

# Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |



**PERÚ**

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



## INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

### EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

# Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2018

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                          |
|---|--|--------------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-<br/>326</b> |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA<br/>SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y<br/>GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N°<br/>02</b> |

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
Jefe  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
Directora General  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD  
PÚBLICA**

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis  
psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Dos de Mayo, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

---

***Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018***

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Adalimumab para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 19-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018***

|   |  |                          |
|---|--|--------------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>      |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA<br/>SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y<br/>GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N°<br/>02</b> |

## **TABLA DE CONTENIDO**

|  |    |
|--|----|
| MENSAJES CLAVE .....                                 | 7  |
| RESUMEN EJECUTIVO .....                              | 8  |
| I. INTRODUCCIÓN .....                                | 11 |
| II. OBJETIVO .....                                   | 14 |
| III. MÉTODO .....                                    | 14 |
| IV. RESULTADOS.....                                  | 17 |
| V. CONCLUSIONES .....                                | 24 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES..... | 25 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....                    | 25 |
| VIII. FINANCIAMIENTO .....                           | 25 |
| IX. REFERENCIAS.....                                 | 25 |
| X. ANEXOS .....                                      | 32 |

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Dos de Mayo, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune. La psoriasis en placas (Pso) es la forma más frecuente, y hasta un 30% puede presentar artritis psoriásica (PsA).
- Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana que actúa inhibiendo la al factor de necrosis tumoral (TNF); se indica cuando no hay respuesta o hay contraindicación de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad convencionales (FARMEC). Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en el 2002 de los Estados Unidos y por la *European Medicines Agency* en el 2003. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre eficacia y seguridad de adalimumab en Pso y PsA.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con Pso moderada o severa, o PsA; **I:** ADA; **C:** placebo y otros inhibidores de TNF con registro sanitario vigente en Perú (etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab); **O:** PASI 50, 75, 90; PGA 0/1; ACR 20, 50, 70; calidad de vida y eventos adversos.
- Se identificó siete revisiones sistemáticas (RS), cinco guías de práctica clínica (GPC) y siete ETS que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- En comparación con placebo, adalimumab produjo mejoría clínica significativa en pacientes con Pso y PsA, sin diferencias en el riesgo de eventos adversos (EA) serios o discontinuación del tratamiento debido a EA. La eficacia y seguridad entre los diferentes inhibidores TNF fue similar. Adalimumab mejoró significativamente la calidad de vida, redujo síntomas depresivos y la fatiga, y produjo resultados variables sobre la disminución del dolor.
- Las GPC incluidas recomiendan inhibidores de TNF en pacientes con Pso y PsA, con contraindicaciones o no respondedores a terapias convencionales como metotrexato. La mayoría no establece preferencia sobre algún inhibidor TNF específico.
- Las ETS incluidas recomiendan adalimumab como alternativa de tratamiento en Pso y PsA. Un informe de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del 2015 no recomienda su inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La mayoría de RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 75%.

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
**Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Dos de Mayo, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

#### a. Cuadro clínico

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta a aproximadamente 2 a 3% de la población mundial, con una prevalencia estimada en el Perú de alrededor del 2,5%. La psoriasis en placas (Pso) es la forma de presentación más frecuente con alrededor del 90% de casos, caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas eritematosas, pudiendo acompañarse de manifestaciones sistémicas y articulares. La artritis psoriásica (PsA) es una manifestación articular presente hasta en un 30% de pacientes con Pso. Sus manifestaciones clínicas son complejas y heterogéneas, lo cual dificulta el diagnóstico temprano y la terapia precoz, cruciales para limitar la progresión, prevenir la discapacidad y mejorar la calidad de vida. La terapia sistémica con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc) como metotrexato, suele indicarse en casos de enfermedad moderada o severa, mientras que los inhibidores de factor de necrosis tumoral (TNF) como adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab o infliximab, suelen indicarse en pacientes no respondedores o con contraindicaciones a FARMEc.

#### b. Tecnología sanitaria

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana recombinante que se une específicamente al TNF, neutralizando su función biológica. Los eventos adversos (EA) más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y salpullido, aunque también se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias que conducen a hospitalización o muerte. Adalimumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde el 2002 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el 2003, bajo la denominación comercial de Humira®. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica.

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## METODOLOGÍA

Se formuló la siguiente pregunta PICO por parte de médicos y especialistas, **P:** pacientes con Pso o PsA; **I:** ADA; **C:** placebo y otros inhibidores de TNF con registro sanitario vigente en Perú (etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab); **O:** PASI 50, 75, 90; PGA 0/1; ACR 20, 50, 70; calidad de vida y EA. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECAs, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ECAs y AGREE II para GPC.

## RESULTADOS

Se identificó siete RS, cinco GPC y siete ETS. En pacientes con Pso, ADA comparado con placebo, incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50 (riesgo relativo [RR]: 6,24; intervalo de confianza al 96% [IC95%]: 4,74 a 8,42), un PASI 75 (RR: 9,08; IC95%: 6,52 a 12,65), un PASI 90 (RR: 14,86; IC95%: 8,93 a 24,73) y un PGA 0/1 (RR: 8,38; IC 95%: 6,28 a 11,18). En pacientes con PsA, incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50 (RR: 15,53; IC95%: 6,61 a 36,45), un PASI 75 (RR: 41,00; IC95%: 5,80 a 289,87), un PASI 90 (RR: 61,62; IC95%: 3,64 a 1041,79), un ACR 20 (RR: 3,42; IC95%: 2,08 a 5,63) y un ACR 50 (RR: 10,02; IC95%: 4,71 a 21,28), sin diferencias significativas respecto al ACR 70.

En pacientes con Pso, adalimumab incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50, comparado con etanercept (RR: 1,21; IC95%: 1,03 a 1,38); e infliximab incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50, comparado con adalimumab (RR: 1,14; IC95%: 1,01 a 1,32). No se observó diferencias entre ADA, infliximab, etanercept y certolizumab en la probabilidad de alcanzar un PASI 75 o 90, ni entre ADA, etanercept e infliximab en la probabilidad de alcanzar un PGA 0/1. En pacientes con PsA, no se observaron diferencias entre adalimumab, etanercept e infliximab en la probabilidad de alcanzar un ACR 20. Igualmente, adalimumab mejoró la calidad de vida medida a través de la escala DLQI comparado con placebo (diferencia de medias [DM]: -1,02; IC95%: -1,16 a -0,88), sin diferencias con etanercept. En pacientes con PsA, mejoró el componente de salud física de la escala SF-36. En relación a los EA,

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

se observó en pacientes con Pso un riesgo ligeramente mayor de presentar algún EA frente a placebo (RR: 1,06; IC95%: 1,00 a 1,13), sin diferencias en el riesgo de EA serios comparado con placebo, etanercept, infliximab o certolizumab. En PsA, no se observaron diferencias en el riesgo de EA totales, serios, ni en el riesgo de discontinuación debido a EA, comparado con placebo.

Todas ETS incluidas sugieren o recomiendan el uso de adalimumab como alternativa de tratamiento en Pso y PsA. Un informe de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del 2015 no recomienda su inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Todas las GPC incluidas consideran el uso de adalimumab como alternativa de tratamiento en Pso y PsA en pacientes no respondedores o contraindicaciones a terapia sistémica convencional, principalmente con metotrexato. La mayoría de GPC no otorgan preferencia a algún inhibidor de TNF específico.

La mayoría de RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, mientras que las GPC obtuvieron un promedio global de calidad superior al 75%.

## CONCLUSIONES

- En comparación con placebo, adalimumab produjo mejoría clínica significativa en pacientes con Pso y PsA, sin diferencias en el riesgo de EA serios o discontinuación del tratamiento debido a EA. La eficacia y seguridad entre los diferentes inhibidores TNF fue similar.
- Adalimumab mejoró significativamente la calidad de vida, redujo síntomas depresivos y la fatiga, y produjo resultados variables sobre la disminución del dolor. Las GPC recomiendan inhibidores de TNF en Pso y PsA, con contraindicaciones o no respondedores a terapias convencionales como metotrexato. La mayoría de GPC no establecen preferencia sobre algún inhibidor TNF específico. Las ETS seleccionadas recomiendan la cobertura de tratamiento en Pso y PsA. Un informe DIGEMID no recomienda su inclusión en el PNUME.
- La mayoría de RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 75%.

**PALABRAS CLAVES:** adalimumab, psoriasis, artritis psoriásica, evaluación de la tecnología biomédica.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Dos de Mayo, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Cuadro clínico

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune que afecta a aproximadamente 2 a 3% de la población mundial, representando alrededor de 125 millones de personas (1,2). En Perú, su prevalencia estimada se calcula en alrededor del 2,5% (3). Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque se han observado periodos de mayor incidencia entre los veinte y treinta, y entre los cincuenta y sesenta años de edad (3). La psoriasis en placas (Pso) es la forma de presentación más frecuente (alrededor del 90% de casos), caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas eritematosas recubiertas de placas escamosas de grosor variable que afectan principalmente al cuero cabelludo, codos, rodillas y región sacra (4). Además, se pueden desarrollar manifestaciones sistémicas y articulares relacionadas con procesos auto-inflamatorios (2), lo cual se asocia con un incremento de la morbilidad, mayor riesgo de mortalidad y un deterioro significativo de la calidad de vida (5).

La artritis psoriásica (PsA) es una de las principales manifestaciones articulares de la psoriasis y se presenta hasta en un 30% de pacientes (2). La PsA produce un deterioro significativo en la calidad de vida, con un 20% de pacientes que desarrollan deformidades articulares irreversibles y pérdida permanente de la función articular (6). Las manifestaciones clínicas de la PsA son complejas y heterogéneas, lo cual dificulta el diagnóstico temprano (6,7), el cual junto con una intervención terapéutica precoz son cruciales para limitar la progresión, prevenir la discapacidad y mejorar la calidad de vida. El daño articular puede desarrollarse en los primeros años de la Pso, e incluso un retraso de seis meses en el diagnóstico contribuye a empeorar los resultados radiológicos y funcionales a largo plazo (8).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

La terapia sistémica con metotrexato, ciclosporina o acitretina suele indicarse en casos de psoriasis moderada o severa. El metotrexato presenta mejor perfil de eficacia y seguridad en términos de eventos adversos (EA) graves, en comparación con otros agentes sistémicos y ha demostrado mayor eficacia cuando se usa en combinación con agentes biológicos como adalimumab, etanercept, infliximab y secukinumab. La ciclosporina está aprobada para uso máximo de un año de tratamiento continuo en Estados Unidos y dos años en Europa, debido al riesgo de glomeruloesclerosis, siendo utilizada como terapia de inducción en pacientes con psoriasis severa que buscan una reducción más rápida de los síntomas. La acitretina es otra opción de tratamiento sistémico, aunque su eficacia depende de la dosis, y el empleo de dosis altas a menudo es limitado debido a la baja tolerabilidad. Dado que la terapia con metotrexato y fototerapia son generalmente bien tolerados y rentables, es posible que los pacientes deban ser tratados inicialmente con agentes tradicionales antes de usar productos biológicos (9).

En el caso del tratamiento de la PsA, este debe ser individualizado según las características de la enfermedad (ej. actividad de la enfermedad o presencia de daño estructural), del paciente (ej. edad, sexo, fracaso a tratamientos previos o comorbilidades) y del propio tratamiento (ej. eficacia, seguridad, ruta, frecuencia de administración y costo). Asimismo, es importante identificar la actividad de la enfermedad en cada uno de los dominios (ej. sinovitis, entesitis, espondilitis, sacroilitis o afectación de la piel). En general, el dominio con el nivel más alto de actividad impulsa las opciones de tratamiento, dado que los tratamientos pueden diferir en su eficacia en los diferentes dominios (10).

Los pacientes con enfermedad articular leve pueden beneficiarse de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque no hay un efecto demostrado en la prevención del daño estructural, ni son efectivos en lesiones cutáneas y deben usarse con precaución en pacientes con comorbilidad cardiovascular. Si la PsA persiste a pesar de la terapia con AINEs y/o inyección de glucocorticoides, se debe considerar el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales como metotrexato, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina. En pacientes con PsA periférica y respuesta inadecuada a al menos un FARME convencional, se debe iniciar tratamiento con un FARME biológico, generalmente un inhibidor de factor de necrosis tumoral (TNF) como adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab o infliximab o un FARME biológico dirigido a los ejes IL-12/23 o IL-17 como secukinumab o ustekinumab. En pacientes en que los FARMEs

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

biológicos no son apropiados, pueden considerarse los FARMES sintéticos dirigidos, como apremilast o tofacitinib (10,11). En la tabla 1 se presentan los principales FARMES aprobados para el tratamiento de la Pso moderada o severa y PsA.

**Tabla 1.** Principales fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES) aprobados para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica.

| Compuesto                                | Psoriasis | Artritis psoriásica | RS en Perú |
|--|-----------|---------------------|------------|
| <b>FARMES convencionales</b>             |           |                     |            |
| Metotrexato                              | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| Ciclosporina                             | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| <b>FARMES biológicos (anti-TNF)</b>      |           |                     |            |
| Adalimumab                               | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| Certolizumab                             | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| Etanercept                               | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| Golimumab                                | No        | EMA, FDA            | Sí         |
| Infliximab                               | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| <b>FARMES biológicos (anti-IL-17)</b>    |           |                     |            |
| Secukinumab                              | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| Ixekizumab                               | EMA, FDA  | EMA, FDA            | No         |
| <b>FARMES biológicos (anti-IL-12/23)</b> |           |                     |            |
| Ustekinumab                              | EMA, FDA  | EMA, FDA            | Sí         |
| <b>FARMES sintéticos dirigidos</b>       |           |                     |            |
| Apremilast                               | EMA, FDA  | EMA, FDA            | No         |
| Tofacitinib                              | No        | FDA                 | Sí         |

FARMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; RS: registro sanitario. **Fuente:** elaboración propia en base a las referencias (10–12).

## 1.2 Tecnología sanitaria

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (IgG1) humana recombinante formado exclusivamente por secuencias peptídicas humanas. Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular (13). Este medicamento está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hidradenitis supurativa, Pso, PsA y uveítis. En Pso se recomienda una dosis inicial de 80 mg,

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

seguida de 40 mg cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial; y en el caso de PsA se recomienda 40 mg cada dos semanas (13). Los EA más comunes (incidencia >10%) son: infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y salpullido. También se ha observado un incremento del riesgo de infecciones serias que conducen a hospitalización o muerte, incluyendo tuberculosis, sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas e infecciones debido a otros patógenos oportunistas. Asimismo, se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas, algunas fatales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF, incluyendo adalimumab (13).

Adalimumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos desde el año 2002 (14) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2003 (15), bajo la denominación comercial de Humira®. En el Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes (BE00956 y BE00957) bajo la denominación comercial de Humira® 40 mg/0,8 ml (Abbvie S.A.S. Estados Unidos) (12).

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica.

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con Pso moderada o severa y PsA? (**Tabla 2**).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

**Tabla 2.** Pregunta PICO.

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Población</b>           | Pacientes con psoriasis en placas moderada o severa, o artritis psoriásica  |
| <b>Intervención</b>        | Adalimumab  |
| <b>Control</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Otros inhibidores TNF con registro sanitario vigente en Perú: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Certolizumab,</li> <li>○ Etanercept,</li> <li>○ Golimumab (solo para artritis psoriásica)</li> <li>○ Infliximab</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Outcome (desenlace)</b> | <p><b>Eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de respuesta <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probabilidad de alcanzar una mejoría del 50%, 75% y 90% en el Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, 90)</li> <li>○ Probabilidad de alcanzar un puntaje 0 o 1 (lesión blanqueada o casi blanqueada, mínima) en la Physician's Global Assessment (PGA 0/1)</li> <li>○ Probabilidad de alcanzar una mejoría del 20%, 50% y 70% en los criterios propuestos por el American College of Rheumatology (ACR 20, 50, 70).</li> </ul> </li> <li>• Calidad de vida, evaluada mediante escalas validadas como el Dermatology Life Quality Index (DLQI), Skindex, Psoriasis Disability Index (PDI), Psoriasis Symptom Inventory (PSI) o el Short Form-36 Health Survey (SF-36).</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos totales</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Discontinuación por eventos adversos</li> </ul> |

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de Pso moderada o severa y PsA, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de artículos Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 18 de noviembre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### 3.3 Selección de evidencia

La selección de estudios en las diferentes bases fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) de ECAs con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones económicas (EE), publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una RS que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

### 3.4 Extracción de datos

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

### 3.5 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (17). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (18), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (19), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Selección de estudios

Se identificaron siete RS (20–26), cinco GPC (27–31) y siete ETS (32–38), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron EE realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**). Cuatro RS evaluaron el uso de adalimumab en el tratamiento de Pso moderada o severa (20–23), de las cuales tres desarrollaron un MA en red, incluyendo comparaciones indirectas de diferentes inhibidores de TNF (20,22,23). Asimismo, se identificaron tres RS que evaluaron mediante una síntesis cuantitativa el uso de adalimumab en el tratamiento de PsA, comparado con placebo y diferentes inhibidores de TNF (24–26). Todos los estudios primarios identificados en la búsqueda sistemática se encontraron incluidos en las RS seleccionadas. Cuatro RS fueron publicadas entre el 2017 y 2018 (20,22,23,26), mientras que las restantes en un periodo de antigüedad que no superó los cinco años (21,24,25). Las características de las RS incluidas se describen en el **Anexo 05**.

Dos GPC abordaron el tratamiento de Pso, elaboradas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México (28) y el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido (29). Dos GPC abordaron el tratamiento de PsA, elaboradas por la Sociedad Española de Reumatología (SER) (27) y el CENETEC (31). Una GPC elaborada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) de Escocia (30) abordó el diagnóstico y tratamiento de ambas patologías.

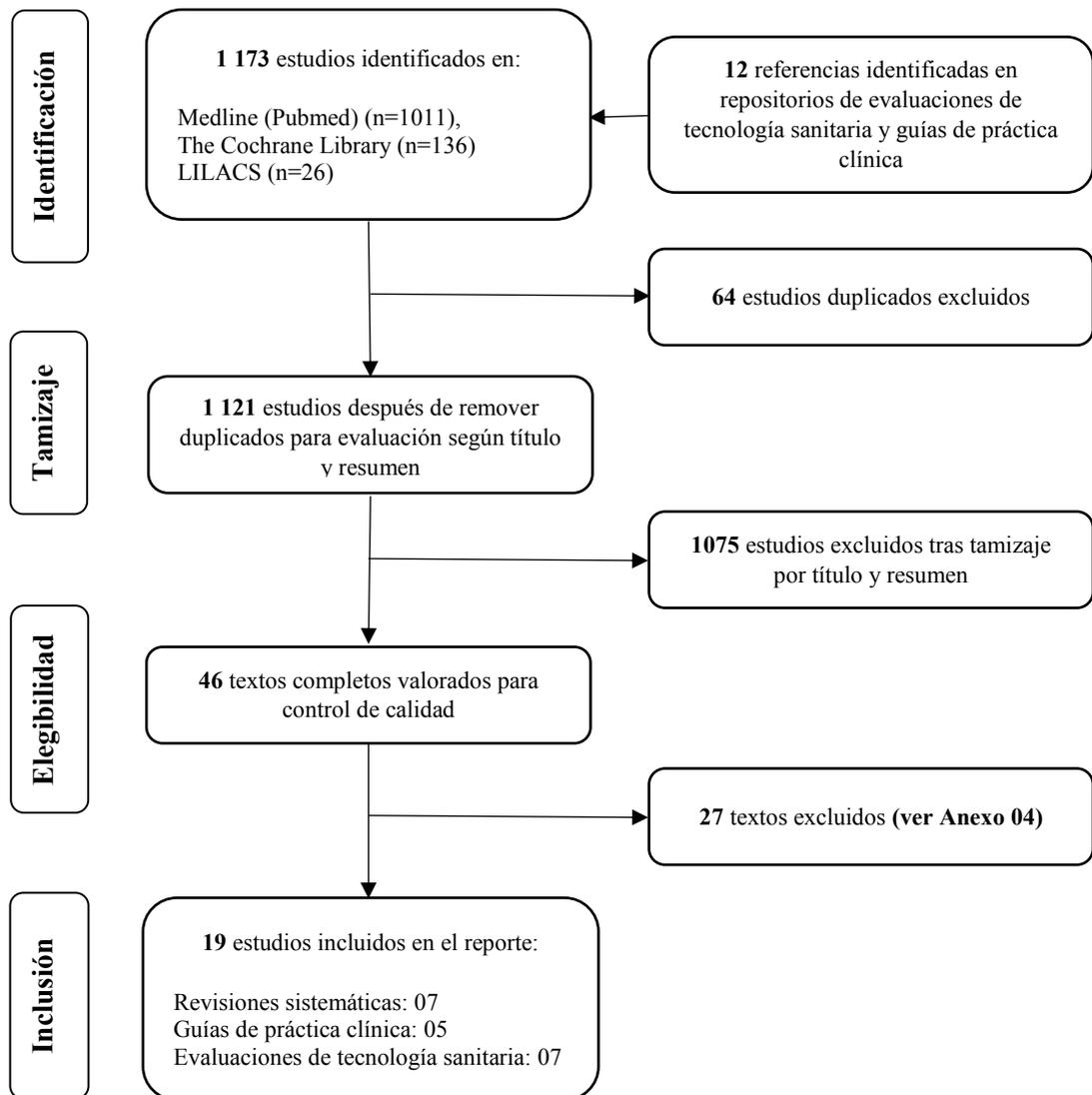
Tres ETS revisaron en el uso de adalimumab en Pso, desarrolladas por el NICE (32,38) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSALUD, Perú (34). Además de un informe de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú (36). Tres ETS abordaron el uso de adalimumab en el tratamiento de PsA, desarrolladas por el IETSI (33), el Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF) (35) y el NICE (37). El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
**Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## 4.2 Resultados de eficacia

### *Psoriasis Area and Severity Index score (PASI)*

En Pso moderada o severa, resultados de dos MA indican que el tratamiento con adalimumab, comparado con placebo, incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50 (riesgo relativo [RR]: 6,24; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 4,74 a 8,42), un PASI 75 (RR: 9,08; IC95%: 6,52 a 12,65) y un PASI 90 (RR: 14,86; IC95%: 8,93 a 24,73) (22,23). En comparación con otros inhibidores TNF, adalimumab incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50, comparado con etanercept (RR: 1,21; IC 95%: 1,03 a 1,38), e infliximab incrementó la probabilidad de alcanzar un PASI 50, comparado con adalimumab (RR: 1,14; IC95%: 1,01 a 1,32) (22). No se hallaron diferencias entre adalimumab, infliximab, etanercept y certolizumab en la probabilidad de alcanzar un PASI 75 o 90 (23). Un MA en red calculó el número necesario a tratar (NNT) para lograr un PASI 90 entre diferentes inhibidores TNF, comparado con cuidado de soporte; el NNT fue 1,99 (IC95%: 1,74 a 2,29) para infliximab; 2,28 (IC95%: 1,95 a 2,67) para adalimumab; y 4,55 (IC95%: 4,00 a 5,17) para etanercept (20).

En PsA, dos MA muestran que adalimumab comparado con placebo, se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar un PASI 50 (RR: 15,53; IC95%: 6,61 a 36,45), un PASI 75 (RR: 41,00; IC95%: 5,80 a 289,87) y un PASI 90 (RR: 61,62; IC95%: 3,64 a 1041,79) (24,25). No se hallaron estudios que comparasen adalimumab y otros inhibidores TNF.

### *Physician Global Assessment (PGA)*

En Pso, un MA mostró que el tratamiento con adalimumab se asoció con un incremento de la probabilidad de alcanzar un PGA 0/1 (aclaramiento total o enfermedad mínima), comparado con placebo (RR: 8,38; IC95%: 6,28 a 11,18) (23). En comparación con otros inhibidores TNF, un MA en red no mostró diferencias significativas entre adalimumab, etanercept e infliximab (23).

### *Criterios del American College of Rheumatology (ACR)*

En PsA, resultados de un MA muestran que el tratamiento con adalimumab mejoró significativamente los criterios ACR 20 (RR: 3,42; IC95%: 2,08 a 5,63) y ACR 50 (RR: 10,02; IC95%: 4,71 a 21,28), sin diferencias significativas respecto al criterio ACR 70 (25). Una RS no mostró diferencias significativas entre adalimumab y otros inhibidores TNF como etanercept e infliximab, en la probabilidad de alcanzar el criterio ACR 20 (25).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### Calidad de vida

En Pso, un MA de siete estudios muestra una mejora en la calidad de vida en pacientes tratados con adalimumab comparado con placebo, evaluado mediante la disminución del puntaje promedio en la escala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (diferencia de medias [DM]: -1,02; IC95%: -1,16 a -0,88) (23). Utilizando esta misma escala, un MA en red no mostró diferencias significativas en la mejoría de la calidad de vida entre adalimumab y etanercept (23). Una RS halló una disminución significativa de los síntomas depresivos evaluados mediante la escala *Zung Self-Rating Depression Scale* (ZDS) en pacientes tratados con adalimumab durante 12 semanas, en comparación con sus valores al inicio del tratamiento (DM: -6,7; IC95%: -10,1 a -3,1) (21).

En PsA, un MA evaluó la mejoría en la calidad de vida en pacientes tratados con adalimumab frente a placebo, mediante los componentes de función física y salud mental de la escala *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), reportando diferencias significativas a favor de adalimumab en el componente de salud física (DM: 5,67; IC95%: 0,79 a 10,54; p: 0,020), pero no en el componente de salud mental (25). Una RS reportó una disminución significativa de la fatiga, evaluada mediante la escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) (DM: entre -0,62 a -0,89) y resultados variables sobre la disminución del dolor, evaluado mediante la escala *Visual Analog Scale* (VAS) (26).

### **4.3 Resultados de seguridad**

En Pso, un MA mostró que el 65% de pacientes tratados con adalimumab experimentó algún tipo de EA durante la fase de inducción del tratamiento, siendo los EA más comunes las infecciones de cualquier tipo (32%), reacciones en el sitio de inyección (19%), nasofaringitis (8%) e infecciones del tracto respiratorio superior (7%). Los EA serios, eventos adversos de grado  $\geq 3$  y discontinuación del tratamiento se observaron en el 2% de pacientes tratados con adalimumab (22). Comparado con placebo, el riesgo de presentar EA totales fue significativamente mayor en los pacientes tratados con adalimumab (RR: 1,06; IC95%: 1,00 a 1,13; p: 0,045), sin diferencias significativas en el riesgo de EA serios (23). Un MA en red no observó diferencias significativas en el riesgo de desarrollar cualquier EA, ni en el riesgo de desarrollar EA serios, entre adalimumab y etanercept, infliximab o certolizumab (23).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

En PsA, un MA no mostró diferencias significativas entre adalimumab y placebo en el riesgo de EA totales o serios, ni en el riesgo de discontinuación debido a EA. Los EA más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (13,7%), dolor en el sitio de inyección (11,8%), tos (6,2%) y nasofaringitis (5,2%) (25).

#### **4.4 Evaluaciones de tecnología sanitaria**

En Pso, el NICE recomienda adalimumab como opción de tratamiento en adultos y en niños mayores de cuatro años y jóvenes con enfermedad severa, o que no haya respondido o tengan contraindicación a terapias sistémicas estándar como ciclosporina, metotrexato o fototerapia (32,38). Asimismo, indica suspender el tratamiento cuando no se alcance un PASI 75 después de 16 semanas en niños y adultos, o un PASI 50 y una reducción de cinco puntos en la escala DLQI en adultos (38). De manera similar, la ETS de OMAIF concluye que adalimumab se asocia con mayor beneficio que riesgo, aunque la calidad global de la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad fue considerada baja o muy baja (35).

A nivel nacional, el IETSI recomienda aprobar el tratamiento con adalimumab en pacientes con enfermedad severa sin respuesta óptima a infliximab y etanercept, el monitoreo del impacto del medicamento con datos de pacientes que hayan terminado el tratamiento y la realización de una evaluación económica (34). Por otro lado un informe de DIGEMID del 2015 recomienda no incluir adalimumab en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) sosteniendo que ya están incluidos otros tratamientos efectivos, seguros y de menor costo, como metotrexato (36).

En PsA, NICE recomienda adalimumab como opción de tratamiento junto con etanercept e infliximab en pacientes con tres o más articulaciones dolorosas, y tres o más articulaciones inflamadas sin respuesta a dos FARME convencionales en monoterapia o terapia combinada, debiendo normalmente iniciarse el tratamiento con el medicamento de menor costo, considerando costos de administración, dosis requeridas y precio del medicamento (37). Una ETS nacional desarrollada por IETSI recomienda dar cobertura al tratamiento con adalimumab en pacientes refractarios a terapia con etanercept e infliximab (33).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

#### 4.5 Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

##### Psoriasis

Las GPC de CENETEC (28) y NICE (29) recomiendan iniciar terapia sistémica, tomando como criterios un puntaje PASI >10 o un área de superficie corporal afectada >10%; mientras que la GPC de SIGN (30) restringe la terapia sistémica a pacientes con psoriasis severa definida como un PASI  $\geq 10$  o un DLQI  $\leq 5$ . Todas las GPC consideran metotrexato, ciclosporina o acitretina como alternativas para iniciar terapia sistémica, aunque NICE (29) y SIGN (30) recomiendan metotrexato como medicamento de primera elección para uso a largo plazo, siempre que no haya contraindicaciones para su uso. Adicionalmente, CENETEC (28) establece una segunda línea de terapia sistémica con sulfasalazina, leflunomida o tacrólimus. El uso de FARMES biológicos se restringe a pacientes con contraindicaciones o no respondedores a las terapias sistémicas antes mencionadas. Todas las GPC mencionan como opciones de tratamiento biológico a adalimumab, etanercept, ustekinumab e infliximab (28–30), sin mencionar recomendaciones específicas sobre los criterios para la selección del primer medicamento, solo la GPC de SIGN (30) recomienda infliximab cuando se requiere de un control rápido de la enfermedad.

##### Artritis psoriásica

La GPC de la SER (27) recomienda el inicio precoz de tratamiento con FARMES convencionales, principalmente en pacientes con factores basales de mal pronóstico. Las GPC de la SER (27), CENETEC (31) y SIGN (30) coinciden en recomendar metotrexato, sulfasalazina y leflunomida, adicionalmente CENETEC recomienda como alternativa ciclosporina. La GPC de la SER (27) recomienda metotrexato como fármaco de primera elección por sus efectos sobre la artritis y PsA. La GPC de la SER (27) recomienda la utilización de terapia biológica tras el fallo a un FARME convencional; mientras que las GPC de CENETEC (31) y SIGN (30) recomiendan su utilización tras el fallo a al menos dos FARMES convencionales. Las terapias biológicas incluidas en las GPC de CENETEC (31) y SIGN (30) son adalimumab, etanercept e infliximab. La GPC de la SER (27) recomienda utilizar como medicamento de primera elección a un anti-TNF, sin especificar preferencia por alguno de ellos.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

#### 4.6 Evaluaciones económicas

No se identificaron EE desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina. Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (16), el costo de tratamiento con Humira® en un paciente con Pso oscilaría entre S/. 11 439,21 en el primer mes y S/. 7 626,14 en los siguientes meses; mientras que el tratamiento mensual de un paciente con PsA ascendería a S/. 7 626,14, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Costos del medicamento por un mes de tratamiento\*.

| Indicación          | Nombre del medicamento | Costo unitario (S/.) | Dosis recomendada  | N° de viales al mes              | Costo total (S/.)                   |
|---------------------|------------------------|----------------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Psoriasis en placa  | Humira® 40 mg/0,8 ml   | 3813,07              | <b>Primer mes:</b><br>Semana 1: 80 mg<br>Semana 3: 40 mg | <b>Primer mes:</b><br>03 viales  | <b>Primer mes:</b><br>S/. 11 439,21 |
|                     |                        |                      | <b>En adelante:</b><br>80 mg                             | <b>En adelante:</b><br>02 viales | <b>En adelante:</b><br>S/. 7 626,14 |
| Artritis psoriásica | Humira® 40 mg/0,8 ml   | 3813,07              | 80 mg  | 02 viales                        | S/. 7 626,14                        |

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector privado. No se encontró información de precios en el sector público. **Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

#### 4.7 Evaluación de calidad

Seis de siete RS incluidas fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo (20–22,24–26), siendo los motivos principales por los cuales se rebajó el nivel de confianza la ausencia de un protocolo elaborado previo a la revisión, la ausencia de una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión y la ausencia de la evaluación del sesgo de publicación en las revisiones que desarrollaron meta-análisis. La RS restante (23) fue considerada como nivel de confianza alto. Asimismo, las principales debilidades no críticas identificadas fueron no justificar la decisión sobre el diseño de estudios a incluir, y no reportar la fuente de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión, ambas limitaciones fueron observadas en seis revisiones sistemáticas (**Anexo 07**).

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

Las GPC de Pso elaboradas por CENETEC y NICE obtuvieron una valoración global de calidad del 77,6% y 83,6%, con un rigor de elaboración del 71,4% y 80,4%, respectivamente. Las GPC de PsA elaboradas por la SER y CENETEC obtuvieron una valoración global de 84,7% y 75,4%, con un rigor de elaboración 85,7% y 67,9%, respectivamente. La GPC del SIGN enfocada en el manejo de Pso y PsA, obtuvo una valoración global del 84,3%, con un rigor de elaboración del 82,1%. **(Anexo 07).**

## V. CONCLUSIONES

- En comparación con placebo, adalimumab incrementó la probabilidad de mejoría clínica en pacientes con Pso moderada o severa y PsA, sin observar diferencias en el riesgo de EA serios o discontinuación del tratamiento debido a EA. En la mayoría de estudios, la eficacia y seguridad entre los diferentes inhibidores TNF fue similar.
- Adalimumab mejoró significativamente la calidad de vida, redujo síntomas depresivos y la fatiga, y produjo resultados variables sobre la disminución del dolor en comparación con placebo.
- Las GPC incluidas recomiendan el uso de inhibidores de TNF en pacientes con Pso moderada o severa y PsA, con contraindicaciones o no respondedores a terapias sistémicas convencionales, especialmente metotrexato. La mayoría de GPC no establecen alguna preferencia sobre algún inhibidor TNF específico.
- Las ETS incluidas recomiendan adalimumab como alternativa de tratamiento en Pso moderada o severa y PsA. Un informe DIGEMID no recomienda la inclusión de adalimumab en el PNUME para Pso.
- La mayoría de RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo. La mayoría de GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad superior al 75%.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM, Flohr C, Naldi L, Nijsten T, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):e4-7.
2. Olszewska B, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M. Quo vadis, biological treatment for psoriasis and psoriatic arthritis? *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(3):231-7.
3. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9583):272-84.
4. Burden AD, Hilton Boon M, Leman J, Wilson H, Richmond R, Ormerod AD, et al. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ.* 2010;341:c5623.

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

5. Bilal J, Malik SU, Riaz IB, Kurtzman DJB. Psoriasis and Psoriatic Spectrum Disease: A Primer for the Primary Care Physician. *Am J Med.* 2018;131(10):1146-54.
6. Tucker LJ, Ye W, Coates LC. Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target? *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):71.
7. Mease PJ, Coates LC. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(6):786-96.
8. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):242-8.
9. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress. *Cutis.* 2018;101(3S):10-2.
10. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Conti A, Dapavo P, De Simone C, et al. Consensus on the management of patients with psoriatic arthritis in a dermatology setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;32(4):515-28.
11. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10136):2285-94.
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
13. Abbvie. Humira®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125057s4091bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s4091bl.pdf)
14. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
15. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
19. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 8 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
20. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1325-33.
21. Fleming P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(6):1063-70.
22. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):135-144.e7.
23. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
24. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, Wildey H, Spurden D, Bird A, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:26.
25. Lemos LLP, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int*. 2014;34(10):1345-60.
26. Reygaerts T, Mitrovic S, Fautrel B, Gossec L. Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: A systematic literature review with meta-analysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018;85(4):405-10.
27. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Madrid, España; 2017.
28. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. México, D. F.: CENETEC; 2013.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: assessment and management (CG153). Reino Unido: NICE; 2012.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: A national clinical guideline. Reino Unido: SIGN; 2010.

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
**Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

31. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Uso de terapia anti-TNF en artritis psoriásica del adulto. México, D. F.: CENETEC; 2009.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people. Reino Unido: NICE; 2017.
33. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Eficacia y seguridad del uso adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica refractarios a terapia convencional y a etanercept e infliximab. Lima, Perú: IETSI; 2017.
34. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 055-SDEPFyOTS-DETS-IETSI- 2016: Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis severa, sin respuesta óptima a infliximab y etanercept. Lima, Perú: IETSI; 2016.
35. Observatorio Medicamentos de Alto Impacto Financiero. Informe rápido regional de evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del uso de adalimumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa (vulgar) moderada a severa. Bogotá, Colombia: OMAIF; 2015.
36. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA. Evaluación de Tecnología Sanitaria de adalimumab, infliximab, etanercept. Lima, Perú: DIGEMID; 2015.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Lima, Perú: NICE; 2010.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. Lima, Perú: NICE; 2008.
39. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EMA, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):319-26.
40. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, González-Lorenzo M, Pecoraro V, Colombo S, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup1):35-54.
41. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):183-92.

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
**Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018**

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

42. Druyts E, Palmer JB, Balijepalli C, Chan K, Fazeli MS, Herrera V, et al. Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):681-8.
43. Ellis AG, Flohr C, Drucker AM. Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2018;
44. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(4):286-93.
45. Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):121-30.
46. Iragorri N, Hofmeister M, Spackman E, Hazlewood GS. The Effect of Biologic and Targeted Synthetic Drugs on Work- and Productivity-related Outcomes for Patients with Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1124-30.
47. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1646-54.
48. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):365-74.
49. Kirson NY, Rao S, Birnbaum HG, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Med Econ*. 2013;16(4):479-89.
50. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547-54.
51. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012;26(11):1331-44.
52. Migliore A, Bizzi E, Broccoli S, Laganà B. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):133-7.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

53. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup1):11-34.
54. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641-8.
55. No DJ, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2018;29(5):467-74.
56. Papp KA, Yang M, Sundaram M, Jarvis J, Betts KA, Bao Y, et al. Comparison of Adalimumab and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: An Indirect Comparison Using Individual Patient Data from Randomized Trials. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2018;21(1):1-8.
57. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):179-88.
58. Sawyer LM, Cornic L, Levin LÅ, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;
59. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):274-303.
60. 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;172(2):504-12.
61. Spurden D, Orme M, Mitchell S, Bird A. SAT0298 Systematic review and network meta-analysis of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71(Suppl 3):573-573.
62. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):428-38.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

63. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1795-803.
64. Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):612-618.e6.

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## X. ANEXOS

---

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.1.** Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

| N°  | Términos de búsqueda              | Resultado |
|-----|-----------------------------------|-----------|
| #1  | Psoriasis [mh]                    | 36567     |
| #2  | Arthritis, Psoriatic [mh]         | 5295      |
| #3  | Psoria* [ti]                      | 30397     |
| #4  | #1 OR #2 OR #3                    | 40284     |
| #5  | Adalimumab [mh]                   | 4470      |
| #6  | Adalimumab [tiab]                 | 5754      |
| #7  | Humira [tiab]                     | 215       |
| #8  | #5 OR #6 OR #7                    | 7054      |
| #9  | Certolizumab Pegol [mh]           | 489       |
| #10 | Certolizumab [tiab]               | 898       |
| #11 | Cimzia [tiab]                     | 38        |
| #12 | #9 OR #10 OR #11                  | 1066      |
| #13 | Etanercept [mh]                   | 5391      |
| #14 | Etanercept [tiab]                 | 6267      |
| #15 | Enbrel [tiab]                     | 293       |
| #16 | #13 OR #14 OR #15                 | 7852      |
| #17 | golimumab [Supplementary Concept] | 484       |
| #18 | golimumab [tiab]                  | 865       |
| #19 | Simponi [tiab]                    | 31        |
| #20 | #17 OR #18 OR #19                 | 980       |
| #21 | Infliximab [mh]                   | 9231      |
| #22 | Infliximab [tiab]                 | 10944     |
| #23 | Remicade [tiab]                   | 341       |
| #24 | #21 OR #22 OR #23                 | 13268     |
| #25 | #12 OR #16 OR #20 OR #24          | 18480     |
| #26 | #4 AND #8 AND #25                 | 1011      |

Fecha de búsqueda: 18 de noviembre de 2018

**Tabla 1.2.** Estrategia de búsqueda en LILACS.

| N° | Términos de búsqueda                          | Resultado |
|----|---|-----------|
| 1  | adalimumab [Palabras] and psoria\$ [Palabras] | 26        |

Fecha de búsqueda: 18 de noviembre de 2018

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

**Tabla 1.3.** Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

| N°  | Términos de búsqueda                                     | Resultado |
|-----|--|-----------|
| #1  | MeSH descriptor: [psoriasis] explode all tres            | 2797      |
| #2  | MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all tres | 303       |
| #3  | (Psoria*):ti,ab,kw                                       | 6247      |
| #4  | #1 OR #2 OR #3   | 6247      |
| #5  | MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all tres           | 526       |
| #6  | (Adalimumab):ti,ab,kw                                    | 1945      |
| #7  | (Humira):ti,ab,kw  | 115       |
| #8  | #5 OR #6 OR #7   | 1946      |
| #9  | MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all tres   | 120       |
| #10 | (Certolizumab):ti,ab,kw                                  | 414       |
| #11 | (Cimzia):ti,ab,kw  | 10        |
| #12 | #9 OR #10 OR #11   | 414       |
| #13 | MeSH descriptor: [Etanercept] explode all tres           | 621       |
| #14 | (Etanercept):ti,ab,kw                                    | 1560      |
| #15 | (Enbrel):ti,ab,kw  | 96        |
| #16 | #13 OR #14 OR #15  | 1565      |
| #17 | (golimumab):ti,ab,kw                                     | 456       |
| #18 | (Simponi):ti,ab,kw                                       | 9         |
| #19 | #17 OR #18   | 457       |
| #20 | MeSH descriptor: [Infliximab] explode all tres           | 630       |
| #21 | (Infliximab):ti,ab,kw                                    | 1791      |
| #22 | (Remicade):ti,ab,kw                                      | 104       |
| #23 | #21 OR #22   | 1792      |
| #24 | #12 OR #16 OR #19 OR #23                                 | 3614      |
| #25 | #4 AND #8 AND #24  | 136       |

Fecha de búsqueda: 18 de noviembre de 2018

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

| Repositorio  | Término de búsqueda   | Resultado | Incluido |
|--|---|-----------|----------|
| World Health Organization  | Psoria*   | 0         | 0        |
| The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido  | Psoriasis<br>Nice guidance, clinical guidelines                                 | 1         | 1        |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia  | Psoria*   | 1         | 1        |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá   | Psoriasis, psoriatic arthritis<br>Filter by product line, methods and guideline | 0         | 0        |
| Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)                           | Psoria*   | 1         | 1        |
| Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México | Psoria*   | 2         | 2        |
| Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile  | Psoria*   | 0         | 0        |
| Ministerio de Salud Pública, Ecuador   | Psoria*   | 0         | 0        |
| Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia  | Psoria*   | 0         | 0        |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú  | Psoria*   | 0         | 0        |
| Ministerio de Salud, Perú  | Psoria*   | 0         | 0        |

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

### ANEXO 03

## ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

| Repositorio   | Término de búsqueda  | Resultado | Incluido | Motivo de exclusión  |
|---|--|-----------|----------|--|
| Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España | Adalimumab   | 0         | 0        |  |
| Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)  | Adalimumab   | 1         | 1        |  |
| Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia   | Adalimumab   | 17        | 0        | Otras patologías (6), otros medicamentos (5), otros tipos de publicación (6) |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá  | Adalimumab<br>Filter by product line,<br>Health Technology<br>Assessment | 6         | 0        | Otras patologías (5), otros tipos de publicación (1)                         |
| Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina  | Adalimumab   | 8         | 0        | Otras patologías (7), otros tipos de publicación (1)                         |
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú   | Adalimumab   | 9         | 2        | Otras patologías (7)   |
| Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú   | Filtro: Autor<br>DIGEMID,<br>Adalimumab                                  | 3         | 1        | Otras patologías (2)   |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido   | Adalimumab<br>Filter: Technology<br>appraisal guidance,<br>published     | 21        | 3        | Otros medicamentos (15), otras patologías (3)                                |
| National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido   | Adalimumab   | 0         | 0        |  |

*Adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placas moderada o severa y artritis psoriásica*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 19-2018*

|   |  |                      |
|---|--|----------------------|
|  | <b>FORMULARIO</b>  | <b>FOR-CNSP-326</b>  |
|   | <b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b> | <b>Edición N° 02</b> |

#### ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

| N° | Artículo excluido                   | Motivo  |
|----|-------------------------------------|---|
| 1  | Ash <i>et al.</i> (39)              | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 2  | Bonovas <i>et al.</i> (40)          | Se presentan datos combinados para diferentes patologías            |
| 3  | Cantini <i>et al.</i> (41)          | Revisión narrativa con búsqueda sistemática                         |
| 4  | Druyts <i>et al.</i> (42)           | No disponible a texto completo                                      |
| 5  | Ellis <i>et al.</i> (43)            | Incluye las RS de Sbidian y Jabbar-López                            |
| 6  | Fenix-Caballero <i>et al.</i> (44)  | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 7  | Galvan-Banqueri <i>et al.</i> (45)  | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 8  | Iragorri <i>et al.</i> (46)         | Ningún estudio incluye adalimumab                                   |
| 9  | Jabbar-Lopez <i>et al.</i> (47)     | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 10 | Kim <i>et al.</i> (48)              | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 11 | Kirson <i>et al.</i> (49)           | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 12 | Lorenzetti <i>et al.</i> (50)       | Ningún estudio incluyó psoriasis en placas o artritis psoriásica    |
| 13 | Lucka <i>et al.</i> (51)            | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 14 | Migliore <i>et al.</i> (52)         | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 15 | Minozzi <i>et al.</i> (53)          | Se presentan datos combinados para diferentes patologías            |
| 16 | Nast <i>et al.</i> (54)             | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 17 | No <i>et al.</i> (55)               | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 18 | Papp <i>et al.</i> (56)             | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 19 | Reich <i>et al.</i> (57)            | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 20 | Sawyer <i>et al.</i> (58)           | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 21 | Schmitt <i>et al.</i> (59)          | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 22 | Signorovitch <i>et al.</i> (60)     | Incluido en una revisión sistemática con una búsqueda más reciente. |
| 23 | Spurden <i>et al.</i> (61)          | Póster de congreso  |
| 24 | Ungrasert <i>et al.</i> , 2016 (62) | No incluye inhibidores TNF  |
| 25 | Ungrasert <i>et al.</i> , 2016 (63) | Resultados combinados para distintos anti TNF                       |
| 26 | Yamauchi <i>et al.</i> (64)         | Revisión sistemática de ensayos no controlados                      |
| 27 | Zweegers <i>et al.</i> (62)         | Revisión sistemática de estudios observacionales                    |



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

| Autor y año de publicación          | Fuentes de información y periodo de búsqueda   | Tipos de estudio incluidos   | N° de estudios incluidos | Intervenciones evaluadas   | Desenlaces evaluados   | Financiamiento  |
|-------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|---|
| Armstrong <i>et al.</i> (2018) (20) | No refiere   | ECA de fase III utilizando medicamentos biológicos aprobados por FDA o EMA para el tratamiento de psoriasis moderada o severa                | 20                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Apremilast</li> <li>Etanercept</li> <li>Infliximab</li> <li>Ixekizumab</li> <li>Secukinumab</li> <li><sup>b</sup></li> <li>Ustekinumab</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Número de necesario a tratar para alcanzar un PASI 75 y 90.</li> </ul>  | Laboratorio AbbVie® (además participó en la interpretación de datos, revisión y aprobación de la publicación) |
| Fleming <i>et al.</i> (2014) (21)   | MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, ACR 2010–2012, EULAR, AAD, EADV abstracts<br><b>Periodo de búsqueda:</b> No refiere | ECA que examinan el efecto de biológicos sobre los síntomas depresivos en adultos con psoriasis  | 03                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Etanercept</li> <li>Ustekinumab</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción en la puntuación en escalas de calificación de depresión</li> </ul>   | Laboratorio AbbVie®   |
| Loos <i>et al.</i> (2018) (22)      | MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library<br><b>Periodo de búsqueda:</b> Enero 1996 – Junio 2016                               | ECA que examinan los beneficios clínicos y seguridad de tratamientos inmunomoduladores dirigidos para el tratamiento de psoriasis en adultos | 34                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Apremilast</li> <li>Brodalumab</li> <li>Etanercept</li> <li>Infliximab</li> <li>Ixekizumab</li> <li>Secukinumab</li> <li><sup>b</sup></li> <li>Ustekinumab</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>PASI 50, 75 y 90</li> <li>Eventos adversos durante el periodo de inducción ocurridos en al menos 5% de pacientes</li> </ul> | Institute for Clinical and Economic Review (ICER), (organización investigación independiente)                 |

Continúa en la siguiente página...



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

(Continuación...)

| Autor y año de publicación        | Fuentes de información y periodo de búsqueda   | N° de estudios incluidos | Tipos de estudio incluidos  | Intervenciones evaluadas   | Desenlaces evaluados  | Financiamiento  |
|-----------------------------------|--|--------------------------|---|--|---|---|
| Sbidian <i>et al.</i> (2017) (23) | Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Skin Specialised Register, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, LILACS<br><b>Periodo de búsqueda:</b><br>Hasta el 15 de diciembre, 2016 | 20                       | ECA de fases II, III y IV en adultos que evaluaron medicamentos biológicos y sistémicos para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a severa            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento sistémico convencional (ésteres de ácido fumárico, acitretina, ciclosporina, metotrexato)</li> <li>• Moléculas pequeñas (apremilast, tofacitinib, ponesimod)</li> <li>• Inhibidores TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab)</li> <li>• Anti IL 12-23 (ustekinumab)</li> <li>• Anti IL 17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab)</li> <li>• Anti IL 17 (tildrakizumab, guselkumab)</li> <li>• Otros tratamientos biológicos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75 y 90</li> <li>• PGA 0/1</li> <li>• Recaídas en la fase de mantenimiento</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos totales</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> | National Institute for Health Research (organismo de investigación gubernamental) |
| Cawson <i>et al.</i> (2014) (24)  | The Cochrane Library; Health Technology Assessment Database, Ovid MEDLINE, EMBASE<br><b>Periodo de búsqueda:</b><br>Hasta el 31 de octubre 2011 a FARMES                               | 12                       | ECA que evaluaron el tratamiento con FARMES biológicos para el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica activa con respuesta previa inadecuada a FARMES | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Golimumab</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PsARC</li> <li>• HAQ</li> <li>• PASI 50, 75 y 90</li> </ul>  | Laboratorio Pfizer® Ltd.  |

Continúa en la siguiente página...



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

(Continuación...)

| Autor y año de publicación          | Fuentes de información y periodo de búsqueda  | Tipos de estudio incluidos   | N° de estudios incluidos | Intervenciones evaluadas   | Desenlaces evaluados   | Financiamiento |
|-------------------------------------|---|--|--------------------------|--|--|----------------|
| Lemos <i>et al.</i> (2014) (25)     | Embase, Medline, Cochrane Central and LILACS<br><b>Periodo de búsqueda:</b><br>Hasta el 08 de noviembre, 2013 | ECA y estudios observacionales que compararon inhibidores de TNF para el tratamiento de artritis psoriásica en adultos | 09                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Etanercept</li> <li>Infliximab</li> <li>Golimumab</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>ACR 20, 50 y 70</li> <li>PsARC</li> <li>DAS28</li> <li>PASI 75</li> <li>Eventos adversos</li> </ul> | No reportado   |
| Reygaerts <i>et al.</i> (2018) (26) | PubMed Medline, Embase y Cochrane<br><b>Periodo de búsqueda:</b><br>Hasta enero 2017                          | ECA que evaluaron fatiga en pacientes con artritis psoriásica tratados con FARME biológicos o apremilast               | 07                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab</li> <li>Apremilast</li> <li>Certolizumab</li> <li>Secukinumab</li> <li>Ustekinumab</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fatiga</li> </ul>   | Ninguno        |

DAS: Disease Activity Score; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; EMA: European Medicines Agency; FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FDA: Food and Drug Administration; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; TNF: factor de necrosis tumoral



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Tabla 6.1. Adalimumab versus placebo en psoriasis en placas moderada o severa.

| Desenlace  | N° estudios incluidos | Eventos/N  |         | Riesgo relativo (IC 95%) | Valor p | I <sup>2</sup> | Referencia |
|--|-----------------------|------------|---------|--------------------------|---------|----------------|------------|
|  |                       | Adalimumab | Placebo |                          |         |                |            |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 50 (seguimiento: 16 semanas)    | 03                    | NR         | NR      | 6,24 (4,74 a 8,42)       | NR      | NR             | (22)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 75 (seguimiento: 12-16 semanas) | 08                    | 1518/2099  | 81/1100 | 9,08 (6,52 a 12,65)      | <0,001  | 49%            | (23)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 90 (seguimiento: 12-16 semanas) | 08                    | 1002/2099  | 30/1100 | 14,86 (8,93 a 24,73)     | <0,001  | 42%            | (23)       |
| Probabilidad de alcanzar un PGA 0/1 (seguimiento: 12-16 semanas) | 07                    | 1346/2003  | 76/1048 | 8,38 (6,28 a 11,18)      | <0,001  | 37%            | (23)       |

NR: no reportado; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PGA: Physician Global Assessment.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

**Tabla 6.2.** Adalimumab versus placebo en artritis psoriásica.

| Desenlace   | N° estudios incluidos | Eventos/N  |         | Riesgo relativo (IC 95%) | Valor p | I <sup>2</sup> | Referencia |
|---|-----------------------|------------|---------|--------------------------|---------|----------------|------------|
|   |                       | Adalimumab | Placebo |                          |         |                |            |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 50 (seguimiento: 12 semanas)   | 01                    | NR         | NR      | 15,53 (6,61 a 36,45)     | <0,001  | No aplica      | (24)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 75 (seguimiento: 24 semanas)   | 01                    | NR         | NR      | 41,00 (5,80 a 289,87)    | <0,001  | No aplica      | (25)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 90 (seguimiento: 12 semanas)   | 01                    | 29/70      | 0/70    | 61,62 (3,64 a 1041,79)   | <0,001  | No aplica      | (24)       |
| Probabilidad de alcanzar un ACR 20 (seguimiento: 12-24 semanas) | 02                    | 108/202    | 31/211  | 3,42 (2,08 a 5,63)       | <0,001  | 38%            | (25)       |
| Probabilidad de alcanzar un ACR 50 (seguimiento: 12-24 semanas) | 02                    | 67/202     | 7/211   | 10,02 (4,71 a 21,28)     | <0,001  | 0%             | (25)       |
| Probabilidad de alcanzar un ACR 70 (seguimiento: 12-24 semanas) | 02                    | 9/202      | 1/211   | 4,81 (0,69 a 33,42)      | 0,110   | 10%            | (25)       |

ACR: Criterios del American College of Rheumatology; NR: no reportado; PASI: Psoriasis Area Severity Index.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

**Anexo 6.3. Adalimumab versus otros inhibidores TNF en psoriasis en placas moderada o severa.**

| Desenlace                           | ADA vs. IFX<br>RR (IC 95%) | IFX vs. ADA<br>RR (IC 95%) | ADA vs. ETA<br>RR (IC 95%) | CTX vs. ADA<br>RR (IC 95%) | Referencia |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| Probabilidad de alcanzar un PASI 50 | --                         | 1,14 (1,01 a 1,32)         | 1,21 (1,03 a 1,38)         | --                         | (22)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 75 | 1,32 (0,81 a 2,18)         | --                         | 1,06 (0,79 a 1,42)         | 1,26 (0,45 a 3,52)         | (23)       |
| Probabilidad de alcanzar un PASI 90 | 1,33 (0,72 a 2,46)         | --                         | 1,38 (0,90 a 2,11)         | 1,65 (0,23 a 12,13)        | (23)       |
| Probabilidad de alcanzar un PGA 0/1 | 1,16 (0,59 a 2,27)         | --                         | 1,14 (0,80 a 1,62)         | 4,19 (0,56 a 31,57)        | (23)       |

ADA: adalimumab; CTX: certolizumab; ETA: etanercept; IFX: infliximab; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PGA: Physician Global Assessment; RR: riesgo relativo

**Anexo 6.4 Adalimumab versus otros inhibidores TNF en artritis psoriásica.**

| Desenlace  | N° eventos/N       |                       | Riesgo relativo<br>(IC 95%) | I <sup>2</sup>     | Referencia     |
|--|--------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|----------------|
|  | estudios incluidos | Adalimumab Comparador |                             |                    |                |
| <b>Adalimumab vs. infliximab</b>                             |                    |                       |                             |                    |                |
| Probabilidad de alcanzar un ACR 20 (seguimiento: 12 semanas) | 01                 | 24/34                 | 23/30                       | 0,92 (0,69 a 1,23) | No aplica (25) |
| <b>Adalimumab vs. etanercept</b>                             |                    |                       |                             |                    |                |
| Probabilidad de alcanzar un ACR 20 (seguimiento: 12 semanas) | 01                 | 24/34                 | 26/36                       | 0,98 (0,73 a 1,32) | No aplica (25) |

ACR: Criterios del American College of Rheumatology; NR: no reportado; PASI: Psoriasis Area Severity Index.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

**Anexo 6.5.** Adalimumab versus placebo en psoriasis en placas moderada o severa.

| Desenlace   | N° estudios incluidos |           | Eventos/N  |                    | Riesgo relativo (IC 95%) | Valor p | I <sup>2</sup> | Referencia |
|---|-----------------------|-----------|------------|--------------------|--------------------------|---------|----------------|------------|
|   | Adalimumab            | Placebo   | Adalimumab | Placebo            |                          |         |                |            |
| Eventos adversos totales (seguimiento: 12-16 semanas) | 07                    | 1172/2003 | 560/1048   | 1,06 (1,00 a 1,13) | 0,045                    | 0%      | (23)           |            |
| Eventos adversos serios (seguimiento: 12-16 semanas)  | 08                    | 43/2099   | 20/1100    | 1,02 (0,60 a 1,73) | 0,94                     | 0%      | (23)           |            |

**Anexo 6.6.** Adalimumab versus placebo en artritis psoriásica.

| Desenlace   | N° estudios incluidos | Eventos/N  |         | Riesgo relativo (IC 95%) | I <sup>2</sup> | Referencia |
|---|-----------------------|------------|---------|--------------------------|----------------|------------|
|   |                       | Adalimumab | Placebo |                          |                |            |
| Eventos adversos totales (seguimiento: 24 semanas)                | 02                    | NR         | NR      | 0,84 (0,55 a 1,27)       | 86%            | (25)       |
| Eventos adversos serios (seguimiento: 24 semanas)                 | 02                    | NR         | NR      | 0,70 (0,25 a 1,94)       | 0%             | (25)       |
| Discontinuación por eventos adversos (seguimiento: 12-24 semanas) | 02                    | NR         | NR      | 1,06 (0,37 a 3,02)       | 0%             | (25)       |

NR: No reporta.

**FORMULARIO****FOR-CNSP-326****INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA****Edición N° 02****Anexo 6.7. Adalimumab versus otros inhibidores TNF en psoriasis en placas moderada o severa**

| <b>Desenlace</b>         | <b>ADA vs. IFX<br/>RR (IC 95%)</b> | <b>ADA vs. ETA<br/>RR (IC 95%)</b> | <b>CTX vs. ADA<br/>RR (IC 95%)</b> | <b>Referencia</b> |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Eventos adversos serios  | 1,83 (0,33 a 10,21)                | 1,04 (0,53 a 2,03)                 | 0,55 (0,11 a 2,82)                 | (23)              |
| Eventos adversos totales | 0,92 (0,78 a 1,09)                 | 0,94 (0,86 a 1,03)                 | 1,26 (0,45 a 3,52)                 | (23)              |



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 07 RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Anexo 7.1. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (17).

| Ítem | Descripción del ítem  | Armstrong <i>et al.</i> (2018)(20) | Fleming <i>et al.</i> (2014)(21) | Loos <i>et al.</i> (2018)(22) | Shidian <i>et al.</i> (2017)(23) | Cawson <i>et al.</i> (2014)(24) | Lemos <i>et al.</i> (2014)(25) | Reygaerts <i>et al.</i> (2018)(26) |
|------|---|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1    | ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?  | Si                                 | Si                               | Si                            | Si                               | Si                              | Si                             | Si                                 |
| 2    | ¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo? | No                                 | No                               | No                            | Si                               | No                              | No                             | No                                 |
| 3    | ¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?  | Si                                 | No                               | No                            | Si                               | No                              | No                             | No                                 |
| 4    | ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?   | No                                 | Si parcial                       | Si parcial                    | Si                               | Si parcial                      | Si parcial                     | Si                                 |
| 5    | ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?  | No                                 | No                               | No                            | Si                               | Si                              | Si                             | No                                 |
| 6    | ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?  | No                                 | No                               | No                            | Si                               | Si                              | Si                             | Si                                 |
| 7    | ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?  | No                                 | Si parcial                       | Si parcial                    | Si                               | Si parcial                      | Si parcial                     | Si parcial                         |
| 8    | ¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?   | No                                 | Si                               | No                            | Si                               | Si                              | Si                             | Si                                 |
| 9    | ¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?   | No                                 | No                               | No                            | Si                               | No                              | Si                             | Si                                 |
| 10   | ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?  | No                                 | No                               | No                            | Si                               | No                              | No                             | No                                 |

Continúa en la página siguiente...



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Anexo 7.1. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (17).

(Continuación...)

| Ítem                            | Descripción del ítem  | Armstrong et al. (2018)(20) | Fleming et al. (2014)(21) | Loos et al. (2018)(22) | Shidian et al. (2017)(23) | Cawson et al. (2014)(24) | Lemos et al. (2014)(25) | Reygaerts et al. (2018)(26) |
|---------------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 11                              | Si se realizó un metanálisis, ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?  | Si                          | No aplica                 | Si                     | Si                        | Si                       | No                      | Si                          |
| 12                              | Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?                                     | No                          | No aplica                 | No                     | Si                        | No                       | Si                      | Si                          |
| 13                              | ¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?   | No                          | Si                        | Si                     | Si                        | Si                       | Si                      | Si                          |
| 14                              | ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?   | No                          | Si                        | No                     | Si                        | Si                       | Si                      | Si                          |
| 15                              | Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? | No                          | No aplica                 | No                     | Si                        | No                       | Si                      | No                          |
| 16                              | ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?   | Si                          | Si                        | Si                     | Si                        | Si                       | Si                      | Si                          |
| <b>Resumen de la evaluación</b> |   |                             |                           |                        |                           |                          |                         |                             |
|                                 | Debilidades críticas  | 6                           | 2                         | 3                      | 0                         | 3                        | 2                       | 2                           |
|                                 | Debilidades no críticas   | 6                           | 4                         | 7                      | 0                         | 3                        | 2                       | 3                           |
|                                 | <b>Nivel de confianza</b>   | Criticamente baja           | Criticamente baja         | Criticamente baja      | Alta                      | Criticamente baja        | Criticamente baja       | Criticamente baja           |

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Anexo 7.2. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (19)

| Dominio                                       | Ítems  | SER, España 2018 (27)                   | CENETEC, México 2013 (28) | NICE, Reino Unido 2012 (29) | SIGN, Escocia 2010 (30) | CENETEC, México 2009 (31) |             |
|---|--|---|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------|
| Dominio 1.<br>Alcance y Objetivo              | El (los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).                                     | 7                                       | 6                         | 7                           | 7                       | 6                         |             |
|   | El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).                            | 6                                       | 6                         | 7                           | 6                       | 5                         |             |
|   | La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita          | 6                                       | 6                         | 6                           | 6                       | 6                         |             |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>90,5</b>                             | <b>85,7</b>               | <b>95,2</b>                 | <b>90,5</b>             | <b>81,0</b>               |             |
| Dominio 2.<br>Participación de los implicados | El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes                      | 7                                       | 6                         | 7                           | 6                       | 6                         |             |
|   | Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)          | 6                                       | 4                         | 4                           | 4                       | 4                         |             |
|   | Los usuarios diana de la guía están claramente definidos   | 7                                       | 6                         | 6                           | 6                       | 5                         |             |
|   | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>  | <b>95,2</b>                             | <b>76,2</b>               | <b>81,0</b>                 | <b>76,2</b>             | <b>71,4</b>               |             |
| Dominio 3.<br>Rigor en la elaboración         | Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia   | 6                                       | 5                         | 6                           | 6                       | 4                         |             |
|   | Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad  | 6                                       | 5                         | 6                           | 6                       | 5                         |             |
|   | Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas                                | 5                                       | 4                         | 6                           | 6                       | 5                         |             |
|   | Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos                                  | 6                                       | 6                         | 6                           | 6                       | 4                         |             |
|   | Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos | 6                                       | 6                         | 6                           | 5                       | 5                         |             |
|   | Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan                | 7                                       | 6                         | 6                           | 6                       | 6                         |             |
|   | La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación   | 6                                       | 4                         | 4                           | 6                       | 4                         |             |
|   | Se incluye un procedimiento para actualizar la guía  | 6                                       | 4                         | 5                           | 5                       | 5                         |             |
|   |  | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b> | <b>85,7</b>               | <b>71,4</b>                 | <b>80,4</b>             | <b>82,1</b>               | <b>67,9</b> |

Continúa en la siguiente página (...)



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Anexo 7.2. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (19).

*(Continuación...)*

| Dominio  | Ítems   | SER, España 2018 (27) | CENETEC México 2013 (28) | NICE, Reino Unido 2012 (29) | SIGN, Escocia 2010 (30) | CENETEC México 2009 (31) |
|--|---|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Dominio 4.</b><br>Claridad de la presentación | Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas   | 6                     | 6                        | 6                           | 6                       | 6                        |
|  | Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente           | 6                     | 6                        | 5                           | 6                       | 6                        |
|  | Las recomendaciones clave son fácilmente identificables   | 7                     | 6                        | 6                           | 6                       | 6                        |
|  | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>   | <b>90,5</b>           | <b>85,7</b>              | <b>81,0</b>                 | <b>85,7</b>             | <b>85,7</b>              |
| <b>Dominio 5.</b><br>Aplicabilidad               | La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación   | 5                     | 4                        | 5                           | 6                       | 4                        |
|  | La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica | 6                     | 5                        | 6                           | 6                       | 4                        |
|  | Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos      | 4                     | 4                        | 6                           | 6                       | 4                        |
|  | La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría  | 4                     | 4                        | 5                           | 6                       | 4                        |
|  | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>   | <b>67,9</b>           | <b>60,7</b>              | <b>78,6</b>                 | <b>85,7</b>             | <b>57,1</b>              |
| <b>Dominio 6.</b><br>Independencia editorial     | Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía                     | 5                     | 6                        | 6                           | 6                       | 6                        |
|  | Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía      | 6                     | 6                        | 6                           | 6                       | 6                        |
|  | <b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>   | <b>78,6</b>           | <b>85,7</b>              | <b>85,7</b>                 | <b>85,7</b>             | <b>85,7</b>              |
| <b>Valoración global de la GPC</b>               |   |                       |                          |                             |                         |                          |
| <b>Promedio global (%)</b>                       |   | <b>84,7</b>           | <b>77,6</b>              | <b>83,6</b>                 | <b>84,3</b>             | <b>74,8</b>              |