



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 EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA  
N° 055-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS SEVERA, SIN RESPUESTA  
ÓPTIMA A INFLIXIMAB Y ETANERCEPT**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



**Agosto, 2016**



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACION  
DE TECNOLOGIAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACION

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Patricia Pimentel Álvarez - Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS.



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

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis severa, sin respuesta óptima a infliximab y etanercept. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 055–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
A. ANTECEDENTES.....	5
B. ASPECTOS GENERALES .....	6
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB.....	7
METODOLOGÍA.....	8
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	8
RESULTADOS .....	9
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	10
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA .....	10
i. Guías de práctica clínicas .....	10
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias .....	16
iii. Revisiones Sistemáticas.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES .....	25
ANEXO N° 1: condiciones de uso .....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	27



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- No existe evidencia directa que de cuenta acerca de las diferencias de la eficacia y seguridad de las distintas drogas biológicas sistémicas en los pacientes con psoriasis severa que tuvieron falla primaria o secundaria, o intolerancia a una droga biológica sistémica . En su lugar, los análisis indirectos sugieren similitud entre ellas.
- Las guías hacen recomendaciones de cambiar a una droga biológica alternativa en los adultos si la psoriasis no responde adecuadamente a la primera droga biológica. La evidencia que respalda estas recomendaciones, se basa en la información de estudios aleatorizados, de que una segunda droga biológica es claramente mas efectiva clínicamente que placebo, en personas que han recibido previamente una droga biológica. Pero no hay información contundente que sugiera superioridad de alguna droga sobre otra.
- Los eventos adversos tanto locales como sistémicos son similares tanto para adalimumab como para etanercept. También se observan, aunque con menor frecuencia, eventos adversos serios con el uso de adalimumab y etanercept como trastorno desmielinizante central y periférico, insuficiencia cardiaca crónica severa, activación de lupus eritematoso sistémico, linfoma cutáneo a células T y melanoma, así como infecciones oportunistas.
- La psoriasis tiene un impacto negativo importante en la calidad de vida del paciente. La comparación de psoriasis con otras enfermedades crónicas, condiciones medicas debilitantes y psiquiátricas sugieren que aunque la psoriasis no sea una condición que pone en riesgo la vida del paciente por si sola, si reduce el funcionamiento físico y mental equiparables con los observados con el cáncer, la artritis, la hipertensión, las enfermedades cardiacas y la depresión que afectan severamente la calidad de vida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con diagnostico de psoriasis severa sin respuesta optima a infliximab y a etanercept, según lo establecido en el anexo 1. Asimismo, se establece que el efecto el uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan completado el tratamiento, para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la adalimumab respecto a su uso en pacientes con psoriasis en placas (vulgar) severa, sin respuesta óptima a infliximab y etanercept en secuencia. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dra. Adeliza M. Manrique Vera, médico del servicio de dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, quien siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de inmunoglobulina según la siguiente pregunta PICO:



<b>P</b>	Varón de 50 años con psoriasis vulgar severa o con artritis psoriática asociada, sin respuesta óptima: falla secundaria a infliximab (y metotrexate) y recalcitrante a etanercept.
<b>I</b>	Adalimumab por vía subcutánea 80mg el día 1, luego 40mg cada 15 días a partir del día 7.
<b>C</b>	Sin comparador o la continuidad con etanercept
<b>O</b>	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"><li>- Respuesta óptima y sostenida: PASI <math>\geq</math> 75 (PASI-75)</li><li>- Seguridad: eventos colaterales en la zona de aplicación, ocurrencia de tuberculosis (TB)</li><li>- Adherencia</li><li>- Calidad de vida: DLQI &lt; 10</li></ul>

Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

<b>P</b>	Pacientes con psoriasis severa y con falla al tratamiento con infliximab y etanercept
<b>I</b>	Adalimumab
<b>C</b>	Sin tratamiento

O	PASI 50 PASI 75 DLQI Efectos adversos adherencia
---	--

## B. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, cuya frecuencia se calcula entre 1 al 3% a nivel mundial y que cuyo manejo genera una gran carga económica para los servicios de salud (1,2). La psoriasis en placas o antiguamente llamada psoriasis vulgar es la forma más común de psoriasis (80-90% de casos). La extensión de la afectación es variable, incluyendo desde unos cuantos parches localizados en áreas extensoras, hasta un compromiso generalizado de cualquier parte del cuerpo. Se caracteriza por lesiones eritematosas y escamosas en parches, además de pápulas y placas usualmente pruriginosas y/o dolorosas (3). Dada la afectación crónica de la piel y los síntomas que ocasiona, se considera que la psoriasis afecta de manera significativa la calidad de vida y la salud mental de los pacientes(3,4), a un nivel similar al de pacientes con cáncer, artritis, hipertensión o diabetes(5).

Si bien existe un componente genético en la ocurrencia de psoriasis(6), algunos factores ambientales incrementan el riesgo de aparición de la enfermedad o empeoran su curso, como son las heridas por trauma en la piel, la infección por estreptococos(7), la exposición a drogas (8) y el tabaquismo(9).

El manejo de la psoriasis en placas depende de la severidad de la misma. Los pacientes con afectación leve suelen responder bien a los agentes tópicos (10). Aquellos pacientes con cuadros moderados a severos suelen requerir terapia sistémica, la misma que incluye a la fototerapia y a agentes inmuno-moduladores como el metotrexate y la ciclofosfamida (6,10). La terapia sistémica usada a largo plazo suele asociarse a toxicidad y poca adherencia(10). Asimismo, algunos pacientes son refractarios al tratamiento con estos agentes(11).

Muchos agentes biológicos han sido aprobados para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa(1), entre ellos los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como el infliximab, etanercept y adalimumab(1,3,6,10), los cuales a pesar de ser altamente efectivos son costosos.

Un gran número de pacientes con psoriasis en placas severa refractarios al tratamiento sistémico podrían beneficiarse de la terapia biológica. A pesar de ello, existen algunos pacientes con respuesta pobre a estos agentes y en cuyo caso las alternativas disponibles son escasas. ESSALUD cuenta en su peticitorio con infliximab y etanercept pero no con adalimumab, el cual parece ser superior a etanercept en eficacia clínica según algunas series. Se realiza la presente evaluación con el objetivo de determinar la eficacia, seguridad y costo efectividad de adalimumab como

alternativa de tratamiento en pacientes adultos con psoriasis en placas severa, sin respuesta óptima a infliximab y etanercept.

### **Definiciones**

**PASI:** Cada área de superficie corporal (cabeza, miembros superiores, miembros superiores e inferiores y tronco) es puntuada de 0 a 4 (0=sin lesiones, 4= muy severo) para eritema, engrosamiento y descamación (individualmente), luego el puntaje subtotal (0-12) para cada área corporal es multiplicada por el porcentaje de la región superficial afectada (gradada de 0 a 6). Esta puntuación es luego multiplicada por 0.1, 0.2, 0.3, y 0.4 para la cabeza, brazos, tronco y piernas, respectivamente. La puntuación total es la suma de áreas corporales (rango de 0 a 72)

El cuestionario de **DLQI** tiene 10 preguntas relacionadas con la actividades de la última semana, cada una de ellas se puntúan desde 0 (nada) hasta 3 (bastante). Existen 6 dominios: síntomas y sentimientos, actividades de ocio, escuela y vacaciones, relaciones personales, sueño y tratamiento. La puntuación total máxima es 30. 0-1=ningún efecto, 19-30=efecto de gran tamaño.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ADALIMUMAB**

Adalimumab (Humira, Laboratorios Abbot) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) bloqueando la interacción con sus receptores de superficie celular y en consecuencia, limitando la ocurrencia del proceso inflamatorio(12).

Adalimumab tiene autorización de comercialización para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a severa que ha fallado o tiene contraindicación a otra terapias y fototerapia (PUVA)(12).

Los eventos adversos reportados en el resumen de características del producto, se incluyen reacciones en el sitio de la inyección, infecciones, mareos, cefalea, diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la mucosa oral, náusea, incremento de las enzimas hepáticas, dolor músculo esquelético y fatiga(12).

Adalimumab está contraindicado si el paciente cursa con tuberculosis activa u otra infección severa como sepsis, infecciones oportunistas e insuficiencia cardíaca moderada a severa.

Adalimumab tiene autorización de uso en el Perú hasta el 2019. En la actualidad, cada ampolla de 40mg de adalimumab (nombre comercial Humira) tiene un costo de S/. 2,109.23 según el SAP/R3. El tratamiento solicitado con adalimumab requiere una dosis inicial de 80mg luego 40 mg cada 15 días a partir del día siete. Por lo tanto, el tratamiento con adalimumab por 1 año tendría un costo de S/. 54,839.98.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa y con falla al tratamiento con infliximab y etanercept en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos libres "psoriasis", "adalimumab", "therapy", "health-related quality of life", "drug-related side effects and adverse reactions", "etanercept", "cost-effectiveness", "medication adherence"

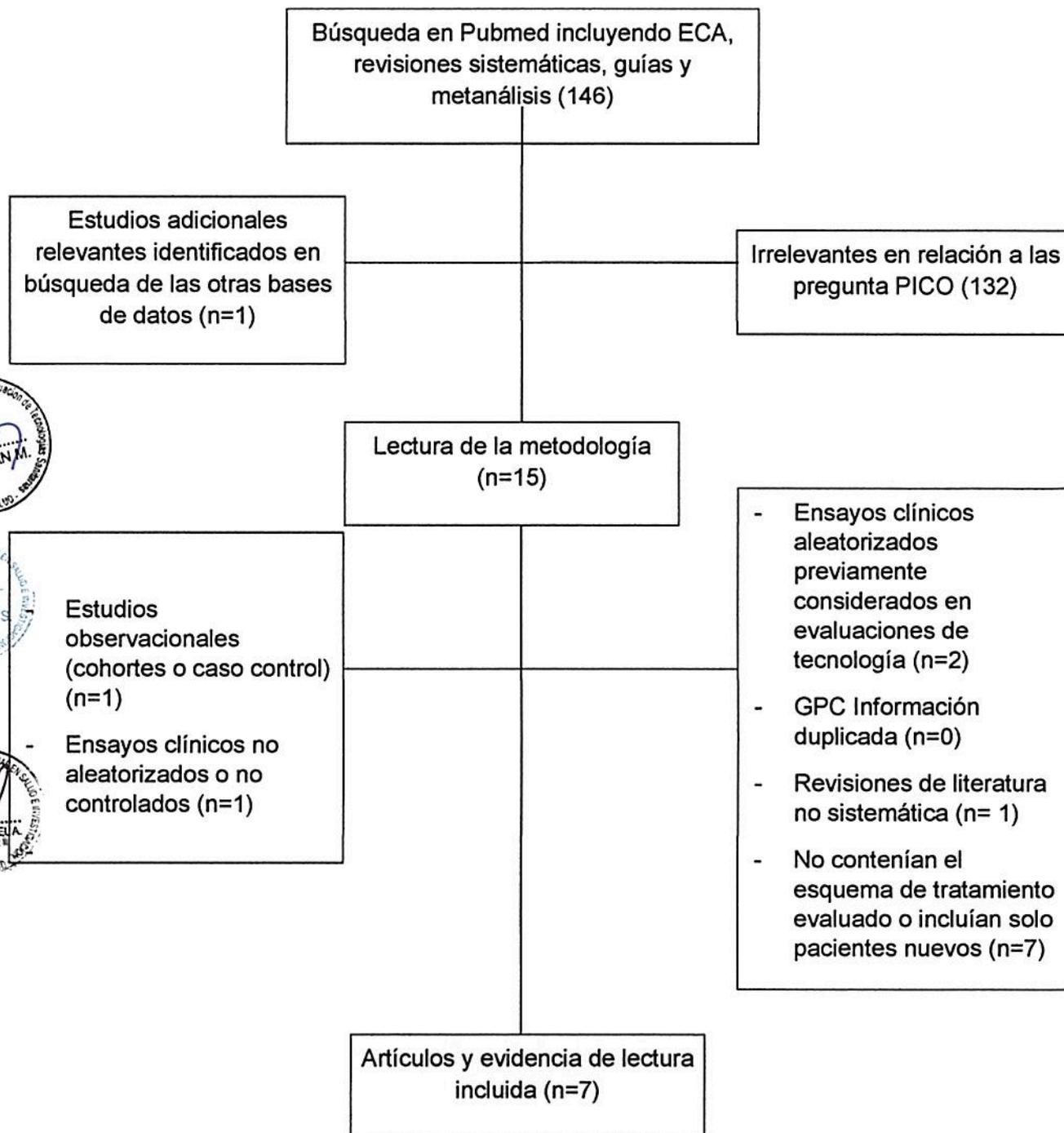
#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dará prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y ensayos controlados que hayan evaluado los efectos de adalimumab en pacientes con psoriasis severa y con falla al tratamiento con infliximab y etanercept. De no estar disponibles este tipo de estudios se recurrirán a estudios observacionales prospectivos y con grupo control, estudios retrospectivos, casos controles o series de casos. Además se incluirán GPC publicados en los últimos 10 años.



## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa y con falla al tratamiento con infliximab y etanercept según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

**Guías Clínicas:** Tres guías clínicas fueron incluidas: la guía de la Sociedad Canadiense de Dermatología (SCD)(6), la guía de la Academia Americana de Dermatología (AAD) (3) y la guía de la Academia Británica de Dermatología (BAD)(10).

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** Se incluyó la evaluación de tecnología realizada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

**Revisiones sistemáticas:** Se incluyeron dos revisiones sistemáticas de análisis indirectos

**Ensayos clínicos:** No se identificó algún ECA que haya evaluado el uso de adalimumab respecto a placebo u otro tratamiento en pacientes con psoriasis severa y con falla al tratamiento con infliximab y etanercept



## B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínicas

**La guía de practica clínica para la evaluación y el manejo de soriasis de la NICE (12)**

En relación a la terapia biológica sistémica con Adalimumab, esta guía recomienda su uso cuando el paciente con soriasis tiene características específicas de gravedad como las siguientes: puntuación de PASI de 10 o mas y puntuación de DLQI de mas de 10. También se puede indicar cuando la soriasis no responde a las terapias sistémicas estándares incluyendo la ciclosporina, metotrexate y PUVA; o la persona es intolerante o tiene contraindicación a estos tratamientos.

Esta misma guía hace recomendaciones de cambiar a una droga biológica alternativa en los adultos si la soriasis no responde adecuadamente a la primera droga biológica sistémica (falla primaria) después de recibir el tratamiento por un tiempo adecuado: 10 semanas con infliximab, 12 semanas con etanercept, y 16 semanas para adalimumab y ustekinumab; o si la soriasis inicialmente responde adecuadamente pero subsecuentemente pierde esta respuesta (falla secundaria), o la primera droga no puede ser tolerada o esta contraindicada.



Respecto a la evidencia que respalda estas recomendaciones, los desarrolladores de la guía manifiestan que en base a información de estudios aleatorizados, una segunda droga biológica es claramente mas efectiva clínicamente que placebo, en personas que han recibido previamente una droga biológica, tanto en diferencias de efecto absolutas y relativas. Mientras que existe evidencia que el ofrecer una segunda droga es de beneficio, no hay información contundente que sugiera que el cambio de una droga biológica en particular a otra especifica es de beneficio. Se requiere de investigación respecto a los costos y la efectividad clínica de un tratamiento biológico subsecuente en aquellos que han fallado o son intolerantes a una primera terapia biológica, particularmente relacionado con los factores predictivos que ayuden a identificar a aquellos con el mayor beneficio.

### **La guía de práctica clínica elaborada por la Sociedad Canadiense de Dermatología, 2009 (6)**

se realizó usando la metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)(13). Los autores de la guía mencionan que, a pesar de no existir evidencia suficiente, una recomendación D (evidencia nivel 3 (serie de casos) o 4 (opinión de expertos), o evidencia extrapolada de estudios 2+(estudios de casos control o cohortes bien hechos y con muy bajo riesgo de sesgos, de confusión, o con probabilidad moderada de relación causal)podría ser de gran utilidad en el manejo clínico hasta que nueva información salga a la luz.

Los estudios incluidos en la presente guía clínica fueron aquellos asociados con las palabras “psoriasis” y “antipsoriatic therapies” publicados entre 1980 y 2009 (fecha en que se publica la guía). La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. No se incluyó resúmenes de conferencias ni posters.

La definición de psoriasis severa usada en esta guía no fue la definición tradicional (mencionada en la introducción) sino una, que según ellos refieren, es más útil en la práctica clínica. Así, se define psoriasis en placas severa como la enfermedad que no puede estar, o no debería estar, o que no se espera esté controlada satisfactoriamente tras recibir terapia tópica y que cause afectación severa de la calidad de vida del paciente(6).

La presente guía clínica menciona que la terapia sistémica tradicional sigue siendo la base del tratamiento de la psoriasis en placas. Metotrexate y ciclosporina pueden lograr un control sostenido de la enfermedad en muchos casos, pero su uso se ve limitado por su alta toxicidad. Los agentes biológicos surgen como una alternativa segura en el manejo de la psoriasis. De acuerdo a los autores, no hay razón para colocar a la terapia biológica como segunda línea de tratamiento, debido a su alta tolerabilidad y aceptabilidad por parte de los pacientes.

Tanto adalimumab como etanercept tienen un nivel de recomendación A para psoriasis en placas severa. En cuanto a adalimumab, no se presentan datos exactos al



respecto de la efectividad clínica del fármaco, solo se menciona que en un ensayo clínico aleatorizado el 20% de los pacientes logró disminuir en 100% el PASI dentro de las primeras 16 semanas. En aquellos que lograron disminuir el 75% del PASI, el beneficio clínico se mantuvo por 1 año con terapia continua pero el 10% de ellos perdió el efecto con el transcurso del tiempo. Con respecto a los eventos adversos de adalimumab, la guía refiere que alguna evidencia que describe aumento de riesgo de linfoma, trastornos desmielinizantes, enfermedades oportunistas, y tuberculosis (este último puede ser minimizado con profilaxis). Además, al igual que otros agentes biológicos de la misma clase, adalimumab puede activar un melanoma maligno pre-existente.

En relación a etanercept, de acuerdo a la guía, la efectividad clínica (disminución de 75% el valor de PASI) se logra en 24 semanas en más del 50% de pacientes. Aquellos que responden débilmente al tratamiento (definido como disminución de <50% PASI en 24 semanas) no deben discontinuar etanercept ya que es muy probable lograr la mejoría esperada manteniendo el tratamiento más de 1 año. En esos casos la dosis sostenida de 50mg dos veces por semana es la más adecuada. Los eventos adversos con etanercept son los mismos que adalimumab por ser ambos inhibidores de TNF- $\alpha$  e incluyen el riesgo de infecciones serias y la activación de tuberculosis latente, melanoma maligno o carcinoma de células escamosas. De acuerdo a la presente guía clínica, tanto etanercept como adalimumab son equivalentes en cuanto a efectividad y eventos adversos, con una leve diferencia en cuanto al tiempo para lograr la efectividad clínica (en promedio, menor para adalimumab). No se presenta una recomendación de usarlos sucesivamente, si alguno de ellos falla.

**La guía de práctica clínica elaborada por la Academia Americana de Dermatología (AAD), 2008 (3), en su sección específica para el uso de biológicos, elabora recomendaciones en función de una revisión de la literatura en inglés publicada en la base de datos MEDLINE entre 1990 y 2007. La evidencia disponible fue evaluada de acuerdo a the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)(14) que clasifica el nivel de evidencia según una escala de 3 niveles: nivel I corresponde a evidencia de buena calidad orientada al paciente, nivel II evidencia orientada al paciente pero de calidad limitada, y nivel III otra evidencia incluyendo consensos, opiniones y estudios de casos. En base a esto, SORT ha elaborado 3 niveles de recomendación como sigue: "A" recomendación basada en evidencia de buena calidad orientada al paciente, "B" recomendación basada en evidencia orientada al paciente pero de calidad limitada o inconsistente, "C" evidencia basada consensos, opiniones y estudios de casos.**

La guía de la AAD presenta a los medicamentos biológicos (entre ellos adalimumab y etanercept) como última alternativa frente a otras estrategias de tratamiento. Se brindan las siguientes recomendaciones antes de considerar el uso de biológicos:

- Elaborar una buena historia clínica y examen físico, así como hacer una lista de todos los medicamentos recibidos.
- Solicitar una medición basal de laboratorio que permita al médico tratante detectar condiciones de salud concomitantes o factores de riesgo. Este basal además servirá como referencia en caso se decida retirar o cambiar de tratamiento. La Fundación Nacional de Psoriasis de Estados Unidos recomienda las siguientes mediciones: función hepática, hemograma completo incluyendo conteo de plaquetas, panel de hepatitis (sobretudo B y C) y descarte de tuberculosis.
- Durante el tratamiento con agentes biológicos, el paciente debe ser evaluado constantemente frente al desarrollo de nuevos síntomas incluyendo infecciones y tumoraciones malignas.

En cuanto a los fármacos de interés del presente dictamen, la presente guía clasifica tanto a adalimumab como a etanercept con un nivel de evidencia I y nivel de recomendación A (máximo). A pesar de ello, existen algunas diferencias en cuanto a la eficacia de ambos medicamentos. En cuanto a la eficacia clínica el 80% de pacientes con adalimumab logró el PASI-75 a las 12 semanas vs el 49% de tratados con etanercept a dosis de 50mg dos veces por semana. En cuanto al perfil de eventos adversos, muchos de los hallazgos se derivan de estudios hechos en pacientes con artritis reumatoide e intestino irritable y no con psoriasis per se. El riesgo de infecciones es el evento adverso más frecuente tanto para adalimumab como etanercept. Adalimumab parece generar un mayor riesgo de infecciones oportunistas que etanercept, entre ellas histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, criptococcosis, aspergilosis, candidiasis y pneumocistosis, aunque generalmente los pacientes tratados con adalimumab habían estado recibiendo metotrexate y corticoides sistémicos simultáneamente. Por otro lado, tanto etanercept como adalimumab parecen contribuir al daño ocasionado por el virus de la hepatitis C; en el caso de hepatitis B no hay suficientes estudios como para definir un riesgo pero de manera preventiva se recomienda tamizaje de ambos virus previo al tratamiento. En cuanto a la reactivación de tuberculosis, esta parece ser más frecuente con etanercept que con adalimumab. El resto de eventos adversos asociados al uso de inhibidores del TNF- $\alpha$  parecen tener la misma frecuencia tanto para etanercept y adalimumab e incluyen: trastorno desmielinizante central y periférico (incluyendo esclerosis múltiple) sobre todo en aquellos con antecedentes familiares de primer grado, empeoramiento de síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica severa, aumento de anticuerpos antinucleares circulantes en la sangre, melanoma y linfoma cutáneo a células T, anemia aplásica, leucopenia y trombocitopenia (las tres últimas en muy baja frecuencia). El dolor en el lugar de la inyección suele ocurrir en el 15% de pacientes pero se va atenuando durante los dos primeros meses de tratamiento.

Finalmente la guía clínica concluye que adalimumab está indicado en el tratamiento de psoriasis moderada a severa, en dosis única de ataque de 80mg, 40mg al día 7 y luego en dosis de 40mg cada 15 días por vía subcutánea.



La guía de práctica clínica elaborada por la Academia Británica de Dermatología (AAD), 2009(10) es una actualización de la guía publicada por ellos mismos el 2005 y tiene por objetivo brindar recomendaciones para el uso de agentes biológicos, incluyendo adalimumab y etanercept, en el manejo de psoriasis moderada a severa, actualizadas y basadas en evidencia. La guía fue elaborada en base a una revisión de la literatura publicada en la base de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane entre 1990 y 2009, e incluyo ensayos clínicos aleatorizados. La evidencia disponible fue evaluada de acuerdo a las guías Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)(13) descritas líneas arriba.

Para el manejo de la psoriasis en placas, adalimumab muestra gran efectividad en comparación con etanercept. Así, en el análisis de datos agrupados se observó que la efectividad medida con PASI-75 lograda entre las 10 a 16 semanas después de iniciado el tratamiento fue de 69% (IC95% 66-79%) para adalimumab vs 48% (IC95% 28-38%) con etanercept. De acuerdo a los estudios analizados, el inicio del efecto clínico con adalimumab es rápido, con mejora evidente dentro de las dos primeras semanas de administración, con respuesta máxima entre las 12 y 16 semanas. Además, se ha reportado mejoría en la calidad de vida relacionada a salud pero no se menciona ninguna medida que respalde esta aseveración. La evidencia disponible acerca de eficacia clínica es solo de 1 año de seguimiento, pero no se ha observado pérdida de respuesta con el tiempo mientras se continúe en tratamiento. Solo se encontró un estudio que menciona recaídas en el 5% de pacientes tratados con adalimumab en la semana 52.

La presente guía elabora la siguiente recomendación para el uso de adalimumab:

- Adalimumab está recomendado para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa (definida de acuerdo a los criterios del presente dictamen). Recomendación A, nivel de evidencia 1++
- La terapia con adalimumab debe ser iniciada con dosis de 80mg, seguida de 40mg la primera semana y después 40mg cada dos semanas; la respuesta clínica debe ser evaluada entre los 3 a 4 meses después de iniciado el tratamiento. Recomendación A, nivel de evidencia 1++
- En algunas circunstancias clínicas se puede subir la dosis de mantenimiento a 40mg por semana (por ejemplo: en pacientes cuyo PASI > 10 a pesar de haber logrado la respuesta clínica). Recomendación A, nivel de evidencia 1+
- El tratamiento debe continuar en aquellos pacientes que responden adecuadamente, a pesar de que solo se tiene datos de efectividad clínica hasta 1 año de seguimiento. Recomendación A, nivel de evidencia 1++

- Si es necesario, el tratamiento puede suspenderse sin riesgo de rebote; sin embargo, es posible que la efectividad sea menor al reiniciar el tratamiento. Recomendación A, nivel de evidencia 1+
- Se recomienda el uso de metotrexate como terapia adyuvante en casos especiales (por ejemplo: cuando hay artropatía asociada o para incrementar la efectividad clínica). Recomendación B, nivel de evidencia 3.

En cuanto a eventos adversos en el lugar de la inyección, tanto etanercept como adalimumab presentan frecuencias entre 14-15%. Por otro lado, en cuanto al riesgo de infecciones, incluyendo tuberculosis, la presente guía hace las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes que reciben medicamentos biológicos, incluyendo adalimumab, deben ser monitoreados de cerca para detección temprana de signos o síntomas de infección. Recomendación C, nivel de evidencia 2+
- Los pacientes que reciben biológicos deben ser advertidos acerca del riesgo de salmonella y listeria por lo que no deben consumir carne cruda o parcialmente cocida ni leche parcialmente o no pasteurizada. Las ensaladas deben ser lavadas. Recomendación D, nivel de evidencia 4
- Todos los pacientes deben ser evaluados para descartar tuberculosis activa o latente antes de empezar el tratamiento con biológicos, incluido adalimumab, dando énfasis a los grupos de alto riesgo. Recomendación B, nivel de evidencia 2+
- Aquellos pacientes con tuberculosis activa o latente deben recibir tratamiento antes de iniciar terapia con biológicos. Recomendación B, nivel de evidencia 2+
- Se debe mantener un grado alto de sospecha de tuberculosis durante el tratamiento y hasta 6 meses de haberlo descontinuado, con énfasis en aquellas formas extra pulmonares, atípicas y diseminadas; y en aquellos pacientes con terapia inmunosupresora. Recomendación C, nivel de evidencia 2+



## ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

### Evaluación de tecnología de NICE (22)

NICE realizó una evaluación sobre la evidencia acerca de efectividad clínica y la costo efectividad de adalimumab como terapia para psoriasis en placas en adultos.

Esta evaluación de tecnología se basó en la información de tres ensayos clínicos aleatorizados controlados, MO2-528, REVEAL(15) y CHAMPION(16), el primero de fase II y los dos últimos de fase III, todos comparando adalimumab contra placebo, excepto el último que incluyó además una comparación con metotrexate. Al momento de la evaluación, el grupo evaluador no encontró un ensayo clínico que comparara directamente adalimumab con etanercept, pero evaluaron las comparaciones indirectas hechas por el fabricante del fármaco. Adicionalmente, los fabricantes proporcionaron un análisis basado en caso para comparar la costo-efectividad de adalimumab vs etanercept. Los desenlaces clínicos de ambos estudios fueron PASI $\geq$ 75 y DLQI $<$ 10.

En base a esta revisión, NICE resalta los siguientes comentarios:

- Adalimumab está recomendado como una opción de tratamiento para adultos con diagnóstico de psoriasis en placas siempre que se cumplan los siguientes criterios:
  - Enfermedad severa definida como un total de 10 o más en el score de severidad PASI y un valor mayor o igual a 10 en el score de calidad de vida DLQI.
  - Psoriasis que no ha respondido a terapia sistémica estándar incluyendo metotrexate, ciclosporina y fototerapia; o aquellos intolerantes o que tengan contraindicación para terapia sistémica.
- Adalimumab debe ser discontinuado en pacientes que no han respondido adecuadamente tras 16 semanas de tratamiento, definiendo como respuesta adecuada a:
  - Reducción en 75% en el score de severidad PASI (PASI 75) a partir del valor basal del paciente o,
  - Reducción en 50% en el score de severidad PASI (PASI 50) asociada a una reducción de 5 puntos en el valor inicial de DLQI.
- Al usar el DLQI para sacar conclusiones acerca de la severidad de la psoriasis en placas, los profesionales de la salud deben tener en cuenta la presencia de discapacidad física en el paciente, así como problemas lingüísticos u otras dificultades en la comunicación. En esos casos, el profesional de salud debe asegurarse que el DLQI aún es una medida exacta en estos pacientes. El mismo enfoque debe ser aplicado en cuanto a continuar o no con adalimumab, según lo dicho arriba.



El comité evaluador noto que al momento no existían estudios head-to-head que hayan comparado adalimumab con otros tratamientos estándares actuales en pacientes que no respondieron a terapias sistémicas, en particular otros tratamientos biológicos. Se considero la opinión de los expertos que manifestaron que cuando se considera un anti-TNF para un paciente con psoriasis severa, adalimumab puede proveer mejor beneficio clínico que etanercept. Para la decisión de recomendar adalimumab, el comité evaluador también considero los resultados de la comparación del tratamiento mixto realizado por el fabricante, el cual sugirió una mayor probabilidad de respuesta después del tratamiento con adalimumab que con etanercept. Pero, también considero que había dudas respecto al análisis y que la robustez de los resultados era incierta. Por ejemplo, se usaron descripciones muy limitadas de los ensayos comparadores, las asunciones utilizadas en las comparaciones de tratamientos mixtos las hicieron los fabricantes del producto, y tampoco se discutió la posible heterogeneidad de los ensayos. Por lo tanto, aunque existe alguna evidencia que sugiere que adalimumab sea mas efectiva que etanercept en algunas circunstancias, la superioridad clínica de adalimumab sobre etanercept no ha sido firmemente establecida en el tratamiento de la psoriasis severa (12).



### iii. Revisiones Sistemáticas

**Ching-Chi Chi et al (2014)(1)** en su estudio titulado "Efficacy and Cost-Effectiveness of Biologic Therapies for Moderate to Severe Psoriasis: a Meta-analysis and Cost-Efficacy Analysis Using the Intention-to-Treat Principle" tuvo por objetivo evaluar la eficacia y costo-efectividad de las terapias biológicas para el tratamiento de psoriasis de cualquier etiología, bajo el supuesto que éstas son tratamientos de segunda línea tras no haber logrado remisión con el uso de terapia convencional. Los autores realizaron un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados usando el principio de intención-a-tratar con la finalidad de evaluar la eficacia de cuatro medicamentos biológicos, entre ellos adalimumab y etanercept. La búsqueda se realizó en Registro central de ensayos clínicos de la biblioteca Cochrane, en MEDLINE y EMBASE. Se incluyeron estudios publicados hasta Noviembre del 2012 que cumplieran con el criterio de ser ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, en población adulta y que usaran los regímenes aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos por al menos 6 meses. El esquema aprobado para etanercept era el de 50mg dos veces por semana, por 12 semanas seguido de 50mg una vez semana o 25mg dos veces por semana. El esquema aprobado para adalimumab era el de 80mg el día 1, seguido de 40mg cada 2 semanas. El desenlace primario de eficacia clínica fue el PASI-75 al mes 6 (también se aceptaron resultados a las 24-28 semanas). Adicionalmente los autores del presente estudio incluyeron el desenlace llamado eficacia incremental, definido como el incremento absoluto en la proporción de participantes que logran la eficacia clínica luego de iniciar el tratamiento con biológicos en comparación con placebo ( $PASI-75_{biologico} - PASI-75_{placebo}$ ). Cuando hubo varios estudios que midieran el mismo desenlace, se aplicó la técnica del meta-análisis para calcular la eficacia agrupada y el intervalo de confianza al 95% (IC95%). Por otro lado, se condujo un análisis de costo-efectividad pero solo en base al costo del fármaco (no en los gastos asociados a días de hospitalización o descanso médico por eventos adversos entre otros) tomando como referencia el placebo como costo nulo. El desenlace de costo-efectividad fue la razón de costo-efectividad incremental (ICER), índice que nos habla del costo promedio de un paciente que logra la efectividad clínica. Se calcularon los ICER para el costo base, y para el mejor y peor escenario clínico.

Se incluyeron 13 ensayos clínicos que involucraron a 5309 pacientes. El meta-análisis demostró que la eficacia clínica incremental agrupada medida con PASI-75 fue de 55% (IC95% 38-72%) para etanercept vs 63% (IC95% 59-67%) para adalimumab. En relación al análisis de costo-efectividad, el ICER mostró que adalimumab fue el medicamento más costo-efectivo para el manejo de psoriasis moderada a severa (\$21,315; mejor escenario: \$20,043; peor escenario: \$22,760). Etanercept resultó ser bastante más costoso, calculándose el ICER a 6 meses en \$32,643 (mejor escenario: \$24,936; peor escenario: \$47,246). Todas las comparaciones se realizaron contra placebo. Una de las limitaciones del estudio es el corto tiempo de análisis (6 meses).



Los autores mencionan que muchos de los estudios incluidos habían aplicado un análisis por-protocolo (es decir, solo incluían a aquellos que habían terminado el periodo de seguimiento y excluían a los que abandonaban el tratamiento). Este enfoque puede introducir sesgos importantes y alterar los resultados reales. En relación a los costos, como se mencionó inicialmente, solo se tomó en cuenta los costos del medicamento pero no otros costos asociados a la administración de biológicos.

Se debe tener en cuenta que en este tipo de análisis se debe hacer un análisis crítico de varios aspectos claves de las comparaciones indirectas como la transitividad, la consistencia, y la evaluación de la calidad metodológica de los estudios, que pueden hacer variar las asunciones pre test y post test, y por consiguiente los resultados. La transitividad se refiere a la similaridad de los ensayos comparados, la consistencia se refiere a la concordancia entre los efectos de las comparaciones directas con las indirectas, y la calidad de los estudios esta determinada por la aleatorización y cegamientos de los ensayos. Toda esta información debiera estar disponible para hacer un juicio crítico de la validez de los resultados.

#### **Signorovitch et al (2015)(17) “Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response”**

Este estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia a corto plazo de las terapias biológicas para el tratamiento de psoriasis moderada a severa a través de un network meta-análisis ajustado por las tasas de respuesta de los brazos del tratamiento de referencia. El ajuste al que se hace referencia es, de acuerdo a los autores, la mejor técnica recientemente recomendada por NICE(18) para evitar la introducción de sesgos y disminuir la heterogeneidad entre los estudios analizados en el meta-análisis. El estudio incluyó ensayos clínicos aleatorizados de fase II o III, conducidos en Norte América o Europa, doble ciego y que reportaran el PASI-75 medido entre las 8 y 16 semanas después del inicio de tratamiento. Se evaluó cinco medicamentos biológicos aprobados para el uso en psoriasis, entre ellos adalimumab y etanercept.

El desenlace clínico primario se basó en el score PASI incluyendo PASI-75 de interés en el presente dictamen. La eficacia relativa de los tratamientos biológicos se evaluó usando modelos ordinales con link probit. Se asumió que la tasa de respuesta del brazo de referencia no tenía restricciones, y que se trataba de un modelo de pendiente común (es decir, que la relación entre la tasa de respuesta del brazo de referencia y del tratamiento activo no dependían del tratamiento). Los análisis se condujeron en una plataforma bayesiana, y se estimaron usando 3 cadenas de Markov Chain Monte Carlo, de 120 000 simulaciones cada una. Asimismo se calcularon riesgos relativos (RR) de cada combinación de terapias activas.

Se incluyeron 15 ensayos clínicos, 14 de ellos comparados con placebo y uno de comparación directa entre dos fármacos que no está relacionada al objetivo del presente dictamen. La mayoría de los estudios incluidos requería que los pacientes

hubieran recibido terapia sistémica o fototerapia previa, aunque el tipo de tratamiento y su frecuencia variaron entre estudios. Dos de los estudios incluyeron además pacientes con tratamiento previo con inhibidores del TNF- $\alpha$ . De acuerdo al modelo principal, la media de la probabilidad de lograr PASI-75 fue 66.2% (IC95% 57.3-73.3%) para adalimumab vs 51.9% (IC95% 45.7 – 58.4%) para etanercept en su dosis de 50mg.



## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología no ha identificado evidencia directa que compare los efectos de eficacia y seguridad de adalimumab versus otro medicamento biológico sistémico en pacientes con psoriasis severa y que hayan fallado a un tratamiento biológico previo (falla primaria), o que tengan intolerancia o hayan perdidos la respuesta al biológico (falla secundaria). En su lugar se han identificado estudios con comparaciones indirectas de varios medicamentos biológicos sistémicos, por no existir ensayos directos o head-to-head. Por otro lado, tampoco se encontró evidencia relacionada a calidad de vida o a la adherencia al tratamiento.

Tras la revisión realizada se observa que existe evidencia que sugiere similar eficacia en términos del PASI-75, en pacientes tratados con adalimumab (63-80%) y con etanercept (48-51%)(1,17). Si bien la mayoría de los estudios evalúan el desenlace clínico de interés después de la semana 10 a 16 de tratamiento, se ha observado que el PASI-75 se alcanza más rápido y de manera más duradera con adalimumab que con etanercept, observándose solo 5% de recaídas en pacientes tratados con adalimumab después de 52 semanas de seguimiento. Sin embargo, estos resultados provienen de análisis indirectos, lo cuales pueden estar afectados de manera variable en función a la heterogeneidad de los estudios, la consistencia de las comparación y la calidad metodológica de los ensayos. La sugerencia de alguna superioridad de adalimumab respecto a etanercept no esta demostrada aun de manera firme en base a estudios comparativos directos.

Estas evaluaciones indirectas han mostrado en general no existe superioridad entre los medicamentos biológicos sistémicos, incluidos el adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab en términos de respuesta de eficacia medido con PASI, PASI 50 y PASI 75. En concordancia con estos resultados, las guías de práctica clínica y las ETS consultadas, recomiendan el uso de alguno de estas drogas cuando existen criterios de gravedad, pero sin ninguna especificación de predominio de alguna de ellas. Asimismo, se recomienda el cambio a otra droga anti TNF en caso de falla primaria, secundaria o haya intolerancia. Para la determinación de estas fallas se encuentran bien precisadas las dosis y los tiempos de duración del tratamiento para cada uno de los tratamientos.

Asimismo, las guía hacen recomendaciones de cambiar a una droga biológica alternativa en los adultos si la psoriasis no responde adecuadamente a la primera droga biológica. La evidencia que respalda estas recomendaciones, se basa en la información de estudios aleatorizados, de que una segunda droga biológica es claramente mas efectiva clínicamente que placebo, en personas que han recibido previamente una droga biológica, tanto en diferencias de efecto absolutas y relativas. Por lo tanto, existe evidencia de que hay un beneficio a favor de ofrecer una segunda droga, pero no hay información contundente que sugiera superioridad de alguna droga



sobre otra. Esta información se obtendrá a partir de ensayos comparativos directos que muestren la superioridad de alguna de las drogas biológicas sistémica. Además, también se requiere de investigación respecto a los costos y la efectividad clínica de un tratamiento biológico subsecuente en aquellos que han fallado o son intolerantes a una primera terapia biológica. En base a la información disponible actualmente, las evaluaciones de ETS y las guías de practica clínica concuerdan en la intercambiabilidad de las drogas biológicas sistémicas en pacientes con psoriasis severa y que tienen falla primaria, secundaria o intolerancia a una primera droga biológica.

En relación a los eventos adversos en la zona de aplicación del fármaco se ha reportado dolor en el 14-15% de pacientes, tanto con adalimumab como con etanercept. En cuanto a la ocurrencia de tuberculosis, se observado una frecuencia ligeramente mayor de enfermedad con etanercept, aunque esta en general sigue siendo muy baja (alrededor del 0.2%)(19). La guía clínica de la ADD da varias recomendaciones de prevención y detección temprana en pacientes tratados con medicamentos biológicos, entre ellos adalimumab y etanercept, aunque la mayoría de estas recomendaciones se basan en estudios de nivel de evidencia bajo(10). Junto con la tuberculosis, existen otros eventos adversos serios reportados con el uso de adalimumab y etanercept como son trastorno desmielinizante central y periférico, insuficiencia cardiaca crónica severa, activación de lupus eritematoso sistémico por incremento de anticuerpos antinucleares circulantes en sangre, linfoma cutáneo a células T y melanoma, así como infecciones oportunistas. En relación a las últimas, se ha observado una mayor frecuencia de estas infecciones en pacientes en tratamiento con adalimumab que con etanercept, aunque se piensa que este hallazgo puede ser producto del tratamiento concomitante con metotrexate (muy frecuente en pacientes con psoriasis en placas).

En relación al costo-efectividad del tratamiento, un estudio sugirió que adalimumab sería más costo efectivo que etanercept según la razón de costo-efectividad incremental (ICER) calculada. El ICER es un índice que nos habla del costo promedio de un paciente que logra la efectividad clínica. Sin embargo, el cálculo se realizó solo en base al costo del fármaco en Estados Unidos, y no tuvo en cuenta otros costos asociados al tratamiento como son hospitalización, transporte, manejo de eventos adversos, horas de trabajo perdidas por el paciente o sus familiares, disminución de la productividad entre otros. Con esta información resulta insuficiente poder concluir respecto a la costo efectividad que pudiera tener alguna de los medicamentos considerados en el grupo de biológicos sistémicos.

Por otro lado, se debe considerar el impacto de la psoriasis en la vida de las personas. Esta puede variar enormemente, según sea de reciente diagnostico o después de muchos años de enfermedad activa. Para entender la dimensión de la afectación en la calidad de vida, se debe empezar señalando que lidiar con las necesidades de un



paciente con psoriasis implica mucho mas que proveer una prescripción. Esa es una parte de la solución. El tratamiento efectivo es, por su puesto, importante, pero el impacto de la psoriasis puede afectar la autoconfianza y consume mucho tiempo del paciente. Toda una vida aplicándose cremas, tomando píldoras o inyectándose drogas. La persona con psoriasis debe tratar de encajar socialmente con otras personas que podrían causar fricción e irritación. El problema asociado con la descamación de la piel, el olor del tratamiento y sus propiedades pegajosas en la ropa pueden causar vergüenza y dificultades con las relaciones interpersonales.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica genética, caracterizada por placas engrosadas, descamación y enrojecimiento. La enfermedad tiene un curso crónico y el tratamiento esta dirigido a inducir y mantener remisión. La comparación de psoriasis con otras enfermedades crónicas, condiciones medicas debilitantes y psiquiátricas sugieren que aunque la psoriasis no sea una condición que pone en riesgo la vida del paciente por si sola, si reduce el funcionamiento físico y mental equiparables con los observados con el cáncer, la artritis, la hipertensión, las enfermedades cardiacas, diabetes y la depresión que afectan severamente la calidad de vida (20). otro estudio también encontró que la psoriasis era de mas detrimento para la calidad de vida que la angina y la hipertensión (21).



## VI. CONCLUSIONES

- No existe evidencia directa que de cuenta acerca de las diferencias de la eficacia y seguridad de las distintas drogas biológicas sistémicas en los pacientes con psoriasis severa que tuvieron falla primaria o secundaria, o intolerancia a una droga biológica sistémica . En su lugar, los análisis indirectos sugieren similitud entre ellas.
- Las guías hacen recomendaciones de cambiar a una droga biológica alternativa en los adultos si la psoriasis no responde adecuadamente a la primera droga biológica. La evidencia que respalda estas recomendaciones, se basa en la información de estudios aleatorizados, de que una segunda droga biológica es claramente mas efectiva clínicamente que placebo, en personas que han recibido previamente una droga biológica. Pero no hay información contundente que sugiera superioridad de alguna droga sobre otra.
- Los eventos adversos tanto locales como sistémicos son similares tanto para adalimumab como para etanercept. También se observan, aunque con menor frecuencia, eventos adversos serios con el uso de adalimumab y etanercept como trastorno desmielinizante central y periférico, insuficiencia cardiaca crónica severa, activación de lupus eritematoso sistémico, linfoma cutáneo a células T y melanoma, así como infecciones oportunistas.
- La psoriasis tiene un impacto negativo importante en la calidad de vida del paciente. La comparación de psoriasis con otras enfermedades crónicas, condiciones medicas debilitantes y psiquiátricas sugieren que aunque la psoriasis no sea una condición que pone en riesgo la vida del paciente por si sola, si reduce el funcionamiento físico y mental equiparables con los observados con el cáncer, la artritis, la hipertensión, las enfermedades cardiacas y la depresión que afectan severamente la calidad de vida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con diagnostico de psoriasis severa sin respuesta optima a infliximab y a etanercept, según lo establecido en el anexo 1. Asimismo, se establece que el efecto el uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan completado el tratamiento, para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el esquema de adalimumab por vía subcutánea el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

1. Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta el logro del PASI-75.
2. Tiempo hasta la recaída (perdida del PASI 50)
3. Eventos adversos locales (en la zona de aplicación) y sistémicos asociados al tratamiento con adalimumab.
4. Adherencia al tratamiento
5. Variación en el puntaje del DLQI para monitorear la calidad de vida del paciente en tratamiento (valor óptimo a lograr DLQI < 10)



## ANEXO N° 1: condiciones de uso

La persona para ser considerada para recibir adalimumab debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

<b>Diagnostico o condición de salud</b>	Soriasis vulgar severa
<b>Grupo etario</b>	Pacientes adultos $\geq$ 18 años
<b>Tiempo máximo que el comité Farmacoterapeutico puede autorizar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Un año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	El paciente debe cumplir todos los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falla a 2 tratamientos biológicos sistémicos: 12 semanas de etanercept y 10 semanas de infliximab.</li> <li>2. PASI <math>\geq</math> 10 o superficie corporal comprometida <math>\geq</math> 10%</li> </ol>
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	Puntuaciones basales de <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PASI</li> <li>2. DLQI (Dermatology Life Quality Index)</li> <li>3. Porcentaje de Superficie corporal comprometida</li> </ol>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Superficie corporal afectada</li> <li>2. PASI</li> <li>3. DLQI</li> <li>4. Efectos adversos</li> </ol>

\* Respuesta adecuada: una reducción del 50% en la puntuación del PASI y una reducción de 5 puntos en el in DLQI respecto al inicio del tratamiento



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chi C-C, Wang S-H. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Res Int.* 2014; 2014:862851.
2. Beyer V, Wolverton SE. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs. *Arch Dermatol.* 2010 Jan; 146(1):46–54.
3. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May; 58(5):826–50.
4. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010 Aug; 146(8):891–5.
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep; 41(3 Pt 1):401–7.
6. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis [Internet]. 2009. Available from: <http://www.dermatology.ca/media/guidelines/>
7. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003 Sep; 149(3):530–4.
8. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1986 Nov; 15(5 Pt 1):1007–22.
9. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005 Dec; 141(12):1580–4.
10. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009 Nov; 161(5):987–1019.
11. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2000; 4(40):1–125.
12. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [Cited 2016 Apr 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146>
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign 50: a guideline developers' handbook. [Internet]. 2006. Available from: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
14. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004 Feb 1; 69(3):548–56.
15. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan; 58(1):106–15.
16. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al.



Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar; 158(3):558–66.

17. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2015 Feb; 172(2):504–12.
18. Sofia Dias, Nicky J Welton, Alex J Sutton, AE Ades. NICE DSU Technical Support Document 2: A generalized linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. [Internet]. 2014. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>
19. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr; 72(4):517–24.
20. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401–407. [PubMed]
21. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995;132:236–244.
22. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. Technology appraisal guidance Published: 25 June 2008 [nice.org.uk/guidance/ta146](http://nice.org.uk/guidance/ta146)

