



Apreciación crítica del estudio “efectividad y seguridad de ustekinumab (Stelara®) 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.....	6
1.3 Tecnología nominada.....	7
1.4 Comparadores .....	7
1.5 Características de las tecnologías evaluadas.....	7
2. Metodología.....	12
2.1 Calidad de la evaluación .....	12
2.2 Validación de la pregunta.....	12
2.3 Actualización de la búsqueda de evidencia .....	12
3. Resultados.....	14
3.1 Calidad de la evaluación .....	14
3.2 Validación de la pregunta .....	14
3.3 Actualización de la búsqueda de evidencia .....	15
3.3.1 Resultados informe de evaluación .....	16
3.3.2 Resultados búsqueda grupo evaluador.....	17
3.4 Efectividad.....	17
3.5 Seguridad.....	18
4. Discusión.....	18
5. Conclusiones .....	20
Anexos .....	21
Anexo 1. Información provista por actores clave.....	21
Anexo 2. Bitácora de búsqueda .....	22
Anexo 3. Lista de chequeo con la evaluación de calidad .....	23
Referencias bibliográficas.....	26

### Lista de abreviaturas y siglas

DLQI	Dermatology Life Quality Index
ETES	Evaluación de tecnologías en salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IL	Interleucina
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PSOLAR	The Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud

## Resumen ejecutivo

### Introducción

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica que causa inflamación cutánea y hace que aparezcan parches rojos y engrosados, a menudo con escamas plateadas. Dependiendo de su gravedad, la psoriasis puede tener repercusiones tanto físicas como psicológicas que impactan en la calidad de vida de quienes la padecen. Existen cinco tipos de psoriasis: en placa, en gotas (o psoriasis guttata), invertida, pustulosa y eritrodérmica. La psoriasis en placa es la forma más común. Los nuevos agentes biológicos usados para el tratamiento de psoriasis moderada a grave permiten controlar sus manifestaciones clínicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### Objetivo

Realizar una apreciación crítica del informe de “Efectividad y seguridad de ustekinumab (Stelara®) 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 discutir la pregunta PICO y 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 ustekinumab (Stelara®) contra infliximab, etanercept, adalimumab y placebo (solo para seguridad), para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos. 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 pudieran que pudieran incluirse en el análisis por aportar 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 la pertinencia de sus resultados como insumos para la toma de decisiones.

### Resultados

En general, la literatura disponible sobre el tratamiento de psoriasis compara cada medicamento contra placebo. Sin embargo, existen algunos estudios de comparaciones indirectas que aportan evidencias aceptables y permiten conclusiones razonables, aun cuando sus resultados deben ser analizados con cierta cautela. En el proceso de apreciación crítica se encontró que la literatura incluida en la evaluación original es de alta calidad, pese a que no se identificaron estudios clínicos que realicen comparaciones directas de medicamentos. Los resultados de la evaluación muestran que los pacientes

tratados con ustekinumab tienen mayor probabilidad de alcanzar una respuesta PASI75 a las 10, 16, 26 y >26 semanas desde el inicio del tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con infliximab, etanercept, adalimumab o placebo. Estos resultados no fueron refutados tras la 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.

De la reunión con expertos clínicos (dermatólogos) y pacientes se determinó que los desenlaces y comparadores utilizados son adecuados y no se omiten alternativas relevantes. No obstante, los expertos clínicos refieren que, en general, la respuesta de los pacientes al tratamiento es similar con cualquiera de los biológicos evaluados en el documento original, de modo que, en la práctica, la elección de una u otra tecnología obedece a criterios clínicos propios de cada caso. Sin embargo, reconocen el potencial de ustekinumab para el mantenimiento de la respuesta en el largo plazo.

### Conclusiones

A partir de la apreciación 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, de modo que se estableció su calidad y confiabilidad como insumo para la toma de decisiones. 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 ustekinumab con las demás alternativas de tratamiento para el manejo de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa. Así mismo, se concluyó que, en la etapa inicial del tratamiento, ustekinumab tiene una efectividad y un perfil de seguridad similar al de los otros tratamientos evaluados para el manejo de psoriasis en placa en adultos. No obstante, por demostrar mejores resultados de largo plazo, el tratamiento con ustekinumab debería preferirse como terapia de mantenimiento.

## 1. Introducción

### 1.1 Epidemiología de la condición de salud

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la proliferación exagerada de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmunitario por medio de linfocitos T en regiones cutáneas focales (1, 2). Está clasificada dentro del grupo de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, enfermedades órgano-específicas en las cuales las células y las citocinas del sistema inmunitario adaptativo causan inflamación y destrucción celular (3). La psoriasis no es solo una enfermedad cutánea, sino que se trata de una condición sistémica con elevación de los marcadores inflamatorios.

Afecta piel, anexos y, en ocasiones, articulaciones. Se caracteriza por alteraciones complejas en la diferenciación y crecimiento epidérmico, junto con anomalías bioquímicas, inmunitarias y vasculares (4). Debe tenerse en cuenta que la psoriasis afecta la calidad de vida de los pacientes y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, laboral, social, sexual y económico de los pacientes (5). La etiología de la enfermedad es desconocida. De acuerdo con la evidencia, se cree que se trata de una enfermedad inflamatoria autoinmune con una base genética multifactorial. Para el desarrollo de psoriasis intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que determinan la aparición y persistencia de la enfermedad (6).

La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial. Se caracteriza por afecciones en la piel y sus anexos principalmente, en las cuales se ve la aparición de zonas inflamatorias de color rojizo recubiertas por placas de piel que se descama. Aunque no es una enfermedad contagiosa los individuos que la presentan suelen sentir un rechazo social importante debido al aspecto llamativo de las zonas afectadas, sobre todo en los casos más severos.

En Colombia no existen datos acerca de la incidencia y prevalencia de psoriasis en población general. Algunos autores citan los datos del Hospital Simón Bolívar y del Hospital Militar Central de Bogotá durante el año 2004 que mostraron que el 3% de las consultas de dermatología correspondieron a esta patología. No obstante, no se tienen datos reales acerca del comportamiento de la enfermedad en el país.

La psoriasis puede ser leve, moderada o severa, dependiendo del área y la gravedad de la afectación. La psoriasis en placa es la forma más frecuente de la enfermedad observándose en el 80% a 90% de los pacientes. De los pacientes con psoriasis en placa, el 20% presentan una enfermedad de moderada a severa. Estos pacientes suelen tener numerosas lesiones que pueden confluir y cubrir casi por completo la superficie corporal, afectando notoriamente su calidad de vida, ya que ellos sufren grados variables de depresión, razón por la cual debe considerarse como de impacto en salud pública.

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

Los tratamientos convencionales para pacientes con psoriasis moderada a severa son agentes sistémicos o tópicos, dependiendo de la localización y severidad de las lesiones, entre los que se incluye fototerapia, agentes sistémicos convencionales como metrotexato, ciclosporina y retinoides (acitretina), y agentes biológicos como los antagonistas del factor

de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF $\alpha$ ) y los anti-interleuquina. Los denominados nuevos agentes biológicos para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa brindan la posibilidad de un tratamiento seguro y efectivo según lo demostrado en grandes estudios realizados. Los resultados recabados en estos estudios muestran que la calidad de vida de los pacientes mejora notoriamente tras cerca de 12 semanas de tratamiento y que la eficacia y seguridad pueden permanecer estables durante el tiempo.

### 1.3 Tecnología nominada

Ustekinumab (Stelara®) es un anticuerpo monoclonal IgG1K humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteínica p40 de la IL-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de IL-12 e IL-23 humanas al evitar que estas citoquinas se unan a su proteína receptora IL-12R $\beta$ 1 expresada en la superficie de células inmunes. Ustekinumab no se puede unir a IL-12 ni IL-23 una vez unido a los receptores de la superficie celular IL-12R $\beta$ ]. Por tanto, es poco probable que ustekinumab contribuya a citotoxicidad complementaria o mediada por anticuerpos de la célula que contiene los receptores IL-12 y/o IL-23.

Las IL-12 e IL-23 son citoquinas heterodiméricas segregadas por antígenos activados que presentan células como macrófagos y células dendríticas. IL-12 e IL-23 participan en la función inmunológica al contribuir a la activación de la célula NK y la diferenciación y activación de las células T CD4+. Sin embargo, se ha asociado la regulación anormal de IL-12 e IL-23 con las enfermedades inmunes mediadas, como psoriasis. Ustekinumab evita la participación de IL-12 e IL-23 en la activación de células inmunes, como señalización intracelular y secreción de citoquinas. Por tanto, se cree que interrumpe la señalización y las cascadas de citoquina que son fundamentales para la patología de psoriasis.

La forma de administración de ustekinumab es por inyección subcutánea. La dosis recomendada es de 45 mg, administrados a las semanas 0 y 4, y en adelante cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal >100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz, sin embargo, la eficacia es mayor con la dosis de 90 mg. Se debe hacer un ajuste de dosis en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a dosis de 45 mg cada 12 semanas, puede ajustarse el tratamiento a 90 mg cada 8 a 12 semanas.

### 1.4 Comparadores

- Infliximab (Remicade®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Adalimumab (Humira®)
- 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**

	ustekinumab	infliximab	etanercept	adalimumab
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 factor alfa de necrosis tumoral TNF $\alpha$ .
Indicación	<p>En pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico. En pacientes adultos con artritis psoriásica (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.</p>	<p>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 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.</p>	<p>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 a una o más dames 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 metotrexate. Tratamiento de la artritis psoriasisica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexate. Tratamiento de la entesitis relacionada</p>	<p>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 tienen contraindicación para recibir aines tratamiento la 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®</p>



		<p>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. Espondilodilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.</p>	<p>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 convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel® está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o</p>	<p>ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fistula 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-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.</p>
--	--	---	---	---

			fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.	
Dosis recomendada	45 mg 90 mg	5 mg/Kg	25 o 50 mg	80 mg, seguido de 40 mg bisemanal
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Contraindicaciones	<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 Stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar Stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. 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</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 (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).</p>	<p>Hipersensibilidad al etanercept o 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>Advertencias y precauciones: riesgo de infección por legionella y listeria-Adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFα 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 TNFα. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFα: adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFα están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los</p>

	<p>cerca de los pacientes que reciben Stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento. • 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>bloqueadores del TNF. -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. - pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFα y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFα. - la terapia empírica anti fúngica debe ser 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>Eventos adversos serios</p>	<p>Cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis, dolor de espalda, artralgias, infecciones serias, cáncer de piel no melanoma, eventos cardiovasculares</p>	<p>Infecciones graves, insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, reacciones alérgicas, psoriasis</p>	<p>Infecciones graves, insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, reacciones alérgicas, linfomas</p>	<p>Infecciones graves, insuficiencia cardíaca, daño hepático, convulsiones, esclerosis múltiple, reacciones alérgicas, neoplasias</p>

Registros sanitarios INVIMA	INVIMA 2010M-0010789	INVIMA 2010 M-14259-R1	INVIMA 2007M-0007375	INVIMA 2014M-0002933-R1
-----------------------------	----------------------	------------------------	----------------------	-------------------------

## 2. 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 (7).

### 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 diagnóstico de psoriasis en placa moderada a severa.
- Adultos con psoriasis severa progresiva o no controlada, candidatos a terapia sistémica.
- Revisiones panorámicas (overview of reviews).
- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (incluyendo metanálisis).
- Ensayos clínicos.
- Revisiones sistemáticas de estudios observacionales.
- Estudios de cohortes analíticas.
- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción de fecha.
- Idiomas: inglés y español.

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
<b>Población</b>	Adultos con diagnóstico de psoriasis en placa moderada a severa candidatos a terapia sistémica.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Intervención</b>	<p>Ustekinumab 45 mg a las 0 y 4 semanas y luego cada 12 semanas en pacientes con peso inferior a los 100 Kg. Vía de administración: Subcutánea.</p> <p>Ustekinumab 90 mg a las 0 y 4 semanas y luego cada 12 semanas en pacientes con peso inferior a los 100 Kg. Vía de administración: Subcutánea.</p>	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Comparadores</b>	<p>Infliximab 5 mg/Kg dado como infusión intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/Kg cada 8 semanas.</p> <p>Adalimumab 80 mg, seguido de 40 mg bisemanal. Vía de administración: Subcutánea.</p> <p>Etanercept 25 o 50 mg dos veces a la semana por tres meses y luego 50 mg semanal. Vía de administración: Subcutánea.</p> <p>Placebo (para los desenlaces relacionados con seguridad).</p>	Ninguna	Ninguna	Ninguna

<b>Desenlaces</b>	Respuesta clínica definida por (PASI 75)			
	Respuesta clínica definida por PGA (0/1)			
	Impacto en calidad de vida (DLQI)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
	Eventos adversos con relevancia clínica, especialmente los relacionados con infecciones, neoplasias, riesgo cardiovascular, etc.			
<b>Diseño de estudios</b>	Revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Fecha publicación</b>	Revisiones panorámicas (overview of reviews) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Idioma</b>	Inglés y español	Ninguna	Ninguna	Ninguna

### 3. 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 ustekinumab (Stelara®) 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 una cuestión de la que no se da cuenta en el mismo, y que puede ser relevante para establecer su validez y confiabilidad:

- No se realizó la consulta con expertos temáticos representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para la formulación y refinamiento de la pregunta de evaluación en formato PICO.

#### 3.2 Validación de la pregunta

¿En adultos con psoriasis en placa moderada a severa, cuál es la efectividad y seguridad de ustekinumab (Stelara®) comparado con infliximab, etanercept, adalimumab y placebo (solo para seguridad)?

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
<b>Población</b>	Adultos con diagnóstico de psoriasis en placa moderada a severa candidatos a terapia sistémica.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Intervención</b>	Ustekinumab en dosis ajustadas a las características del paciente.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
<b>Comparadores</b>	Infliximab, etanercept, adalimumab y placebo (solo para seguridad).	La comparación con secukinumab es poco probable por el corto tiempo de uso de éste último en el mercado.	Ninguna	Ninguna
<b>Desenlaces</b>	- Respuesta PASI 75 - Physician Global Assesment (PGA) - Calidad de vida (DLQI) - Eventos adversos con relevancia clínica (especialmente los relacionados con infecciones, neoplasias, riesgo cardiovascular, etc.).	Consideran que se tuvieron en cuenta todos los desenlaces importantes.	Ninguna	Ninguna
<b>Tiempo</b>	PASI75 a las 0, 4, 12, 16, 26 y >26 semanas.	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 que transcurrió un poco más de 1 año desde la realización de la evaluación de efectividad y seguridad de ustekinumab (Stelara®) 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.

## Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura clínica replicando el protocolo original del reporte de efectividad y seguridad, actualizado al año 2016, en las siguientes bases de datos:

### *Revisiones sistemáticas y metanálisis:*

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

### *Ensayos clínicos:*

- PUBMED
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

El protocolo original propone, para las diferentes fuentes de información, una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “psoriasis” y “ustekinumab”. La estrategia de búsqueda está compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios.

## Otros métodos de búsqueda

Para identificar literatura gris se realizó una búsqueda manual de resúmenes de conferencias posteriores a diciembre de 2014, dado que se asumió que los resúmenes de conferencias de alta calidad, presentados antes de 2014 ya habían sido publicados en revistas científicas y, por ende, se habían identificado en las búsquedas en bases de datos electrónicas. Así mismo, en el proceso de participación se solicitó a productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas que aportaran al equipo encargado de la apreciación crítica estudios recientes (publicados o no publicados) que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo y que pudieran ser relevantes para la evaluación de la evidencia clínica.

### 3.3.1 Resultados informe de evaluación

Haciendo uso de una estrategia de búsqueda predefinida en las bases de datos y al realizar la búsqueda manual, se obtuvo un total de 106 títulos (*PubMed* = 19, *Cochrane* = 6, *Embase* = 73, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* = 5 y *LILACS* = 3), de los cuales 15 registros eran duplicados. En consecuencia, 91 títulos y resúmenes resultaron elegibles para el primer tamizaje. Se excluyeron 75 resúmenes y quedaron 16 artículos para revisión en texto completo. Se excluyeron 5 artículos más por no cumplir algún criterio de elegibilidad, quedando finalmente 11 artículos incluidos en la revisión.



### 3.3.2 Resultados búsqueda grupo evaluador

La búsqueda reportada en el informe de evaluación fue replicada en su totalidad por el equipo encargado de la apreciación crítica, actualizando el periodo hasta el año 2016. No obstante, no se encontraron artículos adicionales que pudieran ser incluidos en la revisión. La industria farmacéutica no aportó nueva literatura clínica cuyos resultados pudieran ser incluidos en el informe. Se logró establecer que, a partir del año 2015, fecha final de la búsqueda reportada, no se han publicado otros artículos que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. En el año 2016 se publicó un resumen de actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de este psoriasis en placa, pero no corresponde a una revisión sistemática o metanálisis. En el mismo se concluye que el control de la patología en los pacientes ha avanzado considerablemente gracias al uso de los nuevos tratamientos biológicos, entre los que resaltan ustekinumab y secukinumab, sin reportar medidas de efectividad o seguridad de los mismos. A continuación se presenta el artículo en mención:

- Olivieri I, D'Angelo S. Psoriatic arthritis in 2015: Advancement continues in imaging, tight control and new drugs. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(2):76-8.

### 3.4 Efectividad

En ausencia de una comparación cabeza a cabeza, en la evaluación original se compararon indirectamente varios regímenes de ustekinumab (Stelara®), infliximab, etanercept, adalimumab y placebo. Para sintetizar la evidencia disponible sobre efectividad y seguridad se estimaron modelos probabilísticos en los que la probabilidad de alcanzar PASI75 o presentar algún evento adverso estaba explicada por el uso de cada medicamento. Los datos para las estimaciones se extrajeron de la literatura revisada. Los *Odds ratio* reportados fueron calculados con un intervalo de confianza del 95% y, en todos los casos, resultaron significativos.

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 de efectividad pueden ser organizados en tres grupos: resultados de corto, mediano y largo plazo, tal como se muestra a continuación:

#### *Eficacia a corto plazo (10 a 16 semanas de tratamiento)*

En el corto plazo, los pacientes tratados con ustekinumab tienen mayor probabilidad de alcanzar una respuesta PASI75 comparado con adalimumab (OR=1.84; IC95%: 1.01, 3.54) y etanercept (OR=2.07; IC95%: 1.42, 3.06). No se encontraron diferencias con infliximab para este periodo.

#### *Eficacia a mediano plazo (hasta la semana 26 de tratamiento)*

La respuesta PASI75 a mediano plazo, comparado con placebo, es más alta para ustekinumab 45 mg (76%) y ustekinumab 90 mg (75%). Le siguen, en su orden, infliximab (69%), adalimumab (63%) y etanercept (49% – 51%).

### *Eficacia a largo plazo (después de la semana 26 de tratamiento)*

La respuesta PASI75 a largo plazo es mayor para ustekinumab 45 mg (69.5%), seguido de ustekinumab 90 mg (78.5%), infliximab (65.2%), adalimumab (62%) y etanercept (60%). Sin embargo, estos tres últimos medicamentos muestran pérdida de eficacia a partir de la semana 24. Los resultados muestran que ustekinumab es la mejor alternativa para la sostenibilidad de la respuesta con el paso del tiempo.

El uso de ustekinumab (Stelara®) ha demostrado impactar de manera positiva en la calidad de vida de los pacientes ya que desde la semana 12 de tratamiento se observan modificaciones significativas en las escalas de calidad de vida comparado con placebo. La probabilidad de falla primaria es menor con ustekinumab que con los otros medicamentos biológicos, lo que debe tenerse en cuenta ya que el cambio de medicamento puede resultar más costoso en los pacientes que presentan falla primaria al tratamiento.

### **3.5 Seguridad**

Solo se identificaron dos revisiones sistemáticas de alta calidad a partir de las cuales es posible evaluar la seguridad de ustekinumab, una que compara ustekinumab contra placebo (8) y otra que estaba orientada a desenlaces cardiovasculares (9).

Los resultados a las 12 semanas de tratamiento muestran que los pacientes tratados con ustekinumab tienen más eventos adversos que los pacientes tratados con placebo. Los eventos más frecuentes son cefalea y dolor de espalda. Así mismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infección respiratoria alta, nasofaringitis o artralgias en los dos grupos. Los resultados a los 5 años no muestran ningún tipo de diferencia en la incidencia de eventos adversos entre tratados y controles.

En la revisión de seguridad para eventos cardiovasculares no se observó un aumento significativo en el riesgo de eventos asociados con el uso de ustekinumab y los demás biológicos anti-TNF. Sin embargo, estos resultados son un tanto limitados debido a que el periodo de seguimiento evaluado fue bastante corto, de modo que este hecho reduce el poder del metanálisis para detectar cambios en el riesgo de eventos.

En la evidencia disponible hasta la fecha se reporta que ustekinumab tiene un perfil de seguridad aceptable. Los eventos adversos más frecuentes no son serios, de modo que ustekinumab tiene un balance riesgo-beneficio favorable que sustenta la conveniencia de su uso. 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.

### **4. Discusión**

Los estudios de efectividad y seguridad de medicamentos para el tratamiento de psoriasis en placa son escasos y, por lo general, comparan cada alternativa contra placebo. Existen unos pocos estudios que 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 una clara ventaja de ustekinumab sobre infliximab, etanercept y adalimumab para alcanzar PASI75. Del mismo modo, los resultados muestran que esta ventaja relativa tiende a hacerse mayor en el largo plazo (después de la semana 26), durante la etapa de mantenimiento del tratamiento. Ustekinumab (Stelara®) tiene un balance riesgo-beneficio positivo, lo que lo convierte en un medicamento de uso seguro.

La práctica clínica en Colombia para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa 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 aquel con mayor riesgo de eventos adversos 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 eventos adversos 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 el país 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 ustekinumab, alefacept, falizumab, etanercept, infliximab y adalimumab. Lo anterior indica que ustekinumab (Stelara®) hace parte de la práctica clínica actual en Colombia. Sin embargo, este medicamento no hace parte del plan de beneficios del SGSSS, de modo que el acceso de los pacientes, por lo general, es posible mediante tutela para proteger el derecho fundamental a la salud.

De otra parte, expertos clínicos y pacientes concuerdan en que ustekinumab no parece tener una ventaja aparente de corto plazo sobre los demás biológicos evaluados, por lo que opinan que, en la etapa inicial, el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa podría hacerse indistintamente con cualquiera de las alternativas consideradas. No obstante, hacen énfasis en que la respuesta de largo plazo es sostenida y a favor de

ustekinumab, por lo que sugieren la indicación de este medicamento durante la etapa de mantenimiento. Los expertos clínicos también concuerdan en que el uso de ustekinumab es más seguro en pacientes con comorbilidades de origen cardiovascular que cualquier otro biológico conocido. Así mismo, señalan que, dada la posología indicada, ustekinumab puede favorecer la adherencia de los pacientes al régimen de tratamiento y, por tanto, puede incrementar la probabilidad de éxito de la medicación.

Tomando en consideración la calidad del reporte de efectividad y seguridad original, la consistencia de los resultados derivados de la réplica del protocolo de búsqueda de efectividad y seguridad, y los argumentos y opiniones de los expertos clínicos; al término del proceso de apreciación crítica se concluyó que el documento de evaluación original es un insumo confiable para la toma de decisiones.

## 5. Conclusiones

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 claras y coherentes. Por todo lo anterior, tras realizar la apreciación se concluyó que el informe de revisión de efectividad y seguridad de ustekinumab para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos es de alta calidad y que sus resultados son válidos y confiables, de modo que pueden ser utilizados como insumo para la toma de decisiones en materia de política pública de salud.

El equipo de apreciación crítica encontró que, tal como indican los resultados de la evaluación original, ustekinumab tiene ventaja en términos de efectividad sobre infliximab, etanercept y adalimumab para alcanzar PASI75. Esta ventaja de efectividad tiende a incrementarse con el paso del tiempo. De modo que en el largo plazo ustekinumab parece ser la mejor alternativa para el tratamiento de pacientes con la patología de interés. Esto implica que en la etapa inicial puede hacerse con cualquiera de las alternativas terapéuticas evaluadas, pero la etapa de mantenimiento del tratamiento debería hacerse con ustekinumab. Por su parte, el perfil de seguridad de ustekinumab 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. Ustekinumab (Stelara®)

- Vía de administración subcutánea.
- Eventos adversos más frecuentes: nasofaringitis y dolor de espalda.
- Usado en la práctica clínica en Colombia.
- Indicado en pacientes con comorbilidades cardiovasculares: cardiopatía, falla cardíaca.
- Dado el mayor tiempo entre aplicaciones, las expertas reportan mayor adherencia de los pacientes al tratamiento.
- La práctica clínica usual en Colombia involucra iniciar manejo con infliximab (u otros) y para el control a largo plazo continuar con ustekinumab.

### 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

## Anexo 2. Bitácora de búsqueda

Reporte de búsqueda No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	15/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas o metanálisis
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ("ustekinumab"[Supplementary Concept] AND "Psoriasis/drug therapy"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])</li> <li>2. psoriasis AND ustekinumab Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis</li> </ol>
Referencias identificadas	28

Reporte de búsqueda No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of sistematic reviews y DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	ninguno
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. psoriasis.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] AND ustekinumab.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text]</li> <li>2. psoriasis and ustekinumab and meta-analysis</li> </ol>
Referencias identificadas	9

Reporte de búsqueda No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	15/01/2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	ninguno
Estrategia de Búsqueda	1 psoriasis AND ustekinumab and meta-analysis (tw:(psoriasis)) AND (tw:(ustekinumab)) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:"systematic_reviews")
Referencias identificadas	4

### 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	Sí
Artículos incluidos en la revisión	Sí (medio magnético)

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?	Cumple		18
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	Cumple		18
	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		3
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	Cumple		7
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		8
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		15
Pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	Cumple		16
	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	Cumple		16
	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		16



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	No se realizó la consulta con expertos temáticos representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores.	
	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		17-18
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	Cumple		17-18
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	Cumple		17-18
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		16-20
	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		19
	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		19
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo	Cumple		19



Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
		especificado en el manual metodológico IETS?			
	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		20
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		21
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	Cumple		21
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	Cumple		22
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		39
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	Cumple		42
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	Cumple		43-45
	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		23-26
	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		52
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		27-33
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		34


## Referencias bibliográficas

1. Lebwolhl M. Psoriasis. Lancet. 2003; 361:1197-204.
2. Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009; 361:496-509.
3. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2006;298:309-19.
4. Taberner F Rosa, Psoriasis, Servicio de Dermatología. Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca. Illes Balears. España FMC. 2014;21(4):223-7.
5. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Guías españolas basadas en la evidencia del tratamiento con agentes biológicos de la psoriasis moderada a grave. Actas Dermosifiliogr. 2009; 100: 386-413.
6. González C, Londoño A, Castro L, et al Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. Asoc Col Dermatol, Colpsor, 2012.
7. 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
8. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology. 2014;39(6):696-707.
9. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. Jama. 2011;306(8):864-71.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

---

 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

---