

Eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con infliximab y etanercept en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en el riesgo de reactivación de TBC

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

INTRODUCCIÓN: El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con especial enfoque en la reactivación de TBC. Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2017, la psoriasis o psoriasis vulgar es una enfermedad sistémica que, en casos severos, o en la presencia de artritis psoriásica, puede llegar a reducir la funcionalidad de los pacientes y limitar su desempeño social, disminuyendo la calidad de vida de los que la padecen. El tratamiento para psoriasis vulgar moderada-severa, y para artritis psoriásica, disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como primera línea de tratamiento es la terapia sistémica (e.g., metotrexato, ciclosporina, acitretina, entre otros) y la fototerapia; y como segunda línea de tratamiento se cuenta con agentes biológicos, tales como etanercept e infliximab. Asimismo, se cuenta con adalimumab, el cual está aprobado para su uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud solo en pacientes con psoriasis moderada-severa con respuesta inadecuada a infliximab y etanercept. **TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:** En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describió el agente biológico ustekinumab de manera extensa. Brevemente, ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre las interleucinas 12 y 23 (IL-12/23), evitando que las interleucinas se unan a las células Th17 y desencadenen la cascada de inflamación. **METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura exhaustiva y jerárquica con respecto a la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica, con respuesta inadecuada a fototerapia y a terapia sistémica convencional, con un enfoque especial en la reactivación de TBC. Esta búsqueda se realizó revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drugs Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Se amplió la búsqueda a páginas web de las sociedades o agencias gubernamentales como The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Guideline Clearinghouse (NGC) y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Posteriormente, se revisó la National Library of Medicine a través de PubMed y la base de datos de Cochrane empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a GPC, MA, RS, ECA y observacionales en línea con los criterios de elegibilidad. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados. **RESULTADOS:** Basado en la mejor evidencia identificada a la fecha (abril-2018), se han encontrado e incluido en el presente dictamen dos guías de práctica clínica (GPC), dos metaanálisis (MA), un ensayo clínico aleatorizado (ECA), donde solo se comparó ustekinumab con etanercept, y se incluyó un estudio observacional, PSOLARIS, donde se presentan resultados de infecciones serias comparando, entre otros agentes biológicos, a ustekinumab, infliximab y etanercept. Así, este dictamen, a excepción del estudio observacional que incluye información de infliximab, considera la misma evidencia identificada y analizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 54-

SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, tal como se detalla en la descripción de los resultados del presente documento. Las dos GPC evaluadas recomiendan infliximab en pacientes que presenten psoriasis y artritis psoriásica de manera concomitante, mientras que recomiendan emplear infliximab, etanercept o ustekinumab en casos de psoriasis severa. Esta variabilidad se debe a que la elección del agente biológico depende de las características del paciente, si se da prioridad a la severidad de psoriasis, o al manejo de la artritis psoriásica concomitante. A la fecha, sólo se ha encontrado un ECA, el ensayo ACCEPT, que proporciona evidencia sobre la comparación directa entre ustekinumab y etanercept, mas no se ha encontrado un ECA sobre la comparación directa entre ustekinumab e infliximab. Este ensayo muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa, pero moderada, en el nivel del índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) 75 y PASI 90 entre ustekinumab y etanercept luego de la fase de inducción (12/16 semanas). Sin embargo, esto no se tradujo en una diferencia en la calidad de vida, según la evidencia indirecta obtenida de los MA Jabbar-Lopez et al., y Yiu et al. Adicionalmente, el ensayo ACCEPT no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos entre ambos medicamentos. Por otro lado, tal como se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se observó que el indicador PASI es subjetivo y no se ha podido comprobar su validez de criterio, ni de constructo. Al comparar ustekinumab con infliximab, el MA Jabbar-López et al., no encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a conseguir el objetivo terapéutico de PASI 90 a las 12/16 semanas de tratamiento, o una mejora en la calidad de vida; mientras que sí presenta una reducción en la presentación de eventos adversos a las 12/16 semanas de tratamiento. Por otro lado, en el caso de la diferencia entre ambos medicamentos en relación con el objetivo terapéutico PASI 75, se muestra un intervalo de confianza (IC) con un límite superior muy cercano al valor nulo de significancia estadística, por lo que debe interpretarse de manera cuidadosa, junto con otros indicadores de eficacia. **CONCLUSIÓN:** el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de ustekinumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de psoriasis vulgar severa y artropatía psoriásica con respuesta inadecuada a fototerapia y terapia sistémica convencional, que no han recibido terapia biológica previa, y exista el riesgo de reactivación de TBC.