



Apreciación crítica del estudio “efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos”

Diciembre de 2016

## Tabla de contenido

Resumen ejecutivo .....	4
1. Introducción .....	6
1.1 Epidemiología de la condición de salud .....	6
1.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud.....	7
1.3 Tecnología nominada.....	7
1.4 Comparadores .....	7
1.5 Características de las tecnologías evaluadas.....	8
2. Metodología.....	16
2.1 Calidad de la evaluación .....	16
2.2 Validación de la pregunta.....	16
2.3 Actualización de la búsqueda de evidencia .....	16
3. Resultados.....	18
3.1 Calidad de la evaluación .....	18
3.2 Validación de la pregunta .....	18
3.3 Actualización de la búsqueda de evidencia .....	19
3.3.1 Resultados informe de evaluación .....	19
3.3.2 Resultados búsqueda grupo evaluador.....	20
3.4 Efectividad.....	21
3.5 Seguridad.....	22
4. Discusión .....	22
5. Conclusiones .....	24
Anexos .....	25
Anexo #1. Información provista por actores clave.....	25
Anexo #2. Bitácora de búsqueda .....	26
Anexo #3. Lista de chequeo con la evaluación de calidad .....	28
Referencias bibliográficas .....	31

## Lista de abreviaturas y siglas

DLQI	Dermatology Life Quality Index
ETES	Evaluación de tecnologías en salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IL-17A	Interleucina 17A
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PUVA	Asociación de psoralenos con radiación ultravioleta A
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
UVB	Radiación ultravioleta B

## Resumen ejecutivo

### Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica no transmisible que provoca inflamación de la piel, está mediada inmunológicamente y se caracteriza por presentar un aumento de la proliferación epidérmica. La presentación más frecuente es la psoriasis en placa (psoriasis vulgaris), que se caracteriza por la aparición de parches rojos, engrosados y bien delimitados; a menudo brillantes y cubiertos por escamas plateadas adheridas. Las quejas físicas comunes de esta afección son la irritación cutánea, sensación de ardor, picazón y dolor en las articulaciones.

### Objetivo

Realizar una apreciación crítica del informe de “Efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos”.

### Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), inicialmente se realizó una reunión con expertos clínicos y pacientes para exponer los resultados del informe de evaluación de efectividad y seguridad original, a fin de discutir los desenlaces y comparadores utilizados y, eventualmente, identificar en consenso posibles omisiones por parte de los autores de la evaluación. Posteriormente se replicó el protocolo de búsqueda del informe en las diferentes bases de datos de donde se seleccionaron los artículos para el análisis comparado de secukinumab contra adalimumab, etanercept, etanercept + metotrexato, ustekinumab e infliximab, para el tratamiento de psoriasis en placa moderada-grave. El objetivo de esta réplica era actualizar la búsqueda ejecutada por los autores de la evaluación original, a fin de corroborar su correspondencia con los estudios reportados en el informe e identificar posibles omisiones o estudios publicados en fecha posterior al periodo contemplado en la evaluación de efectividad y seguridad, y que aporten evidencia relevante. Finalmente se realizó una discusión amplia de los nuevos estudios identificados, así como de las conclusiones derivadas de la reunión con expertos, a fin de sintetizar la evidencia disponible sobre el tema, considerar las particularidades de la práctica clínica en Colombia y proceder a emitir un concepto sobre la calidad de la evaluación original y sus resultados.

### Resultados

Los estudios para el tratamiento de psoriasis son escasos y, en general, comparan cada medicamento con placebo. La literatura incluida en la evaluación original es de alta calidad. Sin embargo, no se identificaron estudios que realicen comparaciones directas entre los medicamentos evaluados, de modo que sus resultados deben interpretarse con cautela. Los resultados de la evaluación muestran cierta ventaja en términos de efectividad de secukinumab sobre la mayoría de los otros medicamentos, especialmente para alcanzar PASI75 y PASI90 en la etapa inicial del tratamiento. No obstante, los resultados no son consistentes en el tiempo. Estos resultados no fueron refutados en el proceso de apreciación crítica. La nueva literatura identificada tras la réplica actualizada del protocolo

de búsqueda permite llegar a las mismas conclusiones presentadas en el informe de evaluación original, pero es preciso resaltar que en la evaluación no se muestran resultados sobre el perfil de seguridad de secukinumab.

De la reunión con expertos clínicos (dermatólogos) y pacientes se determinó que los desenlaces y comparadores utilizados son adecuados y no omiten alternativas relevantes. No obstante, los expertos clínicos refieren que, debido a la reciente inclusión de secukinumab en el mercado mundial, se tiene muy poca experiencia con el manejo de este medicamento en Colombia, aunque los resultados observados en la práctica clínica no muestran una franca ventaja de este medicamento sobre los ya existentes.

### **Conclusiones**

Tras la evaluación crítica del documento de evaluación original de efectividad y seguridad se concluyó que la metodología utilizada por los autores es adecuada y que los resultados reportados son consistentes con la literatura clínica disponible. Sin embargo, dada la inexistencia de estudios con comparaciones cabeza a cabeza, se requiere la realización de análisis que comparen en forma directa la efectividad y seguridad de secukinumab con las demás alternativas de tratamiento para el manejo de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa. A partir de la apreciación crítica de la evidencia disponible se concluyó que, en la etapa inicial de tratamiento (primeras 4 semanas), secukinumab es levemente más efectivo que sus comparadores para alcanzar PASI75 y PASI90. En opinión de los expertos clínicos esta ventaja puede obedecer a que las aplicaciones de secukinumab son más frecuentes durante este periodo. Sin embargo, esta diferencia se pierde por completo en la etapa de mantenimiento, donde secukinumab tiene una efectividad similar a la de las otras opciones de tratamiento evaluadas. Por lo anterior, se concluye que el tratamiento de la patología de interés en la etapa inicial debería hacerse con secukinumab, pero en la etapa de mantenimiento el tratamiento puede hacerse indistintamente con cualquiera de las alternativas terapéuticas evaluadas.

## Introducción

### 1.1 Epidemiología de la condición de salud

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel, que en ocasiones afecta articulaciones (artritis psoriásica) y puede generar otras comorbilidades. Es una enfermedad poligénica y multifactorial, asociada a desencadenantes genéticos o inmunológicos y ambientales. Se caracteriza por la proliferación exagerada de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmune por medio de los linfocitos T en regiones cutáneas específicas. La manifestación clínica principal es la aparición de placas eritematosas, induradas (elevadas) y descamativas que pueden ser dolorosas y frecuentemente pruriginosas. Tiene un inicio usualmente entre los 20 y 30 años de edad.

La psoriasis, como otras enfermedades del sistema inmune, impacta de manera importante la calidad de vida de los pacientes que la padecen, generando implicaciones físicas, psicológicas y por ende originando un importante costo social y económico (1, 2). La psoriasis es una enfermedad que por su condición requiere un tratamiento crónico, buscando alcanzar y mantener la remisión de la misma y de esta manera contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

La enfermedad tiene una distribución mundial, con una prevalencia global que varía entre 0,6 y 6,5%, con un promedio de 2 a 3%, siendo mayor en los países nórdicos y menor en los ecuatoriales (2). En Colombia no existe un registro epidemiológico que permita conocer de manera exacta o con una cercana aproximación la prevalencia y población total afectada. Sin embargo, tomando en consideración los resultados de estudios multicéntricos que incluyen países ecuatoriales, es posible suponer una prevalencia cercana al 1% en el país, de modo que estaríamos alrededor de 480.000 personas con alguna manifestación patológica tipo psoriasis.

En la historia natural de la enfermedad, la psoriasis en placa es aproximadamente el 80 o 90% del total de casos de psoriasis, y aproximadamente el 70 u 80% cursan de manera leve (2), dejando alrededor de un 20 a 25% de los pacientes con psoriasis moderada a severa (3); los cuales, de acuerdo con la evidencia, responden a la terapia sistémica sintética en un 70 a 80% y aproximadamente 20 a 30% de los pacientes con estadios moderados a severos necesitarían terapias biológicas.

Los avances en la medicina y en la investigación en ciencias médicas aplicadas han permitido un mejor entendimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad, así como de los factores y mecanismos relacionados. Actualmente se dispone de múltiples opciones terapéuticas tópicos y sistémicas. En las terapias sistémicas en especial están los medicamentos de manufactura biológica, elaborados con mayor especificidad y eficacia terapéutica; diseñados mediante técnicas biotecnológicas, principalmente tecnología de ADN recombinante.

Las opciones de tratamiento disponibles se han expandido en los últimos años con la introducción de los agentes biológicos, que han modificado las expectativas y objetivos terapéuticos de la enfermedad (2), brindando una mayor oportunidad de lograr una piel sin lesiones (PASI100) o casi sin lesiones (PASI90); así como una mejor calidad de vida (DLQI 0/1).

|

## 1.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud

El estándar de tratamiento vigente para la psoriasis es la terapia biológica. Este es un tipo de tratamiento en el cual se utilizan agentes terapéuticos producidos por organismos a través del uso de biotecnología recombinante e incluye citocinas recombinantes, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales (4). La introducción de estos medicamentos en la dermatología parte de los avances en el conocimiento de la inmunopatogénesis de psoriasis que se han desarrollado en los últimos años, en donde se han podido identificar nuevos blancos inmunes potenciales relacionados con la vía Th17 que desempeñan un papel protagónico en la enfermedad (5).

## 1.3 Tecnología nominada

Secukinumab (Cosentyx®) es un medicamento tipo anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, dirigido específicamente contra la interleucina 17A (IL-17A). Se trata de un anticuerpo de tipo IgG1/k producido en células ováricas de hámster chino. La clasificación ATC para la tecnología de interés es L04AC10, Sistema Orgánico: Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores, Grupo Farmacológico: Agentes Inmunosupresores, Subgrupo Químico: Inhibidores de Interleucinas.

El mecanismo de acción de secukinumab como anticuerpo de tipo IgG1 íntegramente humano es unirse selectivamente a una citocina proinflamatoria, la IL-17A, y neutralizarla, inhibiendo su interacción con el receptor IL-17, que se expresa en varios tipos celulares, incluidos los queratinocitos. Como resultado de lo anterior, secukinumab inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, de quimiocinas y de mediadores del daño tisular y reduce los efectos mediados por la IL-17A que contribuyen a la patogenia autoinmunitaria e inflamatoria de psoriasis. Concentraciones clínicamente importantes de secukinumab llegan a la piel y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa de ello, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y la descamación presente en las lesiones de psoriasis en placa.

La IL-17A es una citocina natural que participa en reacciones inmunitarias e inflamatorias normales y desempeña una función clave en la patogenia de psoriasis en placa. La sangre y la piel afectada de los pacientes con psoriasis en placa contienen cifras elevadas de linfocitos productores de IL-17A, de células inmunitarias innatas y de IL-17A. La IL-17A se encuentra en gran concentración en la piel lesionada, a diferencia de la piel no lesionada de los pacientes psoriásicos. La IL-17A también favorece la inflamación de los tejidos, la infiltración de neutrófilos, la destrucción de huesos y tejidos, y la remodelación tisular, incluidos los procesos de angiogénesis y fibrosis.

## 1.4 Comparadores

Terapias de tipo anticuerpo monoclonal o proteínas de fusión:

- Adalimumab (Humira®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Ustekinumab (Stelara®)
- Infliximab (Remicade®)

- Placebo

## 1.5 Características de las tecnologías evaluadas

A continuación se presentan las características clínicas y técnicas más relevantes de las tecnologías evaluadas.

**Tabla 1. Características de las tecnologías bajo comparación**

	Secukinumab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Infliximab
Mecanismo de acción	Inhibidores de interleucinas.	Inhibidores de factor alfa de necrosis tumoral TNF $\alpha$ .	Inhibidores de factor alfa de necrosis tumoral TNF $\alpha$ .	Inhibidores de interleucinas.	Inhibidores de factor alfa de necrosis tumoral TNF $\alpha$ .
Indicación	Para el tratamiento alternativo de psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.	Adultos: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes arme. Artritis psoriática y artritis temprana. Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o	Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (dames) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoide juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la	En pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico. En pacientes adultos con artritis psoriática (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.	Enfermedad de crohn: control de los síntomas y signos de la enfermedad de crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante. Remicade está indicado para el tratamiento de enfermedad de crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Remicade ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.colitis ulcerativa. Tratamiento de la



		<p>tienen contraindicación para recibir aines tratamiento de psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn. Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-</p>	<p>a una o más veces ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexate. Tratamiento de la artritis psoriasisica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexate. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la pcr elevada y/o indicios en irm, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia</p>	<p>colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y reducción o retiro de corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Remicade está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoide. Espondodilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.</p>
--	--	---	--	--

<b>Dosis recomendada</b>	300 mg inicialmente en las semanas 0, 1, 2 y 3, y luego mensualmente, comenzando en la semana 4.	Dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg bisemanal.	25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.	45 mg iniciales, seguidos de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.	5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la

					primera y posteriormente cada 8 semanas.
<b>Vía de administración</b>	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea / I.V.
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Precauciones y advertencias: - infecciones: este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada. Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto. No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis</p>	<p>Advertencias y precauciones: riesgo de infección por legionella y listeria. -adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNF<math>\alpha</math> puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.-los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF<math>\alpha</math>. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF<math>\alpha</math>. -adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNF<math>\alpha</math> están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos</p>	<p>Hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoide. Y niños menores de 6 años en psoriasis.</p>	<p>Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Infecciones • stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes. • en estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben stelara®. • stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes. • antes de iniciar el tratamiento con stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar</p>	<p>Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murinicas. Pacientes con sepsis. Pacientes menores de 18 años. Embarazo y lactancia. Uso de especialista. Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloides aguda, linfocítica crónica y mieloides crónica).</p>

	<p>                     procedente de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.                 </p> <p>                     - enfermedad de crohn: se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.                 </p> <p>                     - reacciones de hipersensibilidad: si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.                 </p> <p>                     Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada): el capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx®                 </p>	<p>                     produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.                 </p> <p>                     - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.                 </p> <p>                     -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.                 </p> <p>                     - pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresor es concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.                 </p> <p>                     -antes de iniciar los bloqueadores de TNF<math>\alpha</math> y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.                 </p> <p>                     -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF<math>\alpha</math>.                 </p> <p>                     -la terapia empírica anti fúngica debe ser                 </p>	<p>                     stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis.                 </p> <p>                     Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.                 </p> <p>                     • se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar stelara® hasta que ceda la infección.                 </p>
--	---	---	---

	<p>                 contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.             </p> <p>                 -vacunas: las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®. Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.             </p>	<p>                 considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. - los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.             </p>			
--	--	---	--	--	--

<p><b>Eventos adversos serios</b></p>	<p>Infecciones de las vías respiratorias altas (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los acontecimientos eran de naturaleza leve o moderada. Durante el período de comparación con el placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de reacciones adversas fue del 1,2% en el grupo de Cosentyx y del 1,2% en el del placebo. Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>); frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>); infrecuentes (<math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>); raras (<math>\geq 1/10000</math> a <math>&lt; 1/1000</math>); muy raras (<math>&lt; 1/10000</math>). (Ver IPL pagina5)</p>	<p>Infecciones graves, insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, esclerosis múltiple, reacciones alérgicas, neoplasias</p>	<p>Infecciones graves, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, reacciones alérgicas, linfomas</p>	<p>Cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis, dolor de espalda, artralgias, infecciones serias, cáncer de piel no melanoma, eventos cardiovasculares</p>	<p>Infecciones graves, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, reacciones alérgicas, psoriasis</p>
---------------------------------------	---	---	--	---	---

	<p>                     Reacciones adversas                      **Secukinumab 300mg (N=690)                      * Infecciones e infestaciones                      Infecciones de las vías respiratorias altas 117 (17,0)                      Herpes bucal 9 (1,3)                      Candidiasis bucal 4 (0,6)                      Tiña del pie (dermatofitosis interdigitoplantar o pie de atleta) 5 (0,7)                      * Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      Neutropenia 2 (0,3)                      * Trastornos oculares                      Conjuntivitis 5 (0,7)                      * Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino                      Rinorrea 8 (1,2)                      * Trastornos gastrointestinales                      Diarrea 28 (4,1)                      * Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                      Urticaria 4 (0,6)                      **Secukinumab 150mg (N=692)                      * Infecciones e infestaciones                      Infecciones de las vías respiratorias altas 129 (18,6)                      Herpes bucal 1 (0,1)                      Candidiasis bucal 1 (0,1)                      Tiña del pie (dermatofitosis interdigitoplantar o pie de atleta) 5 (0,7)                      * Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      Neutropenia 1 (0,1)                      * Trastornos oculares                      Conjuntivitis 2 (0,3)                      * Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino                      Rinorrea 2 (0,3)                 </p>				
--	---	--	--	--	--

<b>Registros sanitarios INVIMA</b>	<p>* Trastornos gastrointestinales Diarrea 18 (2,6)</p> <p>* Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Urticaria 8 (1,2)</p> <p>**Placebo (N=694)</p> <p>* Infecciones e infestaciones Infecciones de las vías respiratorias altas 72 (10,4) Herpes bucal 2 (0,3) Candidiasis bucal 1 (0,1) Tiña del pie (dermatofitosis interdigitoplantar o pie de atleta) 0 (0)</p> <p>* Trastornos de la sangre y del sistema linfático.</p>					
	INVIMA 2015M-0016271	INVIMA 2014M-0002933-R1	INVIMA 2007M-0007375	INVIMA 2010M-0010789	INVIMA 2010 M-14259-R1	

## Metodología

### 2.1 Calidad de la evaluación

La calidad de la evaluación de la tecnología en salud nominada fue verificada a partir de la lista de chequeo del IETS aplicada por un experto en metodología. Con esta lista se evaluó cada uno de los elementos propuestos en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (6).

### 2.2 Validación de la pregunta

Se procedió a realizar una reunión con expertos clínicos (dermatólogos) y representantes de pacientes, así como a la publicación de la pregunta de investigación de la evaluación original en la página web del IETS. Este proceso de participación tuvo por objetivo la discusión con actores interesados a fin de recibir retroalimentación.

### 2.3 Actualización de la búsqueda de evidencia

Posteriormente se procedió a replicar el protocolo de la búsqueda realizada por los autores del informe de evaluación de efectividad y seguridad. Con ello se pretendía actualizar la búsqueda para incluir posibles estudios omitidos o publicados en fecha posterior al periodo contemplado en la evaluación. A continuación se presentan los criterios de elegibilidad de la evidencia identificada:

- Adultos ( $\geq 18$  años) con psoriasis en placa moderada a severa.
- Adultos con psoriasis severa progresiva o no controlada.
- Experimentos clínicos aleatorizados, controlados y prospectivos.



- Experimentos clínicos no aleatorizados, controlados y prospectivos.
- Estudios de seguimiento a largo plazo (por ejemplo, estudios de seguimiento open label)
- Estudios prospectivos observacionales (por ejemplo, estudios de fase IV).
- Revisiones sistemáticas (incluyendo meta-análisis).
- Cualquier idioma.
- Sin límites de fecha de publicación.

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
<b>Población</b>	Adultos (≥18 años) con psoriasis en placa moderada a severa. Adultos con psoriasis severa progresiva o no controlada.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Intervención</b>	Secukinumab (Cosentyx®)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Comparadores</b>	Adalimumab (Humira®) Etanercept (Enbrel®) Etanercept (Enbrel®) + Ustekinumab (Stelara®) Infliximab (Remicade®) Placebo	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Desenlaces</b>	NO REPORTADO	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Diseño de estudios</b>	Experimentos clínicos aleatorizados, controlados y prospectivos. Experimentos clínicos no aleatorizados, controlados y prospectivos. Estudios de seguimiento a largo plazo (por ejemplo, estudios de seguimiento <i>open label</i> ). Estudios prospectivos observacionales (por ejemplo, estudios de fase IV). Revisiones sistemáticas (incluyendo meta-análisis).	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Fecha publicación</b>	Sin límites.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Idioma</b>	Todos los idiomas.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

## Resultados

### 3.1 Calidad de la evaluación

La lista de chequeo con la evaluación de calidad aportada por el IETS muestra que, en general, el informe de “Efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos” cumple con los criterios de verificación que permiten determinar en qué medida se responde a las cuestiones más relevantes sobre la calidad metodológica y de reporte (ver Anexo #3). Sin embargo, es preciso señalar tres cuestiones de las que no se da cuenta en el mismo, y que pueden ser relevantes para establecer su validez y confiabilidad:

- No se reporta si en el proceso de evaluación participaron todos los actores clave.
- No se menciona si se consultó a expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para la formulación y refinamiento de la pregunta de evaluación en formato PICO.
- No se declara si la versión final del reporte fue sometida o no a revisión externa por pares.

### 3.2 Validación de la pregunta

¿En pacientes de 18 años y mayores, con psoriasis en placa moderada a severa, con progresión e inadecuado control de la enfermedad, cuál es la efectividad de secukinumab en comparación con otras terapias de tipo anticuerpo monoclonal o proteínas de fusión, en términos de reducción del puntaje en la escala PASI (Psoriasis Area and Severity Index) a las 4, 12 y 16 semanas de tratamiento?

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
<b>Población</b>	Pacientes ≥18 años, con psoriasis en placa moderada a severa, con un estado progresivo y no controlado de la enfermedad.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Intervención</b>	Secukinumab	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Comparadores</b>	Terapias de tipo anticuerpo monoclonal o proteínas de fusión: adalimumab, etanercept, ustekinumab e infliximab.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

<b>Desenlaces</b>	Reducción del 50% en el puntaje en la escala PASI (PASI50), reducción del 75% en el puntaje en la escala PASI (PASI75) y reducción del 90% en el puntaje en la escala PASI (PASI90).	No se valoró calidad de vida y es un desenlace importante.	Ninguna	Ninguna
<b>Tiempo</b>	PASI50 en semana 4. PASI75 en semanas 12 y 16. PASI90 en semanas 12 y 16.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Tras discutir conjuntamente la pregunta PICO con expertos clínicos, representantes de asociaciones de pacientes y el equipo encargado de la apreciación crítica, se llegó al consenso de que todos los elementos PICO identificados por los autores del informe de efectividad y seguridad eran adecuados y que estaban acorde con la práctica clínica actual en Colombia. Por lo anterior, no se realizaron cambios a la misma que pudieran modificar el enfoque de la evaluación y sus resultados.

### 3.3 Actualización de la búsqueda de evidencia

A pesar de haber transcurrido cerca de 3 años desde la realización de la evaluación de efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos, los resultados de la búsqueda de literatura desarrollada por el equipo encargado de esta apreciación crítica son, en esencia, los mismos que encontró el grupo de la evaluación original. No existe nueva evidencia publicada que suponga cambios esenciales de las conclusiones.

#### 3.3.1 Resultados informe de evaluación

##### Búsqueda electrónica

No hubo limitaciones sobre el año de publicación en la búsqueda en bases de datos electrónicas. Sin embargo, para los sitios web de conferencias se estableció límite de publicación entre 1 de enero de 2010 y 5 de julio de 2013.

Haciendo uso de una estrategia de búsqueda predefinida, bases de datos y manual de búsquedas, se obtuvieron un total de 1.838 títulos (*PubMed* = 661, *Cochrane* = 204 y *Embase* = 973), de los cuales 569 registros eran duplicados. En consecuencia, 1.269 títulos y resúmenes resultaron elegibles para el primer nivel de tamización. En el informe de la evaluación se describe que “Después del nivel de detección 1,220 estudios calificaron para el nivel 2 de tamizaje, correspondiente a la revisión de texto completo. De éstos, 86 estudios fueron elegibles para su posterior revisión y extracción de datos. Estas 86 publicaciones representadas en 39 ensayos únicos de éstos, 28 ensayos fueron incluidos en la revisión sistemática. Además, 5 ensayos aleatorios en fase 3 de secukinumab no publicados. Por lo tanto, 33 ensayos fueron incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.”

## Búsquedas abiertas en internet

Para identificar literatura gris se buscaron resúmenes de conferencias entre el 1 de enero de 2010 y el 3 de julio de 2013, dado que se asumió que los resúmenes de conferencias de alta calidad, presentados antes de 2010 habían sido ya publicados en revistas y por ende, se habían identificado en las búsquedas en bases de datos electrónicas. Se identificaron 31 experimentos de secukinumab, de los cuales 10 fueron relevantes de acuerdo con los criterios de inclusión de la revisión.

## Búsqueda manual en bases de datos

Se identificaron 34 revisiones sistemáticas recientes, meta-análisis o análisis agrupados. Luego de revisar el listado de referencias bibliográficas de estas publicaciones no se identificaron nuevos experimentos relevantes para la revisión.

### 3.3.2 Resultados búsqueda grupo evaluador

Se replicó la búsqueda reportada en el informe de evaluación. No se encontraron artículos adicionales anteriores al año 2013 que pudieran ser incluidos en la revisión o que cambiaran los resultados de la misma. Además, se evidencia que la mayoría de las comparaciones realizadas en la evaluación son indirectas y no son realizadas contra la tecnología de interés. Sin embargo, se hizo una revisión posterior al 2013 en la que se identificaron 6 artículos en los que se evaluaba la efectividad de secukinumab para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa. Tras calificar la calidad de la nueva evidencia se estableció que estos artículos pueden ser incluidos en la evaluación, aunque sus resultados no alteran las conclusiones de la evaluación original.

Así mismo, es preciso aclarar que en la nueva literatura identificada tampoco se realiza una evaluación exhaustiva de la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos a largo plazo en pacientes con psoriasis moderada a severa. Igual que con la evidencia de la evaluación original, la nueva evidencia no incluye comparaciones directas ni estudios de seguridad, necesarios para tener conclusiones más confiables. A continuación se mencionan los artículos identificados:

- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-9.
- 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.
- Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2016;50(5):341-51.

- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
- Malakouti M, Jacob SE, Anderson NJ. Treatment challenges in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis - role of secukinumab. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2016;9:347-55.
- Hui-Zi Xiong, Jun-Ying Gu, Zhi-Gang He, Wen-Juan Chen, Xiao Zhang, Jia-Yi Wang. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):3156-72.

### 3.4 Efectividad

En ausencia de una comparación directa (cabeza a cabeza), en la evaluación original se compararon indirectamente varios regímenes de secukinumab, adalimumab, etanercept, etanercept + metotrexate, infliximab, briakinumab, y ustekinumab. Se buscaba obtener información de exploración en la eficacia y la seguridad relativa de secukinumab 300 mg y 150 mg y los demás productos biológicos contemplados. Para tal fin se ajustaron modelos bayesianos para efectos fijos y aleatorios a los datos extraídos de la literatura.

Es de anotar que, una vez reevaluada la calidad metodológica y los resultados presentados en los artículos en que se basó la evaluación original, se determinó que éstos corresponden a literatura clínica de alta calidad. El método analítico utilizado por el equipo de evaluación original para realizar las comparaciones indirectas entre los medicamentos evaluados es potente y está bien desarrollado, de modo que los resultados de la evaluación son robustos.

Los resultados muestran que secukinumab 300 mg tiene la más alta probabilidad de ser el mejor tratamiento a las 4, 8, y 16 semanas. A las 12 semanas infliximab presentó mejores resultados. Así mismo, se encontró secukinumab 300 mg tiene una eficacia superior a la presentación de 150 mg. A las 4 semanas secukinumab 300 mg tiene una eficacia superior a todos los tratamientos biológicos cuando se considera el cambio en todas las categorías de respuesta PASI basadas en el análisis ordinal. A las 8 semanas secukinumab 150 mg y 300 mg tienen una eficacia significativamente superior a adalimumab, etanercept y ustekinumab. A las 16 semanas este efecto persistió con secukinumab 300 mg, siendo significativamente superior en eficacia a la dosis estándar de adalimumab, etanercept y ustekinumab 45 mg, y no fue estadísticamente diferente a la efectividad de ustekinumab 90 mg. En los estudios incluidos en la evaluación no se analizan resultados de largo plazo, de modo que son inciertas las diferencias de efectividades entre biológicos más allá de las 16 semanas de tratamiento.

Los resultados presentados en los nuevos estudios que fueron identificados en el proceso de apreciación crítica dan sustento a los resultados de la evaluación original. Se muestra cierta superioridad en la eficacia de secukinumab 300 mg durante las primeras 8 semanas desde iniciado el tratamiento. En la semana 12 infliximab resulta ser el medicamento más efectivo en términos de PASI75, mientras que en la semana 16 no se observa diferencia estadística entre secukinumab 300 mg y ustekinumab 90 mg. Ninguno de los nuevos estudios realiza comparaciones cabeza a cabeza, e igual que en los estudios incluidos en

la evaluación original, no presentan resultados de largo plazo, por lo que subsiste la incertidumbre sobre las efectividades de los biológicos durante la etapa de mantenimiento del tratamiento.

### 3.5 Seguridad

En la evaluación original no se reportaron resultados sobre seguridad de secukinumab. No obstante, en la revisión de literatura que hizo parte del proceso de apreciación crítica se encontró que el uso de este agente biológico puede aumentar el riesgo de infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas que, en general, no requieren interrumpir el tratamiento porque no suponen un riesgo serio de la salud de los pacientes. Entre las infecciones más comunes se encuentra la rinofaringitis.

En relación con el mecanismo de acción del medicamento, se reportan casos de infección mucocutánea no grave por *Candida* más frecuentemente con secukinumab (Cosentyx®) que con placebo (3,55 por 100 pacientes-año con secukinumab 300 mg frente a 1,00 por 100 paciente-año con placebo). Por lo anterior, se debe tener precaución cuando se valore la administración de secukinumab en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. Así mismo, se recomienda no administrar simultáneamente con secukinumab vacunas elaboradas con microorganismos vivos. Esta restricción no aplica para vacunas inactivadas o no elaboradas con microorganismos vivos.

En la evidencia disponible hasta la fecha se reporta que secukinumab es un medicamento efectivo para el logro de PASI75 y PASI90 hasta las 16 semanas de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa. Así mismo, se reporta que su uso no está relacionado con eventos adversos graves. Lo anterior implica que secukinumab tiene un balance riesgo-beneficio favorable. No obstante, se requieren estudios de comparación directa que establezcan sus riesgos asociados en el largo plazo y las diferencias a nivel de seguridad con otros productos biológicos.

### Discusión

Los estudios sobre efectividad y seguridad de los medicamentos para el tratamiento de psoriasis en placa son escasos y, en su mayoría, comparan cada uno de los medicamentos contra placebo. Algunos pocos estudios realizan comparaciones indirectas y no existen comparaciones cabeza a cabeza. En la evaluación original se realiza una comparación indirecta utilizando métodos cuantitativos potentes que permiten resultados aceptables.

Los resultados de la evaluación muestran ventaja de secukinumab sobre la mayoría de los otros medicamentos, especialmente para alcanzar PASI75 y PASI90 en la etapa inicial del tratamiento. Sin embargo, esta ventaja relativa se pierde por completo en la etapa de mantenimiento. Secukinumab (Cosentyx®) tiene un balance riesgo-beneficio positivo, lo que lo convierte en un medicamento seguro.

La práctica clínica para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en Colombia consiste en el uso combinado, rotativo y secuencial de fototerapia y medicamentos sistémicos. Las *Guías de Manejo de Psoriasis* en el país indican que la combinación de medicamentos, la rotación de los mismos y los tratamientos secuenciales son alternativas

que aumentan la efectividad de los tratamientos, mejoran la tolerancia y disminuyen la toxicidad asociada a un solo agente.

La combinación de medicamentos permite el uso de bajas dosis de cada agente. Así mismo, cuando se logra disminuir el porcentaje de la superficie corporal comprometido, se controla el aumento y tamaño de las placas y se alcanza una remisión prolongada, uno de los agentes (generalmente el que genere más efectos secundarios o que tenga un mayor costo) puede discontinuarse gradualmente mientras que el agente complementario continúa la terapia de mantenimiento.

Por su parte, el uso de una terapia rotativa permite minimizar la toxicidad de los diferentes agentes biológicos al disminuir la dosis acumulada del mismo, aumentar el perfil de seguridad para efectos secundarios cuando se deba reintroducir y disminuir la resistencia rápida de los medicamentos. Si el esquema terapéutico resulta efectivo los pacientes pueden recibir cada estrategia de terapia por 1 a 2 años antes de hacer el cambio a la nueva forma de tratamiento.

Finalmente, la terapia secuencial establece el uso de un agente farmacológico potente que maximice el efecto terapéutico inicial y la introducción de transición de un agente de mantenimiento que permita la suspensión del primer medicamento y la continuación del tratamiento con el segundo. Pueden transcurrir entre 4 y 5 años antes de que el paciente retorne a la primera forma de tratamiento, con lo cual se evita la toxicidad acumulada.

Salvo casos excepcionales, el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa moderada a severa en Colombia suele iniciarse con fototerapia (UVB con tópicos o sin ellos, con retinoides orales o sin ellos), luego se indica PUVA (con retinoides orales o sin ellos), metotrexate (oral, subcutáneo, intramuscular), ciclosporina y retinoides orales; y finalmente se indica el uso como monoterapia o terapia combinada de biológicos como alefacept, falizumab, etanercept, infliximab y adalimumab.

Como puede verse, secukinumab no constituye práctica clínica actual en Colombia. Este hecho puede obedecer a la relativamente nueva introducción del medicamento al mercado mundial (1 año aproximadamente). Por tal motivo, los expertos clínicos del país refieren tener muy poca experiencia con el manejo de este medicamento, aunque en su corta experiencia no han observado diferencias considerables entre secukinumab y los demás biológicos que constituyen práctica clínica (estuvieran incluidos o no en el plan de beneficios del SGSSS).

Así mismo, expertos clínicos y pacientes concuerdan en que la ventaja inicial que muestra secukinumab en la literatura clínica puede obedecer a que este medicamento tiene una mayor frecuencia de aplicaciones durante la etapa de inicio del tratamiento. Luego, durante el mantenimiento, cuando la frecuencia de aplicaciones disminuye, su eficacia se equipara a la de los demás biológicos evaluados. Un punto que merece ser tomado en consideración es que, dada la mayor frecuencia de aplicaciones de secukinumab, existe el riesgo latente de que los pacientes desarrollen una menor adherencia al régimen de tratamiento y, por tanto, la efectividad del mismo puede verse afectada.

## Conclusiones

Se realizó una apreciación crítica rigurosa y participativa del informe de “Efectividad y seguridad de secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos”. El proceso siguió las recomendaciones metodológicas del IETS: primero se realizó reunión con expertos clínicos y pacientes para discutir la pregunta PICO y los resultados de la evaluación original. Luego se corrió una búsqueda actualizada del protocolo de búsqueda de la evaluación a fin de identificar nuevas publicaciones que pudieran incluirse en el análisis. Finalmente se discutieron la metodología, los resultados y las conclusiones del informe de efectividad y seguridad a la luz de la evidencia recabada a lo largo del proceso de participación para emitir un concepto sobre la calidad de la evaluación original.

En el proceso de apreciación crítica se llegó al consenso de que los elementos de la pregunta PICO de la evaluación original son adecuados, por cuanto contemplan la práctica clínica actual en Colombia para el tratamiento de la patología de interés. Así mismo, se consideró que el protocolo de búsqueda reportado en el informe permitía un barrido exhaustivo de la literatura para identificar la totalidad de la evidencia disponible hasta la fecha en que se realizó la búsqueda, que los métodos cuantitativos de comparación indirecta utilizados permitían obtener resultados aceptables y que la forma de presentar los resultados permitía una discusión argumentada que condujo a conclusiones clara y coherentes. Por todo lo anterior, tras realizar la apreciación se concluyó que el informe de revisión de efectividad y seguridad de secukinumab para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos es de alta calidad y que sus resultados son válidos y confiables.

El equipo de apreciación crítica encontró que, tal como indican los resultados de la evaluación original, secukinumab tiene cierta ventaja en términos de efectividad sobre la mayoría de los otros medicamentos, especialmente para alcanzar PASI75 y PASI90 en la etapa inicial del tratamiento. Sin embargo, estos resultados no son consistentes en el tiempo. De modo que en el largo plazo secukinumab parece tener una efectividad similar a la de otros tratamientos evaluados. Esto implica que en la etapa de mantenimiento del tratamiento el manejo de psoriasis en placa moderada a severa puede hacerse indistintamente con secukinumab o con cualquiera de las otras alternativas terapéuticas evaluadas. Por su parte, el perfil de seguridad de secukinumab es favorable y no difiere sustancialmente del perfil de seguridad de otros productos biológicos.



## Anexos

### Anexo 1. Información provista por actores clave

#### Resumen de la reunión con expertos clínicos y pacientes. Secukinumab (Cosentyx®)

- No existe evidencia clínica específica para Colombia
- Medicamento relativamente nuevo: solo lleva un año desde su introducción al mercado mundial.
- Dada la mayor frecuencia de aplicaciones, los expertos reportan poca adherencia al tratamiento.
- No constituye práctica clínica actual en Colombia y los expertos clínicos tienen muy poca experiencia con el uso de este medicamento.

#### Lista de participantes

##### Expertos temáticos

Dra. Zully Johana Ballesteros Zárate, Médica, Especialista en Medicina Interna, Dermatóloga

Dra. Angélica Araujo Reyes, Médica, Dermatóloga

##### Equipo UIS de revisión crítica de efectividad y seguridad

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología

Dr. Sergio Eduardo Serrano Gómez, Médico, Magíster en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía

Ismael Estrada Cañas, Economista, MSc (c) en Economía y Desarrollo

Lizeth Catherine Rodríguez Corredor, Fisioterapeuta, MSc (c) en Epidemiología

##### Equipo IETS de revisión crítica de estudio económico

Aurelio Mejía, Economista, MSc en Economía

**Anexo 2. Bitácora de búsqueda**

Reporte de búsqueda No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	16/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas o metanálisis
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (((((((((((((((((((psoriasis) AND secukinumab) OR AIN 457) OR AIN457) OR AIN-457) OR tnfr-fc fusion protein) OR etanercept) OR enbrel) OR tnfr fc) OR tnf receptor fusion protein) OR adalimumab) OR humira) OR d2e7 antibody) OR infliximab) OR remicade) OR ustekinumab) OR CNTO-1275) OR cnto 1275) AND randomized controlled trial) OR clinical trials, phase iii as topic) OR controlled clinical trials as topic) OR cohort studies Filters: Clinical Trial</li> <li>2. (((((((((((((((((((psoriasis) AND secukinumab) OR AIN 457) OR AIN457) OR AIN-457) OR tnfr-fc fusion protein) OR etanercept) OR enbrel) OR <b>tnfr fc</b>) OR <b>tnf</b> receptor fusion protein) OR adalimumab) OR humira) OR d2e7 antibody) OR infliximab) OR remicade) OR ustekinumab) OR CNTO-1275) OR cnto 1275) AND randomized controlled trial) OR clinical trials, phase iii as topic) OR controlled clinical trials as topic) OR cohort studies (1782105 items)</li> <li>3. (((((psoriasis) OR psoria) OR psoriat) AND plaque) AND secukinumab) AND AIN 457</li> <li>4. Search (((((((((((((((("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR plaque psoriasis"[text word]) AND ("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields])) OR ("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields] OR "ain 457"[All Fields])) OR ("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields] OR "ain457"[All Fields])) OR ("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[All Fields] OR "ain 457"[All Fields])) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR ("tnfr"[All Fields] AND "fc"[All Fields] AND "fusion"[All Fields] AND "protein"[All Fields]) OR "tnfr fc fusion protein"[All Fields])) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields])) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields])) OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields] OR ("tnfr"[All Fields] AND "fc"[All Fields]) OR "tnfr fc"[All Fields])) OR (("receptors, tumor necrosis factor"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields]</li> </ol>

	AND "tumor"[All Fields] AND "necrosis"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "tumor necrosis factor receptors"[All Fields] OR ("tnf"[All Fields] AND "receptor"[All Fields]) OR "tnf receptor"[All Fields] AND ("Nucl Eng Des/Fusion"[Journal] OR "fusion"[All Fields] OR "FUSION"[Journal] OR "fusion"[All Fields]) AND ("proteins"[MeSH Terms] OR "proteins"[All Fields] OR "protein"[All Fields])) OR ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields]) OR ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields] OR "humira"[All Fields]) OR ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields] OR "d2e7"[All Fields] AND "antibody"[All Fields])) OR ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields] OR "remicade"[All Fields]) OR ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields]) OR ("ustekinumab"[MeSH Terms] OR "ustekinumab"[All Fields] OR "cnto 1275"[All Fields]) OR "ustekinumab"[MeSH Terms] OR ustekinumab Filters: Clinical Trial; Meta-Analysis
Referencias identificadas	24

Reporte de búsqueda No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of sistematic reviews y DARE
Plataforma	Ovid- Pubmed
Fecha de búsqueda	16/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	ninguno
Estrategia de Búsqueda	1. psoriasis OR plaque psoriasis AND secukinumab OR etanercept OR adalimumab 2. psoriasis OR plaque psoriasis AND secukinumab
Referencias identificadas	11

Reporte de búsqueda No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	16/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	ninguno
Estrategia de Búsqueda	1. psoriasis OR plaque psoriasis AND secukinumab OR etanercept OR adalimumab OR humira OR infliximab OR ustekinumab 2. psoriasis OR plaque psoriasis AND secukinumab
Referencias identificadas	18

### Anexo 3. Lista de chequeo con la evaluación de calidad

Documentos a entregar	¿Entrega? (Sí/No)
Reporte de efectividad y seguridad en la plantilla establecida, con todas las tablas y anexos diligenciados	No
Artículos incluidos en la revisión	Sí

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	Cumple		2
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	No cumple		
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	No cumple		
	4	¿Se describieron las fuentes de financiación?	Cumple		2
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Cumple		2
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más información?	Cumple		2
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	Cumple		11
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	Cumple		4-7
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		11-12
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		12, 39-68
Pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	Cumple		13
	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	Cumple		13
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	En la página 5 se señala que la evaluación se hizo con base en un protocolo pre-especificado	

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	No cumple		
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y tiempo (si aplicó)?	Cumple		15
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	Cumple		14-15
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	Cumple		14-15
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de evidencia?	Cumple		5
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		69-72
	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual "en bola de nieve", búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc.?	Cumple		16
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	No aplica	La evaluación no incluyó revisiones sistemáticas.	




Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	Cumple		17
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		18
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	Cumple		17-18
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	Cumple		6-17-18
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de la búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		69-72
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	Cumple		73
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	Cumple		74-100
	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		25-30; 102-106
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		102-106
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		31
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		33

## Referencias bibliográficas

1. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(1):9-15.
2. Londoño A, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(4):228-36.
3. Mantovani L, Medaglia M, Piacentini P, Tricca M, Vena G, Voza A, et al. Burden of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and New Therapeutic Approaches (Secukinumab): An Italian Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):151-67.
4. Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006;54: S143-5.
5. González C, Castro L, Londoño A, Vargas A, Velásquez M. Psoriasis: Aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos. En: Olmos E. *Texto de Dermatología*. Servicio de Dermatología, Hospital San José. 2 Ed, 2013. Tomo II, pág 655-673.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

|



-  Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.
  -  [www.minsalud.gov.co](http://www.minsalud.gov.co)
  -  @MinSaludCol
- 

-  Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.
  -  [contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)
  -  [www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)
  -  [ietscolombia](#)
  -  [ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)
  -  @ietscolombia
-