



**INFORME TÉCNICO DE TERAPIAS
BIOLÓGICAS EN DERMATOLOGÍA:
ARTRITIS PSORIÁSICA Y PSORIASIS**

INFORME TÉCNICO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN DERMATOLOGÍA: ARTRITIS PSORIÁSICA Y PSORIASIS

Autores:

- Amparo Flor García (FEA Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz de Cuenca).
- Lidia Martínez Valdivieso (FEA Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz de Cuenca).
- M^a Rosa Ortiz Navarro (FEA Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete).

Revisores:

- Dolores Barreda Hernández (Jefa de Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz de Cuenca).
- Lorenzo Juan Pérez García (Jefe de Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete).

Mayo 2012

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.
2. ARTRITIS PSORIÁSICA
 - 2.1. Introducción.
 - 2.2. Alternativas terapéuticas de anti-TNF en artritis psoriásica y revisión de la evidencia disponible.
 - 2.3. Indicación y criterios de inicio del tratamiento con anti-TNF.
 - 2.4. Evaluación de la eficacia durante el tratamiento.
 - 2.4.1. Objetivo terapéutico.
 - 2.4.2. Herramientas de evaluación.
 - 2.4.3. Valoración de la respuesta terapéutica.
 - 2.4.4. Cambios de dosificación.
 - 2.4.5. Cambios entre biológicos.
 - 2.4.6. Suspensión del tratamiento.
 - 2.5. Evaluación de la seguridad.
 - 2.6. Evaluación económica.
 - 2.7. Conclusiones.
3. PSORIASIS
 - 3.1. Introducción.
 - 3.2. Terapias biológicas en psoriasis. Alternativas disponibles. Revisión de la evidencia disponible de eficacia.
 - 3.3. Indicación y criterios de inicio del tratamiento con anti-TNF.
 - 3.4. Criterios de respuesta: evaluación de la eficacia.
 - 3.5. Evaluación de la seguridad.
 - 3.6. Evaluación económica.
 - 3.7. Conclusiones.
4. ANEXOS.
5. BIBLIOGRAFÍA.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACR20, ACR50, ACR70: Criterios de Respuesta de American College of Rheumatology con mejoría del 20%, 50% ó 70%, respectivamente, en los dos primeros ítems y en tres cualesquiera de los cinco restantes.

ADA: Adalimumab.

AEMyPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AINES: Antiinflamatorio no esteroideos.

Anti-TNF: Fármacos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral.

AP o APs: Artritis Psoriásica.

AR: Artritis Reumatoide.

ATE: Alternativas Terapéuticas Equivalentes.

BAD: British Association of Dermatologists.

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.*

BSR: British Society for Rheumatology.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

CI: Comparación Indirecta.

DAS: Disease Activity Score según European League Against Rheumatism.

DBPC: Doble Ciego Controlado por Placebo.

DLQI: Dermatology Life Quality Index.

EA o EsA: Espondilitis Anquilosante.

EC: Enfermedad de Crohn.

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

EOW: Cada dos semanas (Every Other Week).

ETN: Etanercept.

EVA: Escala Visual Analógica.

EVN: Escala Visual Numérica.

FACIT: Cuestionario Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

FDA: Food and Drugs Administration.

GA: Grado de Acuerdo.

GC: Glucocorticoides.

GR: Grado de Recomendación.

HAQ: Health Assessment Questionnaire.

IC: Intervalo de confianza.

IFD: (Articulaciones) Interfalángicas Distales.

ITC: Indirect Treatment Comparison.

ITT: Análisis por Intención de Tratar.

IV: Administración intravenosa.

LEF: Leflunomida.

MAE: Minimizar la Actividad Inflamatoria.

MCS: Mental Component Score.

MTX: Metotrexato.

NE: Nivel de Evidencia.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

NNH: Número Necesario para Dañar (Number Needed to Harm).

NNT: Número Necesario para Tratar (Number Needed to Treat).

NS: (diferencia estadística) No Significativa.

OR: Odds Ratio.

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

Pbo.: Placebo.

PCR: Proteína C Reactiva.

PCS: Physical Component Score.

PGA: Physician's Global Assessment.

PSA: Porcentaje de Superficie Corporal Afectada.

PsARC: Criterios de Respuesta de Artritis Psoriásica.

PUVA: terapia consistente en la administración de psoraleno y exposición a rayos ultravioletas A.

P.V.L: Precio de Venta del Laboratorio.

P.V.P: Precio de Venta al Público.

QALY: Años de Vida Ajustados por Calidad (Quality-Adjusted Life Year)

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo.

RFA: Reactantes de Fase Aguda.

RR: Riesgo Relativo.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SESCAM: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha.

SF-36: Cuestionario de calidad de vida.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

s.c.: administración subcutánea.

SSZ: Sulfasalazina.

TB: Terapia Biológica.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

UVB: Rayos ultravioleta B.

VGP: Valoración General del Paciente.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

La utilización de terapias biológicas en patologías dermatológicas constituye actualmente una opción terapéutica avalada por amplia evidencia científica respecto a su eficacia y seguridad. Su uso se ha incrementado notablemente en los últimos años y suponen un considerable porcentaje del presupuesto total destinado a medicamentos en nuestros hospitales.

En este contexto, se elabora el presente documento con el objetivo de revisar la evidencia científica disponible respecto a las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica, por ser las patologías dermatológicas de mayor prevalencia que se benefician de dichos tratamientos. Con ello se pretende establecer recomendaciones generales en cuanto al inicio y duración del tratamiento así como la alternativa terapéutica óptima para cada grupo de pacientes.

2. ARTRITIS PSORIÁSICA

2.1. INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria musculoesquelética crónica habitualmente seronegativa, asociada a la presencia de psoriasis cutánea. La APs tiene una prevalencia de 0,3-1% en la población general¹. Del 6 al 42% de pacientes con psoriasis pueden desarrollar artritis^{2,3}. Más frecuente cuando existe distrofia ungueal (90% de APs, 40% sin APs), afectación del cuero cabelludo o afectación interglútea o perianal³. Tiene una incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes y año⁴. La APs es más frecuente entre los 30 y 50 años, pero puede aparecer a cualquier edad, incluso en la niñez. En un 60-70% de los casos la psoriasis precede al trastorno articular, por lo que es recomendable la búsqueda de signos de artritis en el seguimiento de estos pacientes para iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, inhibir el daño estructural y mejorar la calidad de vida².

Los síntomas de la APs varían desde leves a muy severos, existiendo correlación entre la severidad de la afectación cutánea y la articular. Suele afectar a las articulaciones interfalángicas distales, sacroilíacas y columna. Aunque a medida que progresa el cuadro clínico varía en las 2/3 partes de casos, hay varios patrones o formas de presentación:

- Oligo o monoartritis asimétrica (30-50% de casos)
- Poliartritis simétrica (hasta el 40% de casos)
- Artritis interfalángica distal (menos del 10%), forma clásica, casi siempre conlleva cambios ungueales en los dedos afectados.
- Espondiloartropatía o predominio axial (5-20% de casos).
- Artritis mutilante (2%), la forma más agresiva.

Son comunes las manifestaciones extraarticulares de las espondiloartropatias: uveítis (10%) y conjuntivitis (20%) son las más frecuentes. Complicaciones cardiovasculares del tipo insuficiencia aórtica o trastornos del ritmo también se han documentado. Trastornos renales como glomerulonefritis, nefropatía IgA y amiloidosis se han descrito tanto en pacientes con psoriasis como con APs⁵.

El pronóstico es variable e impredecible oscilando desde formas con monoartritis leve de pronóstico muy bueno hasta formas con afectación poliarticular destructiva con un

pronóstico mucho peor. La forma poliarticular (más de 5 articulaciones afectadas), la historia familiar de APs, el inicio a una edad temprana y la forma cutánea muy extendida pueden predecir peor evolución².

El tratamiento de la APs debe incluir medidas fisioterapéuticas, educación sanitaria y tratamiento farmacológico. Para el inicio del tratamiento de esta enfermedad se debe tener en cuenta la sintomatología del paciente y para el tipo de tratamiento la gravedad (leve, moderada y severa) y localización⁶.

En caso de tratarse de una afectación articular leve se debe iniciar tratamiento con AINES. Aunque se ha demostrado su superioridad ante el placebo, no tienen efecto sobre el rash o la VSG que sugiera una modificación de la enfermedad. Si existe afectación oligoarticular, se podrían considerar infiltraciones intraarticulares de corticoides. Dos infiltraciones articulares sin mejoría sintomática es requisito para iniciar terapia con anti-TNF. El uso de glucocorticoides en forma sistémica no está muy aceptado ya que puede provocar un brote pustular a nivel de piel cuando se inicia la pauta descendente de retirada de la medicación.

Los pacientes con APs moderada a severa pueden requerir la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). La decisión de iniciar el tratamiento con estos fármacos depende de muchos factores tales como: su relativa eficacia, ventajas en la administración, monitorización de los niveles, costes de la medicación, tiempo que pasará hasta ver los beneficios, y la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que pudieran aparecer. En general podrían definirse como fármacos de bajo coste, eficacia limitada y alta toxicidad⁷. El más estudiado de este grupo de medicamentos es el metotrexato que ha demostrado ser eficaz tanto en el tratamiento de la psoriasis como en la afectación articular acompañante además de ser de bajo coste. Han demostrado también ser eficaces en el tratamiento de la APs: la sulfasalazina y la leflunomida.

En los últimos años se ha evaluado la eficacia de los inhibidores del TNF en el tratamiento de la APs, concretamente de adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab^{8,9,10}. Las últimas guías de psoriasis recomiendan iniciar tratamiento con metotrexato, inhibidores del TNF o ambos en pacientes con artritis moderada-severa con una naturaleza agresiva y extensa o que provoca gran alteración de la calidad de vida. Los inhibidores del TNF se utilizan generalmente en combinación con los FAME particularmente con el metotrexato. En general los inhibidores del TNF podrían definirse como fármacos de coste muy alto, más eficaces que los FAME y con menor toxicidad.

La estrategia terapéutica en la APs ha estado condicionada por presunciones clínicas no fundamentadas muchas veces en estudios clínicos objetivos. Así se ha asumido que, dependiendo de la clínica, la APs puede ser similar a la AR o a la espondilitis anquilosante (EA), por lo que existen pocos estudios de calidad que evalúen la eficacia de los FAME en la APs; ninguno además ha evaluado su eficacia a nivel estructural. El tratamiento utilizado en la APs dependerá, además, del tipo de manifestación predominante (periférica, axial, mixta), de la gravedad de la enfermedad, entendiendo que la gravedad incluye la actividad de la APs, extensión e impacto sobre el individuo.

2.2. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS DE ANTI-TNF EN ARTRITIS PSORIÁSICA Y REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

ADALIMUMAB¹¹

Nombre comercial: **Humira**[®]

Laboratorio: Abbot Laboratories

Grupo terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. L04AB04.

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Jeringas precargadas 40mg	2	954065	563,8 €	494,6 €
Plumas precargadas 40mg	2	658151	563,8 €	494,6 €

Mecanismo de acción: Se une al factor de necrosis tumoral y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF de la superficie celular.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMyPS: 29/09/2003; EMA: 08/09/2003.

Artritis reumatoide (AR): en combinación con metotrexato (MTX) en AR activa de moderada a grave en pacientes con respuesta insuficiente a FAME, o bien en AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX. En monoterapia en caso de intolerancia al MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular: en combinación con MTX en adolescentes con respuesta insuficiente a FAME. En monoterapia en caso de intolerancia al MTX.

Artritis psoriásica: en APs activa y progresiva en adultos con respuesta insuficiente a FAME.

Espondilitis anquilosante (EA): adultos con EA activa grave que han presentado una respuesta insuficiente a terapia convencional.

Enfermedad de Crohn (EC): pacientes con EC activa grave no respondedora a corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias.

Psoriasis: tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, tengan contraindicaciones o sean intolerantes, a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, MTX o PUVA.

Posología, forma de preparación y administración:

AP: 40mg en administraciones en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden auto-inyectarse.

Farmacocinética: la absorción y distribución de adalimumab tras la administración s.c. es lenta, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días. La media de la biodisponibilidad absoluta es del 64%.

ETANERCEPT¹²

Nombre comercial: **Enbrel**[®]

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. L04AB01.

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Medicamento de diagnóstico hospitalario (de dispensación hospitalaria en Castilla-La Mancha desde Resolución del 15 de mayo de 2009 de la Dirección Gerencia del SESCAM).

Forma farmacéutica y dosis	Unidades/ envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Jeringas precargadas (25mg)	4	655950	136,4 €	113,9 €
Viales + Jeringas disolvente (25mg)	4	839282	136,4 €	113,9 €
Jeringas precargadas (50mg)	4	655953	260,8 €	227,8 €
Viales + jeringas disolv (Pediátrico 25 mg)	4	655949	136,4 €	113,9 €
Plumas precargadas (50 mg)	4	663133	260,8 €	227,8 €

Mecanismo de acción: Inhibición competitiva de la unión del TNF al receptor de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMyPS: 23/12/2002; EMA: 03/02/2000

Artritis reumatoide (AR): en combinación con MTX en AR activa de moderada a grave en pacientes con respuesta insuficiente a FAME, o bien en AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX. En monoterapia en caso de intolerancia al MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular: combinación con MTX en respuesta insuficiente a FAME.

Artritis psoriásica: en APs activa y progresiva en adultos con respuesta insuficiente a FAME.

Espondilitis anquilosante (EA): adultos con EA activa grave que han presentado una respuesta insuficiente a terapia convencional.

Psoriasis: tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, tengan contraindicaciones o sean intolerantes, a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, MTX o PUVA.

Posología, forma de preparación y administración:

AP: La dosis recomendada es de 25mg administrados dos veces a la semana o de 50mg administrados una vez a la semana. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden auto-inyectarse.

Farmacocinética: se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de la dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%.

GOLIMUMAB¹³

Nombre comercial: **Simponi[®]**

Laboratorio: Merck Sharp Dohme

Grupo terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. L04AB06.

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Solución inyectable pluma precargada 50mg/0.5ml	1	664240	1.219,8 €	1074,5 €

Mecanismo de acción: Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-alfa humano, impidiendo así la unión de éste a sus receptores.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMyPS: 19/11/2009; EMA: 01/10/2009

Artritis reumatoide (AR): en combinación con MTX en AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada a FAME (incluido el MTX). O bien, en tratamiento de AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados anteriormente con MTX.

Artritis psoriásica: en APs activa y progresiva en adultos con respuesta inadecuada a FAME, solo o en combinación con MTX.

Espondilitis anquilosante (EA): adultos con EA activa grave que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Posología, forma de preparación y administración:

AP: 50mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, de forma subcutánea.

Farmacocinética: La absorción de golimumab tras una sola inyección subcutánea es similar cuando se inyecta en brazo, abdomen o muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%. En pacientes que no reciben MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab es aproximadamente un 30% menor que en los que reciben golimumab más MTX. El aclaramiento aparente de golimumab tiende a aumentar con el peso corporal.

INFLIXIMAB¹⁴

Nombre comercial: **Remicade[®]**

Laboratorio: Merck Sharp Dohme

Grupo terapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. L04AB02.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Viales 100mg en 20ml	1	812107	615,8 €	514,5 €

Mecanismo de acción: anticuerpo monoclonal quimérico que inhibe la actividad funcional de TNF-alfa (factor de necrosis tumoral). Forma rápidamente complejos estables con el TNF-alfa humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF-alfa.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMyPS: 01/09/1999; EMA: 13/08/1999

Artritis reumatoide (AR): en combinación con MTX en AR activa de moderada a grave en pacientes con respuesta insuficiente a FAME, o bien en AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con FAME. En monoterapia en caso de intolerancia al MTX.

Enfermedad de Crohn (EC): pacientes con EC activa grave no respondedora a corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. También en EC activa, fistulizante, en pacientes no respondedores a tratamiento convencional (antibióticos, drenaje, terapia inmunosupresora)

Colitis ulcerosa: colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes con respuesta inadecuada a terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Espondilitis anquilosante (EA): en EA activa, grave, no respondedora a terapia convencional.

Artritis psoriásica: en APs activa y progresiva en adultos con respuesta insuficiente a FAME. En combinación con MTX o en monoterapia si presentan intolerancia o contraindicación.

Psoriasis: tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, tengan contraindicaciones o sean intolerantes, a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, MTX o PUVA.

Posología, forma de preparación y administración:

Se debe administrar en perfusión intravenosa. Las perfusiones de infliximab deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. En APs se recomienda una dosis de 5mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes y posteriormente cada 8 semanas.

Farmacocinética: Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima y en el área bajo la curva de concentración-tiempo. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días.

Características generales comparadas				
Nombre	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Golimumab
Presentación	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada, pluma precargada o vial	Vial	Pluma precargada
Posología	40 mg sc cada 2 semanas	25mg sc 2 veces a la semana o 50mg sc/semana	5mg/kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes
Características diferenciales	Administración SC cada 2 semanas Auto-inyección	Administración SC 1 ó 2 veces en semana Auto-inyección	Administración IV semana 2, 6 y cada 8 semanas Administración por personal sanitario especializado	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Comparación directa

Hasta el momento únicamente se dispone de un estudio en el que se comparan adalimumab, etanercept e infliximab:

Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs¹⁵

-Nº de pacientes: 100 (36 pacientes en grupo etanercept; 34 pacientes en grupo adalimumab; 30 pacientes en grupo infliximab).

-Diseño: Estudio aleatorizado de tres brazos: adalimumab, etanercept e infliximab. No es ciego.

-Tratamientos: Grupo 1: infliximab 5mg/kg cada 6-8 semanas; Grupo 2: etanercept 25mg dos veces/sem; Grupo 3: adalimumab 40mg cada 2 semanas. Los pacientes de las tres ramas recibieron MTX de forma variable a criterio del investigador.

-Criterios de inclusión: edad >18 y respuesta inadecuada a tratamiento con FAME.

-Criterios de exclusión: tratamiento con anti-TNF, uso de FAME en las 4 semanas previas al estudio (excepto MTX, azatioprina o leflunomida), corticosteroides en dosis equivalente a prednisona superiores a 10mg/día, variación de dosis de AINE o prednisona en las 2 semanas previas al estudio.

-Pérdidas: no se muestra.

-Tipo de análisis: no se muestra.

Resultados

Variable	Infliximab (+MTX en90%) N=30 Mediana (percentil)	Adalimumab (+MTX el 30%) N=34 Mediana (percentil)	Etanercept (+MTX en30%) N=36 Mediana (percentil)
-PASI	0 (1)	0.1 (1.9)	2 (4.4)
-HAQ	0.1 (0)	0.1 (0.2)	0.1 (0)
-Articulaciones dolorosas	1 (1.8)	1 (2)	1 (1)
-Articulaciones inflamadas	1 (1)	0.5 (1)	0 (1)
-ACR20 a los 12 meses	75%	70%	72%

COMPARACIÓN CON INFILIXIMAB

Variable evaluada en el estudio	Adalimumab RAR (IC95%)	Etanercept RAR (IC95%)
Resultado principal -ACR20 a los 12 meses	5% (-16.8 a 26.8)	3% (-5.4 a 4.1)
Resultados secundarios de interés -HAQ -Disminución de articulaciones inflamadas	p=0.03* p<0.01*	p=0.03* p<0.01*

* Favorable a infliximab

Validez interna: es un ensayo clínico en el que los pacientes son asignados aleatoriamente a recibir adalimumab, etanercept e infliximab. Las ramas presentan un problema grave de comparabilidad por el uso discrecional de MTX, que favorece claramente a infliximab. También existe un problema en las variables elegidas, porque no se determinan ACR50 ni ACR70, las variables de mayor significado clínico. En el caso del PASI, los pacientes con adalimumab e infliximab mostraron mejoría significativa en comparación con etanercept, pero no se muestran los datos en tasa de respuesta, sino en valores de mediana.

En consecuencia, por la debilidad de esta comparación directa, que además no incluye a golimumab, se hace necesario intentar una comparación indirecta usando los diferentes estudios frente a placebo.

Se dispone de un metanálisis de tres de los cuatro fármacos a analizar (excluyendo golimumab) y cuatro ensayos pivotaes en fase III frente a un comparador común (placebo), uno por fármaco: IMPACT 2 (infliximab), ADEPT (adalimumab), GO-REVEAL (golimumab), Mease et al. (etanercept).

METANÁLISIS DE ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB:

Risks and benefits of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials¹⁶				
-Nº de pacientes: 982 pacientes. -Diseño: Metanálisis de 6 ECA, 2 de adalimumab, 2 de etanercept y 2 de infliximab, todos frente placebo. -Tratamientos: Grupo activo: adalimumab (40mg SC cada 2 semanas), etanercept (25mg SC dos veces a la semana) o infliximab (5mg/kg). Grupo control: placebo. -Criterios de inclusión: estudios que comparen el uso de adalimumab, etanercept o infliximab frente a placebo u otro tratamiento activo en pacientes con al menos 3 articulaciones inflamadas y 3 articulaciones dolorosas, variables de eficacia y/o seguridad (ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, PASI, HAQ). -Criterios de exclusión: uso fuera de ficha técnica.				
COMPARACIÓN FRENTE A PLACEBO				
Variable estudiada	Adalimumab N=413, semana 12 RR (IC 95%)	Etanercept N=265, semana 12 RR (IC 95%)	Infliximab N=304, semana 14-16 RR (IC 95%)	Metanálisis I ² =10.0%, p=0.35 RR (IC 95%)
-ACR20	3.42 (2.08 a 5.63)	5.50 (2.15 a 14.04)	5.71 (3.53 a 9.25)	4.35 (3.24 a 5.84)
-ACR50	No se muestra	No se muestra	No se muestra	10.37 (6.36 a 16.93)
-ACR70	No se muestra	No se muestra	No se muestra	16.51 (6.74 a 40.40)
-PsARC	2.33 (1.80 a 3.01)	2.68 (1.78 a 4.04)	3.03 (2.27 a 4.04)	2.60 (2.22 a 3.04)
COMPARACIÓN INDIRECTA				
Variable estudiada - Semana 12-16	Comparación		RR indirecto (IC 95%)	
-ACR20	Adalimumab vs etanercept		0.63 (0.22 a 1.81)	
	Adalimumab vs infliximab		0.60 (0.30 a 1.20)	
	Etanercept vs infliximab		0.96 (0.33 a 2.76)	
-PsARC	Adalimumab vs etanercept		1.35 (0.67 a 2.73)	
	Adalimumab vs infliximab		0.77 (0.53 a 1.13)	
	Etanercept vs infliximab		0.57 (0.28 a 1.17)	
-RAM graves	Adalimumab vs etanercept		0.61 (0.12 a 3.03)	
	Adalimumab vs infliximab		0.52 (0.14 a 2.01)	
	Etanercept vs infliximab		0.64 (0.14 a 2.96)	

Entre los estudios incluidos en el metanálisis existen varios con un seguimiento menor de 24 semanas. Las variables de eficacia son evaluadas a la semana 12 (en el caso de adalimumab y etanercept) y en las semanas 14-16 en el caso de infliximab, tiempo que consideramos insuficiente para valorar la respuesta del paciente al fármaco.

Se realiza un metanálisis que muestra una clara superioridad de los anti-TNF frente al placebo, con eficacia estadística y clínicamente significativa, pero sin diferencias relevantes en la proporción de pacientes con reacciones relacionadas con la infusión (infliximab) ni en el lugar de la inyección (adalimumab). Etanercept sí mostró mayor proporción de pacientes con reacciones adversas en el lugar de la inyección.

En la comparación indirecta que se realiza, no se detectan diferencias significativas en la respuesta ACR20 ni en PsARC entre los tres fármacos, si bien el poder estadístico es bajo y en consecuencia los intervalos de confianza son demasiado amplios para extraer conclusiones.

COMPARACIÓN INDIRECTA:

Todos los fármacos indicados en artritis psoriásica disponen de ensayos clínicos pivotaes en fase III con diseño similar, controlados con placebo y poblaciones comparables en los que se evalúa eficacia y seguridad.

ADALIMUMAB

ADALIMUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERE ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS (ADEPT)¹⁷ (ver tabla en ANEXO 1)

Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que incluye 289 pacientes, estratificados por presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato. Tratamiento grupo activo (140 pacientes) con adalimumab 40 mg / 2 semanas y tratamiento grupo control (149 pacientes) con placebo sc. Muestra resultados tras la semana 12 y la 24 de tratamiento. Tras la semana 12, aquellos pacientes que no alcanzaron al menos un 20% de descenso en articulaciones dolorosas y/o inflamadas, recibieron terapia de rescate con corticosteroides o FAME. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Resultados. En la semana 12, 58% de los pacientes tratados con adalimumab (87 de 151) logró una respuesta ACR20, comparada con el 14% de los pacientes tratados con placebo (23 de 162) (P < 0,001). En la semana 24, se mantuvieron similares tasas de respuesta ACR20 y el cambio promedio en la puntuación modificado de Sharp total fue 0.2 en los pacientes que recibieron adalimumab y 1.0 en esos receptores con placebo (P < 0,001). Entre los 69 pacientes tratados con adalimumab evaluados con PASI, el 59% logró una mejoría del PASI del 75% a las 24 semanas, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo 69 evaluados (P < 0,001). Las medidas de discapacidad y calidad de vida mejoraron también significativamente con el tratamiento de adalimumab en comparación con placebo. Adalimumab fue en general seguro y bien tolerado.

ETANERCEPT

ETANERCEPT TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. SAFETY, EFFICACY AND EFFECT ON DISEASE PROGRESION (Mease et al)¹⁸ (ver tabla en ANEXO 2)

Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico, en 205 pacientes, estratificados por presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato. Tratamiento grupo activo (101 pacientes) con etanercept 25mg SC dos veces a la semana y tratamiento grupo control (104 pacientes) con placebo SC. Tras el estudio (24 semanas), todos los pacientes pasaron a estudio abierto con etanercept. Análisis por intención de tratar.

Resultados: Los pacientes que recibieron etanercept durante el doble ciego obtuvieron unas respuestas ACR 20 del 33, 59 y 50 % a las 4, 12 y 24 semanas respectivamente durante la

fase doble ciego, y una respuesta mantenida de aproximadamente el 64 % durante la fase de extensión abierta. Los pacientes del grupo control obtuvieron unas respuestas ACR 20 del 11, 15 y 13 % a las 4, 12 y 24 semanas respectivamente durante la fase doble ciego y una respuesta del 63 % al final de la fase de extensión abierta. Los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept durante la fase doble ciego y lo continuaron durante el diseño abierto mantuvieron o mejoraron su respuesta ACR 20, 50 y 70. Cuando estos pacientes llegaron a la semana 48 de la fase de diseño abierto (semana 96 en total), presentaron respuestas consistentes en la desaparición total o casi total de las lesiones analizadas. En cuanto a la función física de estos pacientes, en la semana 48 del periodo con diseño abierto, habían experimentado, en promedio, una mejoría del 53 %. Los pacientes del grupo etanercept consiguieron un PsARC y un PASI 50 del 84 y el 62 %, respectivamente, comparado con el grupo placebo/etanercept, que fue de un 80 y un 73 %, respectivamente.

INFLIXIMAB

INFLIXIMAB IMPROVES SIGNS AND SYMPTOMS OF PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS OF THE IMPACT 2 TRIAL (IMPACT 2)¹⁹ (ver tabla en ANEXO 3)

Estudio randomizado, fase III, doble-cego, controlado con placebo, multicéntrico, con 200 pacientes, estratificados por presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato. Tratamiento grupo activo (100 pacientes) con infliximab 5mg/kg en la semana 0, 2 y 6, y dosis de mantenimiento en las semanas 14 y 22 y tratamiento grupo control (100 pacientes) con placebo: Infusiones de 2 horas. Análisis por intención de tratar.

Resultados: En la semana 14, 58% de los pacientes que recibieron infliximab y 11% de los controles logra una respuesta ACR20, y 77% de los pacientes de infliximab y un 27% de los pacientes con placebo logran PsARC. En la semana 24, el 60% de los pacientes alcanzó un ACR 20, por sólo un 16% entre los controles. La respuesta ACR 50 la alcanzó el 41% de los pacientes con infliximab respecto de un 4% en los controles, y el 27% de los pacientes en el grupo de infliximab llegó al ACR 70, y 2% entre los controles. Los efectos terapéuticos se mantuvieron a través de la última evaluación (semana 24). Menos pacientes infliximab que los pacientes con placebo tenían dactilitis en la semana 14 y semana 24 (12 v 34%). Menos pacientes infliximab (22%) de los pacientes con placebo (34%) tenían entesopatía activa en la semana 14; las cifras correspondientes a la semana 24 fueron 20% y 37%.

Limitaciones: Los pacientes con respuesta inferior al 10% en la semana 16 entran en fase de estudio abierto: el grupo control con respuesta insuficiente recibe infliximab 5mg/kg en las semanas 16, 18 y 22 y el grupo activo recibe placebo a las semanas 16 y 28 e infliximab en la semana 22.

GOLIMUMAB

GOLIMUMAB, A NEW HUMAN TUMOR NECROSIS ALPHA ANTIBODY, ADMINISTRED EVERY FOUR WEEKS AS A SUBCUTANEOUS INJECTION IN PSORIATIC ARTHRITIS (GO-REVEAL)²⁰ (ver tabla en ANEXO 4)

Estudio randomizado, fase III, multicéntrico, doble-cego, controlado con placebo, en 405 pacientes que se randomizaron en tres ramas. Tratamiento grupo activo (146 pacientes golimumab 50 mg / 4 semanas y 146 pacientes golimumab 100 mg / 4 semanas) y tratamiento grupo control (113 pacientes). Análisis por intención de tratar. Se permitió una terapia de rescate en la semana 16 en los pacientes que habían experimentado una mejora < 10% en el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. Esta terapia de rescate consistía en pasar de placebo a golimumab 50 mg y de éste a golimumab 100 mg.

Resultados: La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 en la semana 14 fue significativamente superior con golimumab 100 mg y golimumab 50 mg que con placebo (45% vs 51% vs 9%). La mejoría en la respuesta ACR20 en el grupo golimumab 50 mg es del 42% con un NNT aproximado de 2. Golimumab en las dos dosis estudiadas fue también

significativamente superior a placebo en todas las variables secundarias principales. La respuesta ACR20 era independiente del empleo o no de MTX por el paciente. Significativamente más pacientes en los grupos golimumab 100 mg y golimumab 50 mg alcanzaban respuestas PsARC y DAS28. No hubo diferencias entre placebo y golimumab en el porcentaje de pacientes con dactilitis, aunque sí una menor proporción de pacientes presentaban entesitis en la semana 24.

Limitaciones: el número de pacientes es reducido, de los 146 pacientes randomizados a recibir golimumab, sólo 109 fueron evaluables para el estudio de las variables.

El uso de golimumab a dosis altas, 100mg, está autorizado en pacientes de peso superior a 100kg y que no alcancen respuesta clínica tras 3 ó 4 dosis, siempre que se tengan en cuenta los riesgos de reacciones adversas graves relacionadas con la dosis. Aunque la duración del estudio fue de 24 semanas, en un 45% de pacientes en el grupo placebo y un 19% en el grupo de golimumab 50mg se aumentó la dosis ante la falta de respuesta en la semana 16 (respuesta inferior al 10%). El grupo control recibió golimumab 50mg; el grupo activo con golimumab a bajas dosis recibe golimumab 100mg; el tercer grupo continúa con 100mg de golimumab.

EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y DE LA UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

La variable principal de los ensayos no siempre es ACR50. En los ensayos GO-REVEAL, ADEPT y Mease et al., la variable principal es ACR20 en la semana 12 y/o en la semana 24; mientras que en el ensayo IMPACT, la variable principal es la compuesta por ACR20, ACR50 y ACR70 a las semanas 14 y 24.

A pesar de que se estudia la eficacia de 24 semanas de tratamiento, en los ensayos IMPACT y GO-REVEAL los pacientes con respuesta inferior al 10% en la semana 16 se retiran del estudio considerándolos no respondedores en análisis estadístico y entran en fase de estudio abierto. Esta retirada del estudio se justifica por consideración a los pacientes que no obtienen respuesta y continúan con placebo. Esta limitación de los estudios podría no hacerlos totalmente comparables con los otros dos.

Por ello, consideramos de mayor relevancia y robustez para la comparación de los fármacos y poder declararlos alternativas terapéuticas equivalentes, la variable ACR50. Así, la tasa de respuesta de ambos grupos (control y experimental) en la comparación indirecta reportará mayor fiabilidad.

Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

En los cuatro estudios, los pacientes presentan respuesta insuficiente o inadecuada a FAME, medicamentos que se utilizan como primera línea en nuestro medio hospitalario. Por tanto, nuestros pacientes son similares a los descritos en los estudios.

Relevancia clínica de los resultados:

ACR50, variable utilizada para la comparación indirecta, presenta relevancia clínica, en tanto que supone una mejoría del 50% de las articulaciones afectadas de los pacientes, con la consecuente mejoría clínica que ello comporta.

En los cuatro ensayos clínicos evaluados, el grupo activo obtiene mejoría estadísticamente significativa frente al grupo control.

REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y SUS CONCLUSIONES

De nuevo, las revisiones sistemáticas no incluyen los cuatro fármacos evaluados conjuntamente.

- ❖ Rodgers M. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 10²¹.
 - Se trata de una revisión de los estudios publicados hasta el momento de adalimumab, etanercept e infliximab en artritis psoriásica.
 - En una comparación indirecta de los tres fármacos, infliximab está asociado con una mayor probabilidad de respuesta en las variables PsARC, ACR y PASI. Sin embargo, aquellos pacientes que logran respuesta en el índice PsARC, la mayor reducción media en el cuestionario HAQ se observa en los estudios de infliximab y etanercept.
 - No puede descartarse un aumento del riesgo de las reacciones adversas asociadas a la terapia biológica (infecciones graves, neoplasias malignas, activación de tuberculosis latente).
 - Considera a etanercept el más coste-efectivo ajustado por QALY.
- ❖ Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence. Junio 2011²².
 - Etanercept, infliximab y adalimumab están recomendados para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos. El tratamiento debe comenzarse con el fármaco más económico, teniendo en cuenta costes de administración del fármaco, dosis y coste por dosis.
- ❖ Golimumab - Alone or in combination with methotrexate, for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate. Scottish Medicines Consortium 2011²³.
 - Eficacia y seguridad: No existe evidencia de comparación directa de golimumab en artritis psoriásica, ni existen datos de seguridad de más de dos años. Se desconoce la eficacia de golimumab en pacientes no respondedores a otros anti-TNF.
 - En el estudio de extensión de dos años, los pacientes recibieron 50mg ó 100mg de golimumab subcutáneo desde la semana 24 a la semana 104. A criterio del médico, algunos pacientes podían recibir aumento de dosis de 50mg a 100mg. La respuesta se mantuvo a los dos años, aunque ésta fue mayor en los pacientes que fueron randomizados a recibir golimumab 50mg ó 100mg que aquellos que recibieron 50mg y después aumentaron la dosis.
 - En el tratamiento de dos años de duración, golimumab fue bien tolerado, con un reducido número de infecciones o neoplasias y con ausencia de tuberculosis.
 - Análisis económico: No existe comparación directa con otros fármacos, por lo que el estudio económico se realizó a partir de una comparación bayesiana de tratamiento mixto, con la consecuente introducción de hipótesis que confieren incertidumbre al estudio.

EVALUACIÓN DE FUENTES SECUNDARIAS

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

No existen guías de práctica clínica que incluyan los cuatro fármacos evaluados.

- **Terapia biológica y tuberculosis:** Doherty SD. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2):209-17²⁴:
 - Recomendaciones para el manejo de la tuberculosis latente en pacientes con AP y en tratamiento con terapia biológica.
 - La inhibición del TNF alfa puede estar asociado con un incremento del riesgo de desarrollar tuberculosis activa.
 - Se aconseja retrasar el inicio del tratamiento con anti-TNF hasta completar la profilaxis de la infección por tuberculosis.

- **Manejo de APs:** Diagnosis and Management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency²⁵.
 - En el tratamiento farmacológico, se recomienda comenzar con leflunomida, sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina o compuestos de oro; y pasar a terapia biológica con adalimumab, etanercept o infliximab en aquellos pacientes no respondedores o intolerantes a los anteriores.

- **Manejo de la psoriasis y artritis psoriásica:** SIGN Guideline 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Sign intercollegiate guidelines network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/> (consultado el día 6/05/2011)²⁵
 - Adalimumab, etanercept e infliximab tienen eficacia y perfil de seguridad similar. La decisión de seleccionar una u otra opción dependerá de las preferencias del paciente, del médico y el coste.
 - Se recomiendan en pacientes no respondedores o intolerantes a otras terapias (al menos dos FAME), y su uso debe ajustarse a las directrices de la British Society for Rheumatology (BSR).

Existen dos informes del NICE que abordan este tema:

- Informe TA199 – agosto 2010 (infliximab, adalimumab, etanercept)²⁶.

- *No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente los tres fármacos. Por lo tanto, es necesario realizar una comparación con métodos indirectos.*
- *Aunque la comparación indirecta llevada a cabo por el Grupo de Evaluación sugiere que el infliximab es el tratamiento más eficaz en general, (articulaciones y piel), el Comité concluyó que no había evidencia suficiente para indicar diferencias clínicamente importantes en la eficacia.*
- *La reactivación de la tuberculosis y la tasa de infecciones graves notificadas en los ECA, ocurrieron principalmente en pacientes con artritis reumatoide. El perfil de seguridad de los tres anti-TNF analizados es similar.*
- *No hay datos suficientes para hacer una recomendación sobre el uso secuencial de los anti-TNF en la artritis psoriásica.*
- *No existe evidencia suficiente de la superioridad de un fármaco sobre los otros, y se concluye que etanercept, infliximab y adalimumab son igualmente eficaces. La elección del tratamiento debe basarse en el coste, teniendo en cuenta la adquisición y los costes de administración.*

RECOMENDACIÓN:

- *El tratamiento normalmente se debe comenzar con el medicamento menos costoso (teniendo en cuenta los costos de administración de medicamentos, dosis y precio del producto por dosis).*
- *El tratamiento debe interrumpirse en las personas cuya artritis psoriásica no ha mostrado una respuesta adecuada utilizando los criterios de respuesta de artritis psoriásica (PsARC) a las 12 semanas.*

- InformeTA 220 – Golimumab (abril 2011)²⁷:

- *No existen estudios que comparen directamente golimumab con los otros anti-TNF.*
- *Golimumab debe ser recomendado como una opción para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos, como se describe para otros tratamientos anti-TNF en TA199.*

RECOMENDACIÓN:

Golimumab se recomienda como una opción para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos sólo si:

- *Se utiliza como se describe para otros tratamientos anti-TNF en TA199*
- *El fabricante proporciona la dosis de 100mg de golimumab al mismo precio que la dosis de 50mg*

Las principales razones para estas recomendaciones:

La evidencia no es lo suficientemente robusta como para confirmar las diferencias clínicamente importantes en la eficacia de golimumab en comparación con los otros anti-TNF.

A pesar de que golimumab no es tan rentable como etanercept, las estimaciones de coste-efectividad de la dosis de 50 mg de golimumab en comparación con adalimumab e infliximab son aceptables.

2.3. INDICACIÓN Y CRITERIOS DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF

Según ficha técnica, los cuatro principios activos están indicados en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada. Han demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Según el último documento SER de consenso 2011 sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica²⁸, la TB (terapia biológica) está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, haciendo que se pueda indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional (NE 5; GR D; GA 93,3%).

*(*NE: Nivel de evidencia, GR: grado de recomendación, GA: grado de acuerdo)*

a) Formas periféricas

En estos pacientes, antes de instaurar un tratamiento con TB, y al igual que para la indicación de terapia convencional, además de evaluar la actividad de la APs se establecerá el pronóstico de acuerdo con los parámetros de gravedad (número de articulaciones con sinovitis activa, HAQ, enfermedad erosiva, etc.).

En pacientes con formas periféricas de APs previas al uso de TB, es necesario un tratamiento correcto con al menos un FAME del que dispongamos de evidencia documentada de su eficacia^{5,20,29}. Los AINE y las dosis bajas de GC orales pueden ser útiles en las formas poliarticulares. En las formas monoarticulares u oligoarticulares, dactilitis o entesopatía, además se recomienda el uso de infiltraciones locales de GC. En monoartritis refractarias se puede usar la terapia intraarticular con radioisótopos. Entre los FAME con eficacia documentada están la SSZ el MTX, la LEF o la ciclosporina A. En pacientes con APs y manifestaciones periféricas, los FAME recomendados por su perfil riesgo-beneficio son el MTX y la LEF (NE 2b; GR B; GA 93,3%). Aunque no hay evidencia sólida para el uso de la terapia combinada entre FAME en APs, ésta podría ser una opción válida en aquellos pacientes que no se controlen con monoterapia o en quienes exista una progresión del daño estructural a pesar del tratamiento.

En APs de predominio periférico se considerará el uso de TB cuando no exista respuesta adecuada a un FAME o a la combinación entre ellos, durante al menos 3 meses, de los cuales al menos 2 meses deben ser a dosis plena (salvo que problemas de tolerancia o toxicidad limiten la dosis) (NE 5; GR D; GA 100%)²⁸.

La presencia, aunque sea aislada, de monoartritis, entesitis, dactilitis, psoriasis cutánea lo suficientemente grave como para condicionar la calidad de vida (en este caso de acuerdo con el dermatólogo), la capacidad laboral o de ocio del individuo, podría ser indicación de TB si falla la terapia convencional.

Si existen criterios de actividad, el hecho de que el paciente tenga una afectación radiológica extensa o una limitación absoluta de la movilidad no excluyen la utilización de TB. En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva de TB, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en APs y TB.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la TB se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto y actuar según lo señalado a continuación:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda añadir TB, según lo señalado previamente.
- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar la TB se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en que la APs cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la TB.

b) Formas axiales

En APs de predominio axial se considerará el uso de TB ante el fallo de al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de 4 semanas cada AINE a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE (NE 5; GR D; GA 100%)²⁸.

Aunque los AINE han demostrado su eficacia, los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) son una alternativa terapéutica a los AINE convencionales y en algunos casos se han mostrado altamente eficaces. En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la TB se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto y actuar según lo señalado en el punto anterior.

c) Formas mixtas

La indicación de TB se realizará si cumple alguno de los criterios comentados en los puntos anteriores.

2.4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DURANTE EL TRATAMIENTO

2.4.1. Objetivo terapéutico²⁸

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria (MAE) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (NE 5; GR D; GA 100%)²⁸.

En formas de predominio periférico el panel considera aceptable conseguir, si la afectación es poliarticular, un DAS28 < 2,6 (casi remisión) o, en su defecto, un DAS28 < 3,2 (baja actividad) y/o una MAE. En las formas oligoarticulares la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, alcanzar una MAE.

Pero si a pesar del tratamiento correcto existe progresión radiológica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las articulaciones interfalángicas distales (IFD), dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, se considera que hay fracaso terapéutico.

Igualmente, la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.) se considera fracaso al tratamiento.

El objetivo terapéutico en la APs de predominio axial es el de conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI y valoración global del médico ≤ 2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente ≤ 2 y del dolor axial nocturno ≤ 2 , en la EVN79. No obstante, se consideran aceptables un BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno ≤ 4 en la EVN. La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto indica fracaso terapéutico³⁰.

El objetivo terapéutico en formas mixtas dependerá del patrón predominante.

La evaluación de la actividad de la APs es compleja debido a su heterogeneidad clínica. Por otro lado, no existe todavía una definición clara y consensuada de «enfermedad activa», como tiene la AR.

2.4.2. Herramientas de evaluación²⁸

El panel recomienda evaluar la actividad de la APs con un conjunto mínimo de parámetros adaptados al tipo de manifestación clínica predominante, articular periférica, axial o entesítica (NE 5; GR D; GA 100%)²⁸.

A partir de la falta actual de un índice específico, validado y ampliamente aceptado para la valoración de la actividad de la APs, y teniendo en cuenta que para la decisión de uso de TB en APs hay que valorar tanto parámetros de actividad como de gravedad e impacto de la enfermedad, a continuación describimos las variables a evaluar que a su vez dependen del patrón clínico predominante^{5,31,32}.

A) Patrón clínico con manifestaciones periféricas:

Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones articulares periféricas (NE 5; GR D; GA 80%):

- Recuentos de articulaciones tumefactas (de 66) y dolorosas (de 68).
- Recuento de dactilitis.
- Valoración global de la enfermedad del paciente con una escala visual numérica (EVN 0-10 última semana) o escala visual analógica (EVA 0-10 última semana).
- Valoración global de la enfermedad del médico con EVN o EVA (0-10).
- Valoración global del dolor con EVN o EVA (0-10 última semana).
- Valoración de la astenia con EVN o EVA (0-10 última semana), mediante el BASDAI (cuestión n.º 1) o cuestionarios específicos validados como el Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)^{33,34}.
- PCR y/o VSG.
- HAQ o cuestionarios similares.
- Cuestionarios de calidad de vida validados de tipo genérico, como el SF-12, el SF-36 o EQ-5D, o específicos como el PsAQoL^{35,36}.
- Radiografías de manos y pies u otras articulaciones afectadas.

En comparación con la AR, se evalúan más articulaciones que incluyen las IFD^{5,31,32}. Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado un buen comportamiento de recuentos más reducidos (36 y 28 articulaciones), incluso sin incluir las IFD, y sin apreciar diferencias en los ACR20 finales³⁷.

Las radiografías de manos y pies o de otras articulaciones afectadas, se recomienda solicitarlas una vez al año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la APs. Para cuantificar el grado de manifestación se recomienda alguno de los índices validados, con preferencia por el índice de Sharp-van der Heijde modificado para la APs³⁸.

Las variables enumeradas permiten además el cálculo de índices compuestos de valoración de la actividad y respuesta como el ACR, el DAS, el DAS28 o el PsARC. Este último aunque específico para APs, reviste especial complejidad. La simple suma de estas variables combinadas en un índice compuesto parecido al Simplified Disease Activity Index (SDAI) o el Clinical Disease Activity Index (CDAI) en la AR se vislumbra como una alternativa interesante^{39,40}.

B) Patrón clínico con manifestación axial:

Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones axiales (NE 5; GR D; GA 100%):

- Cuestionario BASDAI93 en EVN o EVA (0-10) (cuestionarios disponibles en la página web de la SER: <http://www.ser.es/catalina/?cat=13>)

- *Valoración global de la enfermedad del paciente en EVN o EVA (0-10 en la última semana).*
- *Dolor axial nocturno debido a la EsA en EVN o EVA (0-10 en la última semana).*
- *PCR y VSG.*
- *Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA o EVN 0-10).*

Aunque la validez de la utilización del BASDAI en los pacientes con APs y manifestación axial es controvertida, de momento se mantiene su recomendación a falta de alternativas mejores^{41,42,43}.

Puesto que la manifestación axial en la APs puede ser silente⁴⁴, se recomienda en la primera evaluación de los pacientes con APs una radiografía de sacroilíacas para clasificar al paciente.

Para evaluar la limitación de la movilidad vertebral se ha demostrado la validez de las medidas metrológicas utilizadas en la EA, por lo tanto, si existen manifestaciones axiales, éstas deben de utilizarse de manera sistemática en el seguimiento de los pacientes^{45,46}.

C) Manifestación entesítica

Se recomienda recoger el número y la localización de las entesitis sintomáticas preferiblemente mediante un índice validado (NE 5; GR D; GA 93,3%).

D) Piel y uñas

No se recomienda ningún instrumento concreto para la evaluación de la afectación cutánea y ungueal en la práctica diaria, pero se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía, y consultar con un dermatólogo en caso de duda (NE 5; GR D; GA 100%).

2.4.3. Valoración de la respuesta terapéutica

En la APs se recomienda evaluar la respuesta a la TB cada 3- 4meses utilizando criterios adecuados para cada patrón clínico (NE 5; GR D; GA 100%)²⁸.

En la APs con afectación poliarticular un paciente responde a TB si consigue la remisión clínica (DAS28 < 2,6) o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta situarla por debajo del objetivo terapéutico (DAS28 < 3,2). En casos en los que éste no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con la TB que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración^{5,47}.

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti-TNF, por lo que el clínico deberá evaluar individualmente al paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que ésta produce en el sujeto para tomar decisiones.

En la APs con manifestación axial, mientras no existan datos más sólidos se considerarán los mismos criterios de respuesta a la TB recomendados para la EA: responde a anti-TNF_ si tras 4meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del BASDAI y de la valoración global del médico del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto de los valores previos) y una disminución relativa del 50% en al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente, dolor axial nocturno (si ambos previos al tratamiento eran ≥ 4) o disminución de VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas.

Se puede considerar fracaso del tratamiento con TB la monoartritis, entesopatía o dactilitis persistentes e incapacitantes o las manifestaciones extraarticulares relevantes no controladas o recurrentes.

Se considerará justificado continuar con el tratamiento si éste es bien tolerado, sin aparición de efectos secundarios relevantes, y si reúne criterios de respuesta a tratamiento como se ha expuesto anteriormente.

Si no se consigue el objetivo ideal terapéutico, se puede:

- Modificar si es posible dosis de biológico
- Subir dosis de FAME si se trata de una forma periférica o psoriásica
- Añadir FAME si estaba en monoterapia y está indicado, es decir, si se trata de una forma periférica o psoriásica.
- Cambiar de biológico
 - a) si se produce un fallo primario a los 3-6 meses del inicio de la terapia biológica
 - b) cuando se produzca un fallo secundario después de haber respondido
 - c) cuando se produzca intolerancia o reacción adversa
- Cambiar de FAME

2.4.4. Cambios de dosificación

Si a los 3-4 meses de iniciar la TB no hay respuesta o si la respuesta inicialmente alcanzada se pierde, no hay evidencia que avale un cambio en la dosificación de los agentes biológicos y se debería plantear un cambio en la estrategia terapéutica (NE 5; GR D; GA 100%).

En general, puede afirmarse que no existe evidencia sólida acerca de la utilidad de un cambio en la dosis de biológicos.

Reducción de dosis. *No hay evidencia actual en pacientes con APs que se encuentren en situación de remisión con TB que permita recomendar la reducción de dosis o alargamiento del periodo entre dosis (NE 5; GR D; GA 81%).*

En cuanto a la posibilidad de reducción de dosis en pacientes con APs que se encuentren en remisión clínica con el uso de TB, no hay por el momento evidencia suficiente como para recomendar dicha práctica. En un estudio abierto se obtuvieron buenos resultados con dosis bajas de ETN (25 mg/semana)⁴⁸, pero dicho estudio no responde a la pregunta de investigación planteada. De forma individualizada, se puede considerar una reducción del tratamiento.

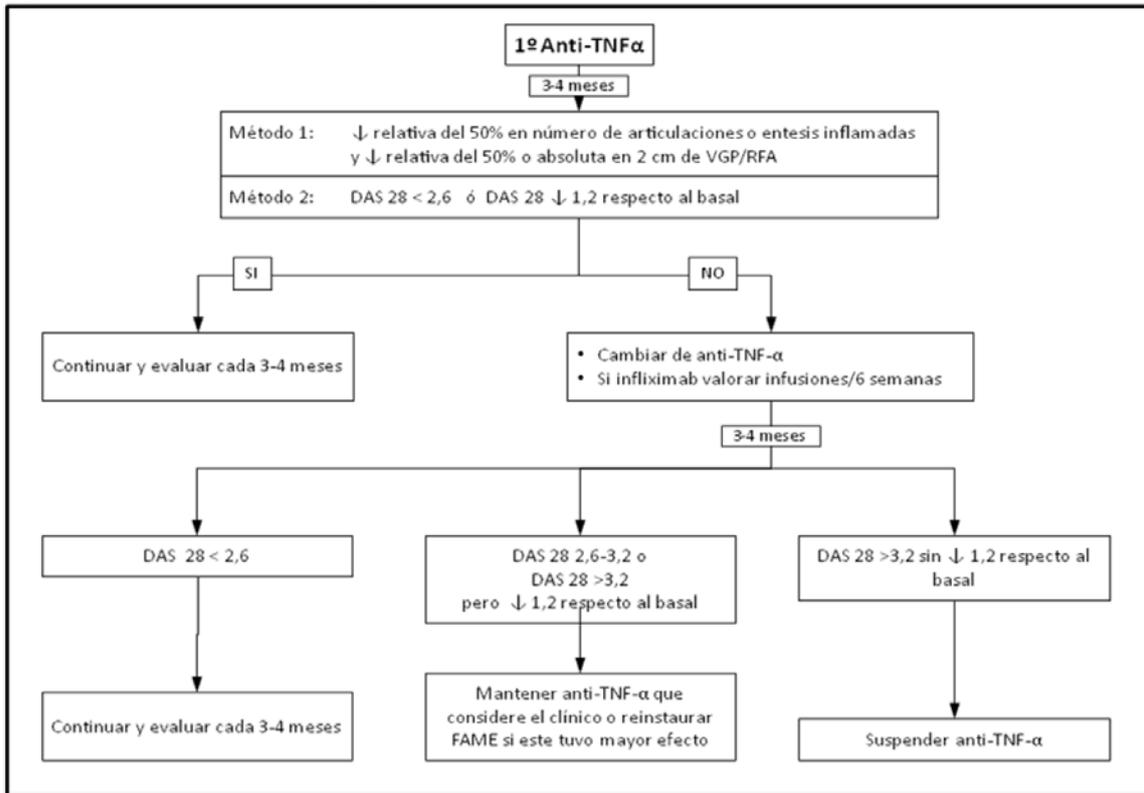
2.4.5. Cambios entre biológicos

Cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico o éste se ha perdido, se recomienda cambiar a otro anti-TNF_ (NE 2c; GR B; GA 100%).

En la APs, se ha publicado recientemente un estudio observacional en el que el cambio a otro anti-TNF obtuvo una buena respuesta clínica⁴⁹, pero necesitamos más estudios para confirmar estos hallazgos.

Por otra parte, dado que no existen otras dianas terapéuticas aprobadas para APs, parece razonable cambiar a otro anti-TNF cuando no se ha logrado o se ha perdido el objetivo terapéutico.

Algoritmo: Evaluación de la respuesta al tratamiento⁴⁶



2.4.6. Suspensión del tratamiento

Por ineficacia

En el caso de ineficacia, se valorará detenidamente por el médico de acuerdo con el paciente, porque en algunos casos la metrología no es una expresión exacta de la respuesta y con su retirada se produce un rápido empeoramiento. En general, una vez agotadas las opciones terapéuticas, se suspenderá el biológico si no se ha obtenido

- Mejoría de un 20% en el BASDAI y en la valoración de la enfermedad por el paciente o
- Mejoría en el DAS 28 con respecto a previo de al menos 1.2.

Por remisión

En el caso de remisión, no hay bibliografía que aclare cuándo hay que suspender el tratamiento. La tendencia a la recidiva de estos procesos y la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas individuales impiden dar una pauta concreta. La experiencia del médico de acuerdo con el paciente son los que determinarán los pasos a seguir para su suspensión. Parece un objetivo razonable intentarlo en los pacientes que llevan un año en remisión clínica. La remisión clínica vendrá dada por la ausencia de síntomas y signos de la enfermedad en cualquier localización y suele ser un 40-50% de las formas precoces y un 20-30% de las tardías.

Por toxicidad

En el caso de aparición de efectos adversos graves se suspenderá el tratamiento. Especial atención merecen la aparición de infecciones por su frecuencia, aunque una vez resuelta la infección se puede reiniciar el tratamiento con biológico. Se suspenderá siempre en caso neoplasias y reactivación de la tuberculosis. El resto de efectos adversos se desarrollan en el siguiente apartado sobre la evaluación de la seguridad.

2.5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

ADALIMUMAB¹¹

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab N (151)	Placebo N (162)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Infección del tracto respiratorio superior	12.6%	14.8%	2.2% (-5.4 a 9.8)	NS	45 (-18.5 a 10.2)
Nasofaringitis	9.9%	9.3%	-0.6% (-7.1 a 5.9)	NS	-167 (-14.0 a 16.9)
Reacción en el sitio de inyección	6.6%	3.1%	-3.5% (-8.3 a 1.3)	NS	-29 (-12.1 a 78.4)
Cefalea	6.0%	8.6%	2.6 (-3.1 a 8.3)	NS	38 a (-31.8 a 12.0)
Hipertensión	5.3%	3.1%	-2.2% (-15.0 a 44.2)	NS	-45 (-15.0 a 44.2)
Artropatía psoriásica agravada	3.3%	6.8%	3.5% (-1.3 a 8.3)	NS	29 (-76.3 a 12.0)
Artralgia	2.0%	5.6%	3.6% (-0.6 a 7.8)	NS	28 (-170.7 a 12.8)
Psoriasis agravada	2.0%	6.2%	4.2% (-0.13 a 8.5)	NS	24 (-750.3 a 11.7)
Diarrea	2.0%	5.6%	3.6% (-0.6 a 7.89)	NS	28 (-170.7 a 12.8)

Adalimumab fue bien tolerado por los pacientes del estudio a las 24 semanas, con una incidencia de reacciones adversas similar al grupo placebo.

Doce pacientes presentaron reacciones adversas graves: siete en el grupo control y cinco en el grupo experimental. Cuatro pacientes abandonaron el estudio prematuramente a causa de estas reacciones adversas, uno en el grupo placebo (por empeoramiento de la psoriasis) y tres en el grupo de adalimumab (pancreatitis, rash y meningitis viral).

Se observó mayor elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en el grupo experimental, aunque la mayoría de estos pacientes tomaban concomitantemente MTX, sulfasalazina o alcohol. La concentración de ALT se normalizó al interrumpir el tratamiento.

ETANERCEPT¹²

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Etanercept N (101)	Placebo N (104)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Reacción en el sitio de inyección	36%	9%	27% (16.1 a 37.9)	<0.05	4 (2.6 a 6.2)
Infección del tracto respiratorio superior	21%	23%	-2% (-13.3 a 9.3)	NS	50 (-10.7 a 7.5)
Equimosis en el lugar de inyección	12%	11%	1% (-7.7 a 9.7)	NS	100 (-12.9 a 10.3)
Daño accidental	8%	5%	3% (-3.7 a 9.7)	NS	33 (-26.7 a 10.3)
Cefalea	8%	5%	3% (-3.7 a 9.7)	NS	33 (-26.7 a 10.3)
Sinusitis	6%	8%	-2% (-9.0 a 5.0)	NS	50 (-11.1 a 20.1)
Infección tracto urinario	6%	6%	0% (-6.5 a 6.5)	NS	
Rash	5%	7%	-2% (-8.5 a 4.5)	NS	50 (-22.3 a 11.8)

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas más graves ocurrieron en cuatro pacientes del grupo experimental (dolor de pecho, cálculo renal y esclerosis múltiple) y cuatro en el grupo placebo.

La única reacción adversa con significación estadística es la reacción en el lugar de la inyección, mayor en el grupo de etanercept.

INFLIXIMAB¹⁴

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Infliximab* N (150)	Placebo N (97)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Cualquier reacción adversa	67%	67%	0% (-12.0 a 12.0)	NS	
Infección tracto respiratorio superior	10%	14%	-4% (-12.4 a 4.4)	NS	25 (-22.7 a 8.1)
Cefalea	6%	5%	1% (-4.8 a 6.8)	NS	100 (-21.0 a 14.8)
Incremento de ALT	6%	1%	5% (0.7 a 9.3)	<0.05	20 (10.8 a 139.9)
Faringitis	5%	4%	1% (-4.2 a 6.2)	NS	100 (-23.6 a 16.0)
Sinusitis	5%	4%	1% (-4.2 a 6.2)	NS	100 (-23.6 a 16.0)
Mareos	4%	5%	-1% (-6.3 a 4.3)	NS	100 (-23.0 a 15.7)
Abandono por RAM	4%	1%	3% (-0.7 a 6.7)	NS	33 (-141.1 a 14.9)
RAM graves	9%	6%	3% (-3.6 a 9.6)	NS	33 (-27.9 a 10.4)
Reacción a la infusión	7%	6%	1% (-5.2 a 7.2)	NS	100 (-19.1 a 13.8)

*Incluye a los pacientes randomizados a infliximab y aquellos que tras 16 semanas pasan de placebo a infliximab por falta de respuesta.

La única reacción adversa que alcanza significación estadística es el aumento de ALT, que supuso el abandono del tratamiento en el grupo experimental en mayor proporción que en el grupo control. Según la ficha técnica, en estudios en los que se administraba sin premedicación, infliximab estuvo asociado con una frecuencia de reacción anafiláctica grave, aparecida sobre todo en la segunda infusión, del 0,4%, quizá superior a la asociada a otros fármacos biológicos con la misma indicación (en general, menor del 1%). La premedicación y la vigilancia en la administración, que en el caso de este medicamento es hospitalaria, pueden paliar este problema.

GOLIMUMAB¹³

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Golimumab 50mg N (146)	Placebo N (113)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Infección tracto respiratorio superior	12%	6%	6% (-0.8 a 12.8)	NS	17 (-117.3 a 7.8)
Nasofaringitis	7%	4%	3% (-2.5 a 8.5)	NS	33 (-40.1 a 11.8)
Cefalea	5%	7%	-2% (-7.9 a 3.9)	NS	50 (-12.7 a 25.7)
Dolor pecho	4%	4%	0% (-4.8 a 4.8)	NS	
Diarrea	3%	4%	-1% (-5.5 a 3.5)	NS	100 (-28.2 a 18.0)
Hipertensión	7%	4%	3% (-2.5 a 8.5)	NS	33 (-40.1 a 11.8)
Tos	5%	4%	1% (-4.0 a 6.0)	NS	100 (-24.7 a 16.5)
Reacción en el sitio inyección	3%	2%	1% (-2.8 a 4.8)	NS	100 (-35.9 a 20.9)
Náusea	3%	4%	-1% (-5.5 a 3.5)	NS	100 (-28.2 a 18.0)
Elevación ALT	3%	4%	-1% (-5.5 a 3.5)	NS	100 (-28.2 a 18.0)

No existen diferencias en el tipo o frecuencia de reacciones adversas observadas en las dos dosis de golimumab, a excepción de las infecciones, que ocurrieron más frecuentemente en el grupo de golimumab a altas dosis (33% vs 41%).

Las reacciones adversas más graves ocurrieron en un 2% de los pacientes asignados a golimumab y un 6% en los pacientes en el grupo control. El abandono del tratamiento a causa de las reacciones adversas ocurrió de manera similar en ambos grupos, (3% en grupo experimental y 4% en grupo control).

Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Realizamos un estudio comparativo indirecto de las reacciones adversas más comunes de los cuatro fármacos, tomando como comparador común infliximab, al igual que en el análisis de la eficacia. Para ello empleamos la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias.

COMPARACIÓN DE LA SEGURIDAD DE ADALIMUMAB, GOLIMUMAB Y ETANERCEPT FRENTE A INFlixIMAB			
Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab RAR (IC95%)	Etanercept RAR (IC95%)	Golimumab RAR (IC95%)
Infección tracto respiratorio superior	1.8% (-9.8 a 13.1)	1.8% (-9.5 a 13.1)	-2% (-12.8 a 8.8)
Reacción sitio inyección/infusión	-2.5% (-10.3 a 5.3)	-26% (-38.5 a -13.5)*	0% (-7.3 a 7.3)
Cefalea	-1.6% (-9.7 a 6.5)	-2% (-10.9 a 6.9)	-1% (-9.3 a 7.3)
Nasofaringitis	0.4% (-7.9 a 8.7)	No se muestra	-2% (-9.6 a 5.6)
Sinusitis	No se muestra	-1% (-9.7 a 7.7)	No se muestra
Elevación ALT	No se muestra	No se muestra	4% (-2.2 a 10.2)

*Diferencia estadísticamente significativa, con mayor número de reacciones en el lugar de la inyección en el tratamiento con etanercept.

Como se muestra en la tabla, no existen diferencias significativas entre los cuatro fármacos estudiados, a excepción de las reacciones en el lugar de inyección, que es mayor en los pacientes en tratamiento con etanercept.

A continuación se presenta una comparación indirecta de la seguridad de etanercept frente a adalimumab y golimumab en los puntos más problemáticos:

COMPARACIÓN DE LA SEGURIDAD DE ETANERCEPT FRENTE A ADALIMUMAB Y GOLIMUMAB		
Resultados		
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab RAR (IC95%)	Golimumab RAR (IC95%)
Infección tracto respiratorio superior	-2% (-13.8 a 13.4)	-4% (-17.2 a 9.2)
Reacción sitio inyección/infusión	25.3% (11.6 a 35.4)*	26% (14.5 a 37.5)*
Cefalea	0.4% (-8.4 a 9.1)	1% (-7.9 a 9.9)

*Diferencia estadísticamente significativa con mayor proporción de reacciones en el lugar de la inyección en los pacientes con etanercept.

A la vista de los resultados, podemos deducir que los pacientes en el grupo de etanercept presentan peor tolerancia a la administración, siendo la diferencia en la reacción en el lugar de la inyección estadísticamente significativa en todos los casos. Por otra parte, hay que considerar que se trata de una comparación indirecta, y que la valoración de esta variable es realmente muy subjetiva.

Fuentes secundarias sobre seguridad

Una revisión Cochrane estudia temas de seguridad y realiza las siguientes afirmaciones⁵⁰: Según la FDA (2008) los datos de los ensayos clínicos y los estudios preclínicos indican que el riesgo de reactivación de la infección por tuberculosis latente es menor con etanercept que con los anticuerpos monoclonales que bloquean el TNF. No obstante, después de la comercialización se han observado casos de reactivación de la tuberculosis con los bloqueadores del TNF, incluido el etanercept. Se debe considerar la posibilidad de tuberculosis, especialmente en los pacientes que han viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o han tenido contacto estrecho con una persona con tuberculosis activa. Este hallazgo también se señala en una advertencia sanitaria importante emitida por *Health Canada* en 2006.

En un estudio de casos y controles, adalimumab e infliximab se asociaron con un riesgo significativamente mayor de linfoma que etanercept: OR 4.7 (1.3-17.7) y 4.1 (1.4-12.5), respectivamente. La incidencia de linfoma, ajustada por edad y sexo fue de 42,1/100.000 pacientes-año²² (NNH_{1 año}: 2.375).

Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en la terapia con anti-TNF:

- Infecciones: los pacientes en tratamiento con anti-TNF son más susceptibles de padecer infecciones graves, por lo que deben ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones antes, durante y después del tratamiento con terapia biológica.
 - No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas hasta que éstas estén bien controladas. Si se desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con anti-TNF, se debe monitorizar al paciente y someterlo a evaluación diagnóstica completa.
- Efectos neurológicos: los anti-TNF pueden estar asociados a exacerbación de los síntomas de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple.
- Enfermedades malignas: se ha tendencia a presentar enfermedades malignas en los pacientes de los grupos activos que en los pacientes con placebo, sin llegar a la significación estadística.
- Embarazo y lactancia: Debido a la inhibición de TNF alfa, a las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente evitar el embarazo al menos cinco meses tras el último tratamiento con alguno de estos fármacos.
- Interacciones: No se recomienda la administración concomitante de un anti-TNF y anakinra o abatacept, por la probabilidad de infecciones graves sin beneficio clínico añadido.
- Vacunas: En un ensayo con 226 sujetos adultos tratados con adalimumab o placebo, se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. Los pacientes en tratamiento con anti-TNF pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o excipientes, tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas, insuficiencia cardíaca moderada a grave.

Inmunogenicidad: Con infliximab, adalimumab y golimumab se ha observado la aparición de anticuerpos neutralizantes tras su administración, y este hecho se asocia a pérdida de eficacia y reacciones infusionales y en el lugar de inyección. Con etanercept se producen anticuerpos no neutralizantes que no afectan a su eficacia.

ADALIMUMAB¹¹

Precauciones:

- Ancianos: La frecuencia de infecciones graves en sujetos mayores de 65 años (3,9%) tratados con adalimumab fue mayor que para aquellos menores de 65 años (1,4%). Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones en pacientes ancianos.
- Embarazo y lactancia: no se disponen de datos clínicos sobre la exposición de adalimumab en el embarazo. En un estudio de toxicidad realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad.

Interacciones:

- Interacción positiva: cuando adalimumab se administra conjuntamente con MTX la formación de anticuerpos es inferior a la que sucede en monoterapia, en la que existe incremento de formación de anticuerpos, del aclaramiento y reduce la eficacia de adalimumab.

ETANERCEPT¹²

Precauciones:

- Reacciones hematológicas: casos muy poco frecuentes de pancitopenia y anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Precaución con síntomas y signos que sugieren discrasia sanguínea; si ésta se confirmara, interrumpir el tratamiento con etanercept.
- Trastornos neurológicos: trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes con etanercept.
- Insuficiencia renal y hepática: no se requiere ajuste de dosis, la experiencia clínica es limitada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: ha habido informes postcomercialización sobre empeoramiento de la ICC con y sin factores de precipitación identificables en pacientes con etanercept.
- Otras precauciones: hepatitis alcohólica (puede perder efectividad el etanercept), granulomatosis de Wegener (la incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con etanercept que en pacientes del grupo de control, por lo que no está recomendado etanercept), hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes, Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ).

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), tener especial cuidado con respecto a la ocurrencia de infecciones.
- Embarazo y lactancia: No existen datos sobre toxicidad peri- y postnatal de etanercept y de los efectos en la fertilidad. Por tanto, no se recomienda el uso de Enbrel en mujeres embarazadas. Tras la administración subcutánea a ratas lactantes, etanercept se excretó a través de la leche y se detectó en el suero de las crías. Debería decidirse si dejar la lactancia o suspender el tratamiento con Etanercept durante la misma.

Interacciones: anakinra, abatacept, sulfasalazina.

INFLIXIMAB¹⁴

Precauciones:

- Trastornos neurológicos, al igual que etanercept.
- Reacciones hematológicas: pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
- Intervenciones quirúrgicas: Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remicade deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (>65años), mayor incidencia de infecciones graves.
- Embarazo: Infiximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 6 meses en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con infiximab durante el embarazo. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección.
- Lactancia: no datos concluyentes.

Interacciones: el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente a infiximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infiximab. No se recomienda la combinación de Remicade y anakinra o abatacept ni con vacunas vivas.

GOLIMUMAB¹³

Precauciones:

- Reacciones alérgicas: En la experiencia postcomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica). Si se produce una reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento adecuado.

Interacciones:

- Anakinra y abatacept.
- Pueden recibir vacunas, a excepción de vacunas de virus vivos, como los demás anti-TNF.
- MTX: aumento de concentraciones en estado estacionario de golimumab.

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada (>65años), mayor incidencia de infecciones graves.
- Insuficiencia renal y hepática: No se han llevado a cabo ensayos específicos de golimumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- Embarazo: No se recomienda el uso de golimumab en mujeres embarazadas; solamente se debe administrar golimumab a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.
- Lactancia: se ha observado que pasa a la leche materna del mono y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

2.6. EVALUACIÓN ECONÓMICA

- **Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.**
- **Coste incremental.**
- **Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales**

	Adalimumab Pluma precargada 40mg	Etanercept Jeringa precargada 50mg	Infliximab Vial 100mg	Golimumab Pluma precargada 50mg
Precio NETO unitario *	460,78 €	220,97 €	495,27 €	859,64 €
Posología	40mg sc cada 2 semanas	25mg sc 2 veces / sem o 50mg/semana	5mg/Kg iv sem 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	11.980,28 € (26 dosis)	11.490,44 € (52 dosis)	<u>Primer año</u> 60 Kg: 11.514,92 € 70 Kg: 13.436,55 € 80 Kg: 15.353,22 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 9.657,67 € 70 Kg: 11.267,29 € 80 Kg: 12.876,90 €	10.315,72 € (12 dosis)
Costes asociados			Premedicación de administración hospitalaria	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<u>Primer año</u> 60 Kg: + 465,36 € 70 Kg: -1.456,27 € 80 Kg: -3.372,94 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: +2.322,61 € 70 Kg: +712,99 € 80 Kg: - 896,62 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: - 24,48 € 70 Kg: -1.946,11 € 80 Kg: -3.862,78 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: +1.832,77 € 70 Kg: + 223,15 € 80 Kg: -1.386,46 €	Referencia	<u>Primer año</u> 60 Kg: -1.199,20 € 70 Kg: -3.120,83 € 80 Kg: -5.037,50 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: + 658,05 € 70 Kg: - 951,57 € 80 Kg: -2.561,18 €

* Se incluyen, además de los descuentos oficiales e IVA, los descuentos directos de las ofertas: 4% infliximab, 20% golimumab, 3% etanercept (descuento en forma de abono contable) y adalimumab con coste calculado considerando un 6,84% de abono en producto.

Los costes de infliximab se han calculado con el máximo aprovechamiento de viales (ver los detalles en tabla adjunta). Serían algo mayores a los consignados si incluimos los costes de administración, o si se desperdiciara parte de los viales. El rango de costes de la tabla superior muestra sólo los cálculos para pacientes entre 60 y 80 kg a modo comparativo; en la tabla inferior se muestra el rango de pesos entre 40 y 100 Kg.

Coste/año (precio NETO unitario) Infliximab (vial 100 mg)					
	Kg	Viales optimizados/dosis	Nº dosis /año	Nº viales /año	Coste tratamiento/año
Primer año	40	2,0	7,75	15,50	7.676,61
	50	2,5	7,75	19,38	9.598,24
	60	3,0	7,75	23,25	11.514,92
	70	3,5	7,75	27,13	13.436,55
	80	4,0	7,75	31,00	15.353,22
	90	4,5	7,75	34,88	17.274,85
Años siguientes	100	5,0	7,75	38,75	19.191,53
	40	2,0	6,5	13,00	6.438,45
	50	2,5	6,5	16,25	8.048,06
	60	3,0	6,5	19,50	9.657,67
	70	3,5	6,5	22,75	11.267,29
	80	4,0	6,5	26,00	12.876,90
	90	4,5	6,5	29,25	14.486,51
	100	5,0	6,5	32,50	16.096,12

El tratamiento con infliximab el primer año incluye la pauta de carga durante 6 semanas y luego readministración cada 8. Siguiendo esta pauta, la última readministración sería en la semana 50, y con eso el paciente estaría tratado hasta la semana 58 (6 semanas más que el año). Por tanto, se ajusta el coste al correspondiente para 52 semanas.

CONDICIONES ECONÓMICAS SI HAY INCREMENTO EN EL CONSUMO, LOS PACIENTES NUEVOS TENDRÍAN ESTE COSTE. LOS HISTÓRICOS EL DE LA TABLA SUPERIOR.

	Adalimumab Pluma precargada 40mg	Etanercept Jeringa precargada 50mg	Infliximab Vial 100mg	Golimumab Pluma precargada 50mg
Precio NETO unitario *	395,69 €	159,46 € 1 ^{er} año 177,69 € 2 ^o año	412,72 €	859,64 €
Posología	40mg sc cada 2 semanas	25mg sc 2 veces / sem o 50mg/semana	5mg/Kg iv sem 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	50mg sc una vez al mes
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	10.287,84 € (26 dosis)	8.292,15 € 1 ^{er} año 9.239,88 € 2 ^o año (52 dosis)	<u>Primer año</u> 60 Kg: 9.595,74 € 70 Kg: 11.197,09 € 80 Kg: 12.794,32 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 8.048,04 € 70 Kg: 9.389,38 € 80 Kg: 10.730,72 €	10.315,72 € (12 dosis)
Costes asociados			Premedicación de administración hospitalaria	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<u>Primer año</u> 60 Kg: + 692,10 € 70 Kg:-909,25 € 80 Kg:-2.506,48 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg:+2.239,80 € 70 Kg:+898,46 € 80 Kg: - 442,88 €	<u>Primer año</u> 60 Kg:-1.303,59 € 70 Kg:-2.904,94 € 80 Kg:-4.502,17 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg:+1.191,84 € 70 Kg:-149,50 € 80 Kg:-1.490,84 €	Referencia	<u>Primer año</u> 60 Kg:+719,98 € 70 Kg:-881,28 € 80 Kg:-2.478,60 € <u>Años siguientes</u> 60 Kg:+2267,68 € 70 Kg: +926,34 € 80 Kg:-415,00 €

* *Infliximab 20% descuento. Etanercept 30% descuento. Adalimumab 20% descuento, en abono en producto (hay que tener en cuenta que las cajas de Humira a coste cero hacen mucho más difícil lograr el incremento necesario para que nos hagan el descuento).*

COSTE EFICACIA INCREMENTAL EN ESTUDIOS PUBLICADOS

Se dispone de una revisión de los estudios farmacoeconómicos publicada en 2005⁵¹, en la que se realiza un estudio de las principales terapias para la artritis psoriásica. No están incluidos en dicha revisión adalimumab ni golimumab:

En un estudio publicado por Feldman et al., se compara el coste al año de MTX, fototerapia, acitretina, ciclosporina, alefacept y etanercept, siendo éste último el menos económico, con un coste de 16.900 dólares (25mg dos veces a la semana). A pesar de la mayor tasa de eficacia de las terapias biológicas, los costes del tratamiento con

agentes biológicos son superiores a los de las terapias tradicionales, con 35.900 dólares para etanercept y 22.500 dólares para infliximab (con una media de 6 infusiones).

En un estudio de Chiou et al., se comparó la relación coste-eficacia de los tratamientos biológicos. Se evaluó durante un período de 6 meses los costes de los medicamentos, la vigilancia de laboratorio y los costes de tratamiento de las reacciones adversas moderadas-severas. Los costes de tratamiento para etanercept fueron 9.781\$ para una dosis de 25mg dos veces/semana; 14.273\$ si se administraban las primeras 12 semanas 50mg dos veces/semana y luego se reducía la dosis a 25mg; y 18.600\$ para 50mg dos veces/semana. No se muestran los datos de coste-efectividad de ningún otro fármaco biológico en artritis psoriásica.

2.7. CONCLUSIONES

EFICACIA:

Consideramos el ACR50 una variable de gran relevancia y robustez para la comparación de los fármacos y poder declararlos ATE. Así, la tasa de respuesta de ambos grupos (control y experimental) en la comparación indirecta reportará mayor fiabilidad que el ACR20 a la semana 24, considerando que en los estudios IMPACT y GO-REVEAL existen pacientes que abandonan el tratamiento ante la falta de respuesta. En la comparación indirecta entre los fármacos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Los cuatro fármacos analizados pueden considerarse ATE en cuanto a la eficacia medida según ACR50 a las 24 semanas.

No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.

Finalmente, dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro, ya se ha visto que un paciente puede responder al cambiar de TB.

SEGURIDAD:

La reacción adversa más frecuente en todos los fármacos es la infección en el tracto respiratorio superior, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En etanercept, sin embargo, la reacción en el sitio de la inyección es más frecuente que en los otros fármacos. Al igual que infliximab, que presenta mayor porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión.

Consideramos que infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab presentan un similar balance beneficio/riesgo en artritis psoriásica y podrían ser considerados ATE.

COSTE:

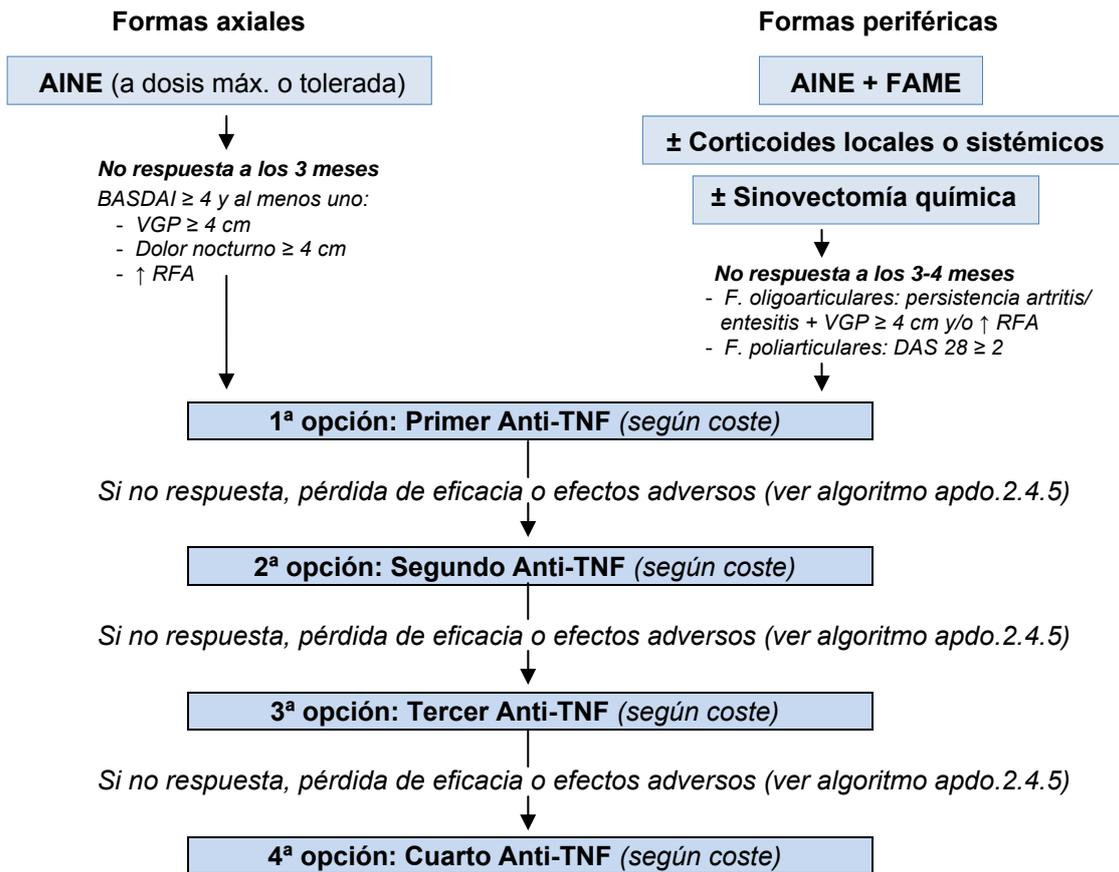
El tratamiento con golimumab resulta el más económico, seguido de etanercept y adalimumab. El tratamiento con infliximab es, a priori, el más costoso durante el primer año, considerando un paciente medio de 70Kg, incluyendo la dosis de carga y no teniendo en cuenta ni el coste de administración intravenosa, ni los habituales aumentos de dosis. Sin embargo, en los años posteriores, golimumab sigue siendo el más económico, pero seguido de infliximab, excepto para los pacientes con peso superior a 70Kg.

Sin embargo, si se declararan ATE, estos costes se encontrarían sujetos a las posibles ofertas.

COMODIDAD:

Adalimumab, etanercept y golimumab se administran de forma subcutánea, pero la frecuencia de administración es diferente: adalimumab es semanal, golimumab mensual y etanercept dos veces a la semana (dosis de 25 mg) o una vez a la semana (dosis de 50mg). Infliximab requiere una administración intravenosa cada 8 semanas en el hospital de día.

Algoritmo de selección de agentes biológicos en artritis psoriásica:



3. PSORIASIS

3.1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que se estima que afecta a un 1,4% de la población española. Hoy en día se considera como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Su curso clínico es variable y la historia natural poco conocida. Algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento intermitente, sin embargo en la mayoría de los casos es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente. Se asocia en aproximadamente un 25% de los casos a enfermedad articular, conocida como artritis psoriásica⁵².

Puede aparecer a cualquier edad, pero existen picos de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida. Su curso clínico se caracteriza por recaídas y remisiones pero suele persistir durante toda la vida⁵³. La presentación más frecuente es la psoriasis en placas, cuya manifestación clínica más habitual es la aparición de lesiones cutáneas de tamaño variable, enrojecidas y recubiertas de escamas de grosor variable. Pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, a menudo simétricamente, sobre todo: el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades⁹. Reduce significativamente la calidad de vida y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y económico de los pacientes. El impacto negativo de esta enfermedad sobre la calidad de vida relacionada con la salud se considera comparable al de otras patologías como la enfermedad isquémica cardíaca, diabetes, depresión y cáncer⁵⁴.

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico y el diagnóstico diferencial es extenso e incluye distintas enfermedades, como la dermatitis seborreica, eccema palmoplantar, sífilis secundaria o candidiasis⁵⁵.

Para definir la gravedad de la enfermedad cutánea en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el **Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (Ver anexo 5)** o el **porcentaje de superficie corporal afectada (BSA)** (considerando la palma de la mano como un 1 % de dicha superficie)⁵². Existen otros instrumentos de medida:

- **Physician's Global Assessment (PGA)**: es simple y proporciona una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Se emplea una puntuación comprendida entre 0 (blanqueada) y 6 (grave), aunque tiene como principales limitaciones su carácter subjetivo y el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios, pero es un método que refleja bastante bien la valoración en la práctica diaria de los dermatólogos.
- **Dermatology Life Quality Index (DLQI)**: se trata de una herramienta validada y muy utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con psoriasis. Es un método sensible para valorar cambios en la calidad de vida durante el tratamiento. Una puntuación >10 (rango 0-30) se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida. **(Ver Anexo 6)**⁵⁶.

Podemos diferenciar la gravedad de la psoriasis en:

- Leve: si afecta a < 5% del BSA.
- Moderada: si afecta entre 5-10%.
- Grave: si afecta >10%.

También es importante valorar la ubicación de la zona corporal afectada, ya que puede influir en la calidad de vida y salud psicosocial del paciente independientemente de la extensión de BSA⁵³. De hecho, se consideran pacientes con psoriasis grave aquéllos que presentan una afectación significativa de la BSA ($\geq 10\%$) o bien inferior, pero localizada en áreas con alta repercusión funcional o de difícil tratamiento tópico (cara, genitales, manos, pies, uñas, cuero cabelludo o zonas intertriginosas)⁵².

Además, la psoriasis severa y artritis psoriásica se han asociado con un aumento en el ratio de mortalidad estandarizado. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, que comparaba a pacientes con y sin psoriasis, se observó que los hombres con psoriasis grave morían una media de 3,5 años más jóvenes que los controles (IC95% 1,2 – 5,8 años, $p < 0,001$) y en el caso de las mujeres esta media era de 4,4 años (IC95% 2.2 - 6.6 años, $p < 0.001$)⁵⁷.

El **tratamiento tópico** resulta adecuado en la psoriasis localizada y limitada, mientras que la enfermedad moderada a severa suele precisar de tratamiento sistémico.

La **fototerapia** y los **tratamientos sistémicos clásicos** (ciclosporina, metotrexato y acitretino) son efectivos pero se asocian a toxicidad a largo plazo. Además están contraindicados en algunas subpoblaciones de pacientes o su empleo no es factible por razones logísticas y un porcentaje significativo de pacientes presentan enfermedad refractaria a dichos tratamientos.

Las **terapias biológicas**, que actúan bloqueando pasos específicos de la patogénesis de la enfermedad, se han convertido en una opción terapéutica aceptada en los pacientes con psoriasis en placa moderada a grave que no responden o no toleran los tratamientos sistémicos.

3.2. TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PSORIASIS. ALTERNATIVAS DISPONIBLES. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE DE EFICACIA.

Actualmente están disponibles 4 medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis: **Etanercept**, **Adalimumab** e **Infliximab** son inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), Adalimumab e Infliximab son anticuerpos monoclonales y Etanercept es una proteína dimérica que se une al TNF impidiendo que ésta actúe con su receptor.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano. Actúa uniéndose a las citoquinas IL-12 e IL-23, impidiendo que éstas se unan a su receptor, con lo que se inhibe la respuesta inmune mediada por ellas.

Los cuatro tienen la misma indicación en la AEMyPS y EMA: **Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A).**

Etanercept también está indicado en el tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

No se ha incluido en este informe la evaluación de otros dos fármacos biológicos activos para el tratamiento de la psoriasis, pero no comercializados actualmente en nuestro país: **Alefacept**, autorizado hasta el momento únicamente por la FDA, y **Efalizumab**, cuya comercialización en la EMA fue revocada en agosto 2009 por riesgo de leucoencefalopatía. Ambas terapias biológicas presentan un mecanismo de acción similar (anticuerpos monoclonales humanizados que interfieren en la adherencia de los linfocitos T a otros tipos celulares).

Características diferenciales:

	USTEKINUMAB⁵⁸	INFLIXIMAB¹⁴	ETANERCEPT¹²	ADALIMUMAB¹¹
Nombre comercial y forma de presentación	Stelara® jer. 45 mg/0,5 mL	Remicade® vial 100mg	Enbrel® 25 mg, 50 mg jeringas y plumas precargadas	Humira® 40 mg jeringas y plumas precargadas
Pauta posológica	En pacientes con peso < 100 kg: 45 mg semanas 0 y 4, después cada 12 semanas En pacientes con peso > 100 kg: 90 mg semanas 0 y 4, después cada 12 semanas.	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas.	25 mg 2 veces por semana o 50 mg/ semana Niños: 0,8mg/kg/sem (max. 50 mg/sem) Puede administrarse 50 mg 2 veces/semana durante 12 semanas y después 25 mg 2 veces/semana	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg/ 2 semanas
Vía Administración	sc	Perfusión IV (2h)	sc	sc
Conservación	2–8°C, protegidos de la luz.	2–8°C una vez reconstituido (validez < 24h).	2–8°C, protegidos de la luz.	2–8°C, protegidos de la luz.
Características diferenciales	Permite auto-administración Diana terapéutica: IL-12/IL-23 Administración cada 12 semanas	Administración IV debe realizarse por personal especializado en un hospital Diana terapéutica: TNF α Administración cada 8 semanas	Permite auto-administración Diana terapéutica TNF α Administración 2 veces por semana Posibilidad de tratamiento intermitente Anticuerpos no neutralizantes generalmente transitorios.	Permite auto-administración Diana terapéutica TNF α Administración cada 2 semanas

➔ Eficacia clínica:

Como instrumento de medida de la intensidad de la psoriasis se suele utilizar el PASI, que valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas, calculándose mediante una fórmula matemática y proporcionando una escala global que va desde 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave). La FDA estableció el **PASI 75** (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75 % del PASI basal) como parámetro de medida de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos.

En la siguiente tabla se muestran los resultados en PASI 75 de los ensayos pivotaes de los distintos fármacos estudiados, en los cuales se utiliza como comparador común placebo.

Ensayo	Grupo experimental	Grupo control	PASI75 experim.	PASI75 control	RAR (IC95%)
Leonardi et al ⁵⁹ 12 semanas (EPAR Ps2)	Etanercept 2 x 25/sem n=162	Placebo n= 166	34%	3,6%	30,3% (22,5 – 38,2)
	Etanercept 2 x 50/sem n=164		49,4%		45,8% (37,6 – 53,9)
Papp et al ⁶⁰ 12 semanas (EPAR Ps3)	Etanercept 2 x 25/sem n=196	Placebo n=193	34,2%	3,1%	31,1% (24-38,2)
	Etanercept 2 x 50/sem n=194		49,5		46,4% (38,9-53,8)
Van der Kerkhof et al ⁶¹ 12 semanas	Etanercept 50/sem n=96	Placebo n= 46	37,5%	2,2%	35,3% (24,8-45,9)
Gottlieb et al ⁶² 10 semanas (SPIRIT)	Infliximab 3 mg/kg n= 99	Placebo n=51	71,7%	5,9%	65,8% (54,9-76,8)
	Infliximab 5 mg/kg n=99		87,8%		82% (72,9-91,1)
Reich et al ⁶³ 10 semanas (EXPRESS)	Infliximab 5 mg/kg n=301	Placebo n=77	80,4%	2,6%	77,8% (72,1-83,5)
Menter et al ⁶⁴ 16 semanas (REVEAL)	Adalimumab 40mg/2 sem n=814	Placebo n= 398	71%	7%	63,7% (59,7-67,8)
Sahurat et al ⁶⁵ 16 semanas (CHAMPION)	Adalimumab 40mg/2 sem n=108	Placebo n= 53	79,6%	18,9%	60,5% (44,5-76,6)
Leonardi CL et al ⁶⁶ 12 semanas (PHOENIX-1)	Ustekinumab 45mg n= 255	Placebo n= 255	67,1%	3,1%	63,9% (58-70)
	Ustekinumab 90mg n= 256		66,4%		63,3% (57-69)
Papp KA et al ⁶⁷ 12 semanas (PHOENIX-2)	Ustekinumab 45mg n= 409	Placebo n= 410	66,7%	3,7%	63,1% (58-68)
	Ustekinumab 90mg n= 411		75,7%		72% (68-77)

A continuación se resumen los ensayos clínicos disponibles sobre la eficacia de cada uno de los fármacos.

ETANERCEPT (Ver tabla Anexo 7)

Etanercept a dosis de 25mg dos días en semana proporciona una respuesta PASI 75 en el 34% de los pacientes a las 12 semanas de tratamiento^{59,60}, en el 38% para la dosis de 50mg por semana⁶¹ y en el 49% con 50 mg dos veces por semana^{59,60}. Estos porcentajes de respuesta aumentan con la duración de tratamiento, así a las 24 semanas las dosis de 25 mg dos veces por semana y 50 mg por semana proporcionan una respuesta PASI75 en el 44% de los pacientes^{59,61}.

Administrando 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas y continuando con 25 mg dos veces por semana durante otras 12 semanas se alcanzó un 50% de pacientes con respuesta PASI75 en la semana 24 de tratamiento. Con esta pauta de administración, el 77% de los pacientes que alcanzan PASI75 a la semana 12 mantienen la respuesta a la semana 24, y un 32% de los que no alcanzan PASI75 a la

semana 12 lo hacen a la semana 24, pese a la reducción de la dosis⁶¹. Esta pauta, que acelera la respuesta y optimiza su mantenimiento reduciendo el coste global del tratamiento, es la habitual en el uso clínico actual, aunque se han realizado estudios que permiten establecer la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

En la extensión del estudio de Leonardi et al. se realizó un seguimiento de los pacientes tras finalizar 24 semanas de tratamiento y se comprobó que tras la suspensión del mismo los pacientes tienden a presentar recaídas, al cabo de unos 3 meses de mediana, sin observarse “rebotes” ni formas más graves de la enfermedad, como psoriasis pustular o eritrodérmica, y responden a un nuevo ciclo de tratamiento con etanercept con un control satisfactorio de la enfermedad, sin asociarse a la formación de anticuerpos neutralizantes ni a un aumento de las reacciones en el lugar de la inyección. Tras la recaída se volvió a tratar a los pacientes y se observó que el porcentaje de los que alcanzaron una respuesta PASI75 en el segundo ciclo de tratamiento fue similar al primer ciclo.⁶⁸

Los resultados de un estudio efectuado para evaluar la eficacia y seguridad de etanercept a largo plazo muestra que los beneficios se mantienen en torno al 50% de los pacientes con respuesta PASI75 tras 96 semanas de tratamiento y a dosis elevadas (50mg dos veces por semana)⁶⁹, por lo que esta pauta de tratamiento no parece aportar ventajas a largo plazo.

Respecto a los beneficios de la administración continua o con pausas, existe un estudio abierto⁷⁰ en el que participaron 720 pacientes que fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento: etanercept 25 mg dos veces por semana durante 54 semanas y etanercept 50 mg dos veces por semana durante un máximo de 12 semanas hasta alcanzar $PGA \leq 2$ (afectación leve, mínima o blanqueamiento); cuando recaían ($PGA \geq 3$) volvían a recibir tratamiento con etanercept 25 mg dos veces por semana hasta que volvían a obtener una respuesta $PGA \leq 2$. El PGA promedio de los pacientes durante las 54 semanas del estudio fue significativamente menor en aquellos tratados de forma continua que en los tratados de manera intermitente (1,98 frente a 2,51, respectivamente, $p < 0,001$). El PASI promedio también disminuyó significativamente desde los valores basales (21,9 y 22,8) hasta la semana 54 con el tratamiento continuo (7,1) e intermitente (9,5; $p < 0,01$). Este estudio demuestra que puede conseguirse una respuesta adecuada aproximadamente al año de tratamiento con ambas pautas, aunque la respuesta al tratamiento continuo es superior.

INFLIXIMAB (Ver tabla Anexo 8)

Infliximab a dosis 5 mg/kg administrado las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas produce una respuesta PASI75 en el 80-88% de los pacientes a las 10 semanas de tratamiento, y un 57% de respuesta PASI90^{62,63}.

Respecto a la eficacia a más largo plazo, tras 24 semanas de tratamiento infliximab proporciona una respuesta PASI75 al 82 % de los pacientes y consigue mantener la respuesta PASI75 desde la semana 10 en el 88,6 %. En la semana 50, se observa una reducción en la tasa de respuesta, si bien continúa siendo elevada, en torno al 61-71% de los pacientes mantenían una respuesta PASI75, y del 45-55% una respuesta PASI90. Asimismo, el 73,6% de los pacientes con respuesta PASI75 a la semana 10 la mantienen en la semana 50⁶³.

La máxima respuesta de infliximab se observa en la semana 10 de tratamiento, manteniéndose hasta la semana 14 para la dosis de 5mg/kg⁶². También se ha demostrado que la respuesta es superior si se administra el tratamiento de forma continua en lugar de intermitente a demanda⁷¹.

ADALIMUMAB (Ver tabla Anexo 9)

Adalimumab a dosis de 80mg seguido de 40mg a la semana siguiente y posteriormente cada 2 semanas proporciona una tasa de respuesta PASI75 del 71-80% tras 16 semanas de tratamiento^{64,65}.

El único estudio que compara adalimumab frente a tratamiento sistémico no biológico (metotrexato) demuestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de adalimumab⁶⁵.

La respuesta a adalimumab fue rápida, con un porcentaje medio de mejoría del PASI del 57 % observado ya en la semana 4 que alcanza valores del 81 % en la semana 16⁶⁵.

La eficacia de adalimumab tras 24 semanas de tratamiento es del 70% de pacientes con respuesta PASI75 y el 49% con PASI90⁶⁴.

Respecto al mantenimiento de la respuesta clínica, existe un estudio reciente a largo plazo, extensión del REVEAL, que muestra unas tasas de respuesta PASI75 del 77% de los pacientes que habían conseguido respuesta a las 16 semanas tras 3 años de tratamiento continuo. Asimismo se observan unas tasas de respuesta PASI90 y PASI100 del 54 y 30% respectivamente. Aquellos pacientes que no respondieron a las 16 semanas de tratamiento iniciales muestran unas tasas de respuesta PASI75 en torno al 40-45%⁷².

USTEKINUMAB (Ver tabla Anexo 10)

Ustekinumab a dosis 45mg administrado en la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas muestra unas tasas de respuesta PASI75 del 67%. La dosis de 90mg proporciona una respuesta PASI75 al 66-76% de los pacientes. Respecto a los pacientes con peso superior a 100kg, se observó una respuesta PASI75 en el 69-71% de los pacientes que recibieron ustekinumab 90 mg, comparado con el 49-54% en los que recibieron la dosis de 45 mg^{66,67}.

En uno de los estudios se diseñó una fase de intensificación de dosis (administración cada 8 semanas en lugar de cada 12 semanas) para investigar si ustekinumab podría mejorar las tasas de respuesta en los pacientes respondedores parciales. En el conjunto de los pacientes con respuesta parcial, los resultados de la intensificación no produjo una eficacia superior a la observada manteniendo el tratamiento cada 12 semanas⁶⁷.

En el seguimiento a largo plazo se observó que las tasas de respuesta se mantenían en la semana 24, con unos resultados del 80-83% para la dosis de 45mg y del 80% para 90 mg^{66, 67}.

ESTUDIOS COMPARATIVOS (Ver tabla Anexo 11)

Únicamente hay un estudio que compara directamente dos terapias biológicas, ustekinumab y etanercept. En el estudio ACCEPT⁷³ el porcentaje de pacientes con respuesta PASI 75 en la semana 12 para los grupos de tratamiento con ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg y etanercept 50 mg dos veces en semana fue 68%, 74% y

57% respectivamente ($p = 0.012$ para ustekinumab 45 mg y $p < 0.001$ para ustekinumab 90 mg comparado con etanercept).

Como limitación a este estudio destacar la duración del mismo ya que en los ensayos pivotaes de etanercept frente a placebo, la respuesta de este fármaco es mayor a las 24 semanas.

COMPARACIÓN INDIRECTA DE LAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES⁷⁴

Puesto que las poblaciones y el diseño de los estudios pivotaes de los cuatro tratamientos biológicos disponibles son similares, podemos recurrir a una comparación indirecta. Esta comparación no tendría mayor validez que la de un estudio de cohortes al no partir de una misma población aleatorizada. Se ha tomado como referencia la variable principal de los ensayos pivotaes: porcentaje de pacientes que alcanzan PASI75 a las 12 semanas del tratamiento. En estudios en los que no se dispone de la medida a las 12 semanas, se han tomado medidas cercanas (desde las 10 hasta las 16 semanas).

Según la ficha técnica la dosis recomendada de Etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de las dosis recomendadas.

En los ensayos la dosis de 50 mg dos veces a la semana ha demostrado mejores resultados en el PASI 75 que la de 50 mg totales a la semana. Además estos resultados son menores que los del resto de terapias biológicas, por lo que es ésta pauta la que hemos utilizado para la realización de la equivalencia terapéutica.

La dosis de 90mg de Ustekinumab a la semana sólo está indicada en pacientes con un peso corporal mayor de 90Kg. Por tanto la dosis usual de la mayoría de nuestros pacientes es 45mg y es ésta la que hemos utilizado para comparar.

La comparación indirecta (CI) se ha realizado mediante el software “*Indirect Treatment Comparison*” (ITC) desarrollado por la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health):

	ETANERCEPT		INFLIXIMAB		ADALIMUMAB	
	EPAR Ps.2	EPAR Ps.3	SPIRIT	EXPRESS	REVEAL	CHAMPION
INFLIXIMAB						
SPIRIT	37% (24,96 a 49,04)	36% (24,60 a 47,40)				
EXPRESS	32% (22 a 42)	31% (21,78 a 40,22)				
DALIMUMAB						
REVEAL	19% (10,06 a 27,94)	18% (9,94 a 26,06)	-18% (-27,85 a -8,15)	-13% (-20,21 a -5,79)		
CHAMPION	16% (0,74 a 31,26)	15% (0,24 a 29,77)	-21% (-36,81 a -5,19)	-16% (-30,32 a -1,68)		
STEKINUMAB						
PHOENIX-1	19% (9 a 29)	18% (8,18 a 27,22)	-18% (-28,81 a -7,18)	-13% (-21,49 a -4,52)	0% (-7,21 a 7,21)	3% (-11,32 a 18,32)

*Se ha enfrentado el fármaco de la columna de la izquierda con los de la primera fila. Por tanto, los resultados negativos son favorables al fármaco de la fila superior.

Se observa que el fármaco más eficaz es Infiximab y el que menos Etanercept. Entre Adalimumab y Ustekinumab no se encuentran diferencias.

Valor delta (Δ)

No existe un consenso en la literatura sobre la mínima diferencia en el PASI 75 que sería considerada clínicamente relevante para el tratamiento de primera línea de la psoriasis en placas. Sí se dispone, en cambio, de las diferencias consideradas para el cálculo muestral de estudios con tratamientos biológicos en esta indicación.

Así, por ejemplo, el estudio ACCEPT de ustekinumab vs. etanercept considera una diferencia del 14%. El estudio CHAMPION, que compara en tres ramas adalimumab, metotrexato y placebo, considera una diferencia del 20% entre metotrexato y adalimumab. Los estudios de Gotlieb et al. y van der Kerkhoff, de etanercept vs. placebo, emplean ambos un 25% de diferencia. El estudio PHOENIX-2 de ustekinumab vs. placebo, considera una diferencia del 30%. En consecuencia, se ha considerado un Δ del 20%, realizando luego un análisis de sensibilidad con deltas del 14% y 25%.

- Aplicabilidad de los ensayos a la práctica del hospital:

La variable de respuesta utilizada en todos ellos fue la misma: PASI 75, que es la utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos de psoriasis, lo que nos ha permitido comparar de forma indirecta los distintos medicamentos.

La medida del PASI 75 no se realiza en la misma semana de tratamiento, esto debilita los resultados de la comparación indirecta.

Las características basales de la población son similares en todos los grupos de tratamiento y extrapolables a nuestra población.

Aplicando el algoritmo obtenemos la siguiente tabla:

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB
INFLIXIMAB			
ADALIMUMAB	DIFERENCIA RELEVANTE		
USTEKINUMAB	DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE	DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE	
	DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE	DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE	EQUIVALENTE (estadística y clínicamente)

*Hemos utilizado la mayor diferencia entre los resultados de las comparaciones indirectas.

Según el algoritmo podemos considerar Alternativas Equivalentes todas las terapias, menos cuando comparamos Infiximab frente a etanercept y frente a adalimumab.

En el caso de Infiximab frente a Adalimumab sólo una de las cuatro comparaciones muestra una “diferencia probablemente relevante”, mientras que el resto muestra una “diferencia probablemente irrelevante”.

En los resultados de la comparación directa entre etanercept y ustekinumab, aplicando el algoritmo, encontramos que son “clínicamente equivalentes (diferencia irrelevante)”. Esto es compatible con el resultado que hemos obtenido en la comparación indirecta (“diferencia probablemente irrelevante”).

En la comparación de etanercept e infliximab, se puede considerar la eficacia del tratamiento en un período mayor de 12 semanas, puesto que etanercept, en el estudio EPAR4 (Van de Kerkhoff 2008; N=96), que presenta los datos de un análisis de extensión, muestra una eficacia considerablemente mayor a las 24 semanas (71% de pacientes alcanzan PASI75). En el caso de Infiximab (estudio EXPRESS; N=276) el PASI75 se alcanzó en un 82,2% a las 24 semanas. En este caso, no tenemos control con placebo, por lo que no podemos calcular el RAR ni usar el ajuste según la calculadora ITC. No obstante, podemos hacer una aproximación mediante comparación de las dos ramas, teniendo en cuenta que los pacientes son similares, y que además el resultado en ambos estudios de la rama placebo a las 10-12 semanas, es del 2% de pacientes con PASI75. Comparando ambas ramas mediante una calculadora de riesgo, obtenemos un RAR del 11% (IC95 1-21%), lo que, aplicando el algoritmo, supone “diferencia probablemente irrelevante” y por tanto se podrían considerar alternativas terapéuticas equivalentes a las 24 semanas. En conclusión, consideramos que infliximab es superior a etanercept a las 12 semanas, pero

fundamentalmente debido a una mayor rapidez de acción, y podrían ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes en relación a sus resultados a medio plazo (6 meses).

Análisis de sensibilidad considerando diversos valores de Δ :

- Utilizando un valor Δ del 14%, ustekinumab y adalimumab se mantendrían como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en todas las comparaciones. Infliximab sería ATE a ustekinumab en 1 comparación de 2, y a adalimumab en 1 de 4. Etanercept sería inferior en todos los casos, excepto en la comparación directa con ustekinumab, que debería primar sobre el resultado de las comparaciones indirectas.
- Utilizando un valor Δ del 25%, todos los agentes serían equivalentes entre sí en todas las comparaciones, excepto infliximab vs. etanercept (éste mantendría su inferioridad).

EVALUACIÓN DE FUENTES SECUNDARIAS.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

- **British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009⁵⁶.** La guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis de la British Association of Dermatologists (BAD) recomienda el inicio del tratamiento con terapias biológicas en caso de enfermedad severa (PASI \geq 10 o BSA \geq 10% y un DLQI $>$ 10) que no responda a los tratamientos sistémicos estándar, o bien cuando éstos y la fototerapia estén contraindicados o no puedan ser usados por desarrollo o riesgo de toxicidad o intolerancia. Excepcionalmente pueden ser considerados otros pacientes que no cumplan las características de enfermedad severa como por ejemplo en caso de afectación de zonas de alto impacto asociadas con alta morbilidad funcional y psicológica.

Respecto a la selección de la terapia biológica recomiendan la utilización de anti-TNF en primera línea, reservando ustekinumab como segunda línea en caso de ineficacia o contraindicación a los primeros. En pacientes con psoriasis en placa estable, se decantan por etanercept o adalimumab como primera opción por su perfil beneficio/riesgo favorable y la facilidad de administración. En pacientes que requieren un control rápido de la enfermedad, se recomienda adalimumab o infliximab por su inicio de acción rápido. Si un paciente es no respondedor o fracasa a un primer anti-TNF, se puede considerar un segundo anti-TNF.

- **Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. American Association of Dermatologist (AAD):** La guía de práctica clínica de la AAD se ha desarrollado en diferentes secciones que tratan distintos aspectos del manejo de la psoriasis y artritis psoriásica.
 - **Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics⁷⁵.** La primera sección se desarrolló en el 2008 y revisaba la evidencia científica de los tratamientos biológicos disponibles en el momento. Al igual que la BAD recomendaba la utilización de terapias biológicas en pacientes con psoriasis severa que no respondan o en los que esté contraindicado o sean intolerantes a fototerapia y terapias sistémicas, incluidas ciclosporina y metotrexate. Respecto a la elección del tratamiento

biológico, dependerá de factores individuales, comorbilidad (incluyendo la presencia de artritis psoriásica) y el perfil de efectos adversos de cada fármaco. Todos los fármacos disponibles (anti-TNF: etanercept, adalimumab e infliximab; anti-células T: alefacept, efalizumab) muestran un grado de recomendación A con nivel de evidencia I.

- **Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions⁷⁶.** La última sección de las guías de práctica clínica de la AAD publicadas en 2010 revisa el tratamiento de las diferentes formas clínicas de la psoriasis. En lo que respecta a las terapias biológicas coinciden en su utilización cuando uno o más de las terapias sistémicas tradicionales han fracasado, no se toleran por los efectos adversos o no son adecuados por la presencia de comorbilidades.

No establecen una secuencia específica en la utilización de los tratamientos biológicos disponibles. En ausencia de estudios que comparen directamente la eficacia de estos tratamientos los estudios pivotaes muestran a infliximab superior que adalimumab y éste superior a etanercept. Sin embargo, a lo largo de un año de tratamiento, se puede producir la pérdida de respuesta siendo necesaria la adición de fototerapia o MTX cuando sea apropiado o cambiando a otro biológico. En esta guías se incluye como otra opción de tratamiento biológico de primera línea a ustekinumab con un grado de recomendación A y nivel de evidencia I.

- **SIGN Guideline 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Sign intercollegiate guidelines network. Oct 2010⁹:** Al igual que en las anteriores guías, éstas recomiendan la terapia biológica para pacientes con psoriasis severa que fracasen, tengan contraindicación o sean intolerantes al tratamiento con fototerapia y terapias sistémicas incluida ciclosporina y metotrexate. Adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab muestran una eficacia y perfil de seguridad similar, y por lo tanto la decisión de seleccionar una u otra opción dependerá de las preferencias del paciente, del médico y el coste.
- **Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis⁷⁷:** estas guías de práctica clínica se han revisado y actualizado recientemente, y han sido publicadas en enero 2012. Por el perfil de seguridad favorable de las terapias biológicas, que a diferencia de ciclosporina y metotrexate no muestran toxicidad sobre órganos principales, la consideran aceptables como primera línea de tratamiento sistémico. Así establecen como primera línea a etanercept, adalimumab y ustekinumab, junto a metotrexate y ciclosporina (en uso intermitente) en psoriasis en placa, e infliximab, por su rapidez de acción, como segunda o tercera línea de tratamiento.

3.3. INDICACIÓN Y CRITERIOS DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTI TNF.

Los pacientes con psoriasis pueden ser considerados elegibles para recibir el tratamiento con terapia biológica cuando cumplan con los siguientes criterios⁵⁶:

- **Enfermedad severa:** PASI \geq 10 (o BSA \geq 10% si no es aplicable el PASI) y un DLQI $>$ 10. En circunstancias excepcionales pacientes con enfermedad severa pueden no cumplir esta definición pero ser considerados para tratamiento (p. ej. Enfermedad que

afecta sitios de alto impacto asociados a morbilidad psicosocial o funcional significativa, como psoriasis acral)

- Cumplir uno de los siguientes requisitos:

- fototerapia y tratamiento sistémico estándar contraindicados o no puedan ser usados debido al desarrollo o riesgo de desarrollo de toxicidad clínicamente importante.
- intolerancia o falta de respuesta al tratamiento sistémico estándar.
- comorbilidad significativa y coexistente que excluya el empleo de agentes sistémicos como ciclosporina o metotrexate.

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones posológicas para cada medicamento, los criterios de inicio establecidos por el NICE y la BAD, así como cuándo realizar la evaluación inicial.

Intervention	Dosing schedule according to licence ^a	NICE criteria	BAD criteria	Decision to continue treatment
Infliximab ^b (Remicade [®] ; Schering-Plough, Welwyn Garden City, U.K.)	Adults: 5 mg kg ⁻¹ at weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks (intravenous)	Very severe plaque psoriasis, i.e. PASI ≥ 20, DLQI ≥ 18 and where CSA, MTX or PUVA has failed/cannot be used	Severe psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and qualifying criteria	14 weeks (licence); 10 weeks (NICE)
Etanercept ^b (Enbrel [®] ; Wyeth, Maidenhead, U.K.)	Adults: 25 mg biweekly (50 mg once weekly up to 24 weeks); or 50 mg twice weekly up to 12 weeks reduced to once weekly thereafter (subcutaneous)	Severe plaque psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and where CSA, MTX or PUVA has failed/cannot be used	Severe psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and qualifying criteria	12 weeks (NICE, licence)
Etanercept (Enbrel [®])	Children > 8 years: 0.8 mg kg ⁻¹ up to max 50 mg weekly (subcutaneous)	Not applicable; proposed for Single Technology Assessment (2009)	Severe psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and qualifying criteria	12 weeks (licence)
Adalimumab ^b (Humira [®] ; Abbott, Maidenhead, U.K.)	Adults: 80 mg week 0, 40 mg week 1, then every other week (subcutaneous)	Severe plaque psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and where CSA, MTX or PUVA has failed/cannot be used	Severe psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and qualifying criteria	16 weeks (NICE, licence)
Ustekinumab (Stelara [®] ; Janssen-Cilag, High Wycombe, U.K.)	Adults: 45 mg at week 0, 4 and then every 12 weeks; adults > 100 kg: 90 mg week 0, 4 and then 90 mg every 12 weeks (subcutaneous)	Severe plaque psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and where CSA, MTX or PUVA has failed/cannot be used.	Severe psoriasis, i.e. PASI ≥ 10, DLQI > 10 and qualifying criteria	28 weeks (licence); 16 weeks (NICE)

NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; BAD, British Association of Dermatologists; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; CSA, ciclosporin; MTX, methotrexate; PUVA, psoralen plus ultraviolet A. ^aLicensed indication for all therapies listed is 'treatment of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA'. ^bAlso licensed for use in **psoriatic arthritis**; approved by NICE provided the person has arthritis with three or more tender joints and three or more swollen joints, and at least two other disease-modifying antirheumatic drugs, given on their own or together, have not worked.

3.4. CRITERIOS DE RESPUESTA: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Una adecuada **respuesta al tratamiento** viene definida como⁵⁶:

- i) una reducción ≥ 50% de PASI (PASI 50) (o % BSA donde PASI no es aplicable) y una mejora ≥ 5 puntos en DLQI o
- ii) una reducción del 75% de PASI comparada con PASI inicial (PASI 75).

Evaluación inicial: La respuesta inicial al tratamiento deberá evaluarse a las 10-14 semanas para infliximab, 12 semanas para etanercept, 16 para adalimumab y 16-28 semanas para ustekinumab. Si en este tiempo no se observa respuesta se deberá suspender el tratamiento⁵⁶.

Posteriormente, la respuesta al tratamiento deberá evaluarse de forma continuada a lo largo del mismo. Se define como **pérdida de respuesta** dejar de cumplir el objetivo del tratamiento en cualquier momento en el transcurso del mismo, sobre la base de parámetros objetivos (habitualmente, pérdida de la mejoría del 75 % con respecto al PASI basal, o respuesta PASI75) o según criterio conjunto del médico y el paciente.

La pérdida de respuesta puede representar un empeoramiento transitorio susceptible de control ajustando la posología (dosis, frecuencia de administración) o mediante tratamiento combinado (añadiendo tratamiento tópico, UVB, acitretino, metotrexato, ciclosporina), especialmente en el caso de los agentes biológicos⁷⁸:

El fracaso terapéutico constituye indicación de sustitución del tratamiento o tratamiento combinado.

Se define como **recaída** (después de suspender un tratamiento eficaz) la pérdida del 50 % de la mejoría obtenida (por ejemplo, si el PASI basal al inicio del tratamiento era 14 y al suspenderlo era 2, un PASI de 8 o superior constituye criterio de recaída).

El tiempo transcurrido desde la interrupción del tratamiento hasta que se produce la recaída se denomina período de remisión o duración del efecto terapéutico.

Se considera que se produce **rebote** cuando se produce un empeoramiento (hasta 3 meses después de suspender el tratamiento) superior o igual al 125 % del PASI basal, o un cambio de morfología (psoriasis eritrodérmica o pustulosa generalizada).

En caso de **remisión**, no hay bibliografía que aclare cuándo hay que suspender el tratamiento. La tendencia a la recidiva de este proceso y la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas individuales impiden dar una pauta concreta. La experiencia del médico de acuerdo con el paciente son los que determinarán los pasos a seguir para su suspensión. Parece un objetivo razonable intentarlo en los pacientes que llevan un año en remisión clínica. La remisión clínica vendrá dada por la ausencia de síntomas y signos de la enfermedad en cualquier localización y suele ser un 40-50% de las formas precoces y un 20-30% de las tardías⁷⁸.

3.5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

A continuación, se detalla un resumen de las reacciones adversas redactadas en las fichas técnicas de los fármacos que se comparan. Las reacciones adversas se han clasificado por Clase de Sistema Orgánico y aquellas que son muy frecuentes y frecuentes, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Reacciones adversas por Clase de Sistema Orgánico.

	Ustekinumab ⁵⁸	Infliximab ¹⁴	Adalimumab ¹¹	Etanercept ¹²
Infección	Infecciones del tracto respiratorio.	Viral (influenza, Herpes).	Infecciones del tracto respiratorio.	Infecciones del tracto respiratorio.
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción de hipersensibilidad	Reacción similar a la enfermedad del suero.	Hipersensibilidad, alergias.	Reacciones alérgicas, formación de anticuerpos.
Trastornos del SNC y psiquiátricos	Mareos, cefaleas y depresión.	Cefalea, vértigo, mareo, esclerosis múltiple (raros).	Dolor de cabeza, parestesia, ansiedad, insomnio, esclerosis múltiple (raros).	Esclerosis múltiple (raros).
Neoplasias	Habitualmente benignas, cáncer de piel excluidos el melanoma.	Habitualmente benignas.	Habitualmente benignas, cáncer de piel excluidos el melanoma.	Habitualmente benignas, cáncer de piel excluidos el melanoma.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	----	Leucopenia, anemia, trombocitopenia y leucocitosis.	Leucopenia, anemia, trombocitopenia y leucocitosis.	Leucopenia, anemia, trombocitopenia y leucocitosis.
Trastornos oculares, del oído y del laberinto.	----	Alteración visual, conjuntivitis. Vértigo.	Alteración visual, conjuntivitis. Vértigo.	Uveítis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Dolor faringolaríngeo, congestión nasal	Infección del tracto respiratorio inferior y superior, sinusitis, disnea	Tos, asma, disnea.	Enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales, hepatobiliares.	Diarrea.	Dolor abdominal, diarreas, náuseas, dispepsias.	Dolor abdominal, náuseas, vómitos. Dispepsia, hemorragia	Elevación de transaminasas.

		Elevación de transaminasas.	gastrointestinal, enfermedad de reflujo.	
Trastornos de la piel, musculoesquelético y tejido subcutáneo	Prurito de Dolor espalda, mialgias	Urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea	Rash, prurito, dermatitis, aumento de moratones, hiperhidrosis.	Prurito.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección.	Cansancio, eritema en lugar de inyección.	Reacciones a la perfusión, dolor torácico, fatiga, fiebre.	Reacción en el lugar de la inyección, dolor de pecho, edema.	Reacción en el lugar de la inyección. Fiebre.

SEGURIDAD. ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS.

Disponemos de los resultados de seguridad del ensayo que compara ustekinumab frente a etanercept, en el que no se observan diferencias significativas entre ambos, tras 12 semanas de tratamiento⁷³.

	ustekinumab 45 mg n= 209	etanercept n= 347
Efectos adversos (%)	66 %	70 %
≥ 1 efecto adverso grave	1,9 %	1,2 %
Interrupción tto. por efecto grave	1,9 %	2,3 %

Hubo un efecto adverso que ocurrió más frecuentemente en el grupo de etanercept, eritema en el sitio de inyección, (24.8% frente a 4.3% en los pacientes con ustekinumab), probablemente debido al mayor número de inyecciones recibidas en los pacientes con etanercept (23.3 dosis de media vs. 2).

PRECAUCIONES DE EMPLEO EN CASOS ESPECIALES

➤ Precauciones en poblaciones especiales:

- Pediatría

Etanercept es el único con indicación aprobada en psoriasis en placa en niños a partir de 6 años y adolescentes. Dosis de 0,8 mg/kg, una vez a la semana. La dosis máxima diaria es de 50 mg. El tratamiento debe prolongarse durante un máximo de 24 semanas, aunque si no se observa respuesta a las 12 semanas, se suspenderá el tratamiento.

- Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ninguno de los fármacos en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante semanas o meses dependiendo del fármaco.

Sólo hay informes post-comercialización de aproximadamente 300 embarazos expuestos a infliximab, no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido.

- Ancianos

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad en comparación con pacientes más jóvenes. Se debe tener precaución al tratar pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

- Insuficiencia Renal y Hepática

No se han realizado ensayos específicos en pacientes con insuficiencia hepática y renal. En el caso de Etanercept la ficha técnica especifica que no se necesitan ajustes de dosis en estos pacientes.

➤ **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes.

Hay contraindicaciones específicas para cada fármaco:

-Etanercept no se recomienda en granulomatosis de Wegener.

-Infliximab y Adalimumab en insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

➤ **Cambios de tratamiento**⁵⁶:

- Terapia sistémica estándar (excepto MTX si se va a administrar concomitante): suspender 4 semanas antes de iniciar el tratamiento biológico si es posible, para minimizar el riesgo de infección y establecer el grado de severidad basal de la enfermedad. Si esto no es posible por enfermedad severa o inestable, se puede introducir la terapia biológica de forma concomitante y suspender la terapia sistémica cuando se haya alcanzado la eficacia terapéutica.
- Cambio entre terapias biológicas: evitar la superposición. Se recomienda un intervalo de espera de 4 veces la vida media.

➤ **Intervenciones quirúrgicas:** en caso de cirugía mayor se recomienda la suspensión del anti-TNF al menos 4 semividas antes de la intervención (2 semanas para etanercept, 6-8 semanas para adalimumab, 4-6 semanas para infliximab). Para ustekinumab, aunque no hay evidencia disponible, se recomienda suspender 12 semanas antes de la cirugía. Posteriormente se pueden volver a introducir siempre que no exista evidencia de infección y la cicatrización de la herida sea satisfactoria⁵⁶.

➤ **Infecciones:** no existe suficiente evidencia que avale el uso de terapias biológicas en pacientes con infección viral crónica conocida. Especialmente se deben evitar en portadores de hepatitis B por el riesgo de reactivación viral⁵⁶.

➤ **Vacunas:** no se deben administrar vacunas vivas o atenuadas en las 2 semanas antes, durante y hasta 6 semanas después del uso de terapias biológicas. El uso de vacunas inactivadas es seguro, pero se recomienda su administración 2 semanas antes de iniciar el tratamiento para asegurar una óptima respuesta inmunitaria⁵⁶.

➤ **Tuberculosis:** antes del tratamiento se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux. Si la prueba resulta negativa, se repite a los 7-15 días (*booster*). La práctica del *booster* es especialmente importante en pacientes con posible anergia: mayores de 65 años o pacientes que están recibiendo tratamiento con metotrexato, ciclosporina u otros inmunosupresores. La prueba de Mantoux se considera positiva cuando la induración a las 72 h es igual o superior a 5 mm. En estos pacientes, aunque no presenten alteraciones radiológicas, será necesario administrar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg/día (aunque generalmente se recomienda iniciar la quimioprofilaxis un mes antes de iniciar el tratamiento con agentes anti-TNF, se desconoce el intervalo mínimo necesario, y probablemente sea suficiente un intervalo menor o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente 21) y hasta completar 9 meses (o bien otras pautas según sea la práctica local)⁷⁸.

➤ **Enfermedades desmielinizantes:** El uso de anti-TNF se ha relacionado en raras ocasiones con aparición o exacerbación de síntomas clínicos compatibles con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Por esta razón, se

recomienda valorar la relación beneficio/riesgo de forma individualizada. Además, si aparecen durante el tratamiento, se recomienda suspender. Sin embargo, con ustekinumab no se ha descrito la aparición de estos síntomas.

➤ **Interacciones:**

En general no deben administrarse vacunas de microorganismos vivos atenuados, ni inmunomoduladores (Anakinra) al mismo tiempo que estos fármacos.

Las interacciones de etanercept, adalimumab e infliximab ya se comentaron en el primer apartado referente al tratamiento de la artritis psoriásica. Para ustekinumab no se han detectado interacciones en el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase III con los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina).

3.6. EVALUACIÓN ECONOMICA.

Al comparar costes en el tratamiento de la psoriasis en placas se han considerado los costes de la fase de inducción y de mantenimiento por separado, teniendo en cuenta que, para la mayoría de los pacientes, la duración de la fase de inducción será mucho menor que la de mantenimiento; por lo que esta última es la que supondrá un mayor impacto desde un punto de vista económico.

En el caso de infliximab, habría que añadir los costes de la administración intravenosa en hospital de día y de preparación en el Servicio de Farmacia Hospitalaria; en los demás fármacos, los costes del adiestramiento inicial en la inyección subcutánea.

	USTEKINUMAB Vial 45 mg	ETANERCEPT Jeringa 50 mg	ADALIMUMAB Jeringa 40 mg	INFLIXIMAB Vial 100 mg
PRECIO NETO UNITARIO ⁽¹⁾	2.936,27€	220,97€	460,78€*	495,27€**
Posología	<100 kg: 45 mg >100 kg: 45 ó 90 mg Administración: semanas 0 y 4; después cada 12 semanas.	- 50 mg / semana, o - 50 mg x 2 veces/ semana durante 12 semanas, y después 50 mg / semana.	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40mg Después 40mg/2 semanas.	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas. 80 Kg: 400 mg 100 Kg: 500 mg
Coste Inducción				
Periodo de inducción	4 semanas	12 semanas	1 semana	6 semanas
Coste tratamiento inducción (euros)	5.872,54 Peso > 100 Kg = 11.745,08	50 mg/sem.: 2.651,64 2x50mg/sem.:5.303,28	1.382,34	60Kg=4.457,43 80Kg= 5.943,24 100Kg =7.429,05
Coste Mantenimiento				
Intervalo de tratamiento	12 semanas	1 semana	2 semanas	8 semanas
Coste/ dosis (euros)	2.936,27 Peso > 100 Kg = 5.872,54	220,97	460,78	60Kg=1.485,81 80Kg=1.981,08 100Kg=2.476,35
Coste primer año (ajustado: coste inducción + coste mantenimiento)				
Coste tratamiento/ año (euros)	17.617,62 Peso > 100 Kg = 35.235,24	11.490,44 14.142,08 (Inducc. 2x50mg/sem)	12.441,06	60Kg= 11.886,48 80Kg= 15.848,64 100Kg= 19.810,80
Coste años siguientes (ajustado: coste mantenimiento)				
Coste tratamiento/ año (euros)	14.681,35 Peso > 100 Kg = 29.362,70	11.490,44	11.980,28	60Kg= 10.400,67 80Kg= 13.867,56 100Kg= 17.334,45

⁽¹⁾ Se incluyen, además de los descuentos oficiales e IVA, los descuentos directos de las ofertas: 4% infliximab, 3% etanercept (descuento en forma de abono contable) y adalimumab con coste calculado considerando un 6,84% de abono en producto.

* Precio medio de Humira[®] calculado según consumo del primer semestre en nuestro hospital, ya que el laboratorio aplica el 6,84% de descuento en envases. A estas condiciones se suma un 20% de descuento en bonificación de envases si la facturación es igual o superior a la del período anterior.

** A estas condiciones se suma un 20% de descuento en factura si la facturación es superior a la del período anterior.

3.7. CONCLUSIONES

EFICACIA:

Teniendo en cuenta la eficacia relativa, infliximab, adalimumab y ustekinumab pueden ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes entre sí y, por otro lado, adalimumab, ustekinumab y etanercept también son alternativas terapéuticas equivalentes entre sí.

En la comparación indirecta, infliximab muestra una superioridad estadísticamente significativa y probablemente relevante frente a etanercept. Etanercept aumenta su eficacia después de las 12 semanas, tiempo tomado para el análisis comparativo, pero no es posible realizar un análisis comparativo con más tiempo de observación.

Ante la ausencia de estudios directos comparativos a largo plazo entre las diferentes terapias biológicas autorizadas para el tratamiento de psoriasis y teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas por diferentes sociedades científicas de referencia en la práctica clínica, pueden considerarse alternativas equivalentes terapéuticas.

SEGURIDAD:

Con la información disponible podemos concluir que los cuatro fármacos presentan un perfil de seguridad similar. Hay que destacar las contraindicaciones específicas de cada fármaco: infliximab y adalimumab en insuficiencia cardiaca de moderada a grave y etanercept en granulomatosis de Wegener.

COMODIDAD:

✓ Infliximab es de administración intravenosa en hospital de día. Esto conlleva menor comodidad para el paciente y un gasto de preparación en cabina de flujo laminar horizontal y de administración que hay que considerar al evaluar los costes relativos.

✓ Los tres restantes son fármacos subcutáneos. Etanercept precisa administración semanal; Adalimumab, quincenal; y ustekinumab es el más cómodo, con una pauta trimestral de mantenimiento.

COSTE:

El tratamiento con **infliximab** resulta el más económico para pacientes con un peso menor o igual a 60 Kg, seguido de **etanercept** (siempre que no requiera dosis de inducción de 50 mg dos veces en semana) y **adalimumab**. Sin embargo, habría que tener en cuenta los costes indirectos de **infliximab** derivados de su preparación y administración intravenosa en el ámbito hospitalario.

En pacientes con un peso superior a 60 Kg, el tratamiento más económico resulta **etanercept** (si no precisa dosis de inducción de 50mg dos veces en semana) y **adalimumab**, seguido de **infliximab**.

El tratamiento con **ustekinumab** es el más costoso tanto en el período de inducción como en el de mantenimiento, excepto en el rango entre 90 y 99 Kg, que resulta más económico que **infiximab**, aunque siempre más costoso que **etanercept** y **adalimumab**.

Algoritmo de selección de agentes biológicos en Psoriasis moderada-severa:

1º escalón de tratamiento: terapia sistémica (ciclosporina, MTX, retinoides) o fototerapia.



Si no respuesta o pérdida de eficacia y: PASI > 10 y/o BSA > 10 y/o DLQI > 10



1ª opción terapia biológica (según coste)

Si no respuesta, pérdida de eficacia o efectos adversos (ver algoritmo apdo.3.4)



2ª opción terapia biológica (según coste)

Si no respuesta, pérdida de eficacia o efectos adversos (ver algoritmo apdo.3.4)



3ª opción terapia biológica (según coste)

Si no respuesta, pérdida de eficacia o efectos adversos (ver algoritmo apdo.3.4)



4ª opción terapia biológica (según coste)

En pacientes pediátricos (> 6 años) y pacientes candidatos a administración intermitente: **ETANERCEPT**.

4. ANEXOS.

ANEXO 1- ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DE ADALIMUMAB EN ARTRITIS PSORIÁSICA.

ADALIMUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERE ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS (ADEPT)¹⁷

-Nº de pacientes: 289 (149 grupo control + 140 grupo experimental).
 -Diseño: Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Pacientes estratificados si presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo control con placebo sc. Grupo activo con adalimumab 40mg cada 2 semanas. Tras la semana 12, aquellos pacientes que no alcanzaron al menos un 20% de descenso en articulaciones dolorosas y/o inflamadas, recibieron terapia de rescate con corticosteroides o FAME.
 -Criterios de inclusión: edad >18 años, AP moderada o severa, al menos 3 articulaciones inflamadas y 3 articulaciones dolorosas, historia clínica de AP o psoriasis, respuesta inadecuada o intolerancia a AINE. Se permitió el tratamiento concomitante con MTX si había sido tomado al menos 3 meses y hasta 4 semanas antes del reclutamiento.
 -Criterios de exclusión: Tratamiento en las 4 semanas previas con ciclosporina, tacrolimus, FAME (excepto MTX), retinoides orales; tratamiento tópico para psoriasis en las 2 semanas previas al reclutamiento, excepto champús o corticoides tópicos de baja potencia; tratamiento concomitante con MTX a dosis superiores a 30mg a la semana y/o corticosteroides en dosis equivalente a prednisona superiores a 10mg/día; tratamiento previo con cualquier anti-TNF; historia previa de síntomas neurológicos (desmielinización), tuberculosis, listeriosis, infección severa, tratamiento con antibióticos IV u oral en los 30 o 14 días, respectivamente, previos al estudio.
 -Pérdidas: 48 (26 grupo control + 22 grupo experimental)
 -Tipo de análisis: intención de tratar.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Adalimumab N (151)	Placebo N (162)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
-ACR50 semana 12	36%	4%	32% (23.8 a 40.2)	< 0.001	3 (2.5 a 4.2)
-ACR50 semana 24	39%	6%	33% (24.4 a 41.6)	< 0.001	3 (2.4 a 4.1)
Resultados secundarios de interés					
-ACR20 semana 12	58%	14%	44% (34.5 a 53.5)	< 0.001	2 (1.9 a 2.9)
-ACR20 semana 24	57%	15%	42% (32.4 a 51.6)	< 0.001	2 (1.9 a 3.1)
-ACR70 semana 12	20%	1%	19% (12.4 a 25.6)	< 0.001	5 (3.9 a 8.0)
-ACR70 semana 24	23%	1%	22% (15.1 a 28.9)	< 0.001	5 (3.5 a 6.6)
-PsARC semana 12	62%	26%	36% (25.7 a 46.3)		3 (2.2 a 3.9)
-PsARC semana 24	60%	23%	37% (26.8 a 47.1)		3 (2.1 a 3.7)
-PASI50 semana 12	72%	15%	57% (47.9 a 66.0)	< 0.001	2 (1.5 a 2.1)
-PASI50 semana 24	75%	12%	63% (54.5 a 71.5)	< 0.001	2 (1.4 a 1.8)
-PASI75 semana 12	49%	4%	45% (36.5 a 53.5)	< 0.001	2 (1.8 a 2.7)
-PASI75 semana 24	59%	1%	58% (50.0 a 65.9)	< 0.001	2 (1.5 a 2)
-SF-36 (semana 24) Cambios en PCS Cambios en MCS	9.3 ± 10.1 1.8 ± 9.3	1.4 ± 9.6 0.6 ± 10.4	Diferencia: 7.9 Diferencia: 1.2	< 0.001 0.288	
-HAQ (semana 12) -HAQ (semana 24)	-0.4 ± 0.5 -0.4 ± 0.5	-0.1 ± 0.5 -0.1 ± 0.4		< 0.001 < 0.001	
Resultados por subgrupos: pacientes en tratamiento con/sin MTX					
	Adalimumab + MTX N (77)	Adalimumab monoterapia N (74)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
-ACR20 (semana 12)	55%	61%	6% (-9.7 a 21.7)	NS	17 (-10.3 a 4.6)
-ACR50 (semana 12)	36%	36%	0% (-15.3 a 15.3)	NS	
-ACR70 (semana 12)	17%	23%	6% (-6.7 a 18.7)	NS	17 (-14.8 a 5.3)

ANEXO 2- ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DE ETANERCEPT EN ARTRITIS PSORIÁSICA.

ETANERCEPT TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. SAFETY, EFFICACY AND EFFECT ON DISEASE PROGRESSION (Mease et al) ¹⁸					
<p>-Nº de pacientes: 205 (104 grupo control + 101 grupo experimental)</p> <p>-Diseño: Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Pacientes estratificados si presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo control con placebo SC. Grupo activo con etanercept 25mg SC dos veces a la semana. Tras el estudio (24 semanas), todos los pacientes pasaron a estudio abierto con etanercept.</p> <p>-Criterios de inclusión: edad 18-70 años, AP con al menos 3 articulaciones inflamadas y 3 articulaciones dolorosas, respuesta inadecuada o intolerancia a AINE. Se permitió el tratamiento concomitante con metotrexato si había sido tomado al menos 2 meses y en dosis ≤25 mg/semana.</p> <p>-Criterios de exclusión: Tratamiento en las 4 semanas previas con ciclosporina, tacrolimus, FAME (excepto MTX), retinoides orales, vitamina D o A tópica; fototerapia hasta 2 semanas antes del reclutamiento; tratamiento concomitante con MTX a dosis superiores a 25mg a la semana y/o corticosteroides en dosis equivalente a prednisona superiores a 10mg/día.</p> <p>-Pérdidas: 40 (32 grupo control + 8 grupo experimental)</p> <p>-Tipo de análisis: intención de tratar.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Etanercept N (104)	Placebo N (101)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i>					
-ACR50 semana 12	38%	4%	34% (23.9 a 44.1)	< 0.001	3 (2.3 a 4.2)
-ACR50 semana 24	37%	4%	33% (22.9 a 43.0)	< 0.001	3 (2.3 a 4.3)
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
-ACR20 semana 12	59%	15%	44% (32.3 a 55.7)	< 0.001	2 (1.8 a 3.1)
-ACR20 semana 24	50%	13%	37% (25.4 a 48.6)	< 0.001	3 (2.1 a 3.9)
-ACR70 semana 12	11%	0%	11% (4.9 a 17.0)	< 0.001	9 (5.9 a 20.0)
-ACR70 semana 24	9%	1%	8% (2.2 a 13.8)	< 0.01	13 (7.2 a 46.1)
-PsARC semana 12	72%	31%	41% (28.5 a 53.5)	< 0.001	2 (1.9 a 3.5)
-PsARC semana 24	70%	23%	47% (34.9 a 59.0)	< 0.001	2 (1.7 a 2.9)
-PASI50 semana 12	-	-	-	-	-
-PASI50 semana 24	47%	18%	29% (16.8 a 41.2)	< 0.001	3 (2.4 a 5.9)
-PASI75 semana 12	-	-	-	-	-
-PASI75 semana 24	23%	3%	20% (11.2 a 28.7)	0.001	5 (3.5 a 8.9)
-SF-36 (semana 24)					
Cambios en PCS	-	-	-	-	-
Cambios en MCS	-	-	-	-	-
-HAQ (semana 24)	Mejoría del 54%	Mejoría del 6%		< 0.0001	

ANEXO 3- ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DE INFLIXIMAB EN ARTRITIS PSORIÁSICA.

INFLIXIMAB IMPROVES SIGNS AND SYMPTOMS OF PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS OF THE IMPACT 2 TRIAL (IMPACT 2)¹⁹					
<p>-Nº de pacientes: 200 (100 grupo control + 100 grupo experimental)*</p> <p>-Diseño: Estudio randomizado, fase III, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Pacientes estratificados si presencia o ausencia de tratamiento concomitante con metotrexato.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Infusiones de 2 horas. Grupo control con placebo. Grupo activo con infliximab 5mg/kg en la semana 0, 2 y 6, y dosis de mantenimiento en las semanas 14 y 22.</p> <p>-Criterios de inclusión: diagnóstico de AP de al menos 6 meses; AP con ≥ 5 articulaciones afectadas y PCR ≥ 15mg/L y/o rigidez matinal de ≥ 45 minutos; AP activa con al menos una lesión de 2 cm de diámetro; test negativo de factor reumatoide; respuesta inadecuada a FAME o AINE. Se permitió el tratamiento concomitante con metotrexato si había sido tomado al menos 3 meses antes del reclutamiento y en dosis estable durante al menos 4 semanas y el tratamiento con corticoides a dosis equivalente a 10 mg/día de prednisona.</p> <p>-Criterios de exclusión: Tratamiento con FAME (excepto MTX), anti-TNF previos o corticosteroides intraarticulares (en las 4 semanas previas al estudio), tuberculosis latente o activa, infección crónica o clínicamente relevante, tumor, insuficiencia cardíaca congestiva.</p> <p>-Pérdidas: 15 pacientes (8 en grupo control + 7 en grupo experimental)</p> <p>-Tipo de análisis: intención de tratar.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Infliximab N (100)	Placebo N (100)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
-ACR50 semana 14	36%	3%	33% (23.0 a 43.0)	< 0.001	3 (2.3 a 4.3)
-ACR50 semana 24	41%	4%	37% (26.6 a 47.4)	< 0.001	3 (2.1 a 3.8)
Resultados secundarios de interés					
-ACR20 semana 14	58%	11%	47% (35.5 a 58.4)	< 0.001	2 (1.7 a 2.8)
-ACR20 semana 24	54%	16%	38% (25.9 a 50.1)	< 0.001	3 (2.0 a 3.9)
-ACR70 semana 14	15%	1%	14% (6.7 a 21.3)	< 0.001	7 (6.7 a 21.3)
-ACR70 semana 24	27%	2%	25% (15.9 a 34.1)	< 0.001	4 (2.9 a 6.3)
-PsARC semana 14	77%	27%	50% (38.0 a 62.0)	< 0.001	2 (1.6 a 2.6)
-PsARC semana 24	70%	32%	38% (25.2 a 50.8)	< 0.001	3 (2.0 a 4.0)
-PASI50 semana 14	82%	9%	73% (63.6 a 82.4)	< 0.001	1 (1.2 a 1.6)
-PASI50 semana 24	75%	8%	67% (57.0 a 77.0)	< 0.001	1 (1.3 a 1.7)
-PASI75 semana 14	64%	2%	62% (52.2 a 71.8)	< 0.001	2 (1.4 a 1.9)
-PASI75 semana 24	75%	8%	67% (57.0 a 77.0)	< 0.001	1 (1.3 a 1.7)
-SF-36 (semana 24)					
Cambios en PCS	9.1 \pm 9.3	1.1 \pm 8.4		< 0.001	
Cambios en MCS	-1.2 \pm 9.3	3.8 \pm 11.1		< 0.001	
-HAQ (semana 14)	48.6 \pm 13.3	-18.4 \pm 90.5		< 0.001	
-HAQ (semana 24)	46.0 \pm 42.5	-19.4 \pm 102.8		< 0.001	
Resultados por subgrupos: pacientes en tratamiento con/sin MTX	Infliximab + MTX N (47)	Infliximab monoterapia N (53)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
-ACR20 (semana 14)	60%	57%	-3% (-22.3 a 16.3)	NS	-33 (-4.5 a 6.1)
-ACR50 (semana 14)	28%	43%	15% (-3.5 a 33.5)	NS	7 (-28.5 a 2.9)
-ACR70 (semana 14)	9%	21%	12% (-1.7 a 25.7)	NS	8 (-59.5 a 3.89)
-ACR20 (semana 24)	57%	51%	-6% (-25.5 a 13.5)	NS	-17 (-3.9 a 7.4)
-ACR50 (semana 24)	43%	40%	-3 (-22.3 a 16.3)	NS	-33 (-4.5 a 6.1)
-ACR70 (semana 24)	21%	32%	11% (-6.1 a 28.1)	NS	9 (-16.3 a 3.6)

* Tres pacientes en el grupo placebo recibieron por error infliximab en la primera infusión y no fueron incluidos en el análisis de seguridad.

ANEXO 4- ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DE GOLIMUMAB EN ARTRITIS PSORIÁSICA.

GOLIMUMAB, A NEW HUMAN TUMOR NECROSIS ALPHA ANTIBODY, ADMINISTRED EVERY FOUR WEEKS AS A SUBCUTANEOUS INJECTION IN PSORIATIC ARTHRITIS (GO-REVEAL)²⁰					
<p>-Nº de pacientes: 405 (113 grupo control + 146 grupo experimental)* -Diseño: Estudio randomizado, fase III, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: -Criterios de inclusión: pacientes con AP activa (al menos 3 articulaciones dolorosas y 3 articulaciones inflamadas), con respuesta no adecuada o insuficiente a AINE o FAME, factor reumatoide negativo, y presencia de placas de psoriasis con lesión de al menos 2cm de diámetro. Se permitió tratamiento con MTX y corticosteroides (dosis equivalente a prednisona ≤ 10mg/día). -Criterios de exclusión: uso previo con anti-TNF, rituximab, natalizumab o agentes citotóxicos, tuberculosis activa o sin tratamiento. -Pérdidas: 25 pacientes (12 en el grupo control, 9 en el grupo de golimumab 50mg, 4 en el grupo de golimumab 100mg) -Tipo de análisis: intención de tratar.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Placebo N=113	Golimumab 50mg N=146	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
-ACR50 semana 14	2%	30%	28% (20.1 a 35.9)	<0.05	4 (2.8 a 4.9)
-ACR50 semana 24	4%	32%	28% (19.6 a 39.4)	<0.05	4 (2.7 a 5.1)
Resultados secundarios de interés					
-ACR20 semana 14	9%	51%		<0.001	
-ACR20 semana 24	12%	52%	42% (32.3 a 51.7) 40% (29.9 a 50.1)	<0.001	
-ACR70 semana 14	1%	12%		<0.05	2 (1.9 a 3.0)
-ACR70 semana 24	1%	19%	11% (5.4 a 16.6) 18% (11.4 a 24.6)	<0.05	3 (2.0 a 3.3)
-PASI50 semana 14	10%	59%		<0.001	9 (6.0 a 18.4)
-PASI50 semana 24	8%	76%	49% (39.3 a 58.7) 68% (59.5 a 76.5)	<0.001	6 (4.1 a 8.8)
-PASI75 semana 14	2.5%	40%		<0.001	2 (1.7 a 2.5)
-PASI75 semana 24	1%	56%	37.5% (29.0 a 45.9) 55% (46.7 a 63.3)	<0.001	1 (1.3 a 1.7)
-SF-36 (semana 24)					3 (2.2 a 3.4)
Cambios en PCS				<0.001	2 (1.6 a 2.1)
-HAQ (semana 24)	0.63 ± 7.68 -0.01 ± 0.49	6.53 ± 8.88 0.33 ± 0.55		<0.001	
Resultados por subgrupos: pacientes sin respuesta a la semana 16	Placebo golimumab 50mg N=51	Golimumab 50mg a golimumab 100mg N=28	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
-ACR20 (semana 24)	47%	14%	33% (14.2 a 51.8)	<0.05	3 (1.9 a 7.0)
-ACR50 (semana 24)	14%	4%	10% (-1.9 a 21.9)	NS	10 (-50.7 a 4.5)
-ACR70 (semana 24)	6%	0%	6% (-0.5 a 12.5)	<0.05	17 (-193.1 a 8.0)
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Placebo N=113	Golimumab 100mg N=146	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
-ACR50 semana 14	2%	No se muestra	-	-	-
-ACR50 semana 24	4%	No se muestra	-	-	-
Resultados secundarios de interés					
-ACR20 semana 14	9%	45%		<0.001	
-ACR20 semana 24	12%	61%	36% (26.4 a 45.6) 49% (39.1 a 58.9)	<0.001	3 (2.2 a 3.8) 2 (1.7 a 2.6)
-ACR70 semana 14	1%	No se muestra		-	
-ACR70 semana 24	1%	No se muestra		-	
-PASI50 semana 14	10%	78%		<0.001	
-PASI50 semana 24	8%	82%	68% (59.3 a 76.7) 74% (66.0 a 82.0)	<0.001	1 (1.3 a 1.7) 1 (1.22 a 1.51)
-PASI75 semana 14	2.5%	58%		<0.001	2 (1.6 a 2.1)
-PASI75 semana 24	1%	66%	55.5% (47.0 a 64.0) 65% (57.1 a 72.9)	<0.001	1.5 (1.4 a 1.7)
-SF-36 (semana 24)					
Cambios en PCS	0.63 ± 7.68	7.85 ± 9.55		<0.001	

-HAQ (semana 24)	-0.01 ± 0.49	0.39 ± 0.50		<0.001	
Resultados por subgrupos: pacientes sin respuesta a la semana 16	Placebo- golimumab 50mg N=51	Golimumab 100mg - golimumab 100mg N=25	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
-ACR20 (semana 24)	47%	16%	31% (11.1 a 50.8)	<0.05	3 (1.9 a 8.9)
-ACR50 (semana 24)	14%	8%	6% (-8.3 a 20.3)	NS	17 (-12.1 a 4.9)
-ACR70 (semana 24)	6%	4%	2% (-8.1 a 12.1)	NS	50 (-12.4 a 8.3)

ANEXO 5 - PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

Calculation of PASI

	Thickness 0-4	Scaling 0-4	Erythema 0-4	x Area 0-6		Total
Head	a	b	c	d (a+b+c)	x 0.1	A
Upper limb	e	f	g	h (e+f+g)	x 0.2	B
Trunk	i	j	k	l (i+j+k)	x 0.3	C
Lower limb	m	n	o	p (m+n+o)	x 0.4	D
					PASI	A+B+C+D

An online calculator is available at <http://pasi.corti.li/>

PASI calculator

	Thickness 0-4	Scaling 0-4	Erythema 0-4	x Area 0-6		Total
Head					X 0.1	
Upper limb					X 0.2	
Trunk					X 0.3	
Lower limb					X 0.4	
					PASI	
Severity 0 = no involvement 1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = very severe			Area 0 = no involvement 1 = 0 - 9% 2 = 10 - 29% 3 = 30 - 49% 4 = 50 - 69% 5 = 70 - 89% 6 = 90 - 100%			
			neck / buttocks = trunk axillae = upper limb genitofemoral = lower limb			
PASI ≥ 10 = severe disease						

Source: Psoriasis Clinic, Western Infirmary, Glasgow

ANEXO 6 - DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX

Hospital No:
Name:
Address:

Date:
Diagnosis:

Score:

DLQI

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick one box for each question.

1. Over the last week, how **itchy, sore, painful or stinging** has your skin been?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	

2. Over the last week, how **embarrassed or self conscious** have you been because of your skin?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	

3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going **shopping** or looking after your **home or garden**?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

4. Over the last week, how much has your skin influenced the **clothes** you wear?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

5. Over the last week, how much has your skin affected any **social or leisure** activities?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any **sport**?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

7. Over the last week, has your skin prevented you from **working or studying**?

Yes	<input type="checkbox"/>	
No	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

If "No", over the last week how much has your skin been a problem at **work or studying**?

A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	

8. Over the last week, how much has your skin created problems with your **partner** or any of your **close friends or relatives**?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

9. Over the last week, how much has your skin caused any **sexual difficulties**?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

10. Over the last week, how much of a problem has the **treatment** for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?

Very much	<input type="checkbox"/>	
A lot	<input type="checkbox"/>	
A little	<input type="checkbox"/>	
Not at all	<input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

© AY Finlay, GK Khan, April 1992 www.dermatology.org.uk; this must not be copied without the permission of the authors.

ANEXO 7 – ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE ETANERCEPT EN PSORIASIS

Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 349 (21):2014-22⁵⁹

-Nº de pacientes: 672 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=166), etanercept 25mg 1 vez a la semana (n=160), etanercept 25mg 2 veces a la semana (n=162) ó 50 mg 2 veces a la semana (n=164) durante 24 semanas. Tras 12 semanas de tratamiento el grupo placebo empezó un tratamiento doble ciego con etanercept 25mg 2 veces por semana.

-Diseño: Estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico.

-Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable que afecte al menos un 10% del área de superficie corporal, un PASI mínimo de 10 (lo que indica psoriasis de severa a moderada) durante el periodo de cribaje, habían recibido al menos una terapia antipsoriásica sistémica (psoraleno y fototerapia con rayos UVA, fototerapia con radiación B, retinoides orales, ciclosporina o metotrexato)

-Criterios de exclusión: pacientes con psoriasis pustular, eritrodérmica o gutata, o con otras afecciones dérmicas que puedan interferir con las evaluaciones. Tratamientos previos con etanercept o anti_TNF, tratamientos con anti-CD4 o IL-2 en los 6 meses previos; otros tratamientos biológicos o de investigación, fototerapia con psoraleno UVA, corticoides sistémicos o tratamientos sistémicos para la psoriasis en las 4 semanas previas; fototerapia UVB, corticoides tópicos, análogos de vitamina A o D o antralina en las 2 semanas previas; o antibióticos en la semana previa. Estaba permitido el uso de dosis estables de corticoides tópicos en cuero cabelludo, axilas e ingles durante el estudio, siempre que fueran de potencia baja a moderada.

-Pérdidas: 20 (2 grupo control, 9 grupo etanercept dosis bajas, 5 grupo etanercept dosis medias + 4 grupo etanercept dosis altas)

-Tipo de análisis: intención de tratar.

Resultados							
	Placebo (% pacientes)	Etanercept 25mg/2 sem	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Etanercept 50mg/2 sem	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Variable principal: - PASI75 semana 12	3,6%	34%	30,3% (22,5 – 38,2)	4 (3 – 5)	49,4%	45,8% (37,6-53,9)	3(2-3)
Variables secundarias de interés:							
- PASI50 semana 12	14,5%	58%	43,6% (34,3 – 52,9)	3 (2-3)	73,8%	59,3% (50,7-67,9)	2 (2-2)
- PASI90 semana 12	0,6%	11,7%	11,1% (6-16,2)	9 (7-17)	22%	21,3% (14,9-27,8)	5 (4-7)
- %Mejora PASI global	14 ± 2,6	52,6 ± 2,7	P<0,001		64,2 ± 2,4	P<0,001	
- %Mejora DLQI	10,9 ± 4,8	50,9 ± 2,5	P<0,001		61 ± 4,3	P<0,001	

Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005; 152:1304-1312⁶⁰

-Nº de pacientes: 583 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=193), etanercept 25mg x 2/ semana (n=196) ó 50 mg x 2/semana (n=194) durante 12 semanas. Tras 12 semanas de tratamiento todos los pacientes pasaron a recibir etanercept 25 mg x 2/semana. Los pacientes se estratificaron en 2 grupos en base a si habían recibido previamente terapia sistémica o fototerapia.

-Diseño: Estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico con 2 fases: durante las primeras 12 semanas los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o etanercept 25 mg x 2/semana o etanercept 50 mg x 2/semana, con un diseño doble ciego. Durante las siguientes 12 semanas todos los pacientes recibieron etanercept 25 mg x 2/semana.

-Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable que afecte al menos un 10% del área de superficie corporal, un PASI mínimo de 10 durante el periodo de cribaje, que habían recibido al menos una terapia antipsoriásica sistémica o fototerapia o bien eran candidatos a dicho tratamiento, con buen función renal, hepática y hematológica.

-Criterios de exclusión: haber recibido antibióticos en la semana previa o haber tenido infección activa severa en las 4 semanas previas; tener psoriasis pustular, eritrodérmica o gutata, u otras afecciones dérmicas que puedan interferir con las evaluaciones. Haber recibido tratamiento sistémico o fototerapia con psoraleno + UVA en las 4 semanas previas; fototerapia UVB, corticoides tópicos, análogos de vitamina A o D o ditranol en las 2 semanas previas; o etanercept o anti_TNF en cualquier momento. Estaba permitido el uso de corticoides tópicos de potencia moderada en cuero cabelludo, axilas e ingles durante el estudio, o compuestos de breva o emolientes libres de corticoides.

-Pérdidas: 24 (15 grupo control, 5 grupo etanercept 25mg x 2/sem., 4 grupo etanercept 50 mg x 2/semana)

-Tipo de análisis: intención de tratar.

Resultados							
	Placebo (% pacientes)	Etanercept 25mg/2 sem	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Etanercept 50mg/2 sem	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Variable principal: - PASI75 semana 12	3,1%	34,2%	31,1% (24 – 38,2)	4 (3 – 5)	49,5%	46,4% (38,9 – 53,8)	3 (2 – 3)
Variables secundarias de interés:							
- PASI50 semana 12	9,3%	64,3%	55% (47,1 – 62,8)	2 (2-3)	77,3%	68% (60,8-75,2)	2 (2-2)
- PASI90 semana 12	0,5%	10,7%	10,2% (5,7-14,6)	10 (7-18)	20,6%	20,1% (14,3-25,9)	5 (4-7)

Van der Kerkhof et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br J Dermat 2008; 159:1177-1185⁶¹

-Nº de pacientes: 142 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=46), etanercept 50 mg/semana (n=96) durante 12 semanas. Tras 12 semanas de tratamiento todos los pacientes pasaron a recibir etanercept 50 mg/semana.

-Diseño: Estudio multicéntrico, paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Consta de 2 partes: durante las primeras 12 semanas los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o etanercept 50 mg/semana, con un diseño doble ciego. Durante las siguientes 12 semanas todos los pacientes recibieron etanercept 50 mg/semana.

-Criterios de inclusión: edad \geq 18 años, con psoriasis en placa activa pero clínicamente estable que afecte al menos un 10% del área de superficie corporal, un PASI mínimo de 10 durante el periodo de cribaje, que habían fracasado, tenían contraindicación o eran intolerantes al menos a un tratamiento sistémico o fototerapia a dosis adecuadas la suficiente duración.

-Criterios de exclusión: tener psoriasis pustular, eritrodérmica o gutata, u otras afecciones dérmicas que puedan interferir con las evaluaciones; haber tenido infección activa severa en el mes previo o tener un índice de masa corporal $>$ 38; haber recibido etanercept o anticuerpos anti-TNF u otros inhibidores del TNF en los 6 meses previos; tratamiento sistémico o fototerapia con UVA o UVB o psoraleno + UVA o corticoides sistémicos en las 4 semanas previas; corticoides tópicos de alta potencia, análogos de vitamina A o D tópicos, ditranol o inhibidores de calcineurina tópicos en las 2 semanas previas. Estaba permitido el uso de corticoides tópicos de potencia moderada a dosis estables en cuero cabelludo, axilas e ingles durante el estudio.

-Pérdidas: 16 (10 grupo control, 6 grupo experimental)

-Tipo de análisis: intención de tratar.

Resultados

	Placebo (% pacientes) (n=46)	Etanercept 50mg/ sem (n=96)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable principal: - PASI75 semana 12	2,2%	37,5%	35,3% (24,8 – 45,9)	3 (3 – 5)
Variables secundarias de interés:				
- PASI50 semana 12	8,7%	68,8%	60,1% (47,7 – 72,4)	2 (2-3)
- PASI90 semana 12	2,2%	13,5%	11,4% (3,3-19,4)	9 (6-31)

Resultados de la fase abierta (24 semanas)

	Placebo-etanercept (n=36)	Etanercept 50mg/ sem (n=90)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
- PASI50	69,4%	83,3%	13,9% (-3 – 30,8)	---
-PASI75	44,4%	71,1%	26,7% (7,9-45,4)	4 (3-13)
-PASI90	19,4%	42,2%	22,8% (6,3-39,2)	5 (3-16)

ANEXO 8 - ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE INFLIXIMAB EN PSORIASIS

Gottlieb et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (SPIRIT). J Am Acad Dermatol 2004; 51(4):534-542 ⁶²							
<p>-Nº de pacientes: 249 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=51), infliximab 3mg/kg (n=99), infliximab 5mg/kg (n=99) administrados IV en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 26 los pacientes con actividad de moderada a severa (PGA≥3) fueron elegibles para una única infusión del tratamiento asignado.</p> <p>-Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p> <p>-Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con diagnóstico de psoriasis en placa de al menos 6 meses, tratados previamente con psoraleno-UVA u otros tratamientos sistémicos. PASI ≥ 12 y placas cubriendo al menos un 10% del área de superficie corporal.</p> <p>-Criterios de exclusión: formas de psoriasis distinta a la de placas, historia de enfermedad infecciosa crónica o infecciones oportunistas, infección grave en los últimos 2 meses, tuberculosis activa o latente, embarazo o su planeo en los últimos 12 meses, historia de enfermedad linfoproliferativa, tumor activo o historia tumoral en los 5 años previos.</p> <p>-Pérdidas: 85 (37 grupo control, 30 grupo infliximab 3mg/kg, 18 grupo infliximab 5mg/kg)</p> <p>-Tipo de análisis: intención de tratar.</p>							
Resultados							
	Placebo (% pacientes)	Infliximab 3mg/kg	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Infliximab 5mg/kg	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Variable principal: - PASI75 semana 10	5,9%	71,7%	65,8% (54,9 – 76,8)	2 (2-2)	87,9%	82% (72,9 – 91,1)	2 (2-2)
Variables secundarias de interés: - PASI50 semana 10	21,6%	83,8%	62,3% (48,9 – 75,7)	2 (2-3)	97%	75,4% (63,6-87,2)	2 (2-2)
- PASI90 semana 10	2%	45,5%	43,5% (33-54)	3 (2-4)	57,6%	55,6% (45,2-66,1)	2 (2-3)

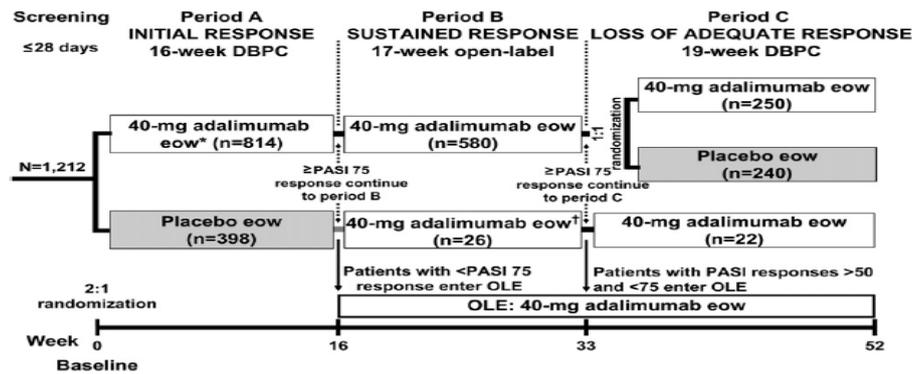
Reich et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial (EXPRESS). Lancet 2005; 366:1367-1374 ⁶³				
<p>-Nº de pacientes: 378 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=77) e infliximab 5mg/kg (n=301) administrados IV en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas. En la semana 24 los pacientes en el grupo placebo pasaron a recibir infliximab 5 mg/kg semanas 24, 26 y 30 y cada 8 semanas hasta la semana 46.</p> <p>-Diseño: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p> <p>-Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con diagnóstico de psoriasis en placa de moderada a severa de al menos 6 meses, tratados previamente o candidatos a tratamiento fototerapia o tratamientos sistémicos. PASI ≥ 12 y placas cubriendo al menos un 10% del área de superficie corporal.</p> <p>-Criterios de exclusión: historia o riesgo de infección grave, tuberculosis activa, historia de enfermedad linfoproliferativa, tratamiento previo con infliximab u otros anti-TNF. Fototerapia o tratamientos sistémicos se suspendieron 1 mes antes y tratamientos tópicos 2 semanas antes de iniciar el estudio.</p> <p>-Pérdidas: 25 (7 grupo control, 18 grupo experimental)</p> <p>-Tipo de análisis: intención de tratar.</p>				
Resultados				
	Placebo (% pacientes) (n=77)	Infliximab 5mg/kg (n=301)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable principal: - PASI75 semana 10	2,6%	80,4%	77,8% (72,1 – 83,5)	2 (2 – 2)
Variables secundarias de interés: - PASI50 semana 10	7,8%	91%	83,2% (76,4 – 90)	2 (2-2)
- PASI90 semana 10	1,3%	57,1%	55,8% (49,7-62)	2 (2-3)
-PASI75 semana 24	3,9%	75,4%	71,5% (65 - 78)	2 (2-2)
Resultados en la semana 50				
	Placebo/Infliximab (n=68)	Infliximab 5 mg/kg (n=281)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
-PASI75	76,5%	60,5%	16% (27,6 --4,4)	

ANEXO 9 - ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE ADALIMUMAB EN PSORIASIS

Menter et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial (REVEAL). J Am Acad Dermatol 2008; 58:106-15⁶⁴

-Pacientes: 1.212, distribuidos como se expone en el esquema inferior.
 -Diseño: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración. El estudio estaba dividido en 3 fases:

A: 16 semanas, doble ciego, grupo adalimumab (dosis de carga de 80 mg seguido de 40 mg cada 15 días) vs placebo.
 B: Hasta la semana 33: Pacientes que alcanzaron respuesta PASI $\geq 75\%$ en la semana 16 fueron seleccionados para continuar en una fase abierta con adalimumab (los pacientes del grupo placebo recibieron dosis de carga). Eficacia sostenida
 C: Hasta la semana 52: Pacientes que alcanzaron respuesta PASI $\geq 75\%$ en la semana 33 fueron seleccionados para continuar en esta fase. Los pacientes que originalmente (periodo A) fueron aleatorizados a recibir adalimumab se aleatorizaron nuevamente a recibir adalimumab o placebo. Los que alcanzaron respuesta PASI >50 pero <75 fueron seleccionados para continuar un estudio abierto con adalimumab.



-Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, con psoriasis en placa de moderada a severa (BSA $\geq 10\%$ y PASI ≥ 12), diagnosticada al menos 6 meses antes y estable durante al menos 2 meses. Los pacientes tenían que haber sido candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia y tener psoriasis activa a pesar de tratamiento con agentes tópicos. Todos los pacientes tenían que ser naive tanto a anti-TNF y metotrexate. Se permitió la inclusión de pacientes con tuberculosis latente si habían recibido o estaban recibiendo tratamiento profiláctico.

-Criterios de exclusión: pacientes con alteraciones hematológicas, renales o hepáticas, historia de enfermedad desmielinizante, linfoproliferativa o cáncer. Periodo de lavado para tratamientos tópicos y fototerapia UVB era de 2 semanas, para terapia sistémica no biológica y fototerapia con psoraleno + UVA 4 semanas y para terapia biológica 12 semanas.

- Tipo de análisis: ITT

Resultados

VARIABLES PRINCIPALES	Adalimumab	Placebo	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
- PASI 75 en la semana 16.	71%	7%	63,7% (59,7-67,8)	<0.01	2 (2-2)
- % pacientes con pérdida de respuesta adecuada entre la semana 33 y la 52	5%	28%	23% (17,2-29,8)	<0.01	5 (4-6)
VARIABLES SECUNDARIAS:					
- PASI 90 en la semana 16	45%	2%	43%	<0.01	2.32
- PASI 100 en la semana 16	20%	1%	19%	<0.01	5.26

Sahurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. Methotrexate vs. Placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158:558-566 ⁶⁵							
<p>-Pacientes: 271 pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes grupos: placebo (n=53), adalimumab 40mg cada 2 semanas (n=108) y metotrexate a dosis de 7,5 a 25 mg/semana (n=110) durante 16 semanas. En la semana 24 los pacientes en el grupo placebo pasaron a recibir infliximab 5 mg/kg semanas 24, 26 y 30 y cada 8 semanas hasta la semana 46.</p> <p>-Diseño: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y doble enmascaramiento, controlado con placebo.</p> <p>-Criterios de inclusión: edad \geq 18 años, con psoriasis en placa de moderada a severa (BSA \geq 10% y PASI \geq 10), diagnosticada al menos 1 año antes y estable durante al menos 2 meses. Los pacientes tenían que haber sido candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia y tener psoriasis activa a pesar de tratamiento con agentes tópicos. Todos los pacientes tenían que ser naive tanto a anti-TNF y metotrexate. Se permitió la inclusión de pacientes con tuberculosis latente si habían recibido o estaban recibiendo tratamiento profiláctico.</p> <p>-Criterios de exclusión: pacientes con alteraciones hematológicas, renales o hepáticas, historia de enfermedad desmielinizante, linfoproliferativa o inmunodeprimidos. Periodo de lavado para tratamientos tópicos y fototerapia era de 2 semanas, para terapia sistémica no biológica 4 semanas y para terapia biológica 12 semanas.</p> <p>-Pérdidas: 15 (5 grupo placebo, 4 grupo adalimumab, 6 grupo metotrexate)</p> <p>-Tipo de análisis: intención de tratar.</p>							
Resultados							
	Placebo	Adalimumab	Metotrexate	RAR (IC95%) ADA vs Pbo.	p	RAR (IC95%) ADA vs MTX	p
Variable principal: - PASI75 semana 16	18,9%	79,6%	35,5%	60,5% (44,5-76,6)	<0,001	43,7% (30,8-56,7)	<0,001
V. secundarias de interés:							
-PASI100 semana 16	1,9%	16,7%	7,3%	14,8% (6,9-22,7)	0,04	9,4% (0,9-17,9)	0,004
- PASI50 semana 16	30,2%	88%	61,8%	57,8% (44-71,6)		26,1% (15,2-37,1)	<0,001
- PASI90 semana 16	11,3%	51,9%	13,6%	40,5% (27,8-53,2)		38,2% (26,8-49,6)	<0,001

ANEXO 10 - ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES DE USTEKINUMAB EN PSORIASIS

Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). The Lancet 2008;371:1665-74⁶⁶

Evalúa la eficacia y seguridad de ustekinumab comparado con placebo durante 12 semanas y eficacia del tratamiento con ustekinumab a largo plazo (máximo 72 semanas) en pacientes con psoriasis en placa moderada a grave.

-Nº de pacientes: 766 pacientes

-Diseño: Fase III, paralelo, doble ciego, controlado con placebo. Se diseñó en 3 fases:

1ª fase (semanas 0-12): tres ramas de tratamiento (ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg y placebo) en semana 0 y 4. La randomización se estratificó según peso (≤ 90 Kg o > 90 Kg) y según el número de terapias recibidas anteriormente (<3 o ≥ 3).

2ª fase (semanas 12-40): cruzado para los pacientes que en la fase anterior habían recibido placebo: randomizados a recibir ustekinumab 45 mg o 90 mg (1ª dosis en la semana 12, 2ª en la semana 16 y a continuación cada 12 semanas). En la semana 28 se hizo una valoración.

3ª fase (semanas 40-76), fase de retirada aleatorizada: Los pacientes incluidos en las dos ramas activas desde el principio y que presentaban PASI ≥ 75 se randomizaron a seguir con el tratamiento o recibir placebo. En esta 2ª randomización los pacientes se estratificaron según peso (≤ 90 Kg o > 90 Kg). Todos los pacientes que recibieron placebo en esta fase volvieron a recibir tratamiento cuando PASI disminuyó por debajo del 50%.

-Tratamiento grupo activo y grupo control: Pacientes randomizados a recibir ustekinumab 45mg o 90mg en la semana 0 y 4 y después cada 12 semanas, o a recibir placebo en la semana 0 y 4 con el subsiguiente cruce a ustekinumab en la semana 12 y 16, y después cada 12 semanas.

-Criterios de inclusión: Pacientes >18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada.

-Criterios de exclusión: Pacientes con psoriasis pero no en placas, episodios serios de infección local o sistémica, con alguna enfermedad maligna, tratados previamente con algún agente frente a IL-12 o 23, con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia en las últimas 4 semanas o con un tratamiento tópico para la psoriasis en las últimas 2 semanas.

-Pérdidas: Se produjeron pérdidas por falta de eficacia, aparición de efectos adversos y otras causas.

-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados en la SEMANA 12

Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=255)	ustekinumab 90 mg (n=256)	placebo (n=255)	significación (p)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	171 (67,1%)	170 (66,4%)	8 (3,1%)	$P<0,0001$	63,9% (58-70)	63,3% (57-69)	2 (1-2)	2 (1-2)
Resultados secundarios %pacientes con PGA ¹ aclaramiento o mínima	154 (60%)	158 (62%)	10 (4%)	$P<0,0001$	56% (50-63)	57% (53-66)	2 (2-2)	2 (1-2)
%pacientes con cambio en su DQLI ² basal	135 (53%)	131 (52%)	15 (6%)	$P<0,0001$	47 (40-53)	47 (40-54)	2 (2-2)	2 (1-2)
%pacientes que alcanzan PASI 50	213 (83%)	220 (86%)	26(10%)	$P<0,0001$	73 (67-79)	79 (73-84)	1 (1-1)	1 (1-1)
%pacientes que alcanzan PASI 90	106 (42%)	94 (37%)	5 (2%)	$P<0,0001$	40 (33-46)	36 (30-42)	3 (2-3)	3 (2-3)
%pacientes que alcanzan PASI 100	32 (13%)	28 (11%)	0 (0%)	$P<0,0001$	1 (8-17)	11 (7-15)	8 (6-12)	9 (6-14)

Resultados en la SEMANA 28. Significación (p): $p<0,0001$ vs placebo

Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=250)	ustekinumab 90 mg (n=243)	placebo a ustek45mg (n=123)	placebo a ustek. 90mg (n=119)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	178 (71,2%)	191 (78,6%)	81 (65,9%)	101 (84,9%)	-	-	-	-
Resultados secundarios %pacientes con PGA ¹ aclaramiento o mínima	147 (59%)	161 (66%)	75 (61%)	87 (73%)	-	-	-	-
%pacientes con cambio en su DQLI basal	146 (59%)	167 (69%)	74 (60%)	90 (76%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 50	228 (91%)	234 (96%)	118 (96%)	117 (98%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 90	123 (49%)	135 (56%)	55 (45%)	74 (62%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 100	52 (20%)	71 (29%)	24 (20%)	40 (33%)	-	--	-	-

¹ Valoración global del médico aclaramiento o mínima: valores 0-1.

² Índice de calidad de vida dermatológica.

Papp, K.A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet 2008;371:1675-84 ⁶⁷								
Evalúa la eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa moderada a grave.								
- Nº de pacientes: 1230 pacientes								
- Diseño: Fase III, paralelo, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo se diseñó en 3 fases:								
- 1ª fase (semanas 0-12): controlado frente a placebo, con tres ramas de tratamiento (ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg y placebo). Administración semana 0, semana 4 y después cada 12 semanas.								
La randomización se estratificó según peso (≤ 90 Kg o > 90 Kg) y según el número de terapias recibidas (<3 o ≥ 3).								
- 2ª fase (semanas 12-28): cruzado para los pacientes del grupo placebo de la fase anterior, se randomizaron a recibir ustekinumab 45 mg o 90 mg (1ª dosis en la semana 12, 2ª en la semana 16 y a continuación cada 12 semanas).								
- 3ª fase (semanas 28-52): fase randomizada de intensificación de dosis. Se hizo una valoración, si PASI < 50 se consideraron pacientes no respondedores y se interrumpió el tratamiento en estudio, si PASI estaba entre 50 y 75 (parcialmente respondedores), se randomizaron a seguir con la misma pauta posológica o cambiar a 1 dosis cada 8 semanas, si PASI ≥ 75 se continuó el mismo tratamiento. La 2ª randomización se estratificó según el peso basal (≤ 90 Kg o > 90 Kg).								
- Tratamiento grupo activo y grupo control: Pacientes randomizados a recibir ustekinumab 45mg o 90mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes randomizados a recibir placebo en las semanas 0 y 4, pasaron a recibir ustekinumab (45mg o 90mg) en las semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.								
- Criterios de inclusión: Pacientes >18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada.								
- Criterios de exclusión: Pacientes con psoriasis pero no en placas, episodios serios de infección local o sistémica, con alguna enfermedad maligna, tratados previamente con algún agente frente a IL-12 o 23, con uso de terapia biológica los tres meses previos al estudio, con uso de terapia sistémica convencional o fototerapia en las últimas 4 semanas o con un tratamiento tópico para la psoriasis en las últimas 2 semanas.								
- Pérdidas: Se produjeron pérdidas por falta de eficacia, aparición de efectos adversos y otras causas.								
- Tipo de análisis: Por intención de tratar.								
Resultados en la SEMANA 12								
Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=409)	ustekinumab 90 mg (n=411)	placebo (n=410)	significación (p)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	273 (66,7%)	311 (75,7%)	15 (3,7%)	$P<0,0001$	63,1 (58-68)	72,0 (68-77)	2 (1-2)	1 (1-1)
Resultados secundarios %pacientes con PGA aclaramiento o mínima	278 (68%)	302 (73%)	20 (5%)	$P<0,0001$	64 (59-69)	70 (65-75)	2 (1-2)	1 (1-2)
%pacientes con cambio en su DQLI basal	223 (55%)	228 (56%)	13 (3%)	$P<0,0001$	52 (47-57)	53 (48-58)	2 (2-2)	2 (2-2)
%pacientes que alcanzan PASI 50	342 (83%)	367 (89%)	41 (10%)	$P<0,0001$	74 (70-79)	81 (77-85)	1 (1-1)	1 (1-1)
%pacientes que alcanzan PASI 90	173 (42%)	209 (60%)	3 (0,7%)	$P<0,0001$	42 (37-47)	51 (46-56)	2 (2-3)	2 (2-2)
%pacientes que alcanzan PASI 100	74 (18%)	75 (18%)	0 (0%)	$P<0,0001$	18 (14-22)	18 (14-22)	5 (5-7)	5 (4-7)
Resultados en la SEMANA 28. Significación (p): $p<0,0001$ vs placebo.								
Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=397)	ustekinumab 90 mg (n=400)	placebo to ustek. 45mg (n=193)	placebo to ustek. 90mg (n=194)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	276 (70%)	314 (78%)	135 (70%)	153 (79%)	-	-	-	-
Resultados secundarios %pacientes con PGA ¹ aclaramiento o mínima	243 (61%)	280 (70%)	125 (65%)	136 (70%)	-	-	-	-
%pacientes con cambio en su DQLI basal	251 (63%)	258 (64%)	88 (46%)	108 (56%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 50	369 (93%)	380 (95%)	180 (93%)	185 (95%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 90	178 (45%)	217 (54%)	82 (42%)	100 (51%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 100	74 (18%)	118 (29%)	30 (15%)	42 (22%)	-	-	-	-

ANEXO 11 – ESTUDIO COMPARATIVO USTEKINUMAB VS ETANERCEPT

Griffiths C. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for moderate-to-severe psoriasis (ACCEPT). N Engl J Med, 2010; 362: 118-128⁷³

Evalúa la eficacia y seguridad de ustekinumab frente a etanercept en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa moderada a grave.

-**Nº de pacientes:** 903 pacientes

-**Diseño:** Fase III, multicéntrico, randomizado, paralelo, controlado con 3 brazos.

-**Tratamiento grupo activo y Tratamiento grupo control:** Los pacientes fueron randomizados a recibir en proporción 3:5:5, Ustekinumab 45 mg, Ustekinumab 90 mg en las semanas 0 y 4, o bien Etanercept 50 mg dos veces a la semana hasta la semana 12.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes >18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI ≥ 12 , y con al menos 10% de superficie corporal afectada. Se reclutaron pacientes naive para Etanercept y Ustekinumab.

-**Criterios de exclusión:** Pacientes con psoriasis pero no en placas, episodios serios de infección local o sistémica, con alguna enfermedad maligna o con una historia de tuberculosis anterior.

-**Tipo de análisis:** ITT.

- **Variable principal:** % pacientes que alcanzan PASI 75 en la semana 12.

Resultados en la SEMANA 12

Variable evaluada en el estudio	Ustekinumab 45 mg (n=209)	Ustekinumab 90 mg (n=347)	Etanercept 50mg (n=347)	(P)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	68% (142)	74% (257)	57%(198)	P=0,012 (45mg) P<0,001 (90mg)	11 (3-19)	17 (10-24)	9 (5-37)	6 (4-10)
Resultados secundarios %pacientes con PGA aclaramiento o mínima	65%(136)	71%(246)	49%(170)	P<0,001	16 (8-24)	22 (15-29)	6 (4-13)	5 (3-7)
%pacientes que alcanzan PASI 90	36%(75)	45% (156)	23%(80)	P<0,001	12 (5-20)	22 (15-29)	8 (5-22)	5 (3-7)

5. BIBLIOGRAFIA.

- ¹Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7
- ²Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008 May;58(5):851-64.
- ³Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233-9.
- ⁴Taurog JD. Arthritis psoriasica. Cap. 318. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Eds. *Harrison Medicina*. 17ª ed. McGraw Hill; 2009.
- ⁵Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
- ⁶Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):855-9
- ⁷Doherty SD. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2):209-17.
- ⁸Diagnosis and Management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency.
- ⁹SIGN Guideline 121: Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Sign intercollegiate guidelines network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/> (consultado el día 6/05/2011)
- ¹⁰Atteno M. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 399-403.
- ¹¹Ficha técnica de Humira®, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [consultado en Enero 2012].
- ¹²Ficha técnica de Enbrel®, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [consultado en Enero 2012].
- ¹³Ficha técnica de Simponi®, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf [consultado en Enero 2012].
- ¹⁴Ficha técnica de Remicade®, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [[consultado en Enero 2012].
- ¹⁵Atteno M. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 399-403
- ¹⁶Saad AA. Risks and benefits of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35(5): 883-90.
- ¹⁷Mease P. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (10): 3279-89
- ¹⁸Mease P. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50 (7): 2264-72.
- ¹⁹Antoni C. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the impact 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150-7
- ²⁰Kavanaugh A. Golimumab, a new human tumor necrosis alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. (GO-REVEAL). *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (4): 976-86
- ²¹Rodgers M. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 10.
- ²²Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Junio 2011.

- ²³ Alone or in combination with methotrexate, for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate. Scottish Medicines Consortium 2011
- ²⁴ Doherty SD. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2):209-17.
- ²⁵ SIGN 121. Diagnosis and Management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline Oct 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency.
- ²⁶ NICE technology appraisal guidance 199 Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis (review of technology appraisal guidance 104 and 125). August 2010
- ²⁷ NICE technology appraisal guidance 220 Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. April 2011.
- ²⁸ Fernandez Soueiro JL, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Sociedad Española de Reumatología. Reumatol Clin.* 2011; 7(3):179-188
- ²⁹ Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1422-30
- ³⁰ Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R94
- ³¹ Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis (ESPOGUIA) 2010
- ³² Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34: 1159-66
- ³³ Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79
- ³⁴ Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii49-54
- ³⁵ McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:162-9
- ³⁶ Healy PJ, Helliwell PS. Psoriatic arthritis quality of life instrument: an assessment of sensitivity and response to change. *J Rheumatol.* 2008;35: 1359-61
- ³⁷ Englbrecht M, Wang Y, Ronneberger M, Manger B, Vastesaeger N, Veale DJ, et al. Measuring joint involvement in polyarticular psoriatic arthritis: an introduction of alternatives. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:977-83
- ³⁸ Van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Supl 2):ii61-4
- ³⁹ Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, Pflugbeil S, Aletaha D, Smolen JS. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:546-9.
- ⁴⁰ Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1441-7
- ⁴¹ Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004;51:311-5
- ⁴² Fernandez-Sueiro JL, Willisich A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:78-85
- ⁴³ Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2160-4
- ⁴⁴ Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, DeDJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21:10-3
- ⁴⁵ Fernandez-Sueiro JL, Willisich A, Pertega Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez C, Galdo F, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:386-92
- ⁴⁶ Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, van der Heijde D, Landewe RB, Braun J, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise—the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. *J Rheumatol.* 2007;34:1733-9
- ⁴⁷ Collantes E, Fernández Sueiro JL, García Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3:60-70
- ⁴⁸ Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, et al. 25mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint Bone Spine.* 2007;74:144-7
- ⁴⁹ Haberhauer G, Strehlow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien MedWochenschr.* 2010;160:220-4

- ⁵⁰ Jasvinder A Singh, Robin Christensen, George A Wells, Maria E Suarez-Almazor, Rachele Buchbinder, Maria Angeles Lopez-Olivo, Elizabeth Tanjong Ghogomu, Peter Tugwell. Tratamientos biológicos para la artritis reumatoide: una aproximación a las revisiones Cochrane (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 4 Art no. CD007848. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- ⁵¹ Fisher VS et al. Clinical Monograph for Drug Formulary Review: Systemic Agents for Psoriasis/Psoriatic Arthritis. *J Manag Care Pharm* 2005;11(1):33-55
- ⁵² Puig L et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386-413
- ⁵³ Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370 (9583): 272-84.
- ⁵⁴ Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 Pt 1):401-7.
- ⁵⁵ Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/manifestaciones_extraarticulares_5/psoriasis.php
- ⁵⁶ Smith SH et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology* 2009 161, pp987-1019.
- ⁵⁷ Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1493-9.
- ⁵⁸ Ficha técnica de Stelara®, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf. [Consultado enero 2012].
- ⁵⁹ Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2014-22
- ⁶⁰ Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152:1304-12.
- ⁶¹ Van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008; 159:1177-85.
- ⁶² Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51: 534-42
- ⁶³ Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
- ⁶⁴ Menter A, Tying SK, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106-15.
- ⁶⁵ Sahurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the comparative study of adalimumab (HUMIRA) versus methotrexate versus placebo in psoriasis patients (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558-66
- ⁶⁶ Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet* 2008;371:1665-74.
- ⁶⁷ Papp K.A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet* 2008;371:1675-84.
- ⁶⁸ Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:9-17.
- ⁶⁹ Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719-26.
- ⁷⁰ Ortonne JP, Griffiths CEM, Strohal R, Estojak C, Robertson D, Molta C. Efficacy and safety of continuous versus intermittent etanercept in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: improved efficacy demonstrated in the CRYSTEL Study. *Expert Rev Dermatol*, 2008; 3(6):657-665.
- ⁷¹ Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31.e1-15.
- ⁷² Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:241-251.

⁷³ Griffiths C. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for moderate-to-severe psoriasis (ACCEPT). N Engl J Med, 2010; 362: 118-128.

⁷⁴ Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Terapia Biológica en psoriasis en placas. Evaluación de alternativas terapéuticas. 2/06/2010. Informe Génesis v. 3.0.

⁷⁵ Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58(5):826-5.

⁷⁶ Menter A et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2010; 65(1):137-174.

⁷⁷ Hsu S, et al. Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. Arch Dermatol 2012; 148(1): 95-102

⁷⁸ Puig L et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:277-86.