



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019

EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB EN
PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR SEVERA, CON
FALLA TERAPÉUTICA A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL,
FOTOTERAPIA Y TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTAGONISTAS DEL
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DISPONIBLES EN ESSALUD



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

Octubre, 2019



IETSI
EsSalud

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



REVISOR CLÍNICO

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



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con falla terapéutica a terapia sistémica convencional, fototerapia y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral disponibles en EsSalud. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
IgG	Inmunoglobulina G
MA	Meta-análisis
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
RS	Revisión sistemática
SCT	Superficie corporal total

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10
A. ANTECEDENTES.....	10
B. ASPECTOS GENERALES.....	12
C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS.....	13
III. METODOLOGÍA.....	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	17
D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVIDENCIA (META-ANÁLISIS).....	18
IV. RESULTADOS.....	19
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	20
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
i. Guías de práctica clínica:	24
ii. Ensayos clínicos aleatorizados de fase III	26
iii. Meta-análisis de los ensayos clínicos seleccionados.....	33
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES	50
VII. RECOMENDACIONES	52
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
IX. ANEXO	57
Anexo N° 1: Condiciones de uso	57
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	58



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La psoriasis es la enfermedad auto inflamatoria crónica dermatológica más frecuente, la cual tiene una prevalencia cercana al 2.5 % en el Perú. La psoriasis vulgar es la forma clínica más común, la cual puede clasificarse, según la severidad, en leve, moderada y severa, de acuerdo a los instrumentos de medición clínica, tales como el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) y el grado de afectación de la superficie corporal total (SCT). La psoriasis severa se define como aquella que cuenta con un PASI ≥ 10 , o un DLQI ≥ 10 o la afectación ≥ 10 % del área de SCT. La importancia clínica de la clasificación de acuerdo a la severidad de la psoriasis radica en el tratamiento, el cual requiere de medidas sistémicas para las formas severas.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con terapia tópica, fototerapia, y terapia sistémica convencional (i. e. metotrexato, ciclosporina y acitretina), para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar severa. Luego de falla terapéutica a los tratamientos mencionados, se cuenta con terapia biológica con los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT), tales como infliximab, etanercept y adalimumab. La mejor terapia de soporte paliativa (MTSP) se utiliza en los pacientes con psoriasis vulgar severa que presentan falla terapéutica a todos los tratamientos antes mencionados, y consiste en el uso de terapia tópica, fototerapia y terapia sistémica convencional de forma paliativa.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de secukinumab y ustekinumab, en comparación con la MTSP o el placebo, en pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica con anti-FNT disponibles en EsSalud, en términos de PASI 75, DLQI, SCT, y eventos adversos (EA).
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura disponible a agosto del 2019, se identificó una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la *British Association of Dermatologists* (BAD), 2017 y ocho ensayos clínicos controlados (ECA) de fase III que compararon ustekinumab vs. placebo (ECA PHOENIX 1, PHOENIX 2 y PEARL), secukinumab vs. placebo (ECA JUNCTURE, ERASURE, FIXTURE, y FEATURE), y secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR y CLARITY).
- La guía de la BAD recomienda la rotación a una terapia biológica alternativa, así como el uso de la MTSP para la población de la pregunta PICO. Respecto a la terapia biológica alternativa, la GPC sugiere la elección de un medicamento biológico, que no haya sido utilizado previamente, tomando en cuenta la





condición clínica del paciente. Respecto a la MTSP, la GPC sugiere que se puede considerar el uso de terapias no biológicas (e. g. terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia o terapia sistémica estándar), la optimización de los tratamientos adyuvantes, así como la consejería en relación a factores modificables que podrían tener un impacto sobre la pobre respuesta terapéutica (e. g. obesidad). Las recomendaciones de la GPC de la BAD tienen un grado de recomendación débil, dado que la evidencia detrás corresponde al criterio de expertos y a los resultados solamente del ECA PHOENIX 2, el cual fue incluido en la evidencia del presente dictamen.

- Para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, el equipo técnico del IETSI llevó a cabo un meta-análisis (MA) de los ECA incluidos en el cuerpo de la evidencia, a través de tres comparaciones: (i) ustekinumab vs. placebo, (ii) secukinumab vs. placebo; y (iii) secukinumab vs. ustekinumab. Luego de una búsqueda bibliográfica exhaustiva pareada, un evaluador llevó a cabo la extracción de los datos, para luego realizar una evaluación del riesgo de sesgos a través de la herramienta Cochrane. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis combinado de los resultados a través del modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad, en general, resultó menor al 75 % en todos los análisis de eficacia ($I^2 < 75 \%$), por lo que sería válido interpretar los resultados de los análisis combinados de las tres comparaciones. Además, no se detectaron sesgos de publicación en los análisis de los desenlaces de eficacia para las tres comparaciones, según la inspección visual de los *funnel plot*¹.
- Los resultados del MA corresponden a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Esto porque, se desconoce el número exacto de pacientes con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT (población de la pregunta PICO), que fueron incluidos en los ECA del MA. Sin embargo, la población de estudio de dichos ECA fueron, en general, los pacientes con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia biológica. En ese sentido, la población de interés del presente dictamen estuvo representada por aquellos pacientes que habían recibido terapia biológica previa, que fueron alrededor del 15 % al 40 % de la población total de los ECA. Es importante indicar que los estudios incluidos no realizaron un análisis de manera diferenciada para el subgrupo de pacientes de interés del presente dictamen.
- Respecto a la comparación ustekinumab vs. placebo, se evidenció un balance riesgo beneficio favorable para ustekinumab en la población de la pregunta PICO a corto plazo (12 semanas), en vista que los resultados del MA mostraron diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas, a favor de



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



ustekinumab, respecto al PASI 75 (Riesgo Relativo combinado [RRc] 18.48, Intervalo de Confianza [IC] 95 % 12.63 – 27.05, $p < 0.00001$), DLQI 0-1 (RRc 12.34, IC 95 % 6.49 – 23.47, $p < 0.00001$), y DLQI (Diferencia media -8.66, IC 95 % -10.12 - -7.21, $p < 0.00001$), en la población total de los estudios incluidos en dicho periodo de tiempo. Además, ustekinumab mostró un similar riesgo de presentar EA totales (RRc 1.08, $p=0.18$), EA serios (RRc 0.88, $p=0.77$), infecciones (RRc 1.15, $p=0.13$), e infecciones serias (RRc 0.28, $p=0.16$) que placebo, y un menor riesgo de discontinuación del tratamiento a causa de EA que placebo (RRc 0.14, $p = 0.004$) durante las 12 primeras semanas de tratamiento.

- El MA de la comparación de secukinumab vs. placebo mostró un balance riesgo beneficio favorable para secukinumab en la población de la pregunta PICO a corto plazo (12 semanas), dado que se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas a favor de secukinumab respecto al PASI 75 (RRc 17.65, IC 95 % 12.63 – 27.05) $p < 0.00001$ y al DLQI 0-1 (RRc 6.57, IC 95 % 5.12 – 8.43, $p < 0.00001$). Mientras que, secukinumab presentó un similar riesgo que el placebo de presentar los desenlaces clave de seguridad tales como EA serios (RRc 0.74, $p=0.51$), discontinuación del tratamiento por EA (RRc 0.91, $p=0.85$) e infecciones serias (RRc 0.63, $p=0.66$) durante las 12 primeras semanas de tratamiento.
 - Para la comparación de secukinumab vs. ustekinumab, se realizó un MA para evaluar los resultados a corto plazo (12 semanas, incluidos los ECA CLEAR y CLARITY) y se analizaron únicamente los resultados del ECA CLEAR para evaluar los resultados a largo plazo (52 semanas). Es importante indicar que en la publicación de ECA CLEAR a largo plazo se tienen algunas amenazas a la validez interna que limitan su interpretación para la población de la pregunta PICO. Por un lado, se presentaron EA específicos (e. g. infecciones no serias) para cada grupo de tratamiento (una mayor proporción de pacientes asignados a secukinumab presentaron candidiasis oral [4.2% vs. 0.6%], mientras que una mayor proporción de pacientes asignados a ustekinumab presentaron herpes zóster [0.3% vs. 3.0%]) lo que introduce una potencial pérdida del ciego y aumenta el riesgo de detección y realización en los desenlaces de naturaleza subjetiva como el PASI75 y el DLQI 0-1. Asimismo, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las potenciales pérdidas luego de la aleatorización del ECA CLEAR (7.5 % y 12.1% de pacientes discontinuaron el estudio en los grupos secukinumab y ustekinumab, respectivamente (RR 2.0, $p=0.0411$, análisis llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI), lo que introduce un riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia.
- 
- 



- Teniendo en cuenta dichas consideraciones, no es posible determinar si secukinumab sería superior que ustekinumab respecto a los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen preliminar para la población de la pregunta PICO. En vista que, si bien se presentaron diferencias estadísticamente significativas, tanto a corto como a largo plazo, respecto al PASI 75 (corto plazo: RRc 1.17, IC 95 % 1.12 – 1.22, $p < 0.00001$; largo plazo: RR 1.17, IC 95 % 1.10 – 1.26, $p < 0.00001$) y el DLQI 0-1 (corto plazo: RRc 1.22, IC 95 % 1.14 – 1.32, $p < 0.00001$; largo plazo: RR 1.21, IC 95 % 1.08 – 1.35, $p = 0.0009$), a favor de secukinumab, se corre el riesgo de que dichas diferencias no sean clínicamente relevantes, dado que los intervalos de confianza mostrados están cercanos al punto de no diferencia, mientras que es conocido que los desenlaces de naturaleza subjetiva (PASI y DLQI), luego de ser ajustados para convertirlos en desenlaces categóricos (PASI 75 y DLQI 0-1) podrían representar diferencias espurias. En ese sentido, se tiene que secukinumab y ustekinumab presentarían una eficacia similar, tanto a corto como a largo plazo, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



- Asimismo, el análisis del perfil de seguridad mostró que no es posible determinar si secukinumab tendría un mejor perfil de seguridad que ustekinumab en la población de la pregunta PICO, tanto a corto como a largo plazo. En vista que, no hubo diferencias respecto al riesgo de presentar EA totales (RRc 1.06, $p=0.17$), EA serios (RRc 1.26, $p=0.44$), discontinuación del tratamiento a causa de EA (RRc 1.28, $p=0.55$) e infecciones totales (RRc 1.09, $p=0.29$) a corto plazo entre ambos grupos de tratamiento incluidos en el MA (ECA CLEAR y CLARITY). Mientras que, a largo plazo, el ECA CLEAR tampoco mostró diferencias entre secukinumab y ustekinumab en cuanto al riesgo de presentar desenlaces clave de seguridad, tales como EA serios (RR 1.29, $p = 0.26$) y discontinuación del tratamiento por EA (RR 1.11, $p = 0.81$). Si bien no se mostró el total de infecciones serias a largo plazo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero poco precisas, respecto a algunas infecciones no serias, tales como candidiasis oral (RR 7.02, $p = 0.01$) e influenza (RR 2.07, $p = 0.01$) que resultaron desfavorables para secukinumab, y de herpes zoster (RR 0.10, $p = 0.03$), que resultaron desfavorables para ustekinumab. En ese sentido, se tiene que ustekinumab y secukinumab tendrían un perfil de seguridad comparable, tanto a corto como a largo plazo, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



- En resumen, la evidencia científica que proviene de un MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, la cual tiene bajo riesgo de sesgo de publicación y no cuenta con alta heterogeneidad, muestra que tanto ustekinumab y secukinumab serían clínicamente y estadísticamente más eficaces que el placebo en la población de la pregunta PICO. Asimismo, secukinumab y ustekinumab tendrían una eficacia y seguridad comparables, tanto a corto como a largo plazo, en la

población de la pregunta PICO, respecto a los desenlaces evaluados en el presente dictamen (PASI 75, DLQI 0-1 y desenlaces clave de seguridad). Considerando el balance riesgo beneficio similar entre ustekinumab y secukinumab para la población de interés del presente dictamen preliminar, la aprobación de secukinumab sería la decisión más costo-oportuna para un sistema de salud pública como EsSalud. Dado que el impacto presupuestal anual con el uso del producto farmacéutico secukinumab sería menor en alrededor de S/ 12,053.80 que con ustekinumab (costo anual por paciente de S/ 78,332.04 con ustekinumab y S/ 66,278.24 con secukinumab). Es decir, se requerirían trasladar menos fondos de inversión con secukinumab, que con ustekinumab, para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar severa que presentan falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional, y terapia biológica anti-FNT disponibles en EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de secukinumab para el manejo de los pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional, y terapia biológica anti-FNT disponibles en EsSalud, por un año a partir de la fecha de publicación; y estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar severa, con falla terapéutica a terapia sistémica convencional, fototerapia y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT) disponibles, en comparación con la mejor terapia de soporte paliativo (MTSP). Así, la Dra. Evelyn Giuliana Castro Vargas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del petitorio de dos productos farmacéuticos ustekinumab y secukinumab según las siguientes preguntas PICO.

Preguntas PICO formuladas por la Red Prestacional Sabogal:

PICO 1

P	Paciente adulto varón con diagnóstico de psoriasis en placa severa que no responde a fototerapia ni a terapia sistémica convencional (metotrexato, acitretin, ciclosporina, fototerapia), y que desarrolla tuberculosis pulmonar durante tratamiento con terapia biológica anti-TNF con infliximab, falla terapéutica primaria a etanercept y adalimumab.
I	Ustekinumab 45 mg (en pacientes < 100 kg de peso) o 90 mg (en pacientes con > 100 kg de peso) subcutáneo a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas.
C	No hay comparador disponible aprobado por EsSalud
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta clínica óptima y sostenida: PASI > o = 75 2. Mejorar la calidad de vida: disminuir DLQI 3. Mejorar SCT 4. Lograr eficacia terapéutica 5. Mejorar perfil de seguridad

PICO 2

P	Paciente adulta mujer con diagnóstico de psoriasis en placa severa que no responde a fototerapia ni a terapia sistémica convencional (metotrexato, acitretin, ciclosporina, isotretinoína), y que desarrolla falla a terapia biológica anti-TNF: infliximab (secundaria), etanercept y adalimumab (primaria).
I	Secukinumab 150 mg/amp, 2 ampollas en semana 0, 1, 2, 3, 4 por vía subcutánea y luego cada 4 semanas



C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta clínica óptima y sostenida: PASI \geq 75 2. Mejorar la calidad de vida: disminuir DLQI 3. Mejorar la SCT 4. Lograr eficacia terapéutica 5. Mejorar perfil de seguridad

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

Pregunta PICO validada con la especialista

P	Pacientes adultos con psoriasis severa con falla terapéutica ^a a terapia sistémica convencional ^b , fototerapia, y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral disponibles ^c .
I	Ustekinumab Secukinumab
C	Mejor terapia de soporte paliativo ^d Placebo
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. PASI 75^e 2. DLQI^f 3. SCT^g 4. Eventos adversos



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

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

^c En EsSalud está disponible infliximab, etanercept y adalimumab como terapia biológica que actúan como antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-FNT).

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

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

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

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

B. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis es la enfermedad dermatológica inflamatoria más frecuente, la cual ha sido descrita ampliamente en dictámenes preliminares previos (IETSI-EsSalud, 2017, 2018a). La psoriasis presenta una prevalencia del 0.7 % al 2.6 % en los Estados Unidos (Hu, Chen, Gong, & Shi, 2018) y alrededor del 2.5 % en el Perú (Rodríguez-Zúñiga, 2016). La psoriasis en placas crónica o vulgar es la forma clínica más frecuente (cerca del 90 % de casos de psoriasis) y se caracteriza por la presencia de lesiones en placa delimitadas, eritematosas, y simétricas con una descamación blanco nacarada, localizadas principalmente en las zonas de extensión del cuerpo (e. g. codos, rodillas, región lumbosacra) y en el cuero cabelludo. Asimismo, las lesiones de psoriasis vulgar pueden localizarse en otras zonas del cuerpo, las cuales pueden tener un mayor impacto en la calidad de vida del paciente que aquellas mencionadas anteriormente (e. g. en la cara, en las manos, o en la zona perineal)(Martínez et al., 2013).

Cerca del 80 % de pacientes con psoriasis se presentan con formas clínicas leves, mientras que el resto corresponde a formas clínicas moderadas a severas. Esta clasificación es de vital importancia ya que indica el tipo de tratamiento a utilizar. Siendo que, las formas leves responden generalmente a terapia tópica, mientras que las formas moderadas a severas se suelen tratar de manera inicial con fototerapia o terapia sistémica convencional. Así, la psoriasis se clasifica, según la severidad de la escala del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) en leve (PASI < 3), moderada (PASI 3 – 9) y severa (PASI ≥ 10). Cabe indicar que el PASI es un instrumento compuesto de evaluación de la severidad de psoriasis, la cual valora el eritema, la induración, la descamación y la extensión de las lesiones, en un puntaje del 0 al 72, en donde los puntajes más altos indican mayor severidad. Asimismo, existen otras escalas que se utilizan para la valoración de la severidad de la psoriasis. Entre ellas tenemos a la escala del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), la cual valora la calidad de vida a través de un puntaje que va desde el 0 al 30, siendo 30 la máxima afectación de la psoriasis en el desenvolvimiento diario de los pacientes. Además, se tiene el cálculo del área de superficie corporal total (SCT) -similar a la evaluación de extensión de las quemaduras- la cual consiste en el cálculo directo de la superficie corporal afectada, utilizando la regla de los 9 o el compromiso de la palma de mano (incluyendo los dedos) lo que corresponde al 1% de la superficie corporal (Martínez et al., 2013). Así, un PASI ≥ 10, así como un puntaje del DLQI > 10, o un compromiso del área de SCT > 10 % corresponden a formas severas de la psoriasis, por lo que en estos pacientes están indicados la terapia sistémica convencional y la fototerapia, en monoterapia o combinados. Cuando la terapia sistémica convencional y la fototerapia fallan o está contraindicados, se utiliza la terapia biológica (Menter et al., 2019; Smith et al., 2017).

En el contexto de EsSalud, el tratamiento con terapia biológica está indicado en aquellos pacientes con psoriasis severa que presentan falla terapéutica a tratamiento tópico, fototerapia y terapia sistémica convencional. La terapia biológica disponible actualmente





en la institución corresponde a la terapia anti-FNT, la cual incluye infliximab, adalimumab y etanercept. Además, en el mundo se vienen comercializando otras terapias biológicas adicionales a la terapia anti-FNT para el tratamiento de la psoriasis, los cuales actúan a nivel de otros blancos terapéuticos, inhibiendo diversos puntos de la cascada inflamatoria que originan las lesiones de la psoriasis. Entre ellos se tiene al antagonista de la porción común p40 de las interleuquinas (IL) 12 y 23 (i. e. ustekinumab) y el antagonista de la IL-17A (i. e. secukinumab). Estos medicamentos se han venido utilizando como tratamientos de pacientes con psoriasis moderada a severa, tanto como terapia de primera línea (i. e. pacientes sin uso previo de terapia biológica), así como terapia subsecuente (i. e. pacientes con falla terapéutica o intolerancia a uno o múltiples tratamientos previos con terapia biológica), según las diversas guías internacionales (Menter et al., 2019; Smith et al., 2017), sin existir un consenso en el orden de uso de los medicamentos de acuerdo con su eficacia, dado que no existiría evidencia a la fecha de un predominio entre un agente biológico sobre otro (Mrowietz, Steinz, & Gerdes, 2014).



El Petitorio Farmacológico de EsSalud dispone de la MTSP para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa que presentan falla terapéutica a la terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica con fármacos anti-FNT (i. e. infliximab, adalimumab y etanercept). En ese sentido, se solicitó al IETSI la evaluación de ustekinumab y secukinumab como tecnologías que ofrecerían un mejor perfil de eficacia y seguridad que la MTSP, en los pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a la terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT disponible en EsSalud.



En ese sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de ustekinumab y secukinumab, comparado con el placebo o la MTSP, en los pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a la terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT disponible en EsSalud.

C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS

Ustekinumab

Ustekinumab ha sido descrito ampliamente en dictámenes previos (IETSI-EsSalud, 2017, 2018a). En breve, ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 que evita que las IL12 y 23 interactúen con los linfocitos (T y los NK) que intervienen en la cascada inflamatoria que origina la psoriasis. Ustekinumab fue aprobada en el 2009 tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA, Food and Drug Administration, 2016b) y la *European Medicines Agency* (EMA) (EMA, European Medicines Agency, 2009) para su comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis



moderada a severa que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica o con falla terapéutica o intolerancia a fototerapia o terapia sistémica, respectivamente. La dosis de etiqueta de ustekinumab es de 45 mg para los pacientes con peso ≤ 100 kg y de 90 mg (i. e. dos viales) para aquellos con un peso > 100 kg, tanto en el basal, a la semana 4 y luego cada 12 semanas.

Ustekinumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad del principio activo y presencia de infecciones activas clínicamente importantes (e. g. tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, infección por el virus del herpes zóster, etc.). Se recomienda que, mientras exista alguna infección aguda se cambie a algún otro tratamiento sistémico mientras dure el cuadro infeccioso agudo. Además, se tiene entre los principales eventos adversos (EA) de ustekinumab a infecciones del tracto respiratorio, infecciones dentales, diarrea, prurito, mareo, cefalea, mialgias, eritema en el lugar de inyección, dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica.

Por otro lado, secukinumab ha sido descrito ampliamente en un dictamen previo (IETSI-EsSalud, 2018b). En breve, secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG1 que se une de manera selectiva a la IL17A, e inhibe la interacción con su receptor IL17R. La IL17A es una citoquina que se encuentra envuelta en cascadas inflamatorias y respuestas inmunológicas normales. Sin embargo, la IL17A se ha encontrado aumentada en las lesiones y en el suero de los pacientes con psoriasis. Secukinumab fue aprobada en el 2015 por la FDA (FDA, Food and Drug Administration, 2016a) y la EMA (EMA, European Medicines Agency, 2015) para su comercialización para los pacientes adultos con psoriasis moderada a severa con indicación de terapia sistémica o fototerapia. La dosis de etiqueta de secukinumab es de 300 mg subcutáneo en el basal, luego en la semana 1, 2, 3, y 4 y luego cada 4 semanas.



Secukinumab

Secukinumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad del principio activo. Además, ante la presencia de infecciones activas clínicamente importantes (e. g. tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, infección por el virus del herpes zóster, etc.), se recomienda discontinuar secukinumab hasta la resolución del cuadro infeccioso. Se recomienda el descartar tuberculosis previo al tratamiento con secukinumab y el uso con precaución ante un cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Además, se tiene entre los principales EA de secukinumab a la nasofaringitis, la diarrea y las infecciones del tracto respiratorio superior.

En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de ustekinumab desde mayo del 2010 con número de registro BE00716, bajo el nombre comercial Stelara 45 mg/0.5 mL inyectable, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa que son candidatos a



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR SEVERA, CON
FALLA TERAPÉUTICA A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, FOTOTERAPIA Y TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTAGONISTAS DEL
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DISPONIBLES EN ESSALUD

fototerapia o terapia sistémica (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, 2015). Asimismo, la DIGEMID autorizó el uso de secukinumab desde diciembre del 2015 con el número de registro BE01029 y bajo el nombre comercial Cosentyx 150 mg/mL inyectable, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave, que son candidatos a tratamientos sistémicos (DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, 2017).

En el Perú, el costo de adquisición de ustekinumab es de S/ 13,055.34 por un vial de 45 mg². Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente adulto de alrededor de 70 kg, se necesitaría en promedio 06 viales por paciente por dosis al año, por lo que el costo anual ascendería a S/ 78,332.04 por paciente. Mientras tanto, el costo de adquisición secukinumab es de S/ 1,949.36 por un auto inyector de 150 mg³. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente adulto de alrededor de 70 kg, se necesitaría en promedio 34 viales por paciente por dosis al año, por lo que el costo anual ascendería a S/ 66,278.24 por paciente.



² Precio de venta final a EsSalud, alcanzado por Johnson & Johnson del Perú S.A. en mayo del 2019.

³ Precio de venta final a EsSalud, alcanzado por Novartis en enero del 2019.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT (i. e. infliximab, etanercept, y adalimumab); comparados con el placebo o la MTSP. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA y DIGEMID en el Perú.

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁴, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas

⁴ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 30 de agosto del 2019.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas del 1 al 9 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

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

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



D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVIDENCIA (META-ANÁLISIS)

En la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) se llevó a cabo un meta-análisis (MA) de los ECA de fase III seleccionados, con tres comparaciones: (i) ustekinumab vs. placebo, (ii) secukinumab vs. placebo, y (iii) secukinumab vs. ustekinumab, para evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab según los componentes de la pregunta PICO planteada en el presente dictamen.

Luego de llevar a cabo la búsqueda bibliográfica y la selección de la data de forma pareada y por separado, un evaluador llevó a cabo la extracción de los datos en un formato creado para dicho fin en el programa *Microsoft Excel*®. Dado que las principales características de los estudios incluidos, tales como el diseño y la muestra, fueron similares entre ellos, se llevó a cabo un análisis combinado de los resultados (MA) a través del programa *Review Manager (RevMan) 5.3*® empleando un modelo de efectos aleatorios.



La medida del efecto del tratamiento utilizada para los desenlaces dicotómicos, tales como el PASI 75, el DLQI 0-1⁵ y los principales desenlaces de seguridad, fue el riesgo relativo combinado (RRc). Y para los desenlaces continuos, tales como el DLQI, la diferencia media estandarizada (DME). Asimismo, se midió la heterogeneidad de los resultados a través del I^2 , siendo que, los resultados de los análisis fueron considerados heterogéneos o inconsistentes si tenían un valor de $I^2 \geq 75$ %.

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó a través de la herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo (Higgins et al., 2011). Dicha herramienta valora cinco dominios clave que podrían ser fuente de sesgo, tales como la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, el manejo adecuado de los datos incompletos, y el reporte selectivo de los resultados. En vista de que los estudios incluidos en el MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI presentaban un diseño metodológico de calidad (en general, fueron ECA de fase III, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo), no se llevaron a cabo análisis por subgrupos de acuerdo al riesgo de sesgo.

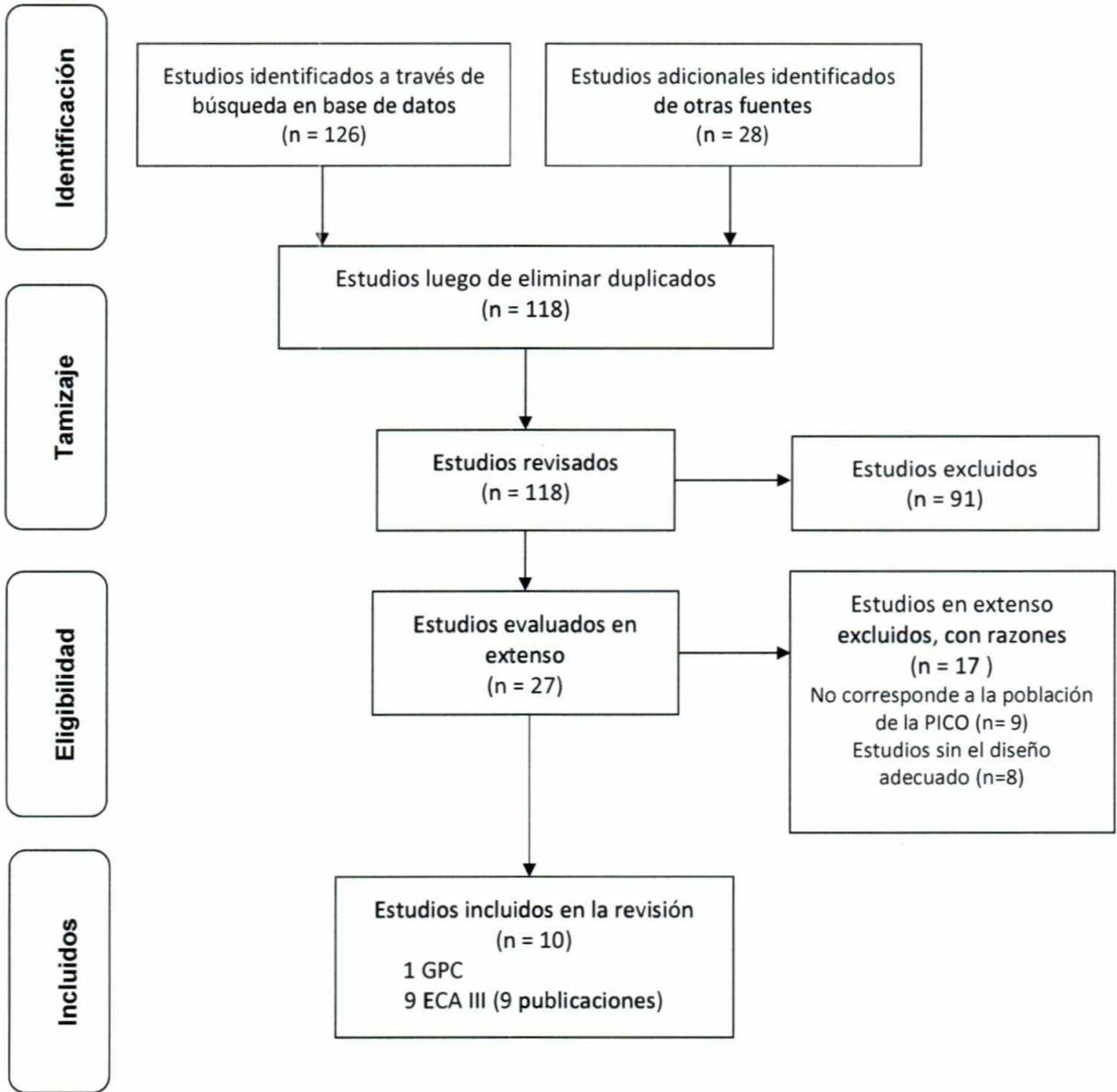


La evaluación del sesgo de publicación se realizó a través de la evaluación visual de los gráficos de embudo (*funnel plot*) elaborados con el programa *RevMan 5.3*® para los principales desenlaces de eficacia (PASI 75, DLQI, y DLQI 0-1) para las tres comparaciones planteadas.

⁵ Proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de 0 o 1 en la escalada DLQI.

IV. RESULTADOS

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



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

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ustekinumab y secukinumab como tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT (i. e. infliximab, etanercept, y adalimumab); comparados con el placebo o la MTSP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III). Los ECA fueron agrupados en tres comparaciones: (i) ustekinumab vs. placebo o la MTSP; (ii) secukinumab vs. placebo o la MTSP; (iii) secukinumab vs. ustekinumab.

Guías de práctica clínica (GPC):

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

- *British Association of Dermatologists (BAD). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017.*(Smith et al., 2017)

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

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

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

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

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

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





- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ustekinumab for psoriasis.*(CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009)

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

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



Las ETS de la NICE, la SMC y la CADTH realizaron evaluaciones acerca de la eficacia y seguridad de secukinumab como tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada y severa que presentan falla terapéutica o intolerancia a terapia sistémica convencional y fototerapia en comparación con tres medicamentos anti-FNT (infliximab, adalimumab y etanercept) y ustekinumab, en un contexto de terapia biológica de primera línea. En ese sentido, las ETS mencionadas no brindaron recomendaciones específicas para la población PICO.



Revisiones sistemáticas y meta-análisis (RS y MA)

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

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

La RS y MA elaborada por la Cochrane Library realizó una revisión sistemática de la evidencia científica disponible a diciembre del 2016 para comparar la eficacia y seguridad de los agentes de la terapia sistémica convencional, moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod), anti-FNT (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), ustekinumab, anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab), y otras terapias biológicas (alefacept, itolizumab) en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada y severa. Sin embargo, los



medicamentos fueron evaluados en un contexto de primera línea y no realizaron evaluaciones para pacientes con psoriasis en un contexto de falla terapéutica a los medicamentos anti-FNT. En consecuencia, la RS y MA de la Cochrane Library no brinda recomendaciones específicas para la población de la pregunta PICO por lo que fue desestimada para derivar las conclusiones del presente dictamen.

Ensayos clínicos:

Ensayos clínicos que evaluaron ustekinumab vs. placebo

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

- *Leonardi et al., 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)*(Leonardi et al., 2008)
- *Papp et al., 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)*.(Kim A. Papp et al., 2008)
- *Tsai et al., 2011. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL)*.(Tsai et al., 2011)



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

- *Ritchlin et al., 2014. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo controlled, randomised PSUMMIT 2 trial*.(Ritchlin et al., 2014)

El ECA PSUMMIT 2 es un estudio de fase III que comparó ustekinumab 45 mg y 90 mg vs. placebo en 312 pacientes adultos con artritis psoriática y no en pacientes con psoriasis con solo compromiso dérmico. En consecuencia, la población de ECA PSUMMIT 2 no corresponde a población de la pregunta PICO.

- *Clemmensen et al., 2010. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naive vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris*.(Clemmensen, Spon, Skov, Zachariae, & Gniadecki, 2011)



- *Takahashi et al., 2015. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naive and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases.*(Takahashi, Noda, Taniguchi, & Adachi, 2015)

Las dos publicaciones de Clemmensen et al., 2010 y Takahashi et al., 2015 corresponden a estudios observacionales prospectivos, los cuales no tienen el diseño para realizar una comparación directa entre ustekinumab y el placebo o la MTSP. Así, ambas publicaciones fueron desestimadas del cuerpo de la evidencia del presente dictamen, pero son incluidas en la discusión.

Ensayos clínicos que evaluaron secukinumab vs. placebo

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

- *Paul et al., 2014. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE)*(Paul et al., 2015).
- *Langley et al., 2014. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. (ERASURE and FIXTURE).*(Langley et al., 2014)
- *Blauvelt et al., 2015. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE)*(A. Blauvelt et al., 2015).

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

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

Las tres publicaciones de Papp et al., 2013, Rich et al., 2013 y Reich et al., 2015 corresponden a ensayos de fase II, en las que evaluaron diversas dosis y regímenes de tratamiento de secukinumab en los pacientes con psoriasis. Si bien en los tres casos tuvieron como comparador un brazo con placebo, el diseño de los estudios no corresponde con los criterios de inclusión del presente dictamen.



Ensayos clínicos que evaluaron ustekinumab vs. secukinumab

- *Thaçi et al., 2015. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial.*(Thaçi et al., 2015)
- *Blauvelt et al., 2017. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study.*(Andrew Blauvelt et al., 2017)
- *Bagel et al. 2018. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results).*(Bagel et al., 2018)

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica:

British Association of Dermatologists (BAD). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017.(Smith et al., 2017)

Esta es una GPC sobre el manejo con terapia biológica para los pacientes con psoriasis, elaborada por la BAD, y acreditada por la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁶. La GPC de la BAD realizó recomendaciones basadas en la revisión sistemática de la literatura, y las graduó según la calidad de la evidencia⁷.

La GPC de la BAD recomienda que para el tratamiento de los pacientes con psoriasis con respuesta inadecuada a terapia biológica de segunda línea o terapia subsecuente, se debe buscar a un clínico con experiencia en terapia biológica y se debe considerar las siguientes estrategias: (i) aconsejar sobre los posibles factores modificables que podrían contribuir con la pobre respuesta (e. g. obesidad y pobre adherencia); (ii)

⁶ NICE ha renovado la acreditación otorgado por la BAD para producir GPC desde mayo del 2010 hasta el 31 de mayo del 2021, con el uso de la metodología GRADE (www.nice.org.uk/accreditation).

⁷ Recomendación fuerte: los beneficios de las intervenciones sobrepasan los riesgos; una mayor proporción de pacientes elegiría la intervención, mientras que sólo una pequeña proporción de pacientes no lo haría; para los clínicos, la mayoría de pacientes recibirían las intervenciones; para los responsables políticos, dicha intervención sería un indicador de funcionalidad muy favorable. Recomendación débil: los riesgos y beneficios de una intervención están finamente balanceados; algunos pacientes elegirían la intervención, pero muchos otros no lo harían; los clínicos deberían considerar los pros y los contras para los pacientes en el contexto de la evidencia; para los responsables políticos, dicha intervención sería un pobre indicador de funcionalidad dado que es esperable una variabilidad en la práctica. No recomendación: la evidencia es insuficiente para realizar alguna recomendación. Recomendación fuerte en contra del uso: los riesgos de una intervención sobrepasan los beneficios; una mayoría de pacientes no elegiría dicha intervención mientras que sólo una pequeña proporción lo haría; para los clínicos, la mayoría de los pacientes no recibiría la intervención.



optimizar la terapia adyuvante (e. g. optimización de la terapia tópica, uso de metotrexato parenteral en lugar de la vía oral); (iii) **cambiar a un agente biológico alternativo**; (iv) considerar otras terapias no biológicas (e. g. terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia o terapia sistémica estándar) (recomendación débil).

Para realizar las recomendaciones respecto a la rotación a un agente biológico alternativo para el tratamiento de los pacientes con psoriasis con respuesta inadecuada a terapia biológica de segunda línea o terapia subsecuente, los panelistas de la GPC de la BAD incluyeron sólo un ECA correspondiente a la publicación de Papp et al., 2008 (ECA PHOENIX 2). Este es un ECA de fase III que comparó ustekinumab 45 mg vs. ustekinumab 90 mg vs. placebo en 156 pacientes con psoriasis severa candidatos a recibir terapia biológica. Este estudio fue incluido para realizar dicha recomendación, dado que una proporción de los pacientes habían recibido previamente otro tipo de terapia biológica previa (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab, adalimumab). Dichas proporciones fueron similares entre los grupos de tratamiento (38.4 % en el grupo ustekinumab 45 mg, 36.5 % en el grupo ustekinumab 90 mg y 38.8 % en el grupo placebo). Los panelistas indicaron que, si bien los pacientes del ECA PHOENIX 2 expuestos a ustekinumab presentaron una mejoría respecto al PASI 75 y el PASI 90, comparados con aquellos expuestos al placebo, no se reportaron los resultados de manera diferenciada en los grupos que recibían la terapia biológica como primera línea o como segunda línea en adelante. Así, dado que la publicación tenía una baja calidad de la evidencia, según los panelistas, no era posible establecer recomendaciones puntuales para los pacientes que fallan a terapia biológica de segunda línea en adelante. Por lo tanto, según la opinión de expertos del panel, la decisión de qué biológico utilizar en esta situación dependerá de la decisión clínica del médico tratante con el paciente, dada la ausencia de evidencia de alta calidad. Cabe indicar que, durante la búsqueda bibliográfica llevada a cabo por los panelistas de la GPC de la BAD, no se encontró alguna evidencia relacionada a secukinumab para el tratamiento de los pacientes con psoriasis con respuesta inadecuada a terapia biológica de segunda línea o terapia subsecuente.



Además, los especialistas del panel argumentaron que se debería incluir en las recomendaciones otras alternativas al cambio de terapia biológica, entre las que recalcan la optimización de la terapia adyuvante (cambio de metotrexato oral a subcutáneo o la optimización de la terapia tópica), pérdida de peso en los pacientes obesos o muy obesos, considerar la falta de adherencia o la posibilidad de un diagnóstico incorrecto, el uso concomitante de metotrexato con la terapia biológica o el uso de otras terapias no biológicas. Respecto al uso de terapia no biológica, los panelistas indicaron según la opinión de expertos, que se puede considerar el uso de terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia o terapia sistémica convencional.

Por lo tanto, para la población de la pregunta PICO, la GPC de la BAD recomienda la rotación a una terapia biológica alternativa, entre los que se encontrarían ustekinumab y secukinumab como alternativas terapéuticas, así como el uso de la MTSP (e. g.



optimización de la terapia tópica, uso de terapia sistémica por vía parenteral, uso de terapia no biológica).

No se encontraron limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, 2009). Además, cabe mencionar que algunos de los miembros del panel que elaboró la guía declararon conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Janssen-Cilag* y *Novartis*, las cuales son las empresas farmacéuticas que comercializan ustekinumab y secukinumab, respectivamente.

ii. Ensayos clínicos aleatorizados de fase III

Se identificaron ocho publicaciones correspondientes a nueve ECA de fase III como fuente de evidencia indirecta que compararon ustekinumab vs. placebo (Leonardi et al., 2008 [PHOENIX 1], Papp et al., 2008 [PHOENIX 2], y Tsai et al., 2011 [PEARL]), secukinumab vs. placebo (Paul et al., 2014 [JUNCTURE], Langley et al., 2014 [ERASURE y FIXTURE] y Blauvelt et al., 2015 [FEATURE]), y secukinumab vs. ustekinumab (Thaçi et al., 2015 [CLEAR], y Bage et al., 2018 [CLARITY]) durante 12 semanas de tratamiento (fase de inducción de la terapia biológica); y una publicación correspondiente a la comparación de secukinumab vs. placebo (Blauvelt et al., 2017 [CLEAR]) durante 52 semanas de tratamiento (fase de mantenimiento de la terapia biológica).



Ensayos clínicos que evaluaron ustekinumab vs. placebo

Tabla 1. Resumen de los estudios que compararon ustekinumab vs. placebo.

	Sitios de investigación	Grupos de tratamiento	Desenlaces de interés	Fase de interés	Cegamiento
PHOENIX 1	Estados Unidos, Canadá y Bélgica	Ustekinumab 45 mg Ustekinumab 90 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
PHOENIX 2	Europa y Norteamérica	Ustekinumab 45 mg Ustekinumab 90 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego
PEARL	Taiwán y Corea	Ustekinumab 45 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego

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

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

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

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

^e Primeras 12 semanas de tratamiento.





Leonardi et al., 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).(Leonardi et al., 2008)

El ECA pivotal PHOENIX 1 (NCT00267969⁸) es un ensayo multicéntrico (Estados Unidos, Canadá y Bélgica) de doble ciego de fase III financiado por el laboratorio *Centocor Research & Development, Inc.* (ahora conocido como *Janssen Biotech, Inc.*), cuya evaluación incluyó la comparación entre ustekinumab 45 mg y el placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa (n = 766) con indicación de fototerapia o terapia sistémica convencional, con PASI \geq 12 y con compromiso de un área de SCT \geq 10 %, que no hayan recibido otras terapias en los últimos meses⁹. La fase de interés del ECA PHOENIX 1 corresponde a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). El desenlace primario evaluado fue la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 a la semana 12. Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de la escala *Physician Global Assessment* (PGA)¹⁰ de 0 o 1 a la semana 12, la diferencia en el DLQI¹¹ entre los grupos de tratamiento desde el inicio del tratamiento a la semana 12, así como los EA¹².

Papp et al., 2008. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2).(Kim A. Papp et al., 2008)

El ECA pivotal PHOENIX 2 (NCT00307437¹³) es un ensayo multicéntrico (Europa y Norteamérica) de doble ciego de fase III financiado por el laboratorio *Centocor Research & Development, Inc.*, cuya evaluación incluyó la comparación entre ustekinumab 45 mg y el placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa (n = 1230) con indicación de fototerapia o terapia sistémica convencional con PASI \geq 12, y con compromiso de un área de SCT \geq 10 %, que no hayan recibido otras

⁸ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00267969>

⁹ Pacientes fueron excluidos si habían recibido algún tratamiento biológico en los últimos tres meses, fototerapia o terapia sistémica convencional en los últimos cuatro semanas, o tratamiento tópico en las últimas dos semanas.

¹⁰ Del inglés *Physician Global Assessment* (PGA), es una escala subjetiva del clínico o investigador con la cual gradúa la severidad de las lesiones de psoriasis en 0 (ninguna lesión), 1 (lesiones mínimas), 2 (compromiso leve), 3 (compromiso moderado), 4 (compromiso marcado), y 5 (compromiso severo).

¹¹ Del inglés *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI) es un cuestionario completado por los pacientes con psoriasis que consiste en diez preguntas que evalúan el auto reporte de la calidad de vida. La escala va desde el valor de cero (ningún compromiso en la calidad de vida) hasta el valor de 30 (compromiso severo en la calidad de vida).

¹² El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.

¹³ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307437>





terapias en los últimos meses¹⁴. La fase de interés del ECA PHOENIX 2 corresponde a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). El desenlace primario evaluado fue la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 a la semana 12. Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una PGA de 0 o 1 a la semana 12, la diferencia en el DLQI entre los grupos de tratamiento desde el inicio del tratamiento a la semana 12, así como los EA¹⁵.

Tsai et al., 2011. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL).(Tsai et al., 2011)

El ECA PEARL es un ensayo de doble ciego de fase III financiado por el laboratorio *Centocor Research & Development, Inc.*, llevado a cabo en Corea y Taiwán, cuya evaluación incluyó la comparación entre ustekinumab 45 mg y el placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa (n = 121) con indicación de fototerapia o terapia sistémica convencional, con PASI ≥ 12 , y con compromiso de un área de SCT ≥ 10 %, que no hayan recibido otras terapias en los últimos meses¹⁶. La fase de interés del ECA PEARL corresponde a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). El desenlace primario evaluado fue la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 a la semana 12, de forma global y según subgrupos de análisis en relación a características basales (e. g. peso $> 0 \leq a 70$ kg). Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una PGA de 0 o 1 a la semana 12, la diferencia en el DLQI entre los grupos de tratamiento desde el inicio del tratamiento a la semana 12, así como los EA¹⁷.



Ensayos clínicos que evaluaron secukinumab vs. placebo

Tabla 2. Resumen de los estudios que compararon secukinumab vs. placebo.

	Sitios de investigación	Grupos de tratamiento	Desenlaces de interés	Fase de interés	Cegamiento
JUNCTURE	Europa y Norteamérica	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^b EA ^c	Inducción ^d	Doble ciego
ERASURE	Europa, América, Asia y Oceanía	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^b EA ^c	Inducción ^d	Doble ciego

¹⁴ Pacientes fueron excluidos si habían recibido algún tratamiento biológico en los últimos tres meses, fototerapia o terapia sistémica convencional en los últimos cuatro semanas, o tratamiento tópico en las últimas dos semanas.

¹⁵ El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.

¹⁶ Pacientes fueron excluidos si habían recibido algún tratamiento biológico en los últimos tres meses, fototerapia o terapia sistémica convencional en los últimos cuatro semanas, o tratamiento tópico en las últimas dos semanas.

¹⁷ El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.





FIXTURE	Europa, América, Asia y Oceanía	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Etanercept Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^b EA ^c	Inducción ^d	Doble ciego
FEATURE	Europa y Norteamérica	Secukinumab 300 mg Secukinumab 150 mg Placebo	PASI 75 ^a DLQI 0-1 ^b EA ^c	Inducción ^d	Doble ciego

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

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

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

^d Primeras 12 semanas de tratamiento.

Paul et al., 2014. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). (Paul et al., 2015)

El ECA JUNCTURE (NCT01636687¹⁸) es un ensayo de doble ciego de fase III, multicéntrico (Europa y Norteamérica), financiado por el laboratorio *Novartis Pharmaceuticals*, cuya evaluación incluyó la comparación entre secukinumab 300 mg y el placebo para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa (n = 182) con falla terapéutica a fototerapia o terapia sistémica convencional, con PASI ≥ 12, con compromiso de un área de SCT ≥ 10 % y un puntaje de la escala *Investigator Global Assessment* (IGA)¹⁹ de 3 o 4. La fase de interés del ECA JUNCTURE corresponde a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). El ECA JUNCTURE tuvo dos desenlaces primarios medidos a la semana 12 de tratamiento (fin de la fase de inducción): la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 y la proporción de pacientes que alcanzaron un valor en la escala del IGA de 0 o 1 con una mejora ≥ dos grados respecto al basal. Los desenlaces secundarios fueron la facilidad de uso y la aceptabilidad del autoinyector de secukinumab, los cambios de PASI 75 e IGA a lo largo del estudio, así como los EA²⁰.

¹⁸ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01636688>

¹⁹ Del inglés *Investigator Global Assessment* (IGA), es una escala subjetiva del clínico o investigador con la cual gradúa la severidad de las lesiones de psoriasis en 0 (ninguna lesión), 1 (lesiones mínimas), 2 (compromiso leve), 3 (compromiso moderado), y 4 (compromiso severo).

²⁰ El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.



Langley et al., 2014. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials.(Langley et al., 2014)

La publicación de Langley et al., 2014 incluye a dos ECA, el ECA ERASURE y el ECA FIXTURE. Los ECA ERASURE (NCT01365455²¹) y FIXTURE (NCT01358578²²) son ensayos de doble ciego de fase III, multicéntricos (Europa, América, Asia y Oceanía), financiado por el laboratorio *Novartis Pharmaceuticals*, cuyas evaluaciones incluyeron la comparación entre secukinumab 300 mg y el placebo. Cabe indicar que el ECA FIXTURE tuvo, además, un brazo de tratamiento con etanercept. El ECA ERASURE y el ECA FIXTURE incluyeron a 738 y 1306 pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa con falla terapéutica a fototerapia y/o terapia sistémica convencional, con PASI ≥ 12 , con compromiso de un área de SCT $\geq 10\%$ y un puntaje IGA de 3 o 4, respectivamente. Las fases de interés de ambos ECA corresponden a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). Los ECA ERASURE y FIXTURE tuvieron dos desenlaces primarios, los cuales fueron medidos a la semana 12 de tratamiento (fin de la fase de inducción): la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 y la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje IGA de 0 o 1. Los desenlaces secundarios del ECA ERASURE y FIXTURE fueron el PASI 90 a la semana 12, el cambio en el reporte del diario de síntomas²³ desde el basal hasta la semana 12 (para los tres síntomas de prurito, dolor y descamación), la proporción de pacientes con un puntaje de 0 o 1 en la escala DLQI (DLQI 0-1) a la semana 12, y los EA²⁴. Adicionalmente, ECA FIXTURE evaluó el PASI 75, PASI 90 y el puntaje IGA 0-1 a la semana 12 de tratamiento de la comparación de secukinumab y etanercept.

Blauvelt et al., 2015. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE).(A. Blauvelt et al., 2015)

El ECA FEATURE (NCT01555125²⁵) es un ensayo de doble ciego de fase III, multicéntrico (Europa y Norteamérica), financiado por el laboratorio *Novartis Pharmaceuticals*, cuya evaluación incluyó la comparación secukinumab 300 mg y el placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa (n = 177) con falla terapéutica a fototerapia o terapia sistémica convencional, con PASI ≥ 12 , con compromiso de un área de SCT $\geq 10\%$, y un puntaje IGA de 3 o 4. La

²¹ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365455>

²² Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358578>

²³ Del inglés *Psoriasis Symptom Diary* (PSD), es un reporte subjetivo realizado por el paciente en relación a los síntomas de el prurito, dolor, y descamación. A cada síntoma, el paciente le asigna diariamente un puntaje, del cual se obtiene un promedio semanal. Se le asigna como faltante si hubo cuatro o más días en las que no se reportaron anotaciones.

²⁴ El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización.

²⁵ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/NCT01555125>

fase de interés del ECA FEATURE corresponde a la fase de inducción (desde la aleatorización hasta la semana 12 de tratamiento). El ECA FEATURE tuvo dos desenlaces primarios, los cuales fueron medidos a la semana 12 de tratamiento (fin de la fase de inducción): la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75, y la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje IGA de 0 o 1 con una mejora \geq dos grados respecto al basal. Los desenlaces secundarios fueron la facilidad de uso y la aceptabilidad del autoinyector de secukinumab, el PASI 75/90/100, el DLQI 0-1, así como los EA²⁶.

Ensayos clínicos que evaluaron secukinumab vs. ustekinumab

Tabla 3. Resumen de los estudios que compararon secukinumab vs. ustekinumab.

	Sitios de investigación	Grupos de tratamiento ^a	Desenlaces de interés	Fase de interés	Cegamiento
CLEAR	Europa, Norteamérica y Asia	Secukinumab Ustekinumab	PASI 75 ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e Mantenimiento ^f	Doble ciego
CLARITY	Europa, Norteamérica y Asia	Secukinumab Ustekinumab	PASI 75 ^b DLQI 0-1 ^c EA ^d	Inducción ^e	Doble ciego

^a Dosis de etiqueta: secukinumab 300 mg sin importar el peso; ustekinumab 45 mg para los pacientes con peso \leq 100 kg, y ustekinumab 90 mg (i. e. dos viales) para aquellos con un peso $>$ 100 kg.

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

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

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

^e Primeras 12 semanas de tratamiento.

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

Thaçi et al., 2015. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial.(Thaçi et al., 2015)

El ECA CLEAR (NCT02074982²⁷) es un ensayo de doble ciego de fase IIIb, multicéntrico (Europa, Norteamérica y Asia), financiado por el laboratorio *Novartis Pharmaceuticals*, que comparó secukinumab y ustekinumab a dosis de etiqueta²⁸ para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a severa (n = 676) con falla

²⁶ El análisis de seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado desde la aleatorización. Los EA, signos vitales, exámenes de laboratorio y exámenes físicos se monitorizaron a lo largo del estudio. Los EA mayores cardiovasculares fueron adjudicados por un comité independiente.

²⁷ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074982>

²⁸ Ustekinumab 45 mg para los pacientes con un peso \leq 100 kg en el basal, y 90 mg para los pacientes con un peso $>$ 100 kg en el basal, con la primera administración en el basal, luego a la semana 4, y luego cada 12 semanas desde la semana 16 a la semana 40. Secukinumab 300 mg sin importar el peso, con la primera administración en el basal, luego a la semana 1, 2, 3 y 4, y luego cada 4 semanas hasta la semana 48.



terapéutica a terapia tópica, fototerapia y/o terapia sistémica convencional, con PASI \geq 12, con compromiso de un área de SCT \geq 10 %, y un puntaje IGA de 3 o 4. El ECA CLEAR tuvo un diseño comparativo de superioridad, paralelo, en la cual, los pacientes fueron aleatorizados a dos brazos de tratamiento (ustekinumab y secukinumab) por 48 semanas. La publicación de Thaçi et al., 2015 corresponde a la primera evaluación en la semana 16, la cual recoge los resultados de la fase de inducción, es decir, de las primeras 12 semanas de tratamiento.

El desenlace primario del ECA CLEAR fue demostrar la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab respecto al PASI 90²⁹ a la semana 16 de tratamiento (fin de la fase de inducción). Los desenlaces secundarios estuvieron en relación a demostrar la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab respecto al PASI 75 a la semana 4 de tratamiento, el PASI 90 a la semana 52, la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje IGA de 0 o 1 con una mejora \geq dos grados respecto al basal, los cambios de PASI 75/90/100 a lo largo del estudio, y los EA³⁰. La calidad de vida se midió a través del reporte por parte de los pacientes de tres síntomas (i. e. dolor, prurito y descamación)³¹ y en el DLQI 0-1³² a lo largo de las 52 semanas de duración del estudio.



Blauvelt et al., 2017. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study.(Andrew Blauvelt et al., 2017)

La publicación de Blauvelt et al., 2017 corresponde a la evaluación en la semana 52, luego de las 48 semanas de tratamiento del ECA CLEAR (NCT02074982³³).



Bagel et al. 2018. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results).(Bagel et al., 2018)

El ECA CLARITY (NCT02826603³⁴) es un ensayo de doble ciego de fase IIIb, multicéntrico (Europa, Norteamérica y Asia), financiado por el laboratorio *Novartis Pharmaceuticals*, que cuenta con un diseño comparativo en paralelo de superioridad

²⁹ Reducción al menos el 90 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala PASI.

³⁰ Los EA, análisis de laboratorio, signos vitales, y examen físico se codificaron según la terminología del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

³¹ Cada síntoma se midió en una escala del 0 al 10, siendo 10 el estado más severo del síntoma. Los resultados respecto a los síntomas se recogieron en el basal, de manera semanal durante las primeras cuatro semanas, luego cada cuatro semanas desde la semana 4 a la 28, y desde la 48 a la 52.

³² Puntaje de 0 o 1 en la escala de DLQI. Los resultados de la escala DLQI se recogieron en el basal, y en las semanas de tratamiento número 4, 8, 12, 16, 28, 48 y 52.

³³ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02074982>

³⁴ Identificación de *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02826603>



entre secukinumab y ustekinumab a dosis de etiqueta³⁵ por 48 semanas para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa (n = 676) con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia y/o terapia sistémica convencional, con PASI ≥ 12 , con compromiso de un área de SCT $\geq 10\%$ y un IGA de 3 o 4. La publicación de Bagel et al., 2018 corresponde a la evaluación luego de las 12 primeras semanas de tratamiento (fase de inducción). Aún no se han publicado y tampoco se encuentran disponibles, los resultados correspondientes al final del seguimiento en la semana 52, luego de las 48 semanas de tratamiento.

El ECA CLARITY tuvo dos desenlaces primarios, los cuales fueron demostrar la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab respecto al PASI 90³⁶ y el puntaje IGA 0-1 a la semana 12 de tratamiento (fin de la fase de inducción). Los desenlaces secundarios clave estuvieron en relación a demostrar la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab respecto al PASI 75 a la semana 12, PASI 75 a la semana 4, el PASI 100 a la semana 12, y el DLQI 0-1 a las semanas 4, y 12.



iii. Meta-análisis de los ensayos clínicos seleccionados

La población de interés del presente dictamen (pacientes con psoriasis moderada a severa, con indicación de terapia biológica, que habían recibido terapia biológica previa) estuvo representada por el 41.4 %, 21.2 % y 18.7 % de los pacientes incluidos en las comparaciones de ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo, y secukinumab vs. ustekinumab, respectivamente.



El análisis de los riesgos de sesgo se llevó a cabo para los períodos de los estudios que fueron de interés para el presente dictamen, es decir, en los períodos que se mantuvo el doble ciego y se realizó un análisis de manera comparativa entre dos intervenciones. Es decir, se analizaron los resultados de las primeras 12 semanas (fase de inducción) de los estudios controlados con placebo (comparaciones de ustekinumab vs. placebo y secukinumab vs. placebo). Asimismo, se analizaron los resultados de las primeras 16 semanas (fase de inducción) de los ECA CLEAR y CLARITY y luego de 52 semanas (fase de mantenimiento) del ECA CLEAR.

En general, hubo un bajo riesgo de sesgo para los ECA incluidos en el MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETS. Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar los resultados de la comparación secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR) a las 52 semanas, la cual fue publicada por Blauvelt et al., 2017, dado que se introdujeron potenciales riesgos de sesgo de desgaste, de detección y de realización en

³⁵ Ustekinumab 45 mg para los pacientes con un peso ≤ 100 kg en el basal, y 90 mg para los pacientes con un peso > 100 kg en el basal, con la primera administración en el basal, luego a la semana 4, y luego cada 12 semanas desde la semana 16 a la semana 40. Secukinumab 300 mg sin importar el peso, con la primera administración en el basal, luego a la semana 1, 2, 3 y 4, y luego cada 4 semanas hasta la semana 48.

³⁶ Reducción al menos el 90 % de la severidad basal de la enfermedad, evaluada con la escala PASI.



los resultados de eficacia (figura 1 y 2 del material suplementario). Esto porque, se observaron EA específicos para cada grupo de tratamiento, tanto para el grupo secukinumab como para el grupo ustekinumab, respecto a infecciones no serias tales como candidiasis oral (4.2% vs. 0.6%) y herpes zóster (0.3% vs. 3.0%). Ello condiciona a que exista una potencial pérdida del ciego, lo que aumenta el riesgo de detección y realización en los desenlaces de naturaleza subjetiva como el PASI75 y el DLQI 0-1, porque los pacientes que presentaron dichos EA específicos para cada grupo de tratamiento pueden haber recibido cuidados y tratamientos diferenciados, aunque no se cuenta con información para esclarecerlo. Asimismo, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las potenciales pérdidas luego de la aleatorización del ECA CLEAR, en vista que 7.5 % y 12.1% de pacientes descontinuaron el estudio en los grupos secukinumab y ustekinumab, respectivamente (RR 2.0, IC 95 % 1.00 - 1.11; $p=0.0411$)³⁷, lo que introduce un riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia.



Luego de la inspección visual de los funnel plot generados para la evaluación de los desenlaces de eficacia (PASI 75, DLQI, y DLQI 0-1) de cada comparación, no se evidenció sesgo de publicación para ninguno de los análisis (figuras 3 al 8 del material suplementario).

a. Resultados de eficacia

Los resultados del PASI 75 y del DLQI luego de 12 semanas de tratamiento (fase de inducción) para las tres comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo, y secukinumab vs. ustekinumab, se muestran en las tablas 7, 8 y 9.



En general, se observaron diferencias tanto clínica como estadísticamente significativas en las comparaciones de ustekinumab vs. placebo y secukinumab vs. placebo, que favorecen tanto a ustekinumab, y secukinumab, respectivamente, respecto al PASI 75 y el DLQI 0-1. Asimismo, se evidenció una mejora en el DLQI con ustekinumab comparado con el placebo (diferencia media de -8.66, IC 95 % -10.12 – -7.21), cuyos resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante (diferencia mayor a cuatro puntos desde el basal a la semana 12). Sin embargo, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de secukinumab vs. ustekinumab, a favor de secukinumab, respecto al PASI 75 (RR combinado [RRc] 1.17, IC 95 % 1.12 – 1.22) y el DLQI 0-1 (RR combinado 1.22, IC 95 % 1.14 – 1.32), éstas diferencias no son clínicamente relevantes, en vista que tuvieron diferencias marginales, con valores de RR combinados menores a 1.25 y con intervalos de confianza muy cercanos al punto de no diferencia. Cabe resaltar que la heterogeneidad en todos los análisis no fue alta ($I^2 < 75$ %), por lo que sería válido interpretar los resultados de los análisis combinados de las tres comparaciones.

³⁷ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETS, sintaxis de STATA: *csi 312 298 25 41, level (95); exact.*



Los resultados del ECA CLEAR a largo plazo (luego de 52 semanas de seguimiento) mostraron resultados similares a los del MA. Es decir, el uso de secukinumab, en comparación con ustekinumab, presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al PASI 75 y de DLQI 0-1, pero con resultados espurios.

Cabe resaltar que la población de interés del presente dictamen estuvo representada por un subgrupo de pacientes que estuvieron expuestos previamente a terapia biológica, cuyas proporciones variaron entre el 15 % al 40 % de la población total de los estudios incluidos. Los *forest plot*³⁸ generados para cada análisis de eficacia se encuentran disponibles de la figura 9 al 17 del material suplementario.

Tabla 4. PASI 75 a las 12 semanas de tratamiento.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
PASI 75	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)*	18.48 (12.63 – 27.05)	<0.00001	0	Clínicamente relevante
Secukinumab vs. Placebo							
PASI 75	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1385	293 (21.2)**	17.65 (12.38 – 25.17)	<0.00001	0	Clínicamente relevante
Secukinumab vs. Ustekinumab							
PASI 75	Bagel 2018 Thaçi 2015	1778	332 (18.7)**	1.17 (1.12 – 1.22)	<0.00001	0	Sin relevancia clínica

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

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

Tabla 5. DLQI a las 12 semanas de tratamiento.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	Diferencia media estandarizada (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
DLQI	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	-8.66 (-10.12 – -7.21)	<0.00001	73	Clínicamente relevante

³⁸ Conocido también como gráfico de floresta, es una visualización gráfica de los resultados estimados de una serie de estudios científicos que abordan la misma pregunta, junto con los resultados generales.

Tabla 6. DLQI 0-1 a las 12 semanas de tratamiento.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
DLQI 0-1	Leonardi 2008 Papp 2008	1329	600 (41.4)	12.34 (6.49 – 23.47)	<0.00001	67	Clinicamente relevante
Secukinumab vs. Placebo							
DLQI 0-1	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1379	293 (21.2)	6.57 (5.12 – 8.43)	<0.00001	0	Clinicamente relevante
Secukinumab vs. Ustekinumab							
DLQI 0-1	Bagel 2018 Thaçi 2015	1778	332 (18.7)	1.22 (1.14 – 1.32)	<0.00001	0	Sin relevancia clínica

Tabla 7. Desenlaces de eficacia a largo plazo (luego de 52 semanas)

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Secukinumab vs. Ustekinumab							
PASI 75	Blauvelt 2017	676	92 (13.6)	1.17 (1.10 – 1.26)	<0.00001	NA	Sin relevancia clínica
DLQI 0-1	Blauvelt 2017	676	92 (13.6)	1.21 (1.08 – 1.35)	0.0009	NA	Sin relevancia clínica

b. Resultados de seguridad

Los resultados de los principales desenlaces de seguridad durante la fase de inducción (12 semanas para los estudios de ustekinumab vs. placebo, y 16 semanas para los estudios con secukinumab) para las comparaciones ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo, y secukinumab vs. ustekinumab, se muestran en las tablas del 10 al 15.

Se evidenció que secukinumab tendría un perfil de seguridad tolerable respecto al placebo luego de la fase de inducción (a corto plazo), dado que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clave de seguridad, tales



como EA serios (EAS) (RRc 0.74, $p = 0.51$), discontinuación del tratamiento (DT) por EA (RRc 0.91, $p = 0.85$), así como en el total de infecciones serias (TIS) (RRc 0.63, $p = 0.66$), si se observaron diferencias en los EA totales (EAT); (RRc 1.15, $p = 0.006$) y en el total de infecciones e infestaciones (TII); RRc 1.50, $p < 0.0001$), con resultados desfavorables para secukinumab. Por otro lado, ustekinumab mostró un perfil más tolerable que el placebo durante la fase de inducción, dado que redujo la tasa de discontinuación a causa de EA, con resultados estadísticamente significativos (RRc 0.14; $p = 0.004$); mientras que no se presentaron diferencias en los otros desenlaces clave de seguridad, tales como los EAS (RRc 0.88, $p = 0.77$) y el TIS (RRc 0.28, $p = 0.16$).

En relación a la comparación entre secukinumab y ustekinumab, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos de tratamiento en los desenlaces de seguridad analizados durante la fase de inducción. Y, a largo plazo (fase de mantenimiento) no se evidenciaron diferencias entre secukinumab y ustekinumab respecto a los desenlaces clave de seguridad, tales como el total de EAS (RR 1.29; $p = 0.26$) y en la DT por EA (RR 1.11, $p = 0.81$). No se mostraron los resultados finales del TII ni del TIS del ECA CLEAR en la publicación de Blauvelt et al., 2017, por lo que se analizaron los datos de seguridad de dicho ensayo desde la página web *clinicaltrials.gov*. Así, se encontró que, a largo plazo, secukinumab tendría más riesgo de presentar algunas infecciones no serias, en comparación con ustekinumab, tales como candidiasis oral (RRc 7.02, $p = 0.01$) e influenza (RRc 2.07, $p = 0.01$); mientras que el uso de ustekinumab aumentaría el riesgo de desarrollar herpes zóster (RRc 0.10, $p = 0.03$).

Tabla 8. Eventos adversos serios (EAS) durante la fase de inducción

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
EAS	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	0.88 (0.38 – 2.04)	0.77	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. Placebo							
EAS	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1384	293 (21.2)	0.74 (0.31 – 1.79)	0.51	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. Ustekinumab							
EAS	Bagel 2018 Thaçi 2015	1773	332 (18.7)	1.26 (0.69 – 2.30)	0.44	0	No hay diferencias

Tabla 9. Eventos adversos totales (EAT) durante la fase de inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
EAT	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	1.08 (0.96 – 1.22)	0.18	28	No hay diferencias
Secukinumab vs. Placebo							
EAT	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1384	293 (21.2)	1.15 (1.04 – 1.27)	0.006	0	Sí hay diferencias
Secukinumab vs. Ustekinumab							
EAT	Bagel 2018 Thaçi 2015	1773	332 (18.7)	1.06 (0.97 – 1.16)	0.17	0	No hay diferencias

Tabla 10. Descontinuación del tratamiento por eventos adversos (DT) durante la fase de inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
DT	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	0.14 (0.04 – 0.54)	0.004	0	Sí hay diferencias
Secukinumab vs. Placebo							
DT	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1384	293 (21.2)	0.91 (0.36 – 2.34)	0.85	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. Ustekinumab							
DT	Bagel 2018 Thaçi 2015	1773	332 (18.7)	1.28 (0.58 – 2.83)	0.55	0	No hay diferencias



Tabla 12. Total de infecciones e infestaciones (TII) durante la fase de inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
TII	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	1.15 (0.96 – 1.38)	0.13	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. Placebo							
TII	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1384	293 (21.2)	1.50 (1.24 – 1.82)	<0.0001	0	Sí hay diferencias
Secukinumab vs. Ustekinumab							
TII	Bagel 2018 Thaçi 2015	1773	332 (18.7)	1.09 (0.93 – 1.29)	0.29	0	No hay diferencias

Tabla 13. Total de infecciones serias (TIS) durante la fase de inducción.

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Ustekinumab vs. Placebo							
TIS	Leonardi 2008 Papp 2008 Tsai 2011	1450	600 (41.4)	0.28 (0.05 – 1.69)	0.16	0	No hay diferencias
Secukinumab vs. Placebo							
TIS	Paul 2014 Langley 2014 (ERASURE) Langley 2014 (FIXTURE) Blauvelt 2015	1384	293 (21.2)	0.63 (0.08 – 5.09)	0.66	0	No hay diferencias



Tabla 14. Desenlaces de seguridad a largo plazo (luego de 52 semanas).

Desenlace	Referencias	Nº pacientes	Población de interés n (%)	RR combinado (IC 95 %)	Valor del p	I2 %	Importancia clínica
Secukinumab vs. Ustekinumab							
EAS*	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	1.29 (0.83 – 1.99)	0.26	NA	No hay diferencias
EAT*	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	1.10 (1.01 – 1.20)	0.02	NA	Sí hay diferencias
DT	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	1.11 (0.46 – 2.71)	0.81	NA	No hay diferencias
Candidiasis oral*	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	7.02 (1.61 – 30.65)	0.01	NA	Sí hay diferencias
Herpes Zoster*	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	0.10 (0.01 – 0.78)	0.03	NA	Sí hay diferencias
Influenza*	<i>Blauvelt 2017</i>	671	92 (13.6)	2.07 (1.16 – 3.69)	0.01	NA	Sí hay diferencias

* Fuente: clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02074982>)

NA: no aplicable.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab y secukinumab, en comparación con la MTSP o el placebo, para el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional, y terapia biológica anti-FNT disponible en EsSalud (i.e. infliximab, adalimumab y etanercept). Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura, en la que se incluyó una GPC de la BAD del Reino Unido, y nueve ECA que compararon ustekinumab vs. placebo (ECA PHOENIX 1, PHOENIX 2 y PEARL), secukinumab vs. placebo (ECA JUNCTURE, ERASURE, FIXTURE, y FEATURE), y secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR y CLARITY), las cuales aportaron evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación. No se identificaron RS con o sin MA, ni ETS de agencias internacionales que hayan evaluado a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La GPC de la BAD recomienda, como estrategias de tratamiento de terapia subsecuente, la rotación a una terapia biológica alternativa, así como el uso de la MTSP, para la población de la pregunta PICO, ambas con una fuerza de recomendación débil, dada la escasa evidencia disponible al respecto. En relación a la terapia biológica alternativa, la GPC de la BAD indica que se puede utilizar un medicamento que no haya sido utilizado previamente, según el criterio clínico del médico tratante y según la condición clínica del paciente, entre los que se incluiría a ustekinumab y secukinumab para la población de interés del presente dictamen. Respecto a la MTSP, la GPC de la BAD considera que, adicionalmente al uso de otro medicamento de terapia biológica, se considere optimizar la terapia adyuvante (e. g. optimización de la terapia tópica, uso de metotrexato parenteral en lugar de la vía oral); aconsejar sobre los posibles factores modificables que podrían contribuir con la pobre respuesta (e. g. obesidad y pobre adherencia) o el uso de otras terapias no biológicas (e. g. terapia tópica intrahospitalaria, fototerapia, o terapia sistémica estándar).

El Equipo Técnico del IETSI llevó a cabo un MA para las comparaciones de (i) ustekinumab vs. placebo; (ii) secukinumab vs. placebo; y (iii) secukinumab vs. ustekinumab, que ayudó a responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Dicho MA constituye evidencia indirecta para responder a la pregunta de interés, dado que los ECA incluidos tuvieron como población de estudio a los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con indicación de terapia biológica, y de ellos, sólo entre el 15 % al 40 % habían recibido terapia biológica previamente. Además, ningún estudio reportó exactamente cuántos de los pacientes incluidos correspondían a la población de la PICO, es decir, pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica con los tres medicamentos anti-FNT disponibles en EsSalud (infliximab, etanercept y adalimumab).



En general, los resultados de los desenlaces de eficacia no presentaron alta heterogeneidad (i. e. todos los I^2 resultaron menores a 75 % para las tres comparaciones) por lo que sería válido interpretar los resultados del análisis combinado para dichas comparaciones. Asimismo, se evidenció, en general, un bajo riesgo de sesgo en los ECA incluidos en los MA, según la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane, excepto por la publicación de Blauvelt et al., 2017, la cual corresponde a los resultados de la comparación de secukinumab vs. ustekinumab (ECA CLEAR) a largo plazo (52 semanas). En dicha publicación se tiene potenciales riesgos de sesgo de detección y de realización, en vista que se presentaron EA específicos para cada grupo de tratamiento, lo que pudo haber introducido una posible pérdida del ciego, y así, condicionar a que algunos pacientes reciban tratamientos diferenciados. Asimismo, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las potenciales pérdidas luego de la aleatorización del ECA CLEAR (7.5 % y 12.1% de pacientes discontinuaron el estudio en los grupos secukinumab y ustekinumab, respectivamente; RR 2.0, $p=0.0411$, análisis llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI), lo que introduce un potencial riesgo de sesgo de desgaste en los resultados de eficacia. Dichas amenazas a la validez del estudio limitan la interpretación de los resultados de los desenlaces de naturaleza subjetiva, tales como el PASI75 y el DLQI 0-1. Además, el análisis visual de los gráficos *funnel plot* generados para los análisis combinados de los desenlaces de eficacia de las tres comparaciones no mostró sesgo de publicación en sus resultados (figuras 3 al 8 del material suplementario). Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se tiene que el MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI es una revisión de alta calidad³⁹, según la herramienta AMSTAR2(Shea et al., 2017).

Según los resultados del MA mencionado, ustekinumab tendría un balance riesgo beneficio favorable en comparación al placebo en la población de la pregunta PICO. Dado que se evidenciaron resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos respecto al PASI 75 (RRc 18.5, $p < 0.0001$) y al DLQI 0-1 (RRc 12.3, $p < 0.00001$) a la semana 12 de tratamiento (fin de la fase de inducción) en la población total de los estudios evaluados. Asimismo, la evaluación de la calidad de vida mostró que, luego de 12 semanas de tratamiento, ustekinumab mejoró de forma estadísticamente significativa (diferencia media -8.66, $p < 0.00001$) y clínicamente relevante (diferencia mayor de cuatro puntos) el DLQI, en comparación al placebo. Mientras que, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en relación al riesgo de presentar EAS ($p=0.77$), EAT ($p=0.18$), TII ($p=0.13$), y TIS ($p=0.16$) entre los grupos de tratamiento; sino que ustekinumab mejoró, de manera estadísticamente significativa, el riesgo de DT a causa de EA (RRc 0.14, $p=0.004$) en comparación con el placebo, durante la fase de inducción en la población total de los estudios evaluados.

³⁹ Calculado en la página web https://amstar.ca/mascripts/Calc_Checklist.php

Cabe indicar que los estudios incluidos en dicha comparación tuvieron un bajo riesgo de sesgo, según la herramienta Cochrane; los análisis de eficacia de ustekinumab vs. placebo no presentaron una alta heterogeneidad ($I^2 < 75\%$) y no se evidenció riesgo de sesgo de publicación en los *funnel plot* generados para cada desenlace.

Por otro lado, los resultados del MA entre secukinumab y el placebo mostraron un balance riesgo beneficio favorable para secukinumab en la población de la pregunta PICO en las primeras 12 semanas de tratamiento. Dado que, en la población total de los estudios incluidos, durante la fase de inducción, se observó diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas respecto al PASI 75 (RRc 17.65, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RRc 6.57, $p < 0.00001$) a favor de secukinumab, comparado con el placebo. Asimismo, no se encontró diferencias entre secukinumab y placebo respecto a los desenlaces clave de seguridad, tales como los EAS (RRc 0.74, $p = 0.51$), DT por EA (RRc 0.91, $p = 0.85$), y en el TIS (RRc 0.63, $p = 0.66$); sino sólo en los EAT (RRc 1.15, $p = 0.006$) y en el TII (RRc 1.50, $p < 0.0001$) con resultados desfavorables para secukinumab.

Cabe considerar que los estudios incluidos en esta comparación tuvieron un bajo riesgo de sesgo, según la herramienta Cochrane; excepto por el estudio de Paul et al., 2014, que presentó riesgos de sesgo de selección y de desgaste poco claros, en vista que no mencionaron exactamente cómo fueron los procesos de aleatorización y de ocultamiento de la asignación, a pesar que se indicó que el diseño era un estudio de doble ciego aleatorizado; además, tampoco mencionaron el análisis que se seguiría teniendo en cuenta las pérdidas y datos faltantes. También es importante considerar que los análisis de eficacia de secukinumab vs. placebo no presentaron una alta heterogeneidad ($I^2 < 75\%$) y no se evidenció riesgo de sesgo de publicación en los *funnel plot* generados para cada desenlace.

En ese sentido, la evidencia disponible de la comparación de secukinumab vs. placebo muestra un beneficio clínico importante con secukinumab respecto a los desenlaces PASI 75 y DLQI 0-1, sin diferencias en los desenlaces clave de seguridad, como los EAS, DT por EA y el TIS. En vista que sólo se encontraron diferencias en los EAT y en el TII, los cuales con esperables cuando se compara un medicamento activo con el placebo, se pasará a analizar la información correspondiente a secukinumab vs. ustekinumab para derivar las conclusiones del presente dictamen preliminar.

Finalmente, con respecto a secukinumab versus ustekinumab se observó en el MA, durante las primeras 12 semanas de tratamiento, un balance riesgo beneficio similar entre ambos medicamentos en la población de la pregunta PICO. Esto como consecuencia de que, si bien se encontró diferencias estadísticamente significativas respecto al PASI 75 (RRc 1.17, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RRc 1.22, $p < 0.00001$) a favor de secukinumab, en comparación con ustekinumab, en la población total de los estudios incluidos, dichas diferencias no resultaron clínicamente relevantes, en vista que



los intervalos de confianza se encontraron muy cercanos al punto de no diferencia. Asimismo, no se observó diferencias estadísticamente significativas en el corto plazo respecto al riesgo de EAT ($p=0.17$), EAS ($p=0.44$), DT a causa de EA ($p=0.55$), y en el TII ($p=0.29$) entre los grupos de tratamiento en las poblaciones totales de los estudios. Es importante mencionar que los estudios incluidos en dicha comparación tuvieron un bajo riesgo de sesgo, según la herramienta Cochrane, excepto por el estudio de Bagel et al., 2018, que presentó riesgo de sesgo de selección poco claro dado que no mencionaron exactamente cómo fueron los procesos de aleatorización y de ocultamiento de la asignación, a pesar que se indicó que el diseño era un estudio de doble ciego aleatorizado. Asimismo, los análisis de eficacia de secukinumab vs. ustekinumab a corto plazo no presentaron una alta heterogeneidad ($I^2 < 75\%$) y no se evidenció un alto riesgo de sesgo de publicación en los *funnel plot* generados para cada desenlace.

Para el análisis comparativo luego de 52 semanas de tratamiento (comparación a largo plazo) sólo se tienen los resultados del ECA CLEAR, con el cual no se podría determinar la superioridad de secukinumab en comparación con ustekinumab respecto a los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen preliminar para la población de la pregunta PICO. Dado que, si bien se encontraron resultados similares a los de la fase de inducción respecto al PASI 75 (RR 1.17, $p < 0.00001$) y al DLQI 0-1 (RR 1.21, $p = 0.0009$), dichas diferencias tampoco son clínicamente relevantes. Esto porque, el tamaño del efecto es pequeño (RR menores a 1.25), con intervalos de confianza cercanos al punto de no diferencias, y se están evaluando desenlaces subjetivos que tienen el riesgo de representar resultados espurios (lo último será discutido más adelante).

Por otro lado, a largo plazo, no se encontraron diferencias entre secukinumab y ustekinumab en los desenlaces clave de seguridad para la población de la pregunta PICO. Es decir, se encontraron similares prevalencias de EAS (RR 1.29, $p = 0.26$) y DT por EA (RR 1.11, $p = 0.81$) entre los dos grupos de tratamiento. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica, en los EAT (RR 1.10, $p = 0.02$), el cual no corresponde a un desenlace clave de seguridad. Asimismo, se evidenció algunas diferencias en ciertas infecciones que no fueron serias⁴⁰. Es decir, se observó que, a largo plazo, mientras que el uso de secukinumab aumentó el riesgo de infecciones tipo candidiasis oral (RR combinado 7.02, $p = 0.01$) e influenza (RR combinado 2.07, $p = 0.01$), el uso de ustekinumab aumentó el riesgo de presentar herpes zóster (RRc 0.10, $p = 0.03$). Dichos resultados presentaron intervalos de confianza muy amplios, lo cual reduce su precisión, por lo que deben ser interpretados con precaución.

⁴⁰ Según la *Food and Drug Administration* (FDA), una infección seria se define como cualquier infección que causa la muerte, significa una amenaza para la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización, causa discapacidad significativa o persistente o incluso incapacidad, pone en peligro al paciente, o requiere intervención para evitar cualquiera de estos resultados (FDA, Food and Drug Administration, 2019; IETSI-EsSalud, 2018).

Cabe considerar que en vista que se incluyó sólo la publicación de Blauvelt et al., 2017 en este análisis, no se tiene datos de heterogeneidad ni *funnel plot*. Además, como se mencionó anteriormente, los resultados de eficacia de esta publicación se deben interpretar con precaución dado que presentó potenciales amenazas a la validez interna, como consecuencia de una posible pérdida del doble ciego y desbalances de las potenciales pérdidas, lo que introduciría riesgos de sesgo de desgaste, de detección y de realización.

Así, los resultados del MA muestran que secukinumab y ustekinumab cuentan con un similar perfil de eficacia y seguridad para la población de la pregunta PICO. Respecto a los resultados de eficacia, es claro el beneficio clínico tanto de secukinumab, así como de ustekinumab, frente al placebo, dado que los resultados muestran diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas respecto al PASI 75 y al DLQI 0-1 en el total de la población de los estudios incluidos. Sin embargo, la relevancia clínica respecto a las diferencias observadas entre secukinumab y ustekinumab, tanto a corto plazo (12 semanas) como a largo plazo (52 semanas) son cuestionables, ya que dichas diferencias (ECA CLEAR y CLARITY) son pequeñas, muy cercanas al punto de no diferencia y presentan amenazas a su validez que limitan su interpretación dada la naturaleza de los desenlaces PASI 75 y DLQI 0-1. Asimismo, la publicación de Blauvelt et al., 2017 (resultados del ECA CLEAR a largo plazo) presenta potenciales riesgos de sesgo de detección, de realización y de desgaste, según lo mencionado anteriormente, lo que aumenta la incertidumbre en relación a la existencia de una verdadera diferencia en los desenlaces de eficacia clínica entre secukinumab vs. ustekinumab para la población de la pregunta PICO. Por otro lado, los análisis de los EA muestran un similar perfil de seguridad entre secukinumab y ustekinumab, tanto a corto como a largo plazo, con diferencias clínicamente relevantes respecto a sólo algunas infecciones no serias (mayor riesgo de candidiasis oral e influenza con secukinumab, y mayor riesgo de herpes zoster con ustekinumab).

La incertidumbre alrededor del beneficio de secukinumab, frente a ustekinumab, en la población de la pregunta PICO, se da principalmente porque se usaron desenlaces subjetivos y categóricos como el PASI 75 y el DLQI 0-1 en los ensayos clínicos incluidos. Al respecto, en diversos dictámenes preliminares del IETSI se ha dejado clara la posición en relación a la falta de validez del indicador PASI como instrumento de medición de la severidad de la psoriasis (Dictamen Preliminar N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, y N° 054- SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017). Es decir, el PASI es un instrumento de naturaleza subjetiva, el cual sólo se ha estudiado respecto a su consistencia entre los evaluadores, pero no presenta validez de constructo ni de criterio, debido a que solo es una interpretación clínica por parte del evaluador de la severidad de las lesiones que no cuenta con un estándar de oro para ser comparado. Asimismo, el desenlace del PASI no incluye en su análisis a la calidad de vida, comorbilidades, ni localización de las lesiones, por lo que es difícil interpretar estos hallazgos, ya que las lesiones podrían estar localizadas en la cara o en la zona perineal y llegar a tener un



mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes que las lesiones ubicadas en otras zonas del cuerpo. Por lo expuesto, la evaluación de los desenlaces subjetivos tales como el PASI deben ser interpretados en conjunto con otros desenlaces, tales como el DLQI, para intentar describir de manera integral la condición clínica del paciente y deben verse reflejadas en cambios en desenlaces de relevancia clínica para el paciente, como en la calidad de vida o en la manifestación de EA. Cabe señalar que el DLQI también es un instrumento de naturaleza subjetiva, cuya relevancia clínica se ve reflejada en un cambio de cuatro puntos de diferencia entre una evaluación y otra (Basra et al., 2015).



Adicionalmente al hecho de la naturaleza subjetiva de los indicadores PASI y DLQI, todos los estudios incluidos han ajustado dichos desenlaces para representar medidas cualitativas, tales como PASI 75 y DLQI 0-1, las cuales podrían llegar a tener resultados estadísticamente significativos, pero no necesariamente mostrarían diferencias clínicamente relevantes. Por ejemplo, una reducción del PASI del 74 % sería catalogado como PASI 75 negativo, mientras que una reducción del 76 % sería catalogado como PASI 75 positivo, aun cuando la diferencia de dos puntos porcentuales en la reducción es clínicamente poco relevante. De la misma manera, la categorización del desenlace DQLI en aquellos que alcanzaron un puntaje de 0 o 1 y aquellos que no lo hicieron, podrían mostrar diferencias clínicas poco relevantes. Ya que aquellos pacientes que alcanzaron un puntaje en el DLQI de 2 puntos, serán catalogados como DLQI 0-1 negativo, mientras que aquellos que alcanzaron un puntaje de 1, serán catalogados como DLQI 0-1 positivos, habiendo sólo un punto de diferencia entre ellos, siendo que dicha diferencia no tiene relevancia clínica.



En ese sentido, las comparaciones entre secukinumab y ustekinumab con el placebo, respectivamente, han mostrado diferencias muy marcadas, las cuales reflejarían cambios clínicamente relevantes en la población de la pregunta PICO. Es más, sólo el análisis de ustekinumab vs. placebo mostró resultados clínicamente relevantes respecto a la calidad de vida evaluados con el DLQI. Es decir, luego de 12 semanas de tratamiento con ustekinumab se evidenció una mejora entre siete a diez puntos en el DLQI, los cuales representan diferencias clínicamente relevantes (diferencia mayor a cuatro puntos). Sin embargo, las diferencias mostradas respecto a los desenlaces PASI 75 y el DLQI 0-1 entre secukinumab y ustekinumab a corto y a largo plazo no reflejan diferencias de relevancia clínica en la población de interés del presente dictamen. Esto porque, dichos resultados cuentan con RRc y RR menores a 1.25 y presentan intervalos de confianza muy cercanos al punto de no diferencia. Asimismo, no es posible abordar dichos resultados en conjunto con los resultados de calidad de vida, dado que los análisis de secukinumab vs. ustekinumab no evaluaron de manera cuantitativa el DLQI. Por ello, no es posible determinar si las diferencias estadísticas evidenciadas en el PASI 75 y el DLQI 0-1 entre secukinumab y ustekinumab representan un verdadero beneficio clínicamente relevante en la calidad de vida de los pacientes.



Asimismo, se desconoce el total de pacientes con psoriasis severa con falla terapéutica a la terapia anti-FNT (población de la pregunta PICO) incluidos en los estudios evaluados. Sólo se conoce que alrededor del 15 % al 40 % de pacientes incluidos en los estudios presentaron una exposición previa a terapia biológica, lo que aumenta la incertidumbre en relación a la presencia de alguna diferencia entre secukinumab y ustekinumab respecto al PASI 75 y el DLQI 0-1. Ante ello, es importante tomar en cuenta los resultados del ECA CLEAR luego de 52 meses de tratamiento, los cuales mostraron una diferencia estadísticamente significativa en las respuestas del PASI 90 entre el grupo de pacientes que habían recibido terapia biológica previa, como lo es nuestra población de interés y los que no habían recibido previamente terapia biológica. Es decir, a largo plazo, entre los pacientes que recibieron secukinumab, aquellos con una exposición previa a terapia biológica presentaron una menor tasa de respuesta que aquellos sin exposición previa a terapia biológica (respuesta del PASI 90 58.3 % vs. 78.9 %, respectivamente). Similares resultados se presentaron entre los pacientes que recibieron ustekinumab (respuesta del PASI 90 45.5 % vs. 62.7 % en pacientes con y sin exposición previa a terapia biológica, respectivamente). Ante estos resultados se puede inferir que, por un lado, la respuesta de eficacia sería menor en los pacientes previamente tratados, lo que aumenta la incertidumbre entre una verdadera diferencia respecto a la eficacia entre secukinumab y ustekinumab en la población de la pregunta PICO. Por otro lado, si bien los valores difieren en aproximadamente 20% entre los pacientes previamente tratados vs. los no tratados previamente, aun se ve un tamaño del efecto considerable con ambas intervenciones en la población de interés (PASI 90 del 58 % con secukinumab, y 46 % con ustekinumab, luego de 52 semanas), lo que evidencia un potencial efecto positivo del uso de estas intervenciones en los pacientes previamente tratados.

Específicamente respecto a ustekinumab, dos estudios observacionales prospectivos (Clemmensen et al., 2010 y Takahashi et al., 2015) indicaron que no existiría una diferencia significativa respecto a la respuesta PASI 75 a largo plazo entre los pacientes que no recibieron previamente terapia anti-FNT, comparado con aquellos que fallaron a uno, dos o tres medicamentos anti-FNT (i. e. infliximab, adalimumab, etanercept). El estudio de Clemmensen et al., 2010 mostró que, luego de una mediana de 112 días, cerca del 80 % de los pacientes con psoriasis severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia y terapia sistémica convencional (n = 71) alcanzaron el PASI 75, sin diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con falla a una, dos o tres líneas de terapia anti-FNT (47/71) vs. aquellos sin exposición previa a terapia anti-FNT (24/71) (valor del p no mostrados). De manera similar, el estudio de Takahashi et al., 2015 encontró que, en los pacientes con características similares a la población del estudio anterior (n = 17) luego de 52 semanas de tratamiento con ustekinumab, no hubo una diferencia significativa respecto al PASI 75 en aquellos pacientes con falla terapéutica a una o dos líneas anti-FNT (6/9) vs. aquellos sin exposición previa a terapia anti-FNT (8/8, p=0.07). Si bien encontraron una diferencia significativa del valor total del PASI entre los dos grupos mencionados luego de 52 semanas de tratamiento (media





del PASI 4.94 vs. 0.49, $p = 0.006$), dicha diferencia se mantuvo desde el primer control en la semana 16 de tratamiento (media 5.24 vs. 0.84, $p = 0.005$). Si bien no se han encontrado estudios que hayan evaluado secukinumab en pacientes con psoriasis con y sin exposición previa a terapia anti-FNT, se podrían considerar por extensión que, si ustekinumab sería eficaz entre los pacientes con psoriasis que fallaron a uno, dos o tres medicamentos anti-FNT, y secukinumab tiene una eficacia comparable con ustekinumab, en consecuencia, secukinumab también sería eficaz entre los pacientes con psoriasis que fallaron a uno, dos o tres medicamentos anti-FNT. En consecuencia, la evidencia sugiere que, si bien existiría una similar o menor eficacia respecto al PASI en los pacientes con exposición previa a terapia biológica o falla terapéutica a terapia anti-FNT, en comparación con aquellos pacientes sin exposición previa a terapia biológica o terapia anti-FNT, aún se evidenciaría una respuesta terapéutica clínicamente relevante luego del tratamiento con secukinumab y ustekinumab a largo plazo en la población de la pregunta PICO.



Respecto al análisis de EA, se tiene que secukinumab y ustekinumab han mostrado tener un perfil de seguridad similar tanto a corto plazo como a largo plazo, en los pacientes con psoriasis vulgar incluidos en los estudios. Por un lado, en comparación con el placebo, secukinumab presentó un mayor riesgo de EAT y en el TII a corto plazo. No obstante, es importante resaltar que dichas diferencias entre secukinumab y placebo no se presentaron en desenlaces clave de seguridad (i. e. EAS, DT por EA, y TIS), además que dichas diferencias no fueron, en general, clínicamente relevantes. Mientras tanto, ustekinumab ha mostrado tener un perfil de seguridad más tolerable que el placebo a corto plazo, en vista que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de presentar EAT, EAS, TII y TIS, sino que disminuyó el riesgo de DT a causa de EA.



Por otro lado, no se evidenciaron diferencias tanto a corto como a largo plazo entre secukinumab y ustekinumab respecto a los desenlaces clave de seguridad EAS y DT por EA. Si bien llama la atención la falta del reporte del TII y TIS a largo plazo en la publicación de Blauvelt et al., 2017 (ECA CLEAR), el reporte de *clinicaltrials.gov*⁴¹ brinda evidencia de que luego de 52 semanas, secukinumab presentó una mayor ocurrencia de las infecciones no serias candidiasis oral e influenza, mientras que ustekinumab presentó una mayor ocurrencia de herpes zoster, con resultados inciertos. En vista que, no se han evidenciado diferencias clínicamente relevantes en los desenlaces clave de seguridad entre secukinumab y ustekinumab. Y que, en general, existe un aumento del riesgo de infecciones con el uso de agentes biológicos con un blanco inmunológico, tales como aquellos que actúan como antagonistas de la IL12/23 (i. e. ustekinumab) e IL17 (i. e. secukinumab). En consecuencia, la evidencia disponible a la fecha mostraría una seguridad comparable entre secukinumab y ustekinumab, tanto a corto como a largo plazo, en la población de la pregunta PICO.

⁴¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02074982>

En resumen, los resultados del MA llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI indican que tanto ustekinumab y secukinumab, a corto plazo, superan de manera estadísticamente significativa y clínicamente relevante al placebo respecto a los desenlaces de eficacia evaluados en el presente dictamen (PASI 75 y DLQI 0-1). Además, tanto secukinumab y ustekinumab, en comparación con el placebo, no han mostrado a corto plazo, diferencias en los desenlaces clave de seguridad, tales como EAS, DT por EA y TIS. Así, a corto plazo, ustekinumab y secukinumab tendrían un balance riesgo beneficio favorable en comparación con el placebo, para la población de la pregunta PICO.

Específicamente, respecto a la comparación entre secukinumab y ustekinumab, la evidencia muestra que si bien existen diferencias estadísticamente significativas en la eficacia a corto y largo plazo (PASI 75 y DLQI 0-1), existen una serie de elementos que aumentan la incertidumbre en relación a que si dicha diferencia sería clínicamente relevante para nuestra población de interés; en vista que los RRc resultantes tienen una débil fuerza de asociación, presentan intervalos de confianza muy cercanos al punto de no diferencia, corresponden a desenlaces subjetivos con un alto riesgo de reflejar diferencias espurias, presentan un alto riesgo de sesgo de desgaste, de detección y de realización en los datos a largo plazo y, siendo que, se desconoce exactamente la representación de la población de la pregunta PICO en los estudios evaluados. Además, los resultados de seguridad indican que no existirían diferencias tanto a corto como a largo plazo, entre secukinumab y ustekinumab, respecto a los desenlaces clave de seguridad EAS y DT por EA. En ese sentido, se tiene una eficacia y seguridad comparables entre secukinumab y ustekinumab, tanto a corto como a largo plazo, para la población de la pregunta PICO.

Considerando que, al analizar sólo los costos de adquisición de ambos medicamentos, tomando en cuenta la cotización de precios remitidos por los laboratorios que comercializan dichos productos farmacéuticos en el Perú remitido al Equipo Técnico del IETSI, se tiene una diferencia en alrededor de S/ 12,053.80, a favor de secukinumab (costo anual por paciente de S/ 78,332.04 con ustekinumab y S/ 66,278.24 con secukinumab). Y que, la evidencia disponible a la fecha muestra un balance riesgo beneficio similar entre ustekinumab y secukinumab, tanto a corto como a largo plazo. En consecuencia, existen argumentos técnicos para recomendar el uso de secukinumab en la población de la pregunta PICO, en vista que sería el medicamento más costo-oportuno para un sistema de salud público como es EsSalud. Es decir, se requerirían trasladar menos fondos de inversión con secukinumab, que con ustekinumab, para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar severa que presentan falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT disponibles en EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad en relación a la eficacia y seguridad de secukinumab y ustekinumab comparados con la MTSP y el placebo en pacientes adultos con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional, y terapia biológica anti-FNT disponibles en EsSalud, en términos de PASI 75, DLQI, SCT, y EA.
- Nuestra revisión de la evidencia disponible hasta agosto del 2019, agrupadas en tres comparaciones (ustekinumab vs. placebo, secukinumab vs. placebo y secukinumab vs. ustekinumab) permitió identificar una GPA de la BAD del Reino Unido y nueve ECA como las principales fuentes de información para la evaluación de los efectos de secukinumab y ustekinumab en nuestra población de interés.
- El Equipo Técnico del IETSI llevó a cabo un MA con los ECA incluidos para derivar las conclusiones del presente dictamen. Respecto a la comparación ustekinumab vs. placebo, se evidenció un balance riesgo beneficio favorable para ustekinumab en la población de la pregunta PICO a corto plazo (12 semanas), en vista que presentó diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas respecto al PASI 75, DLQI 0-1 y DLQI, en la población total de los estudios incluidos. Además, ustekinumab mostró un similar riesgo de presentar EAT, EAS, TII y TIS que el placebo, mientras que presentó un menor riesgo de DT a causa de EA.
- El MA de la comparación de secukinumab vs. placebo mostró un balance riesgo beneficio favorable para secukinumab en la población de la pregunta PICO a corto plazo (12 semanas), dado que se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas respecto al PASI 75 y DLQI 0-1, a favor de secukinumab, mientras que secukinumab y placebo presentaron un similar riesgo de desenlaces clave de seguridad, tales como EAS, DT por EA y TIS en la población total de los estudios incluidos.
- Para la comparación de secukinumab vs. ustekinumab, se realizó un MA de los resultados a corto plazo (12 semanas) y se analizaron los resultados del ECA CLEAR a largo plazo (52 semanas). Los resultados de eficacia mostraron que tanto a corto como a largo plazo, las diferencias entre secukinumab y ustekinumab respecto al PASI 75 y al DLQI 0-1 fueron estadísticamente significativas, pero con intervalos de confianza cercanos al punto de no diferencia, y estuvieron sujetas a las limitaciones que presentan los desenlaces de naturaleza subjetiva (PASI y DLQI) que luego de ser ajustadas para convertirlos en desenlaces categóricos (PASI 75 y DLQI 0-1) podrían representar



diferencias espurias. Es decir, tanto a corto como a largo plazo, se tiene que secukinumab y ustekinumab presentarían una eficacia similar en la población de la pregunta PICO.

- Asimismo, el análisis de los EA mostró que secukinumab y ustekinumab presentarían un perfil de seguridad similar en la población de la pregunta PICO. En vista que, tanto a corto como a largo plazo, no se presentaron diferencias respecto al riesgo de presentar desenlaces clave de seguridad, tales como EAS y DT por EA.
- Los resultados muestran que secukinumab y ustekinumab presentan un balance riesgo beneficio comparable en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. En vista que, el impacto presupuestario sería menor con el uso de secukinumab que con ustekinumab (diferencia en alrededor de S/ 12,053.80, a favor de secukinumab), la aprobación de secukinumab sería la decisión más costo-oportuna para un sistema de salud público como EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de secukinumab para el manejo de los pacientes con psoriasis vulgar severa con falla terapéutica a terapia tópica, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica anti-FNT disponibles en EsSalud.



VII. RECOMENDACIONES



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

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

- PASI 75
- SCT
- DLQI
- Eventos adversos



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. (2009, mayo 1). Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Recuperado 26 de febrero de 2019, de http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

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

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

Baumrin, E., Van Voorhees, A., Garg, A., Feldman, S. R., & Merola, J. F. (2019). A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>

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

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

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

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

Clemmensen, A., Spon, M., Skov, L., Zachariae, C., & Gniadecki, R. (2011). Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. Anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 25(9), 1037-1040. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03914.x>

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

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. (2017, abril 25). Medicamentos nuevos—Nuevas entidades químicas con registro sanitario y protección de datos de prueba u otros datos sobre seguridad y eficacia no divulgados. Recuperado 14 de mayo de 2019, de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR SEVERA, CON
FALLA TERAPÉUTICA A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, FOTOTERAPIA Y TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTAGONISTAS DEL
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DISPONIBLES EN ESSALUD

http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/DATOS_DE_PRUEBA_25-04-2017.pdf

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

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

FDA, Food and Drug Administration. (2016a, enero 15). Cosentyx (secukinumab) Injection. Recuperado 14 de mayo de 2019, de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppIPINo=125504>

FDA, Food and Drug Administration. (2016b, septiembre 23). STELARA (ustekinumab) Injection. Recuperado 14 de mayo de 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000TOC.cfm

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Hu, Y., Chen, Z., Gong, Y., & Shi, Y. (2018). A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clinical Drug Investigation*, 38(3), 191-199. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0603-3>

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

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

IETSI-EsSalud. (2018b, junio 1). *Eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa con respuesta inadecuada a tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 021—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.* Recuperado de http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/directivas/DICT_021_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf

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

Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K. A., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., ... PHOENIX 1 study investigators. (2008). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-



blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet (London, England)*, 371(9625), 1665-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60725-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60725-4)

Martínez, M., Levrero, P., Carusso, R., Morales, C., Arretche, V., Nicola, A., ... Restano, M. (2013). Psoriasis Vulgar moderada y severa: Opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). *Archivos de Medicina Interna*, 35(3), 93-100.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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





Ritchlin, C., Rahman, P., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Puig, L., Li, S., ... PSUMMIT 2 Study Group. (2014). Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(6), 990-999. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204655>

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

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

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



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

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

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



Takahashi, N., Noda, S., Taniguchi, T., & Adachi, M. (2015). Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *International Journal of Dermatology*, 54(10), 1194-1198. <https://doi.org/10.1111/ijd.12859>

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

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

IX. ANEXO

Anexo N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir secukinumab debe cumplir con los siguientes criterios (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

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

† (El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física).

*Médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de dermatología.



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

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

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	47700
	#2 Search ("anti-TNF"[tiab] OR "anti* TNF"[tiab] OR "infliximab"[tiab] OR "adalimumab"[tiab] OR "etanecept"[tiab] OR "tnf antagonist"[tiab] OR "tnf inhibitor"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor Antagonist"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor"[tiab] OR "TNF α inhibitor"[tiab])	22220
	#3 Search ("fail*" OR "failure*" OR "no* responder*" OR "intoleran*")	894624
	#4 Search ("Ustekinumab"[tiab] OR "stelara"[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "ustekinumab")	1564
	#5 Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5209769
	#6 Search systematic [sb]	128966
	#7 Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	594112
	#8 Search (#2 AND #3)	1735
	#9 Search (#5 OR #6 OR #7)	5683955
	#10 Search (#1 AND #6 AND #4 AND #9)	49

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

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 (psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	6858
	#2 anti-TNF* OR anti* TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etanecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNF α inhibitor*	11367
	#3 fail* OR failure* OR intoleran*	124697
	#4 Ustekinumab OR stelara	577
	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	24

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

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 ((tw:(Psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(anti-TNF* OR anti-TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etarnecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNFα inhibitor*)) AND (tw:(fail* OR failure* OR intoleran*)) AND (tw:(Ustekinumab OR stelara))	3



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

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	47700
	#2 Search ("anti-TNF"[tiab] OR "anti-TNF"[tiab] OR "infliximab"[tiab] OR "adalimumab"[tiab] OR "etarnecept"[tiab] OR "tnf antagonist"[tiab] OR "tnf inhibitor"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor Antagonist"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor"[tiab] OR "TNFα inhibitor"[tiab])	22220
	#3 Search ("fail*" OR "failure*" OR "no responder*" OR "intoleran*")	894624
	#4 Search ("secukinumab"[tiab] OR "cosentyx"[tiab] OR "AIN 457"[tiab] OR "secukinumab")	705
	#5 Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5209769
	#6 Search systematic [sb]	128966
	#7 Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	594112
	#8 Search (#2 AND #3)	1735
	#9 Search (#5 OR #6 OR #7)	5683955
	#10 Search (#1 AND #6 AND #4 AND #9)	14





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

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	6858
	#2	anti-TNF* OR anti* TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etarnecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNF α inhibitor*	11367
	#3	fail* OR failure* OR intoleran*	124697
	#4	secukinumab OR cosentyx	627
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	20

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

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	(tw:(Psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(anti-TNF* OR anti* TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etarnecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNF α inhibitor*)) AND (tw:(fail* OR failure* OR intoleran*)) AND (tw:(secukinumab OR cosentyx))	0



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

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.		Resultados
Estrategia	#1	Search ("Psoriasis"[mesh] OR "Psoriasis"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])	47700
	#2	Search ("anti-TNF*"[tiab] OR "anti* TNF*"[tiab] OR "infliximab"[tiab] OR "adalimumab"[tiab] OR "etarnecept"[tiab] OR "tnf antagonist*"[tiab] OR "tnf inhibitor*"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor Antagonist*"[tiab] OR "Tumor Necrosis Factor inhibitor*"[tiab] OR "TNF α inhibitor*"[tiab])	22220
	#3	Search ("fail*" OR "failure*" OR "no* responder*" OR "intoleran*")	894624
	#4	Search ("secukinumab"[tiab] OR "cosentyx"[tiab] OR "AIN 457"[tiab] OR "secukinumab")	705
	#5	Search ("Ustekinumab"[tiab] OR "stelara"[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "ustekinumab")	1564



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y SECUKINUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR SEVERA, CON
 FALLA TERAPÉUTICA A TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, FOTOTERAPIA Y TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTAGONISTAS DEL
 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL DISPONIBLES EN ESSALUD



#6	Search (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5209769
#7	Search systematic [sb]	128966
#8	Search (guide*[tiab] OR guideline*[tiab])	594112
#9	Search (#2 AND #3)	1735
#10	Search (#6 OR #7 OR #8)	5683955
#11	Search (#1 AND #9 AND #4 AND #5 AND #10)	14

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

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 (psoriasis OR psoriasis):ti;ab;kw	6858
	#2 anti-TNF* OR anti* TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etarnecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNF α inhibitor*	11367
	#3 fail* OR failure* OR intoleran*	124697
	#4 secukinumab OR cosentyx	660
	#5 Ustekinumab OR stelara	594
	#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4	8



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

Base de datos	Central Cochrane (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 30 de agosto del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 (tw:(Psoriasis OR psoriasis)) AND (tw:(anti-TNF* OR anti* TNF* OR infliximab OR adalimumab OR etarnecept OR tnf antagonist* OR tnf inhibitor* OR Tumor Necrosis Factor Antagonist* OR Tumor Necrosis Factor inhibitor* OR TNF α inhibitor*)) AND (tw:(fail* OR failure* OR intoleran*)) AND (tw:(secukinumab OR cosentyx) AND (tw:(Ustekinumab OR stelara)))	0



Figura 1. Gráfico de riesgo de sesgo considerando todos los ECA incluidos, según la herramienta para riesgo de sesgo de Cochrane. Elaboración propia IETSI, 2019.

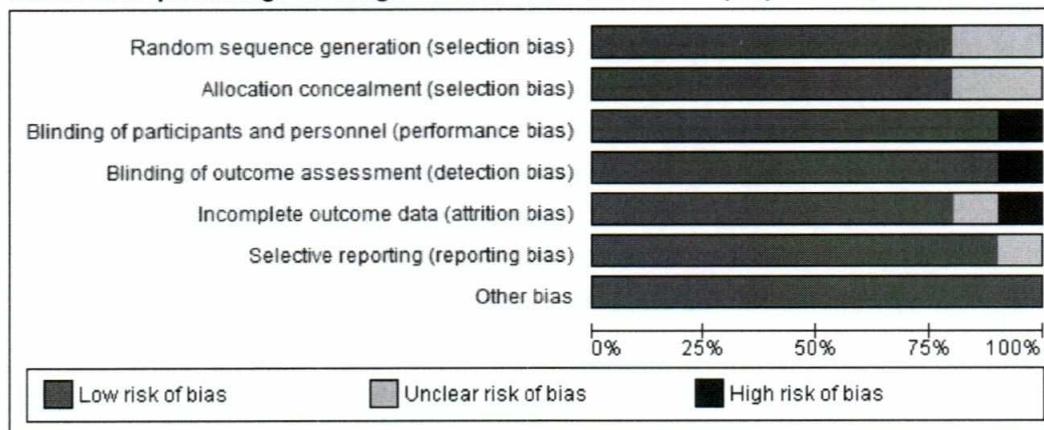


Figura 2. Gráfico de riesgo de sesgo para cada ECA incluidos, según la herramienta para riesgo de sesgo de Cochrane. Elaboración propia IETSI, 2019.

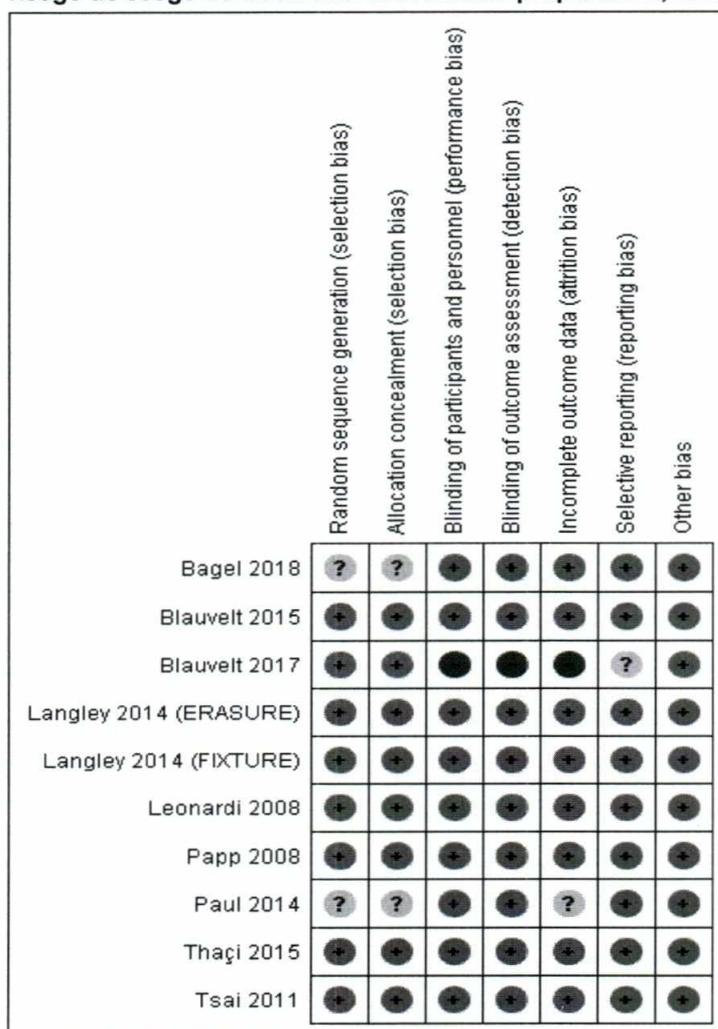


Figura 3. Funnel plot de la comparación ustekinumab vs. placebo: PASI 75. Elaboración propia IETSI, 2019.

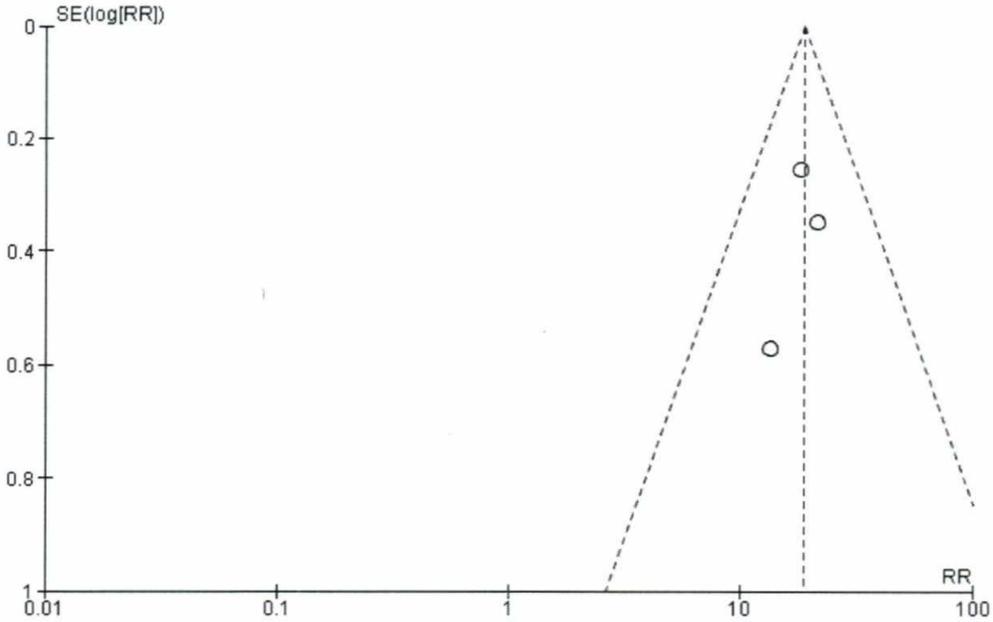


Figura 4. Funnel plot de la comparación ustekinumab vs. placebo: DLQI. Elaboración propia IETSI, 2019.

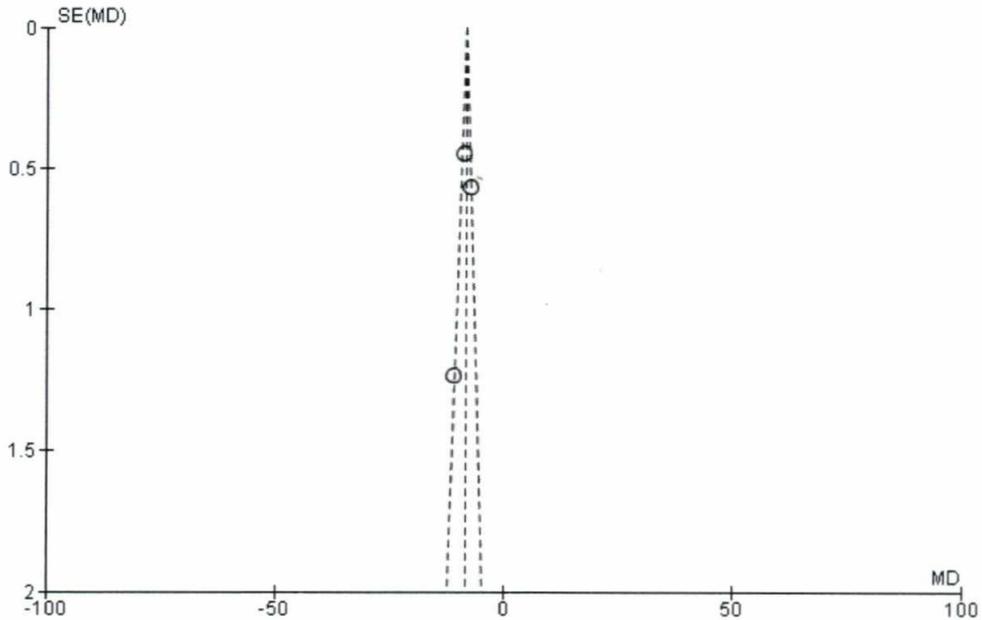


Figura 5. Funnel plot de la comparación secukinumab vs. placebo: PASI 75. Elaboración propia IETSI, 2019.

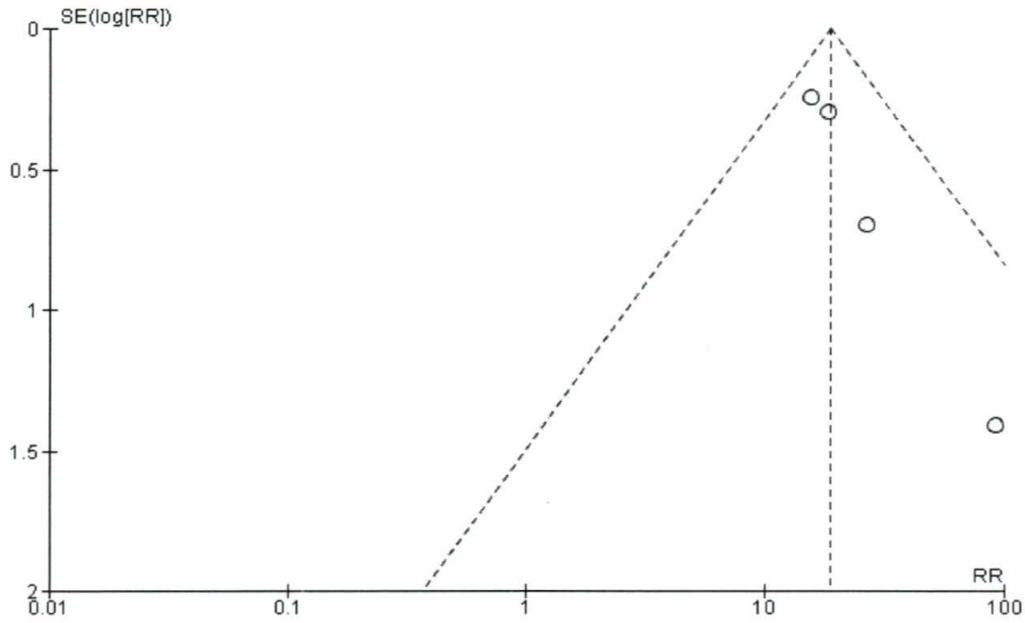


Figura 6. Funnel plot de la comparación secukinumab vs. placebo: DLQI 0-1. Elaboración propia IETSI, 2019.

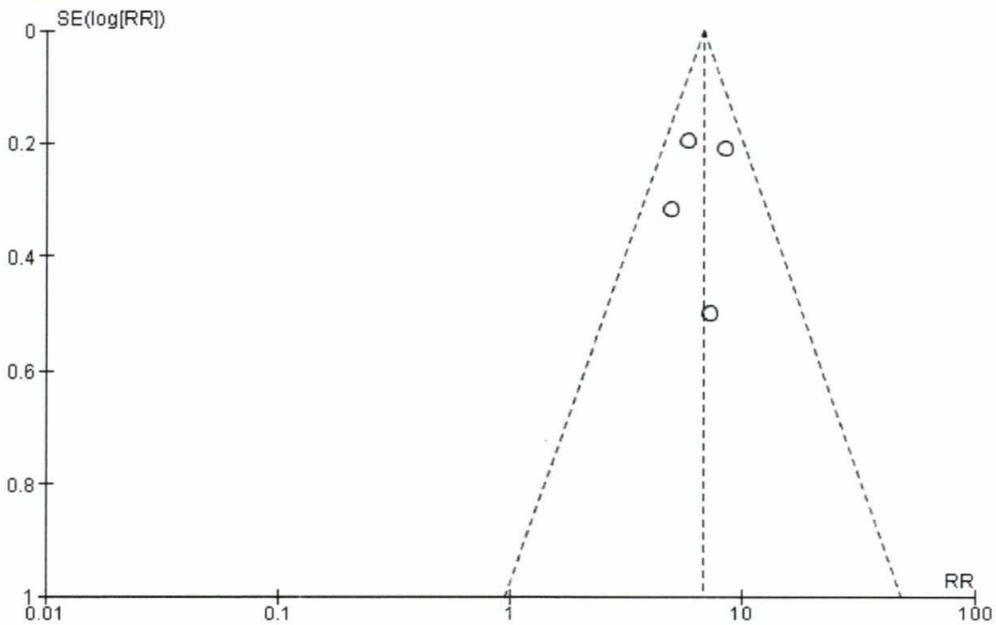


Figura 7. Funnel plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: PASI 75 (corto plazo). Elaboración propia IETSI, 2019.

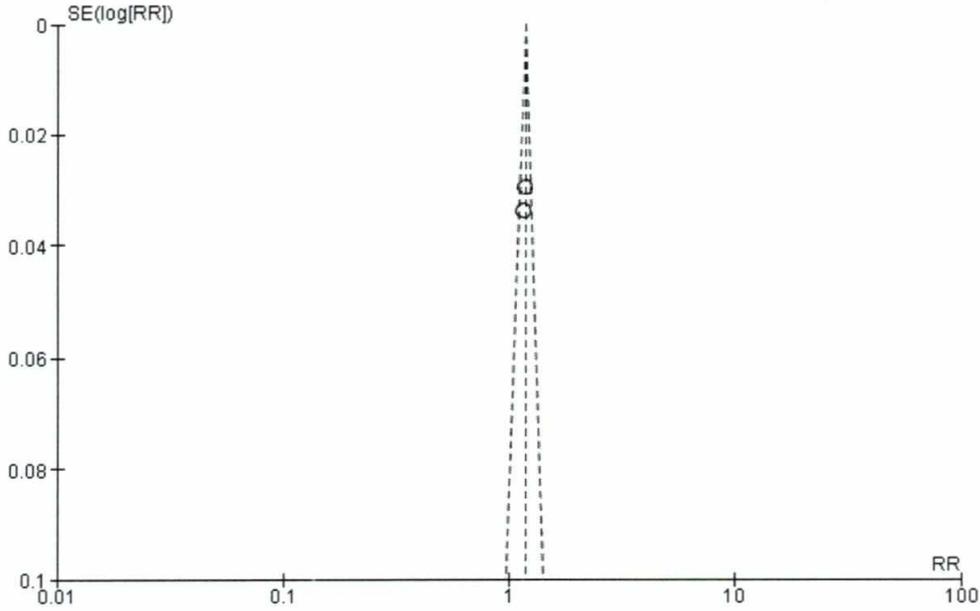


Figura 8. Funnel plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: DLQI 0-1 (corto plazo). Elaboración propia IETSI, 2019.

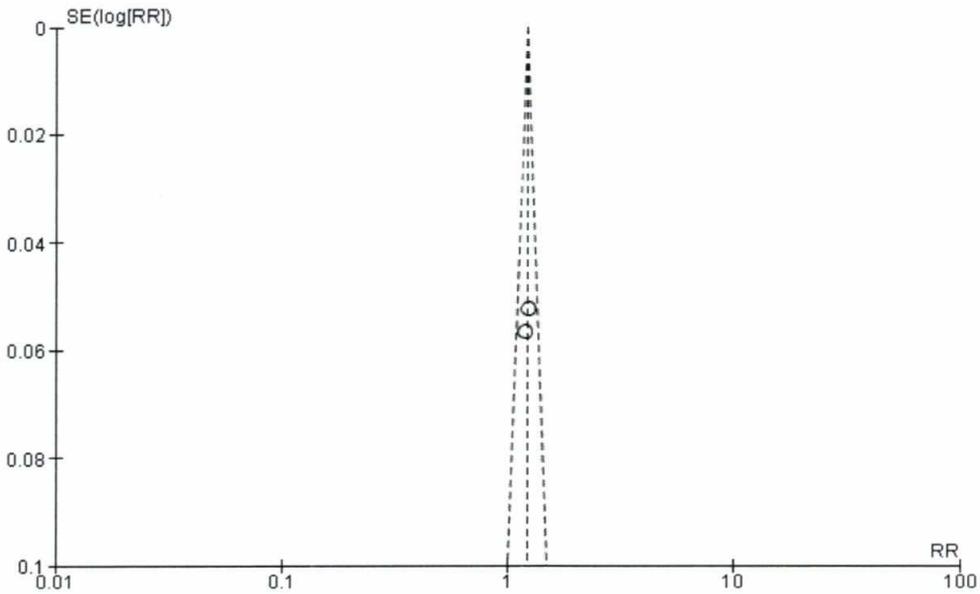




Figura 9. Forest plot de la comparación ustekinumab vs. placebo: PASI 75. Elaboración propia IETSI, 2019.

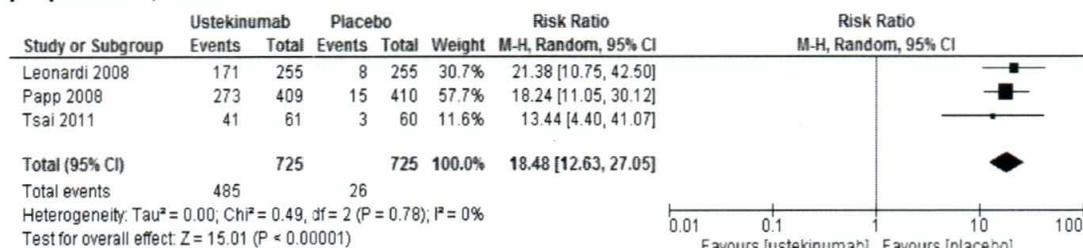


Figura 10. Forest plot de la comparación ustekinumab vs. placebo: DLQI. Elaboración propia IETSI, 2019.

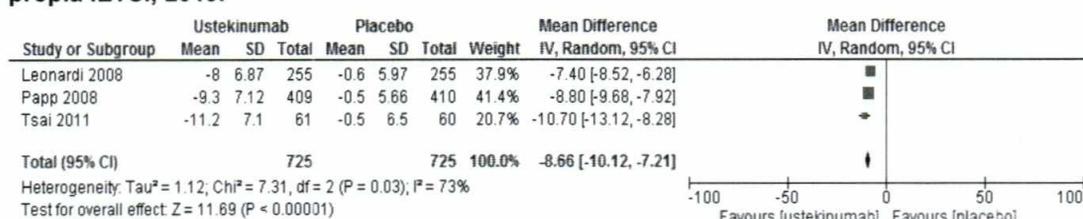


Figura 11. Forest plot de la comparación ustekinumab vs. placebo: DLQI 0-1. Elaboración propia IETSI, 2019.

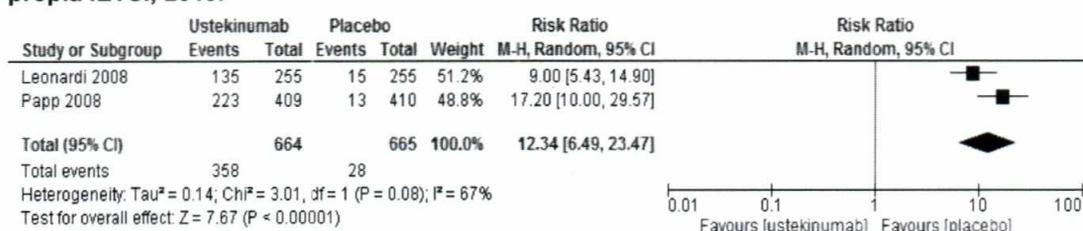


Figura 12. Forest plot de la comparación secukinumab vs. placebo: PASI 75. Elaboración propia IETSI, 2019.

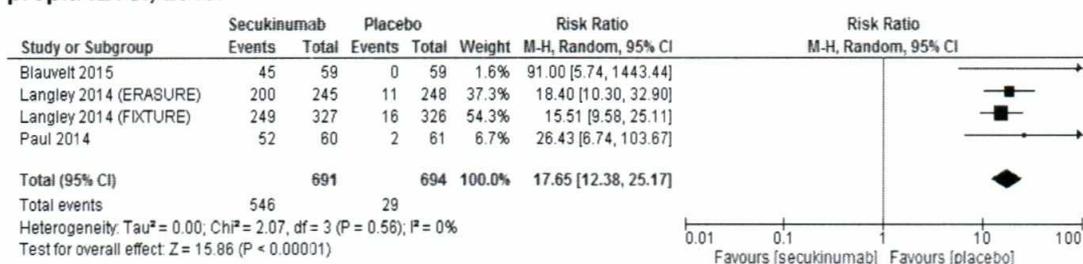


Figura 13. Forest plot de la comparación secukinumab vs. placebo: DLQI 0-1.
 Elaboración propia IETSI, 2019.

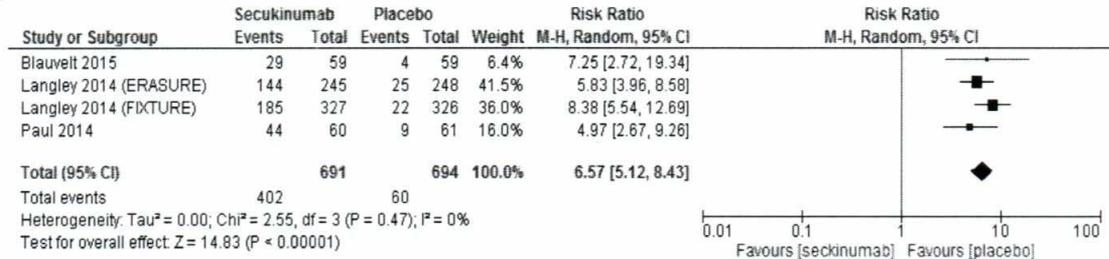


Figura 14. Forest plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: PASI 75 (corto plazo).
 Elaboración propia IETSI, 2019.

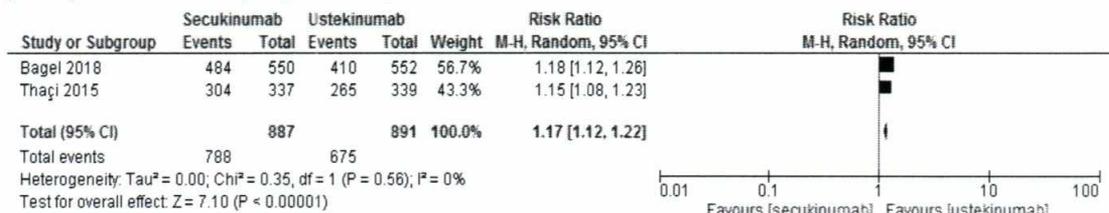


Figura 15. Forest plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: DLQI 0-1 (corto plazo).
 Elaboración propia IETSI, 2019.

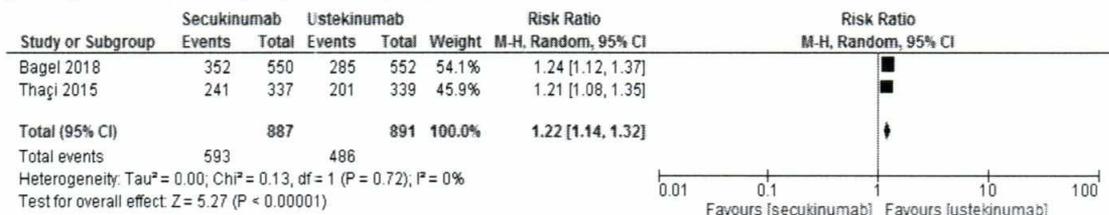


Figura 16. Forest plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: PASI 75 (largo plazo).
 Elaboración propia IETSI, 2019.

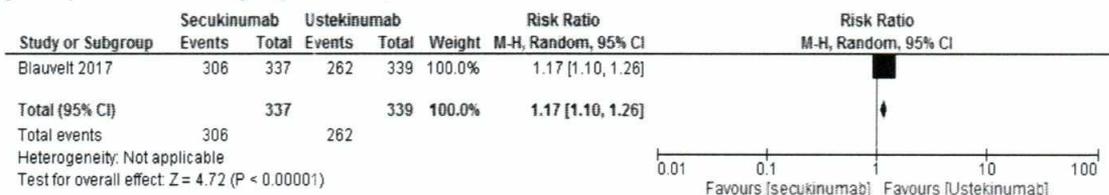


Figura 17. Forest plot de la comparación secukinumab vs. ustekinumab: DLQI 0-1 (largo plazo).
 Elaboración propia IETSI, 2019.

