1185/03007995.2016.1140026.



Bongiorno, M. R., G. Pistone, S. Doukaki, and M. Aricò. 2008. "Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis." *Dermatologic Therapy* 21 Suppl 2 (October): S15–20. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00227.x.

Burmester, Gerd R., Remo Panaccione, Kenneth B. Gordon, Melissa J. McIlraith, and Ana P. M. Lacerda. 2013. "Adalimumab: Long-Term Safety in 23 458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease." *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (4): 517–24. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201244.

Cantini, Fabrizio, Laura Niccoli, Carlotta Nannini, Emanuele Cassarà, Olga Kaloudi, Ennio Giulio Favalli, Andrea Becciolini, et al. 2017. "Second-Line Biologic Therapy Optimization in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 47 (2): 183–92. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.008.

Cassano, N., A. Galluccio, C. De Simone, F. Loconsole, S. D. Massimino, A. Plumari, S. Dattola, et al. 2008. "Influence of Body Mass Index, Comorbidities and Prior Systemic Therapies on the Response of Psoriasis to Adalimumab: An Exploratory Analysis from the APHRODITE Data." *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 22 (4): 233–37.

Cawson, Matthew Richard, Stephen Andrew Mitchell, Chris Knight, Henry Wildey, Dean Spurden, Alex Bird, and Michelle Elaine Orme. 2014. "Systematic Review, Network Meta-Analysis and Economic Evaluation of Biological Therapy for the Management of Active Psoriatic Arthritis." *BMC Musculoskeletal Disorders* 15 (January): 26. doi:10.1186/1471-2474-15-26.

Cummins, Ewen, Christian Asseburg, Yogesh Suresh Puneekar, Emily Shore, James Morris, Andrew Briggs, and Elisabeth Fenwick. 2011. "Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Active and Progressive Psoriatic Arthritis." *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 14 (1): 15–23. doi:10.1016/j.jval.2010.10.016.



"Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis | Guidance and Guidelines | NICE." 2017. Accessed October 2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199>.



Fagerli, Karen Minde, Elisabeth Lie, Désirée van der Heijde, Marte Schrupf Heiberg, Synøve Kalstad, Erik Rødevand, Knut Mikkelsen, Ase Stavland Lexberg, and 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. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203018.



Fénix-Caballero, S., E. J. Alegre-del Rey, R. Castaño-Lara, F. Puigventós-Latorre, J. M. Borrero-Rubio, and J. F. López-Vallejo. 2013. "Direct and Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Adalimumab, Etanercept, Infliximab and Golimumab in Psoriatic Arthritis." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 38 (4): 286–93. doi:10.1111/jcpt.12045.

Genovese, Mark C., Philip J. Mease, Glen T. D. Thomson, Alan J. Kivitz, Renee J. Perdok, Mark A. Weinberg, John Medich, Eric H. Sasso, and M02-570 Study Group. 2007. "Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy." *The Journal of Rheumatology* 34 (5): 1040–50.

Gladman, D. D., C. Antoni, P. Mease, D. O. Clegg, and P. Nash. 2005. "Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, Course, and Outcome." *Annals of the Rheumatic Diseases* 64 Suppl 2 (March): ii14–17. doi:10.1136/ard.2004.032482.

Gladman, Dafna D., ACCLAIM Study Investigators, John S. Sampalis, Olivier Ilouz, and Benoît Guérette. 2010. "Responses to Adalimumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Who Have Not Adequately Responded to Prior Therapy: Effectiveness and Safety Results from an Open-Label Study." *The Journal of Rheumatology* 37 (9): 1898–1906. doi:10.3899/jrheum.100069.

Gladman, Dafna D., Philip J. Mease, Christopher T. Ritchlin, Ernest H. S. Choy, John T. Sharp, Peter A. Ory, Renee J. Perdok, and Eric H. Sasso. 2007. "Adalimumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: Forty-Eight Week Data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial." *Arthritis and Rheumatism* 56 (2): 476–88. doi:10.1002/art.22379.

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. doi: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. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.



Groot, Marjan de, Daisy I. Picavet, Arno W. R. van Kuijk, Paul P. Tak, Jan D. Bos, Menno A. de Rie, and Marcel B. M. Teunissen. 2012. "A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study to Identify Biomarkers Associated with Active Treatment in Psoriatic Arthritis: Effects of Adalimumab Treatment on Lesional and Nonlesional Skin." *Dermatology (Basel, Switzerland)* 225 (4): 298–303. doi:10.1159/000343290.



Karanikolas, George N., Eftyhia-Maria Koukli, Aikaterini Katsalira, Aikaterini Arida, Dimitrios Petrou, Eleni Komninou, Kalliopi Fragiadaki, et al. 2011. "Adalimumab or Cyclosporine as Monotherapy and in Combination in Severe Psoriatic Arthritis: Results from a Prospective 12-Month Nonrandomized Unblinded Clinical Trial." *The Journal of Rheumatology* 38 (11): 2466–74. doi:10.3899/jrheum.110242.



Koó, Eva, Valentin Brodszky, Márta Péntek, Ilona Ujfalussy, Marianna Bettina Nagy, and László Gulácsi. 2006. "[The role of biological agents in the treatment of psoriatic arthritis, literature review]." *Orvosi Hetilap* 147 (41): 1963–70.

Kosinski, M., S. Z. Zhao, S. Dedhiya, J. T. Osterhaus, and 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. doi:10.1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M.

Kuijk, A. W. R. van, D. M. Gerlag, K. Vos, G. Wolbink, M. de Groot, M. A. de Rie, A. H. Zwinderman, B. a. C. Dijkmans, and P. P. Tak. 2009. "A Prospective, Randomised, Placebo-Controlled Study to Identify Biomarkers Associated with Active Treatment in Psoriatic Arthritis: Effects of Adalimumab Treatment on Synovial Tissue." *Annals of the Rheumatic Diseases* 68 (8): 1303–9. doi:10.1136/ard.2008.091389.

Levin, Alon D., Manon E. Wildenberg, and Gijis R. van den Brink. 2016. "Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease." *Journal of Crohn's & Colitis* 10 (8): 989–97. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw053.

Mease, P., A. Deodhar, R. Fleischmann, J. Wollenhaupt, D. Gladman, P. Leszczyński, P. Vitek, et al. 2015. "Effect of Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Psoriatic Arthritis with and without Prior Antitumour Necrosis Factor Exposure." *RMD Open* 1 (1): e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119.

Mease, Philip J., Dafna D. Gladman, Christopher T. Ritchlin, Eric M. Ruderman, Serge D. Steinfeld, Ernest H. S. Choy, John T. Sharp, et al. 2005. "Adalimumab for the Treatment of Patients with Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis: Results of

a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Arthritis and Rheumatism* 52 (10): 3279–89. doi:10.1002/art.21306.

Mease, Philip J., Michele Heckaman, Sonja Kary, and Hartmut Kupper. 2013. "Application and Modifications of Minimal Disease Activity Measures for Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab: Subanalyses of ADEPT." *The Journal of Rheumatology* 40 (5): 647–52. doi:10.3899/jrheum.120970.

Mease, Philip J., James Signorovitch, Andrew P. Yu, Eric Q. Wu, Shiraz R. Gupta, Yanjun Bao, and Parvez M. Mulani. 2010. "Impact of Adalimumab on Symptoms of Psoriatic Arthritis in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials." *Dermatology (Basel, Switzerland)* 220 (1): 1–7. doi:10.1159/000260371.

Mease, Philip J., J. Michael Woolley, Bojena Bitman, Brian C. Wang, Denise R. Globe, and 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. doi:10.3899/jrheum.110546.

Merola, Joseph F., Benjamin Lockshin, and Elinor A. Mody. 2017. "Switching Biologics in the Treatment of Psoriatic Arthritis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 47 (1): 29–37. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.02.001.

Migliore, Alberto, Emanuele Bizzi, Serena Broccoli, and Bruno Laganà. 2012. "Indirect Comparison of Etanercept, Infliximab, and Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Mixed Treatment Comparison Using Placebo as Common Comparator." *Clinical Rheumatology* 31 (1): 133–37. doi:10.1007/s10067-011-1790-6.

"OCEBM Levels of Evidence." 2016. *CEBM*. May 1. <http://www.cebm.net/ocebm-levels-of-evidence/>.

Paccou, Julien, and 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: Revue Du Rhumatisme* 82 (2): 80–85. doi:10.1016/j.jbspin.2014.05.003.

Papoutsaki, Marina, Maria-Sole Chimenti, Antonio Costanzo, Marina Talamonti, Arianna Zangrilli, Alessandro Giunta, Luca Bianchi, and Sergio Chimenti. 2007. "Adalimumab for Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Open-Label Study in 30 Patients Previously Treated with Other Biologics." *Journal of the American Academy of Dermatology* 57 (2): 269–75. doi:10.1016/j.jaad.2006.12.003.

Peake, Simon T. C., David Bernardo, Elizabeth R. Mann, Hafid O. Al-Hassi, Stella C. Knight, and Ailsa L. Hart. 2013. "Mechanisms of Action of Anti-Tumor Necrosis Factor α Agents in Crohn's Disease." *Inflammatory Bowel Diseases* 19 (7): 1546–55. doi:10.1097/MIB.0b013e318281333b.

Ramiro, Sofia, Josef S. Smolen, Robert Landewé, Désirée van der Heijde, Maxime Dougados, Paul Emery, Maarten de Wit, Maurizio Cutolo, Susan Oliver, and 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. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208466.

Ramos, Maria I., Marcel B. M. Teunissen, Boy Helder, Saida Aarrass, Maria J. H. de Hair, Arno W. van Kwijk, Danielle M. Gerlag, Paul P. Tak, and Maria C. Lebre. 2016. "Reduced CLEC9A Expression in Synovial Tissue of Psoriatic Arthritis Patients after Adalimumab Therapy." *Rheumatology (Oxford, England)* 55 (9): 1575–84. doi:10.1093/rheumatology/kew204.



Redelmeier, D. A., and K. Lorig. 1993. "Assessing the Clinical Importance of Symptomatic Improvements. An Illustration in Rheumatology." *Archives of Internal Medicine* 153 (11): 1337–42.



Rudwaleit, Martin, Filip Van den Bosch, Martina Kron, Sonja Kary, and Hartmut Kupper. 2010. "Effectiveness and Safety of Adalimumab in Patients with Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis and History of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy." *Arthritis Research & Therapy* 12 (3): R117. doi:10.1186/ar3054.

Saad, Amr A., Deborah P. M. Symmons, Peter R. Noyce, and Darren M. Ashcroft. 2008. "Risks and Benefits of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis: Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials." *The Journal of Rheumatology* 35 (5): 883–90.



Scarpa, Raffaele, Mariangela Atteno, Ennio Lubrano, Giuseppe Provenzano, Salvatore D'Angelo, Antonio Spadaro, Luisa Costa, and Ignazio Olivieri. 2011. "The Effectiveness and Safety of TNF-Alpha Blockers in the Treatment of Early Psoriatic Arthritis: An Italian Multicentre Longitudinal Observational Pilot Study." *Clinical Rheumatology* 30 (8): 1063–67. doi:10.1007/s10067-011-1680-y.

Sharp, J. T., D. Y. Young, G. B. Bluhm, A. Brook, A. C. Brower, M. Corbett, J. L. Decker, H. K. Genant, J. P. Gofton, and N. Goodman. 1985. "How Many Joints in the Hands and Wrists Should Be Included in a Score of Radiologic Abnormalities Used to Assess Rheumatoid Arthritis?" *Arthritis and Rheumatism* 28 (12): 1326–35.

Silva, Léia C. R., Luciena C. M. Ortigosa, and Gil Benard. 2010. "Anti-TNF- α Agents in the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Mechanisms of Action and Pitfalls." *Immunotherapy* 2 (6): 817–33. doi:10.2217/imt.10.67.

Smith, C. H., Z. K. Jabbar-Lopez, Z. Z. Yiu, T. Bale, A. D. Burden, L. C. Coates, M. Cruickshank, et al. 2017. "British Association of Dermatologists Guidelines for Biologic Therapy for Psoriasis 2017." *The British Journal of Dermatology* 177 (3): 628–36. doi:10.1111/bjd.15665.

Tillett, William, Luisa Costa, Deepak Jadon, Dinny Wallis, Charlotte Cavill, Jessica McHugh, Eleanor Korendowych, and Neil McHugh. 2012. "The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria--a Retrospective Feasibility, Sensitivity, and Specificity Study." *The Journal of Rheumatology* 39 (1): 154–56. doi:10.3899/jrheum.110845.

Unprasert, Patompong, Charat Thongprayoon, and John M. Davis. 2016. "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. doi:10.1007/s10067-016-3204-2.

Van den Bosch, F., B. Manger, P. Goupille, N. McHugh, E. Rødevand, P. Holck, R. F. van Vollenhoven, et al. 2010. "Effectiveness of Adalimumab in Treating Patients with Active Psoriatic Arthritis and Predictors of Good Clinical Responses for Arthritis, Skin and Nail Lesions." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (2): 394–99. doi:10.1136/ard.2009.111856.

Van den Bosch, Filip, Arthur Kavanaugh, Martina Kron, Hartmut Kupper, and Philip J. Mease. 2015. "Clinical Remission in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab and Correlations in Joint and Skin Manifestations." *The Journal of Rheumatology* 42 (6): 952–59. doi:10.3899/jrheum.140312.

Yang, Tsong-Shing, Ching-Chi Chi, Shu-Hui Wang, Jing-Chi Lin, and Ko-Ming Lin. 2016. "Cost-Efficacy of Biologic Therapies for Psoriatic Arthritis from the Perspective of the Taiwanese Healthcare System." *International Journal of Rheumatic Diseases* 19 (10): 1002–9. doi:10.1111/1756-185X.12744.



IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de adalimumab, 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, o en el Anexo N°07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):



Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con artritis psoriásica refractarios a FARMES convencionales y a etanercept e infliximab
Grupo etario	Adultos (>18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del producto farmacéutico en cada paciente	7 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>I. Diagnóstico de artritis psoriásica según criterios CASPAR en presencia de enfermedad articular inflamatoria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia de psoriasis dada por cualquiera de las siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Psoriasis actual (se le asigna una puntuación de 2) b. Historia de psoriasis (se le asigna una puntuación de 1) c. Historia familiar de psoriasis (se le asigna una puntuación de 1). La historia de psoriasis debe ser en un pariente de primer o segundo grado. 2. Distrofia psoriásica de uñas (se le asigna una puntuación de 1). La distrofia incluye onicolisis, pitting, e hiperqueratosis, determinada a través de una evaluación física. 3. Factor reumatoide negativo (se le asigna una puntuación de 1). La negatividad se puede terminar con cualquier método excepto la prueba de latex. 4. Dactilitis evidenciada por cualquiera de las



	<p>siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Dactilitis actual, dada por la inflamación de un dedo entero (se le asigna una puntuación de 1) b. Historia de dactilitis, obtenida de un reporte clínico por parte de un reumatólogo (se le asigna una puntuación de 1) <p>5. Evidencia radiológica de nueva formación ósea yuxtaarticular en manos o pies (se le asigna una puntuación de 1). Se excluye la formación de osteofitos.</p> <p>II. Refractariedad* a FARMES convencionales, infliximab y etanercept</p> <p>*La refractariedad se define como ausencia de respuesta ACR20 modificada (puntaje modificado para artritis psoriásica) luego de 12 semanas de tratamiento con buena adherencia.</p>
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia con diagnóstico de enfermedad articular inflamatoria debidamente documentado. 2. Historia clínica con diagnóstico de psoriasis por parte del dermatólogo. 2. Historia clínica con observación de psoriasis ingueal, onicosis, pitting o hiperqueratosis 3. Análisis de laboratorio que evidencien Factor Reumatoide Negativo 4. Historia clínica con diagnóstico de dactilitis actual o previa. 5. Rayos X de manos y/o pies que evidencien proliferación ósea yuxtaarticular, con excepción de osteofitos 6. Reporte de farmacia de dispensación de etanercept e infliximab, ambos por lo menos por 12 semanas.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA REFRACTARIOS A
TERAPIA CONVENCIONAL Y A ETANERCEPT E INFLIXIMAB"

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N°003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none">1. ACR 20, 50 y 702. PsARC3. Eventos adversos4. Evaluación de dactilitis y entesitis
---	---

