



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### 1. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Adalimumab, Infliximab, Etanercept
<b>Indicación específica e Instituciones de salud que lo solicitan</b>	Psoriasis Hospital Nacional Arzobispo Loayza
<b>Número de casos anuales:</b>	200 casos

### 2. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Adalimumab, Infliximab, Etanercept
<b>Formulación propuesta para inclusión:</b>	Adalimumab 40mg/0.8mL inyectable Infliximab 100mg inyectable Etanercept 50mg inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	Adalimumab 40mg/0.8mL: 01 Registro Sanitario en proceso Infliximab 100mg inyectable: 02 Registros Sanitarios Etanercept 50mg inyectable: 01 Registro Sanitario en proceso
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Metotrexato 50mg inyectable

### 3. Información que soporte la relevancia para la salud pública

#### Psoriasis

##### Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad común, crónica, autoinmune e inflamatoria de la piel que afecta del 2 al 3 por ciento de la población en todo el mundo. La aparición de la psoriasis se produce predominantemente a principios de la edad adulta (entre las edades de 15 y 25 años), pero puede afectar a personas en cualquier edad. El curso de la psoriasis se caracteriza por fases agudas y crónicas con una amplia variedad en recaída y ratios de aclaramiento. Los costos totales de atención médica de la psoriasis se estiman en \$ 11.25 billones anualmente. Esta carga económica, junto con las reducciones clínicamente relevantes en la calidad de vida experimentada por muchos pacientes con psoriasis, resalta la necesidad de un manejo de la enfermedad rápido, efectivo y sostenido<sup>1</sup>.

##### Psoriasis en placa

La forma clínica más común de la psoriasis es la psoriasis en placas, que abarca aproximadamente el 80% de los pacientes con psoriasis. La psoriasis en placa es una enfermedad crónica, recidivante. Es un trastorno inflamatorio de la piel caracterizada por placas rojas, normalmente cubiertas por escamas blancas plateadas, distribuidas

<sup>1</sup> Agency for Healthcare Research and Quality. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. Comparative Effectiveness Review Number 85. AHRQ Pub. No. 12(13)-EHC144-1 November 2012



en la superficie del cuerpo y en el cuero cabelludo. Estas placas psoriásicas son causadas por la activación errónea de las células T, que desencadenan la inflamación<sup>2</sup>.

#### 4. Tratamiento

Hay una variedad de opciones de manejo para la psoriasis, pero no curan la enfermedad. Las formas de psoriasis crónica de leve a moderada se tratan con terapia tópica y fototerapia, mientras que las formas de moderadas a graves (puntuación PASI  $\geq 10$ ) requieren tratamiento sistémico o biológico. Estas terapias incluyen: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como metotrexato; antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ): adalimumab, etanercept, infliximab y; el inhibidor de interleucina (IL) -12 y la IL-23, ustekinumab<sup>3</sup>.

Numerosas terapias tópicas y sistémicas están disponibles para el tratamiento de la psoriasis. Las modalidades de tratamiento se eligen sobre la base de la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes, la preferencia del paciente (incluyendo costo y conveniencia), la eficacia, y la evaluación de la respuesta individual del paciente<sup>4</sup>.

Las terapias sistémicas no biológicas (metotrexato, acitretina, ciclosporina) pueden ser efectivas, pero pueden estar asociadas con efectos adversos significativos a corto plazo como a largo plazo (hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hipertensión, dislipemia, malignidad, y teratogenia). La fototerapia, aunque considera que es una de las opciones terapéuticas más seguras, requiere el cumplimiento estricto, y está asociada a toxicidad a largo plazo que incluye fotocarcinogénesis. Desafortunadamente, algunos pacientes tienen una enfermedad que es resistente a uno o más de los tratamientos antes mencionados o se vuelve resistente al tratamiento<sup>5</sup>.

Existe evidencia de la eficacia de las terapias sistémicas más recientes ("biológicos"); sin embargo, el costo es una consideración importante con estos agentes. Las terapias establecidas como metotrexato y fototerapia siguen desempeñando un papel importante en el manejo de psoriasis en placas de moderada a severa<sup>6</sup>.

Existen herramientas que permiten evaluar la gravedad de la enfermedad así tenemos<sup>7</sup>:

- BSA, que mide el área corporal afectada por la psoriasis.
- PASI, es el índice de severidad de la enfermedad con una puntuación de 0 (sin enfermedad) a 72 (máxima enfermedad) basado en el enrojecimiento, descamación, grosor de las lesiones y la superficie del cuerpo afectado. En los ensayos clínicos, las mediciones PASI se comparan con las puntuaciones de referencia y la respuesta objetiva clínica establecida es una reducción del 75% en la puntuación desde el basal (PASI 75).
- DLQI, es el índice de calidad de vida y comprende un cuestionario de 10 ítems para evaluar la calidad relacionada con la salud.

<sup>2</sup> Canadian Agency for drugs and Technologies in health. Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. 30 July 2012.

<sup>3</sup> Canadian Agency for drugs and Technologies in health. Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. 30 July 2012.

<sup>4</sup> Feldman S. Psoriasis. Uptodate. Literature review current through: Jun 2014

<sup>5</sup> Agency for Healthcare Research and Quality. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. Comparative Effectiveness Review Number 85. AHRQ Pub. No. 12(13)-EHC144-1 November 2012

<sup>6</sup> Feldman S. Psoriasis. Uptodate. Literature review current through: Jun 2014

<sup>7</sup> Canadian Agency for drugs and Technologies in health. Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness . 30 July 2012.



Actualmente son cuatro productos biológicos que están autorizados para el tratamiento de la psoriasis de moderada a severa<sup>8</sup>:

- Adalimumab es un anticuerpo monoclonal específico para el factor de necrosis tumoral humano (TNF).
- Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Se obtiene por tecnología ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).
- Infliximab es un anticuerpo quimérico obtenido a partir de secuencias de ADN humano y de ratón; la presencia del componente de ratón puede explicar la alta tasa de fracaso de tratamiento secundario.
- Ustekinumab es la única interleuquina autorizada en la actualidad para el tratamiento de psoriasis.

Las características de los fármacos biológicos se muestran en la Tabla 1. En su mayoría son administrados por la vía subcutánea, excepto infliximab. La dosis para adultos es fija para adalimumab, etanercept e infliximab; y para ustekinumab es dependiente del peso<sup>9</sup>.

**Table 1.** Characteristics of individual licensed biologic agents

	<b>Adalimumab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Ustekinumab</b>
Trade name	Humira®	Enbrel®	Remicade®	Stelara®
Type	Fully human anti-TNF $\alpha$ antibody	Recombinant human TNF $\alpha$ receptor-IgG1 fusion protein	Chimeric antibody constructed from murine and human DNA	Human monoclonal antibody against interleukin 12/23
Route	Subcutaneous	Subcutaneous	Intravenous	Subcutaneous
Dosing	80 mg at 1st week, then 40 mg 2nd week	50 mg (0.8 mg/kg, max 50 mg)	5 mg/kg	45 mg for <100kg 90 mg for >100kg
Frequency	Every 2 weeks	First 12 weeks: twice a week, then once a week	0, 2, 6 week, then every 8 weeks	0, 4 week, then every 12 weeks
Plasma half-life	2 weeks	70 hours	8-9.5 days	15-32 days
Decision to continue (Initial phase duration)	16 weeks	12 weeks	14 weeks	28 weeks
Efficacy (Puig et al) <sup>35</sup>		(50 mg every week)		(45 mg)
PASI 50 (%; 95%CI)	66.4 (62.4-70.5)	52.2 (47.1-57.3)	80.5 (74.4-86.5)	76.4 (72.5-80.2)
PASI 75 (%; 95% CI)	63.0 (59.3-66.7)	31.0 (26.6-35.4)	75.7 (72.1-79.3)	70.1 (65.8-74.3)
PASI 90 (%; 95%CI)	36.5 (25.7-47.4)	10.7 (7.8-13.6)	49.5 (45.6-53.4)	47.2 (42.6-51.8)
Adverse events (per 100 patient-years)	3 years (Gordon et al) <sup>36</sup>	4 years (Papp et al) <sup>37</sup>	78 weeks (Torii & Nakagawa) <sup>38</sup>	5 years (Papp et al) <sup>39</sup> (45 mg/90 mg)
Total patient-years	2043.8	1305.4	50 patients	8998
All AE	245.1	243.5	100%	242.6/225.3
Serious AE	7.3	7.8	12%	7.0/7.2
Serious infections	1.5	0.9	2%	0.98/1.19
NMSCs	0.8	0.5	Not a/v	0.64/0.44
Other malignancies	0.7	0.0	Not a/v	0.59/0.61
Serious CV events	0.3	1.7	Not a/v	0.56/0.36

Data in shaded box are presented with percentage of event occurrence

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; CI: confidence interval; AE: Adverse events; NMSCs: Non-melanoma skin cancer; CV: Cardiovascular

<sup>8</sup> Y Chan and KH Yeung. Update on biologics in psoriasis. Hong Kong J. Dermatol. Venereol. (2014) 22, 12-19

<sup>9</sup> Y Chan and KH Yeung. Update on biologics in psoriasis. Hong Kong J. Dermatol. Venereol. (2014) 22, 12-19



Los datos de eficacia de estos fármacos biológicos que se muestran en la Tabla 1 son obtenidos partir de un meta-análisis<sup>10</sup>, infliximab presenta la mayor eficacia a corto plazo, pero la eficacia cae más fácilmente en comparación a los otros fármacos, probablemente debido a la naturaleza del fármaco (compuesto por ADN de ratón) que conduce a una alta producción de anticuerpos contra el fármaco (ADA). Hay dos tipos de falla al tratamiento: primaria y secundaria. La falla primaria se refiere a la imposibilidad de lograr PASI50 en la fase inicial. La duración de la fase inicial varía entre los fármacos (Tabla 1). La falla secundaria se refiere a una pérdida de PASI50 con el tiempo durante la fase de mantenimiento. Como la psoriasis no es una enfermedad homogénea los pacientes con diferentes sub tipos clínicos no pueden compartir la misma patogénesis, por lo tanto, no todos los pacientes responden a la terapia farmacológica de la misma manera. Se postuló que el fracaso del tratamiento primario fue debido a la elección de la molécula objetivo que no era adecuada para el fenotipo del paciente, en este caso sería necesario usar otro grupo de agentes biológicos, por ejemplo cambiar de un inhibidor de FNT a un fármaco inhibidor del FNT de naturaleza proteica o a un anticuerpo de interleuquina. La falla al tratamiento secundario es debido a la formación de la ADA que es específico a los medicamentos, por lo que el cambio a otro biológico, incluso en el mismo grupo debería aliviar el problema. Un estudio local con 58 pacientes tratados con inhibidores del FNT para afecciones reumatológicas mostró que el porcentaje de ADA positivo contra adalimumab, etanercept e infliximab fue de 31% (5/16), 0% (0/18), 50% (12/24) respectivamente. Los pacientes con ADA positivas tenían niveles más bajos de fármaco en el suero, aumento de la abstinencia de los fármacos y más pobre respuesta clínica. Otro estudio asiático en Japón mostró que la tasa positiva de ADA contra adalimumab e infliximab fue de 50% y 41% respectivamente. Una revisión sistemática reportado por Hsuet al, demostraron que la prevalencia de la ADA contra adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab fue del 6.6%-44.8%, 0.0%-18.3%, 5.4%-43.6% y del 3.8%-5.5% respectivamente. El anticuerpo anti-etanercept se encontró que era no neutralizante mientras que otro ADA mostró dar lugar aun cierto grado de caída en el nivel de los fármacos.

## Referencias en Guías Clínicas

**The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**<sup>11</sup> recomienda ofrecer terapia biológica a los pacientes con psoriasis severa que no responden, o tienen una contraindicación o intolerancia a la fototerapia, terapias sistémicas incluyendo ciclosporina y metotrexato, a menos que tengan contraindicaciones o un mayor riesgo con el uso de estas terapias.

**La Guía NICE** sobre terapia biológica sistémica para psoriasis<sup>12</sup> establece:

- La terapia tópica como tratamiento de primera línea.
- Cuando es poco probable controlar adecuadamente la psoriasis con la terapia tópica sola, iniciar fototerapia o terapia sistémica como tratamiento de segunda o tercera línea.
- En la terapia sistémica no biológica tener en consideración lo siguiente:  
Es de elección cuando la psoriasis no se pueda controlar con la terapia tópica y represente un impacto significativo en el bienestar físico, psicológico o social, y además en uno o más de los siguientes casos:
  - o En psoriasis extensas (por ejemplo, más de 10% de área de superficie corporal afectada o una puntuación PASI de más de 10),

<sup>10</sup> Y Chan and KH Yeung. Update on biologics in psoriasis. Hong Kong J. Dermatol. Venereol. (2014) 22, 12-19

<sup>11</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication No. 121). [cited 12 Oct 2010].

<sup>12</sup> NICE guidelines [CG153] Published date: October 2012



- En psoriasis que se localiza y se asocia con un deterioro funcional significativo y/o altos niveles de estrés (por ejemplo, enfermedad grave de las uñas o participación en los sitios de alto impacto),
- Cuando la fototerapia ha sido ineficaz, o no puede ser utilizado o se ha traducido en una rápida recaída (recidiva rápida se define como más del 50% de la gravedad de la enfermedad de base dentro de los 3 meses).

Los fármacos de primera opción son:

- Metotrexato,
- Ciclosporina para los casos que requieran un control rápido o a corto plazo de la enfermedad (por ejemplo, un brote de psoriasis), o se considere concebir (tanto hombres como mujeres) o no se pueda evitar el uso de la terapia sistémica.

Considerar cambiar de metotrexato a ciclosporina (o viceversa) cuando la respuesta al tratamiento sistémico de primera elección es insuficiente.

Considerar acitretina para los adultos, y sólo en casos excepcionales para los niños y los jóvenes, en las siguientes circunstancias: si metotrexato y ciclosporina no son apropiados o para las personas con formas pustulosas de psoriasis.

- En la terapia con FAMES biológicos se deben tener las siguientes consideraciones:
  - Deben ser usados bajo supervisión de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis. Si una persona tiene psoriasis y artritis psoriásica, se debe tener en cuenta ambas condiciones antes de iniciar o realizar cambios en la terapia biológica y manejar su tratamiento en consulta con un reumatólogo.
  - Cuando se utiliza el DLQI, los profesionales de la salud deben tener en cuenta las discapacidades físicas, sensoriales o de aprendizaje, o las dificultades de comunicación que podrían afectar a las respuestas a DLQI y hacer los ajustes que consideren oportunos.
  - La elección de etanercept, adalimumab y ustekinumab dentro de sus indicaciones autorizadas, se recomienda para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa sólo cuando se cumplan los siguientes requisitos:
    - En enfermedad grave con un Psoriasis Área de Severidad (PASI) de 10 o más y un Índice de Calidad de Vida de Dermatología (DLQI) de más de 10.
    - Cuando la enfermedad no ha respondido a las terapias sistémicas estándar, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno y radiación ultravioleta de onda larga); o la persona que es intolerante, o tiene una contraindicación para estos tratamientos.
  - Infliximab es una opción de tratamiento para adultos con psoriasis en placa sólo cuando se cumplan los siguientes requisitos:
    - Sí la enfermedad es muy grave definida por un PASI total de 20 o más y un DLQI de más de 18.
    - Si la enfermedad no ha respondido a las terapias sistémicas estándar, tales como ciclosporina, metotrexato o PUVA, o la persona no tolera o tiene una contraindicación para estos tratamientos.
  - Considere cambiar a un medicamento biológico alternativo en adultos si la psoriasis no responde adecuadamente a un primer fármaco biológico (a las 10 semanas después de comenzar el tratamiento para infliximab, 12 semanas para etanercept y 16 semanas para adalimumab y ustekinumab). La psoriasis inicialmente responde adecuadamente, pero posteriormente pierde esta respuesta, (fallo secundario) o el primer medicamento biológico no puede ser tolerado o está contraindicado.

**Base de Datos Uptodate<sup>13</sup>**, establece las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes con psoriasis en placa de leve a moderada deben ser tratados inicialmente con corticoides tópicos y emolientes. Las alternativas incluyen el alquitrán, los retinoides tópicos (tazaroteno), vitamina D tópica, y antralina. Para las áreas faciales o intertriginosas pueden ser utilizados como alternativas o como agentes ahorradores de corticosteroides, tacrolimus tópico o pimecrolimus. La mejoría puede ser anticipada en uno o dos meses. Los regímenes combinados pueden ser necesarios, incluyendo fototerapia localizada. La adhesión del paciente puede ser el mayor obstáculo para el éxito del tratamiento con terapias tópicas; el seguimiento frecuente de los pacientes puede mejorar el cumplimiento.
- La mayoría de los pacientes con psoriasis moderada a severa deben ser tratados inicialmente con fototerapia si es posible. Los tratamientos tópicos son generalmente usados como terapia adyuvante y alivio sintomático.
- En los pacientes con contraindicaciones para la fototerapia como historia de melanoma o cáncer de piel no melanoma extensa, o en pacientes con enfermedad de moderada a severa que también tienen artritis psoriásica, sugerimos tratamiento con un agente sistémico. Los pacientes que no responden a la fototerapia también son candidatos a la terapia sistémica.
- Los agentes sistémicos incluyen retinoides, metotrexato, ciclosporina y agentes modificadores inmunobiológicos, tales como adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab. La mejora se debe observar en cuestión de semanas. Tales pacientes generalmente requieren cuidado por un dermatólogo. En los pacientes que recibieron metotrexato la decisión para realizar una biopsia del hígado debe ser individualizada en función de factores de riesgo, resultados de la química del hígado, y la dosis acumulativa de metotrexato.

**La Guía de intervenciones biológicas para psoriasis de la Asociación Británica de Dermatólogos<sup>14</sup>** establece lo siguiente:

- Los pacientes con psoriasis pueden ser considerados como elegibles para recibir tratamiento con cualquiera de los fármacos biológicos aprobados para psoriasis, siempre que reúnan los criterios de elegibilidad establecidos a continuación. Sin embargo, la decisión de elección del tratamiento debe hacerse en colaboración con el paciente e incluir una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios asociados.
- Criterios de Elegibilidad:  
Son elegibles los pacientes que presentan enfermedad grave y cumplen con los criterios de una de las categorías clínicas.  
Se considera enfermedad grave cuando se cumple con los siguientes criterios:
  - o Una puntuación en el Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de 10 o más (o una superficie corporal [BSA] del 10% o más donde el PASI no es aplicable).
  - o Un Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) > 10.
  - o En circunstancias excepcionales (por ejemplo, cuando la enfermedad afecta áreas de alto impacto asociada con morbilidad funcional o psicológica significativa, tales como psoriasis acral), los pacientes con enfermedad severa pueden quedar fuera de esta definición, pero se debe considerar para el tratamiento.
- Las categorías clínicas son las siguientes:
  - o Cuando la fototerapia y la terapia sistémica estándar alternativa está contraindicada o no se puede utilizar debido al desarrollo o el riesgo de desarrollar toxicidad clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento.

<sup>13</sup>Feldman S, Dellavalle R, Callis K. Treatment of psoriasis. Uptodate 2014.

<sup>14</sup>Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol. 2009 Nov;161(5):987-1019. [226 references]



- Son intolerantes a la terapia sistémica estándar.
- No responden a terapia sistémica estándar.
- Tener coexistente comorbilidad sin relación significativa que excluye el uso de agentes sistémicos, como ciclosporina o metotrexato.
- Tener enfermedad grave inestable potencialmente mortal.
- Los criterios de elegibilidad para los pacientes con piel y enfermedad mixta:
  - Los pacientes con artritis y enfermedad de la piel psoriásica activa que cumplan con los criterios establecidos por la Sociedad Británica de Reumatología (BSR) o la Asociación Británica de Dermatólogos (BAD).
  - Los pacientes con psoriasis severa y artritis psoriásica que han fracasado o no puede usar metotrexato pueden ser considerados para el tratamiento biológico debido al beneficio potencial de este tratamiento en los dos componentes de la enfermedad psoriásica.
- Recomendaciones para determinar la elección óptima y secuenciación de la terapia:
  - Se recomienda como intervención de primera línea los inhibidores del FNT para los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad para el tratamiento con terapia biológica anteriormente mencionados.
  - La elección como primera opción entre los tres inhibidores del FNT debe basarse en la necesidad clínica y en una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de cada fármaco en el contexto de cada paciente.
  - Se considera de primera opción:
    - Etanercept o adalimumab para los pacientes con psoriasis en placa estable crónica, en función de su perfil de riesgo/beneficio favorable y facilidad de administración.
    - Adalimumab o infliximab para los pacientes que requieren un control rápido de la enfermedad, debido a la aparición temprana de la acción y la alta posibilidad de alcanzar el PASI75 por 3 meses.
    - Infliximab para los pacientes con psoriasis inestable o pustulosa generalizada, debido a las pruebas limitadas que indican su efectividad en estas situaciones clínicas.
  - Para los pacientes que no responden a un inhibidor de FNT (ya sea por fallo primario o secundario) se puede considerar un segundo inhibidor de FNT.
  - Ustekinumab debe reservarse como un agente biológico de segunda línea para los casos en los que haya fallado un inhibidor de FNT o no se puede utilizar, esta decisión es en función a la falta de exposición pacientes-año y los datos de seguridad a largo plazo limitado a 1 año de este fármaco.

## **5. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

*Luego de la búsqueda de información científica en la base de datos de Uptodate, Tripdatabase, Pubmed, Dynamed y Cochrane se ha encontrado la siguiente información.*

**CADTH (2012)**<sup>15</sup>. La Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud de Canadá ha realizado una revisión con la finalidad de evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de infliximab en comparación a metotrexato, etanercept, adalimumab, o ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis en placa en pacientes adultos. En esta revisión se incluyeron 12 estudios: 6 revisiones sistemáticas 1 estudio randomizado controlado y 5 evaluaciones económicas (España, Italia, Alemania, USA y Reino Unido). Todas las revisiones sistemáticas realizaron meta-análisis de los ensayos principalmente controlados por placebo para comparar la eficacia de los agentes biológicos para el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa. Para

<sup>15</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. Rapid Response Report. Julio 2012.



medir la respuesta se usó el PASI en dos revisiones sistemáticas, usaron la diferencia de riesgo (DR), mientras que las revisiones sistemáticas restantes usaron el riesgo relativo (RR). Los resultados fueron los siguientes:

- En todas las revisiones sistemáticas infliximab a la dosis estándar de 5mg/kg fue superior en eficacia a etanercept, adalimumab, ustekinumab, y metotrexato. Este rango en la eficacia se determinó comparando el PASI 75 alcanzado por cada fármaco frente a placebo.
- Los meta-análisis que realizaron comparaciones de tratamiento mixto también calcularon la probabilidad de lograr una respuesta PASI 75 y se encontró que el infliximab presentó mayor probabilidad de respuesta en comparación con etanercept, adalimumab, ustekinumab, metotrexato, cuidados de apoyo, y placebo.
- Esta diferencia en la superioridad infliximab aumentó cuando se utilizó el PASI 90, que es la probabilidad de lograr una recuperación aún más completa (90%) en comparación al valor basal.
- Ustekinumab en dosis altas (90mg) fue el siguiente tratamiento más eficaz, seguido de ustekinumab en dosis bajas (45mg).
- Todas las revisiones sistemáticas también encontraron que el tratamiento con infliximab y adalimumab fueron superiores a etanercept y una revisión sistemática encontró que todos estos agentes fueron superiores a las terapias sistémicas convencionales, tales como metotrexato.
- Un ECA abierto (Hoffmann 2011) comparó la eficacia de infliximab en una dosis de 5mg/kg en comparación con metotrexato y se encontró que el infliximab fue significativamente más eficaz en el logro de PASI 75 en la semana 16 y 26. La proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 50 y PASI 90 fue también significativamente más alta en el grupo de infliximab que el grupo de metotrexato. Se obtuvieron resultados similares cuando se analizó la evaluación global por el médico (PGA) y DLQI.

En esta revisión<sup>16</sup> se puede observar lo siguiente:

- En la evaluación de las respuestas en función del PASI 75 y PASI 90, se encuentra mejores resultados con los fármacos biológicos en comparación con metotrexato, sin embargo si se tiene en cuenta una evaluación global de estado de salud del paciente los resultados son similares.
- En todas las revisiones sistemáticas incluidas la definición de psoriasis en placa de moderada a severa difiere o no se ha especificado, este hecho afecta la validez externa del estudio ya que no se puede generalizar los resultados así como realizar la comparación de los resultados entre los estudios. Además, no se incluyeron estudios de comparaciones directas que incluyeran infliximab, lo que limita la posibilidad de comparar directamente los agentes biológicos de interés con infliximab y determinar cuáles más eficaz.
- La mayoría de los ensayos realizaron un seguimiento no mayor de 24 semanas, mostrando una falta de datos a largo plazo que podrían ser útiles en una enfermedad como la psoriasis en placa en donde se necesitaría terapia para toda la vida. Los datos disponibles sobre el tratamiento de mantenimiento más allá de 24 semanas son escasos y heterogéneos.
- La superposición de los ECA incluidos entre las revisiones sistemáticas, pueden haber dado lugar a una sobreestimación de la fuerza de la evidencia disponible. Se incluyeron pocos estudios con metotrexato o ustekinumab como comparadores, metotrexato se utiliza normalmente como terapia de primera línea antes de las terapias biológicas y ustekinumab es una droga nueva.
- El PASI fue utilizado como criterio de valoración clínica en todos los ensayos incluidos, y es la medida de evaluación más común para la psoriasis en placa. Sin

<sup>16</sup> Canadian Agency for drugs and Technologies in health. Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. 30 July 2012.



embargo, el PASI no es una medida ideal de la severidad de la psoriasis y puede ser inexacta en la evaluación del grado de la enfermedad. Además, el PASI no puede reflejar cómo la enfermedad está afectando a la calidad de vida del paciente, una medida que se dirige con el DLQI. Sólo un pequeño número de estudios incluidos (n=2) usó DLQI como medida de resultado.

**Gelfand et al (2012)**<sup>17</sup> realizaron un estudio multicéntrico, transversal, con la finalidad de describir y comparar la efectividad de los medicamentos sistémicos y de la fototerapia empleados para el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a severa quienes estaban siendo evaluados como parte de un cuidado médico de rutina. Con este estudio se deseaba observar la efectividad de estas terapias evaluadas en la práctica clínica habitual.

Este estudio fue realizado en los Estados Unidos y los datos se recolectaron durante los meses de febrero del 2010 a junio del 2011, incluyéndose 713 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: presentar psoriasis en placa con un BSA de  $\geq 5\%$  y recibir terapia mono-sistémica o fototerapia. Las variables de respuesta primaria con su respectiva puntuación fueron:

- Physician Global Assessment of psoriasis lesions (PGA), una puntuación de 0=clara, 1=mínimo, 2=leve, 3=moderada, 4=marcada, 5=severa;
  - Psoriasis Area and Severity Index (PASI), un PASI=2 significa una mínima o ausencia de enfermedad;
  - BSA (Body Surface area) un BSA<3% corresponde a una enfermedad leve;
  - Dermatology Life Quality Index (DLQI) < 5 indica ausencia o pequeño efecto;
- Metotrexato fue considerado el estándar de referencia.

Los resultados obtenidos en este estudio se muestran a continuación:

- o Entre las terapias evaluadas se observó diferencias estadísticamente significativa en la mediana de PGA ( $p<0.001$ ), PASI ( $p=0.02$ ), y BSA ( $p=0.01$ ), sin embargo las diferencias absolutas fueron pequeñas y estadísticamente no significativa en DLQI ( $p=0.15$ ).
- o Hubo diferencias en la frecuencia de prescripción tópica utilizada en la última semana, notificándose con mayor frecuencia el uso de NB-UVB ( $p<0.001$ ).

En el siguiente cuadro se muestran estos y otras medidas de resultados observadas en este estudio.

<sup>17</sup>Gelfand J, Wan J, Callis k , Krueger G, Kalb R et al. Comparative Effectiveness of Commonly Used Systemic Treatments or Phototherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Clinical Practice Setting. Arch Dermatol. 2012 April; 148(4): 487–494.



Table 2

Current monotherapy use with corresponding physician- and patient-reported outcomes (N=713)

	Current treatment								Narrowband UVB N=123 (17.3%)	P value <sup>a</sup>
	Methotrexate N=174 (24.4%)		Adalimumab N=152 (21.3%)		Etanercept N=191 (26.8%)		Ustekinumab N=73 (10.2%)			
PGA, median (IQR)	1.7 (1.3-2.0)		1.3 (1.0-1.7)		1.7 (1.0-2.0)		1.7 (1.0-2.1)		1.7 (1.0-2.0)	<0.001
PASI, median (IQR)	3.8 (1.8-6.6)		2.5 (1.2-4.8)		2.9 (1.8-4.9)		4.0 (1.0-7.9)		3.5 (2.0-5.5)	0.02
BSA, median (IQR)	3.0 (1.0-6.0)		2.0 (0.7-5.0)		2.0 (0.5-4.5)		3.0 (0.6-9.1)		3.3 (1.0-6.5)	0.01
DLQI, median (IQR)	3 (1-5)		2 (0-5)		2 (1-5)		3 (1-6)		3 (1-7)	0.15
Treatment dosing/Frequency	Weekly dose:		Dose:		Dose:		Three-month dose:		No. of treatments in the past 4 weeks:	
	<7.5 mg	1.7%	40mg q2w	86.8%	50mg q2w	4.7%	45mg/kg:	56.2%	<3:	5.7%
	7.5-15mg	62.6%	80mg q2w	0.7%	25mg qw	3.1%	90mg/kg:	35.6%	3-5:	23.6%
	17.5-25mg	27.6%	40mg qw	11.2%	50mg qw	49.7%			6-8:	31.7%
	≥30mg	5.2%			25mg 2x/wk	3.1%			9-11:	28.5%
					50mg 2x/wk	36.1%			≥12:	10.6%
	Other	2.9%	Other	1.3%	Other	2.6%	Other	5.5%		N/A
Prescription topical use in past week, median (IQR), days	2 (0-7)		2 (0-6)		1 (0-4)		0 (0-4)		4 (1-7)	<0.001
Duration of use without interruptions, median (IQR), months	10.5 (4.0-24.0)		11.0 (3.0-16.8)		12.0 (6.0-36.0)		4.0 (2.0-6.0)		1.8 (1.0-4.0)	<0.001

BSA, body surface area (%); DLQI, Dermatology Life Quality Index; IQR, interquartile range; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Physician Global Assessment; UV, ultraviolet; q2w, every two weeks; qw, weekly; 2x/wk, twice a week

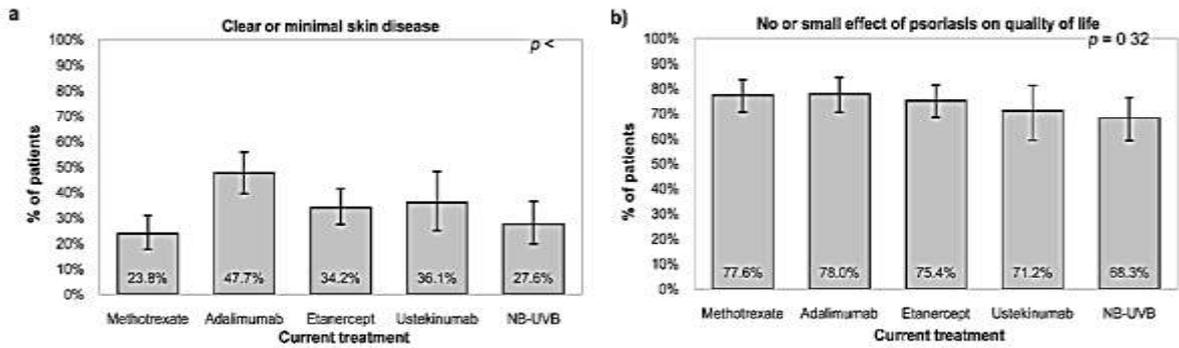
Note: Percentages may not total 100% due to missing data, which did not exceed 2.8% for any particular outcome.

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis test

La tasa de respuesta en bruto ("claro" o "casi claro" según PGA) fue mayor para adalimumab 47.7%, (IC95% 39.5% a 56.0%), seguida de ustekinumab 36.1%, IC95% 25.1% a 48.3%), etanercept 34.2%, (IC95% 27.5%-41.4%), NB-UVB 27.6%, (IC95% 20.0%-36.4%) y metotrexato 23.8%, (IC95% 17.7%-30.9%).

El uso de DLQI para evaluar el resultado muestra un perfil diferente; la tasa de respuesta, definido como la ausencia o pequeño efecto (como se indica por las puntuaciones de 5 o menos) fue mayor y más estrechas entre los tratamientos, que van desde 68.3% (IC95% 59.2% a 76.5%) con UVB de banda angosta a 78.0% (IC95% 70.5% a 84.3%) obtenida con adalimumab.

Estos resultados se muestran en los siguientes gráficos:



**Figure 2.**  
 Figure 2a. PGA clearance (PGA  $\leq$  1) by current psoriasis monotherapy. Figure 2b. No or small effect of psoriasis on quality of life (DLQI  $\leq$  5) by current psoriasis monotherapy.  
 PGA, Physician Global Assessment; NB-UVB, Narrowband ultraviolet B; DLQI, Dermatology Life Quality Index  
 Note: Error bars indicate 95% confidence interval.

Luego de ajustar la tasa relativa bruta de las respuestas de PGA obtenidas en los pacientes que recibieron adalimumab, etanercept, y ustekinumab se observa que estas tasas de respuesta fueron significativamente más altas en comparación con la tasa obtenida en los pacientes bajo tratamiento con metotrexato. Los pacientes que recibieron NB-UVB también presentaban tasa de respuestas más altas en relación a los pacientes que recibían metotrexato aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Entre las terapias con diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta, el número necesario a tratar (NNT) oscilaron entre 4 a 10, es decir es necesario tratar 4 pacientes (redondeado al 3.6 según convenio) con adalimumab para obtener una respuesta de tratamiento adicional sobre lo que se esperaría si aquellos mismos 4 pacientes fueran tratados con metotrexato.

#### Relative rates of Physician Global Assessment clearance and risk differences by current monotherapy (N=704)

Current Treatment	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR <sup>a</sup> (95% CI)	Risk difference <sup>b</sup> (95% CI)	NNT <sup>c</sup>
Methotrexate (ref.)	1.00	1.00	-	-
Adalimumab	2.00 (1.46–2.74)	2.15 (1.60–2.90)	0.27 (0.14–0.45)	3.6
Etanercept	1.44 (1.03–2.00)	1.45 (1.06–1.97)	0.11 (0.01–0.23)	9.4
Ustekinumab	1.51 (1.01–2.28)	1.57 (1.06–2.32)	0.13 (0.01–0.31)	7.4
Narrowband UVB	1.16 (0.78–1.72)	1.35 (0.93–1.96)	0.08 (–0.02–0.23)	11.9

CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; RR, relative rate; UVB, ultraviolet B

<sup>a</sup> Adjusted for sex, race, ethnicity, body mass index, skin type, frequency of topical use, practice setting of dermatologist, marital status, income, and insurance

<sup>b</sup> Difference between adjusted and baseline risk

<sup>c</sup> Number of patients needed to treat with the particular treatment to gain 1 additional patient with PGA clearance relative to the response achieved with methotrexate



En los análisis de sensibilidad, no hubo evidencia de las diferencias de tasas de respuesta cuando se utiliza DLQI como resultado (datos no mostrados). Cuando evaluamos los resultados de BSA o PASI, las diferencias en las tasas de respuesta fueron atenuadas y en ocasiones perdieron la significación estadística, particularmente en los casos de etanercept y ustekinumab.

Al evaluar la duración de la terapia de uso corriente (por lo menos 3, 6 o 12 meses), las estimaciones para el adalimumab se mantuvo estable y los de ustekinumab mostraron evidencia de aumento en la eficacia con la mayor duración de tratamiento, mientras que los resultados de etanercept y UVB de banda angosta se atenuaron y perdieron importancia estadística.

Los investigadores establecieron las siguientes conclusiones: *Se realizó un estudio transversal para la evaluación de la efectividad de los tratamientos sistémicos y fototerapia de uso común en la psoriasis moderada a severa en la práctica clínica habitual el mismo que ofrece importantes puntos de referencia para orientar la investigación y la política futura. Nuestros resultados sugieren que, si bien pueden existir diferencias en las respuestas objetivas entre estas opciones de tratamiento, las diferencias absolutas son pequeñas y pueden no ser clínicamente significativas. Por otra parte, la tasa de respuesta absoluta a las terapias para la psoriasis moderada a severa puede ser menor en el entorno real de lo que se ha observado previamente en ensayos clínicos controlados. Estudios comparativos longitudinales futuros de efectividad en entornos de práctica del mundo real son necesarios para confirmar y ampliar nuestros hallazgos.*

**La Agencia para la Calidad y el Cuidado de Salud AHRQ (2012)<sup>18</sup>** realizó una revisión comparativa de la efectividad y seguridad de los FAMEs biológicos sistémicos en comparación con los no biológicos o fototerapia, en pacientes con psoriasis crónica en placa. Una de las preguntas planteadas para esta revisión fue la siguiente:

*¿Cuál es la eficacia comparativa de los FAMEs sistémicos biológicos y no biológicos o fototerapia para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa?*

La evaluación de las comparaciones se realizó como grupo farmacológico o como fármacos individuales teniendo en consideración la evaluación de resultados intermedios (medición área afectada [BSA], PASI, evaluación de la mejora global del paciente [PGA], mejora de los síntomas individuales) y los resultados finales de salud (mortalidad, HRQoL [por ejemplo, DLQI, HAQ-DI, EQ-5D] y otros resultados informados por los pacientes, como diabetes y enfermedades concomitantes psicológicas.

En esta revisión se encontraron cinco ECAs (dos de buena calidad, dos de moderada calidad, y uno de mala calidad) y dos estudios observacionales de calidad moderada.

Las comparaciones realizadas incluyeron: adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab en comparación con metotrexato y etanercept en comparación con acitretina. Los resultados fueron los siguientes:

- *Adalimumab vs metotrexato:*

- La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) se mejoró en los pacientes que recibieron adalimumab (basado en un ECA y un estudio observacional de baja calidad de evidencia). Hubo insuficiente evidencia sobre mortalidad u otros resultados finales de salud.
- El área de psoriasis y el índice de severidad (PASI) se mejoró en los pacientes tratados con adalimumab (basado en un ECA y un estudio observacional de baja calidad de evidencia).

<sup>18</sup>Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. Comparative Effectiveness Review Executive Summary No. 85. November 2012.



- La Evaluación Global por el médico (PGA), evaluación de la severidad de la enfermedad por los pacientes, dolor y prurito fueron mejorados en los pacientes tratados con adalimumab en comparación con metotrexato (basado en un ECA y un estudio observacional de baja calidad de evidencia). No hubo pruebas suficientes de BSA y de otros resultados intermedios.
- *Infliximab vs metotrexato:*
  - La HRQoL se mejoró en los pacientes que tomaban infliximab (basado en un único ECA de baja calidad de evidencia). Hubo insuficiente evidencia para evaluar el infarto de miocardio y diabetes mellitus, y otros resultados finales de salud no fueron reportados.
  - PASI y PGA mejoraron en los pacientes tratados con infliximab en comparación con metotrexato (basado en un ECA y un estudio observacional de baja calidad de evidencia). No se informaron otros resultados intermedios.
- *Ustekinumab vs metotrexato:*
  - La evidencia fue insuficiente para evaluar la calidad de vida relacionada a la salud (HRQoL) y alguna otra respuesta final.
  - El logro de un PGA mínimo se incrementó en pacientes tratados con ustekinumab en comparación con metotrexato (sobre la base de un solo estudio observacional de baja calidad de evidencia).
  - Se encontraron insuficientes estudios de calidad para BSA, PASI y otros resultados intermedios.
- *Etanercept vs acitretina:*
  - Se encontró insuficiente evidencia para comorbilidades psicológicas, resultados informados por los pacientes y otros resultados de salud.
  - PASI fue mejorada en los pacientes tratados con etanercept en comparación con acitretina (basado en tres ECAs de evidencia moderada).
  - Se encontraron insuficientes estudios para evaluar BSA, PGA, dolor en las articulaciones, picazón y otros resultados intermedios.

Una comparación entre el tratamiento mixto que evaluó PASI50, PASI75 y PASI90 sugiere que la probabilidad de alcanzar uno de los tres PASIs fue mayor para infliximab, seguido de adalimumab, etanercept, metotrexato, ciclosporina, efalizumab, alefacept, y finalmente el cuidado de apoyo.

Ningún ECA evaluó la efectividad comparativa de agentes biológicos sistémicos y fototerapia en cualquiera de las variables de resultados. Datos de tres estudios observacionales (uno moderado y dos de mala calidad) informaron sobre los pacientes tratados con adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab en comparación a UVB banda corta y etanercept e infliximab en comparación con PUVA. Sin embargo, no había suficiente evidencia para HRQoL, BSA, PASI, PGA, la artritis psoriásica (APs) dolor, prurito y otros resultados.

Los investigadores de esta revisión sostienen que en la evaluación de los FAMES biológicos sistémicos frente a los no biológicos o fototerapia para los resultados finales e intermedios de salud, el uso de adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab dio lugar a resultados favorables en comparación con los agentes no biológicos individuales. Sin embargo, no se pudo determinar la eficacia comparativa de estas terapias en relación con los resultados finales de salud distintos de la CVRS, debido a la falta de evaluación de estos resultados en los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica.

En el siguiente cuadro se muestra un resumen de los resultados, el número de estudios las intervenciones y la calidad de la evidencia. La calidad de los estudios fue evaluada mediante el uso de las recomendaciones de la Guía de Métodos del AHRQ's para la Efectividad y la Efectividad Comparativa<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication N° 10 (12)-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2012.



Summary of findings for the comparison of systemic biologic agents versus systemic nonbiologic agents				
Comparison	Outcome*	Type and Number of Studies	Conclusion	SOE
Adalimumab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT <sup>30</sup> 1 OBS <sup>23</sup>	Adalimumab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L
	PASI	1 RCT <sup>13</sup> 1 OBS <sup>23</sup>	Adalimumab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L
	PGA	1 RCT <sup>113</sup> 1 OBS <sup>23</sup>	Adalimumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
	Patient's assessment of disease severity	1 RCT <sup>30</sup>	Adalimumab improves a patient's assessment of disease severity compared with methotrexate.	L
	Pain	1 RCT <sup>30</sup>	Adalimumab reduces a patient's pain compared with methotrexate.	L
	Pruritus	1 RCT <sup>30</sup>	Adalimumab reduces a patient's pruritus compared with methotrexate.	L
	Infection	1 RCT <sup>13</sup>	Infection rates do not differ between adalimumab and methotrexate.	L
Etanercept versus acitretin	PASI	3 RCT <sup>17-19</sup>	Etanercept improves a patient's PASI compared with acitretin.	M
Infliximab versus methotrexate	HRQoL	1 RCT <sup>16</sup>	Infliximab improves a patient's HRQoL compared with methotrexate.	L
	PASI	1 RCT <sup>16</sup> 1 OBS <sup>21</sup>	Infliximab improves a patient's PASI compared with methotrexate.	L
	PGA	1 RCT <sup>16</sup>	Infliximab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L
Ustekinumab versus methotrexate	PGA	1 OBS <sup>23</sup>	Ustekinumab increases the number of patients achieving a PGA of "clear" or "minimal" compared with methotrexate.	L

HRQoL = health related quality of life; L = low; M = moderate; OBS = observational study; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; RCT = randomized controlled trial; SOE = strength of evidence

\* Outcomes with an insufficient strength of evidence are not listed in this table.

## 6. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el estudio realizado por **CADTH (2012)**<sup>20</sup> se encontró la siguiente información sobre la seguridad de los FAMES biológicos:

- En una revisión sistemática se reportó un incremento del 18% en el riesgo de sufrir uno o más eventos adversos en los pacientes que recibieron infliximab en comparación con placebo entre la décima a la treintava semana de tratamiento y un aumento del 5% en riesgo de experimentar uno o más eventos adversos en los pacientes que tomaron 50mg de etanercept en comparación con placebo entre 12 y 24 semanas de tratamiento. Los eventos adversos más comunes reportados con infliximab fueron infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, aumento de las enzimas hepáticas e infecciones.
- En un ECA abierto, la incidencia de los eventos adversos y eventos adversos graves fue mayor en el grupo de infliximab en comparación con el grupo de metotrexato. La significación estadística de esta diferencia no fue reportado. Hubo

<sup>20</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. Rapid Response Report. Julio 2012.



más retiros debido a eventos adversos en el grupo de infliximab en comparación con el grupo de metotrexato, y la mayoría de estos eventos fueron reacciones asociadas con la perfusión, infliximab se administra por vía intravenosa, mientras que metotrexato se administra en forma oral.

En la base de datos de **Dynamed**<sup>21</sup> se establece lo siguiente:

- El uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral a corto plazo está asociado con aumento pequeño en el riesgo de infección en los pacientes con enfermedad psoriásica. Esta información está basada en una revisión sistemática de 20 ensayos randomizados realizada por Dommasch et al.(2011) con resultados de importancia clínica cuestionable. En este estudio se evaluaron las tasas de malignidad e infección de los inhibidores de FNT que incluyen etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol comparados con placebo. El seguimiento de pacientes-año difirieron significativamente entre tratamiento y placebo (1516 vs674). No se encontraron diferencias significativas en el análisis ajustado por diferencias en el tiempo de seguimiento.

Los resultados de esta revisión<sup>22</sup> fueron los siguientes:

- o Los inhibidores deTNF fueron asociados con el aumento de infección (odds ratio 1.18, IC95%1.05 a 1.33) siendo el 97.60% no serias. Cuando se estratifico el riesgo de infección por el fármaco el número necesario a dañar para el tratamiento con todos los agentes inhibidores del FNT fue de 29. No hubo evidencia de heterogeneidad estadísticamente significativa ( $I^2=21.6\%$ ,  $p=0.187$ ). El OR estimado para la infección no seria fue de1.20 (IC95% 1.07 a 1.35). Se observaron infecciones graves en 28 pacientes en el grupo de tratamiento (0.61%) y en 19 pacientes en el grupo placebo (0.82%), lo que resulta en un (IC95% 0.40 a 1.21).
- o Se reportaron un total de 28 tumores malignos en el grupo de tratamiento y 6 casos de neoplasias en el grupo placebo. No se encontraron pruebas de heterogeneidad estadística e inconsistenciaentre los ensayos ( $I^2=0.0\%$ ,  $p=0.91$ ). En general el 70.6% de las neoplasias malignas fueron cáncer de piel no melanoma (CPNM). El OR para CPNM en pacientes utilizando agentes inhibidores del FNT en todos los ensayos fue de 1.33 (IC95% 0.58-3.04). La IRR para el CPNM fue de 0.72 (IC95% 0.42-1.24). El OR para todos los tumores malignos excluido CPNM fue de 1.28 (IC95%0.39 a 4.15). El análisis de la tasa-ajustado por todos los tumores malignos, excluido CPNM produjo una IRRde0.56 (IC95%0.31 a 1.01).
- La inmunogenicidad contra los anticuerpos monoclonales inhibidores FNT está asociado con un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes crónicas, esta observación fue basada en una revisión sistemática clínica de 64 estudios (30 ensayos aleatorios y 34 estudios observacionales) que evaluaron la asociación de la inmunogenicidad y los agentes biológicos (seropositividad) en relación a la eficacia y seguridad del tratamiento de las enfermedades inflamatorias autoinmunes crónicas (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartritis, y psoriasis) en 13982 pacientes. Con los datos de los anticuerpos monoclonales anti-FNT (59 estudios) se realizó un meta-análisis y se observó variabilidad entre los estudios en relación al tipo de agente biológico, el uso previo de inhibidores de TNF, el diseño del estudio, y la duración del seguimiento. La seropositividad estuvo asociado a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad (odds ratio [OR] 3.97, IC95%2.36 a 6.67), esta observación está

<sup>21</sup> Psoriasis. Dynamed. 2014.

<sup>22</sup>Dommasch E, Abuabara k, Shin D, Nguyen J, Troxel A, Gelfand J. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am AcadDermatol 2011;64:1035-50.



basada en el análisis de 17 estudios con 2610 pacientes, con resultados limitados por la heterogeneidad significativa de los estudios.

## 7. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la revisión realizada por la Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud de Canadá, se encontraron las siguientes evaluaciones económicas<sup>23</sup>:

- Un estudio realizado en España, adalimumab mostró mejor relación coste-efectividad incremental (ICER), con un coste medio de € 8013 por respuesta PASI 75, seguido de 25mg de etanercept y 45mg de ustekinumab. Para determinar el costo de los medicamentos se utilizó el precio de venta de la compañía farmacéutica. Infliximab presentó mejor eficacia, pero fue el menos rentable debido al alto costo del tratamiento. Durante 10 semanas de 5mg/kg de tratamiento con infliximab, el coste por respuesta PASI 75 fue € 10523 y durante 24 semanas fue € 17122.
- Un estudio realizado en Italia evaluó los tratamientos a largo plazo utilizando costos de los medicamentos del Formulario Nacional de Medicamentos. En comparación con etanercept y adalimumab en la semana 24 y la semana 48 a 50, infliximab fue más costo efectivo que 50mg de etanercept administrado dos veces por semana. Sin embargo, el infliximab no era más costo efectivo como adalimumab o 25mg de etanercept administrado dos veces a la semana.
- Dos estudios, uno realizado en Alemania y otro en Estados Unidos realizaron una evaluación de costo-efectividad de la terapia con agentes biológicos durante la fase de inducción para la remisión de la psoriasis en placa. Ambos estudios encontraron que el tratamiento más rentable para lograr PASI 75 fue la administración de infliximab 3mg/kg, dosis no recomendada para el tratamiento de los pacientes con psoriasis de moderada a severa. Infliximab a la dosis recomendada de 5mg/kg fue menos costo efectiva que adalimumab y 90mg de ustekinumab. En ambos estudios, etanercept a 25mg o 50mg fue el agente menos costo efectivo en comparación con infliximab, adalimumab y ustekinumab.
- Un estudio realizado en América del Norte, usando los precios y pautas de las Guías Clínicas de Reino Unido para generar los modelos económicos. Los AVAC e ICERs fueron comparados con la atención de apoyo y se encontró que adalimumab fue más rentable (£ 30538/QALY), seguido de etanercept 25mg y 50mg. Infliximab presentó mayor beneficio, pero su alto costo superó este beneficio, lo que resulta en un ICER de £ 42492/QALY. Se encontró que el tratamiento con metotrexato permite un ahorro en el costo en comparación con la atención de apoyo debido a los costes ahorrados en la reducción de las hospitalizaciones y a los costos relacionados con los medicamentos.

En el siguiente cuadro se muestran los precios en Perú de los medicamentos FAMEs biológicos y no biológicos para el tratamiento de psoriasis en placa, así como el costo en relación a las dosis recomendadas para un año de tratamiento.

<sup>23</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. Rapid Response Report. Julio 2012.



	<b>Infliximab vial 100mg</b>	<b>Adalimumab Jeringa precargada 40mg</b>	<b>Etanercept Jeringa 50mg</b>	<b>Metotrexato 50mg inyectable</b>
<b>Costo/Unidad S/.</b>	2387.80 <sup>24</sup>	2109.23 <sup>25</sup>	782.15 <sup>26</sup>	47.50 <sup>27</sup>
<b>Posología</b>	5mg/kg IV Semanas 0,2 y 6, luego c/8 semanas	80 mg sc la primera semana 40mg sc c/2 semanas	50mg SC 2v/semana x las primeras 12 semanas luego 50mg SC 1v/semana	10-25mg x semana
<b>Coste / tratamiento/ año S/.</b>	10 semanas/año 40 unidades /100mg  <b>S/. 95512.00</b>  65kg = 325mg 4 unidades 100mg	1 semana/año 2 unidades/40mg 27 semanas/año 27 unidades/40mg  <b>S/. 61167.67</b>	12 semanas/año 24 unidades de 50mg 44 semanas año 44 unidades de 50mg  <b>S/. 53186.20</b>	56 semanas/año  <b>S/. 2660.00</b>

## 8. Resumen del status regulatorio

Se encuentra autorizado para psoriasis por las siguientes Agencias Regulatoras de Medicamentos:

- Food and Drug Administration (FDA)
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

### **Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)**

No se encuentran considerados en la 18<sup>ava</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

## 9. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Adalimumab inyectable, Infliximab inyectable y Etanercept inyectable para el tratamiento de psoriasis, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

- Para la indicación de psoriasis, el PNUME incluye medicamentos de primera y segunda línea efectivos, seguros y a menor costo.

<sup>24</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>25</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>26</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>27</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID.MINSA. Julio 2014



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

- A la fecha se evidencia que los estudios que comparan los biológicos contra sintéticos son de baja calidad metodológica.
- No están considerados como esquemas de tratamiento de primera y segunda línea.