



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



Principio activo:	USTEKINUMAB
Nombre comercial y presentaciones:	▲ STELARA (Janssen Cilag International) viales 45 mg Precio unitario (IVA incluido): 3.174,35 €/vial Está previsto comercializar también viales de 90 mg y jeringas precargadas de 45 mg.
Condiciones de dispensación:	R (con receta médica); DH (diagnóstico hospitalario) Dispensación en servicios de Farmacia Hospitalaria
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización:	Enero 2009
Código ATC / DDD ¹ :	L04AC: Inhibidores de la interleucina / 0,54 mg
Excipientes de declaración obligatoria:	Sacarosa, L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80, agua para inyectables

INTRODUCCIÓN ^{2,3}

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante de la piel mediada por el sistema inmunitario y caracterizada por la presencia de pápulas eritematosas y placas con escamas plateadas (aunque pueden producirse otras presentaciones), que afecta de modo significativo al estado físico y mental de los pacientes, y afecta a un 2-3 % de la población mundial.

Aunque algunos hechos apuntan a que existe una predisposición genética para desarrollar psoriasis, hay factores que pueden actuar como desencadenantes, como pueden ser las infecciones, el estrés físico o psicológico, algunos medicamentos y los factores medio-ambientales (clima).

Se han descrito diversos tipos de psoriasis según sus manifestaciones clínicas (en placas, guttata, pustulosa, eritrodérmica); de todos ellos la psoriasis en placas (psoriasis vulgar) es la que aparece en el 90% de los casos, aproximadamente.

Para clasificar la psoriasis según su gravedad se utilizan diversos índices y escalas (ver APÉNDICE II, al final de este informe); entre los más utilizados se encuentran: PASI (Psoriasis Area and Severity Index o Índice de intensidad y gravedad de la psoriasis); BSA (Body Surface Area o Área de superficie corporal afectada por la psoriasis); PGA (Physician's Global Assessment o Evaluación global efectuada por el médico) y DLQI (Dermatology Life Quality Index o Índice de calidad de vida en Dermatología).

Entre las opciones disponibles para tratar la psoriasis se incluyen: terapia tópica (queratolíticos, breas, retinoides tópicos, calcipotriol, corticoides potentes y combinaciones de ellos), fototerapia y/o terapia sistémica (retinoides, metotrexato, ciclosporina o agentes biológicos, como los anti-TNF: infliximab, adalimumab y etanercept). En psoriasis moderada-grave los tratamientos tópicos no son suficientes para controlar la enfermedad, pero pueden tener un papel adyuvante de las otras terapias.

La búsqueda actual de nuevos tratamientos está centrada en medicamentos efectivos y bien tolerados, especialmente para terapias a largo plazo. En este sentido, se sabe que las interleucinas 12 y 23 juegan un importante papel en la fisiopatología de la psoriasis, con lo que aquellos medicamentos que modulen los niveles de dichas citocinas tienen muchas posibilidades de mejorar el curso de la enfermedad. Dentro de este último grupo se encuentra el fármaco objeto de este informe: ustekinumab.

INDICACIONES APROBADAS ⁴

Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no responden, tienen contraindicadas o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato y PUVA.

MECANISMO DE ACCIÓN ⁴

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG-1-kappa totalmente humano, obtenido por tecnología de ADN recombinante, que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Ustekinumab impide que estas citocinas se unan a su receptor (IL-12R-beta-1), expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos Natural Killer (NK), con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por IL-12 e IL-23.

FARMACOCINÉTICA ⁴

Absorción: Tras la administración subcutánea, el tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima de ustekinumab fue de 8,5 días, y su biodisponibilidad absoluta del 57,2 %.

Distribución: ustekinumab, como es habitual para los anticuerpos, se distribuye principalmente en el espacio intravascular.

Metabolismo y eliminación: No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab. La vida media fue de aproximadamente 3 semanas. Esto hace que **el estado estacionario se alcance a las 28 semanas aproximadamente.**

La exposición sistémica a ustekinumab aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis, tanto por vía intravenosa como subcutánea, en un amplio rango de dosis. No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo.

En un análisis farmacocinético poblacional se observó una tendencia hacia una eliminación más rápida de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos anti-ustekinumab, y que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba a la farmacocinética de ustekinumab, siendo la mediana de aclaramiento y la del volumen de distribución aproximadamente en un 55 % y un 37 % mayores, respectivamente, en pacientes con peso > 100 kg que en los pacientes con menor peso. No se dispone de datos farmacocinéticos específicos de pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes con \geq 65 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ^{4, 5, 6}

La posología recomendada de ustekinumab consiste en una dosis inicial de 45 mg, administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Dado que no está aún comercializada la presentación de 90 mg, en pacientes que requieran dicha dosis se deberán administrar dos pinchazos de 45 mg, pero en diferente sitio. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Según consta en ficha técnica, se debe considerar la suspensión del tratamiento si el paciente no ha respondido al cabo de 28 semanas. A este respecto, el informe NICE define "respuesta adecuada" como:

- reducción del índice PASI en un 75 % (PASI 75) desde el comienzo del tratamiento \bullet
- reducción del PASI en un 50 % (PASI 50) y reducción en 5 puntos en el índice DLQI desde el comienzo del tratamiento

Si bien en ficha técnica consta que *una vez aprendida la técnica, cabe la posibilidad de que sean los propios pacientes los que se autoinyecten el medicamento, siguiendo las instrucciones del prospecto*, las características del medicamento y su elevado coste, hacen recomendable que la administración se haga bajo la supervisión de personal sanitario (Consulta de Dermatología, Hospital de Día, Servicio de

Farmacia). Ello no es óbice para que los profesionales sanitarios faciliten los medios (educación al paciente) para asegurar una buena adherencia al tratamiento.

Ajustes de dosis:

- En pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis inicial es de 90 mg, seguida de otra dosis de 90 mg 4 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.
- Ustekinumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas en estos grupos de población.
- No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con \geq 65 años. Aunque no se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad, sí se debe tener precaución en ancianos, debido a que existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.
- Ustekinumab no está recomendado para uso en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

EFICACIA CLÍNICA ⁷⁻²³

La evaluación de la eficacia clínica de ustekinumab se basa en tres ensayos clínicos, dos de ellos estudios pivotaes, de fase III: PHOENIX-1; PHOENIX-2 y ACCEPT. Las características de estos ensayos clínicos y sus resultados se muestran en los Anexos 1, 2 y 3 al final de este informe.

- *Estudios pivotaes (PHOENIX-1 y PHOENIX-2)*

Ambos son estudios de fase III en los que se compara la eficacia de 2 dosis de ustekinumab frente a placebo. El diseño de estos dos estudios es complicado, con 3 fases y parcialmente cruzado. El análisis de los datos de eficacia se realizaba sobre la población por intención de tratar (ITT) en la semana 12. Muchos pacientes en estos estudios habían recibido previamente terapias biológicas (aproximadamente el 50% en PHOENIX-1 y el 40% en PHOENIX-2).

El estudio PHOENIX-1 tiene como objetivo valorar la eficacia de ustekinumab frente a placebo en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave en la semana 12, así como evaluar el mantenimiento de la respuesta con ustekinumab y el impacto de éste sobre la calidad de vida de los pacientes.

El estudio PHOENIX-2 también tiene como objetivo valorar la eficacia de ustekinumab frente a placebo en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave en la semana 12 y el impacto de ello sobre la calidad de vida de los pacientes. Además evalúa si la intensificación de la dosis de ustekinumab puede mejorar la respuesta de los pacientes que inicialmente respondían sólo parcialmente al tratamiento.

- *Estudio ACCEPT*

Recientemente publicado, este estudio abierto de fase III también compara la eficacia de 2 dosis de ustekinumab, pero en este caso frente a un comparador activo: etanercept. También tiene un diseño en 3 fases y los datos de eficacia son analizados sobre la población ITT.

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave en la semana 12 de tratamiento así como el efecto de la interrupción del tratamiento, y del re-tratamiento, sobre la respuesta. Otro objetivo es valorar la eficacia tras el cambio de tratamiento de etanercept a ustekinumab en pacientes que no respondían al tratamiento con etanercept.

Los pacientes incluidos en los estudios PHOENIX-1, PHOENIX-2 y ACCEPT eran aleatorizados, en los 3 casos, a uno de los 3 grupos existentes en cada uno esos estudios. La distribución en los grupos era similar en cada ensayo en cuanto a características como: edad, sexo, peso, duración de la psoriasis, presencia de artritis psoriásica y valores de BSA, PGA, PASI y DLQI (este no en el estudio ACCEPT). Los valores basales, en el momento de la aleatorización, de estas características de las poblaciones en los tres estudios mencionados aparecen recogidas en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en los ensayos clínicos			
Características	Valor (expresado como media \pm SD o en %)		
	PHOENIX-1	PHOENIX-2	ACCEPT
- Edad (años)	45,3 (\pm 11,7)	46,2 (\pm 12,2)	45,2 (\pm 12,8)
- Sexo (hombres)	69,8%	68,3%	67,9%
- Peso (Kg)	93,9 (\pm 23,7)	91 (\pm 21,3)	90,8 (\pm 21,7)
- Duración de la psoriasis (años)	19,9 (\pm 11,5)	20,1 (\pm 12,1)	18,8 (\pm 11,9)
- Pacientes con artritis psoriásica	33,7%	24,9%	27,9%
- BSA	26,7% (\pm 16,6)	26,4% (\pm 16,8)	25,4% (\pm 16,2)
- PGA (moderado/grave a grave)	43,7%	39,7%	43,1%
- PASI (0-72)	20,2 (\pm 8,3)	19,6 (\pm 7,3)	19,5 (\pm 7,7)
- DLQI (0-30)	11,5 (\pm 7,1)	12,4 (\pm 7,1)	—
- Pacientes con DLQI de 0-1	2,4%	NP	—
- Pacientes con biológicos previamente	~ 50%	~ 40%	20-25%
SD: desviación estándar NP: no publicado			

Consideraciones sobre los ensayos de eficacia

- El control elegido en los dos estudios pivotaes (placebo) no es el más adecuado cuando existe la posibilidad de comparar frente a tratamiento activo. De hecho, la EMA establece que para demostrar la eficacia en psoriasis grave de un nuevo tratamiento éste debe ser, idealmente, evaluado en un ensayo clínico con 3 brazos, uno de ellos con un comparador activo y el otro con placebo. Se considera seriamente cuestionable apoyar los resultados de eficacia en estudios controlados con placebo exclusivamente.
- La EMA recomienda que 2 de las variables utilizadas para valorar la eficacia sean: una de ellas el PASI y otra un índice global estandarizado validado (como es el caso de PGA) entre los índices de eficacia valorados por el investigador. Además, en su documento CMP/EWP/2454/02corr. ("Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis"), recomienda que se utilice como variable alguna de las medidas de la calidad de vida valoradas por el propio paciente (como DLQI) junto con alguna de las anteriores. En el caso de los 3 estudios se siguen estas recomendaciones (con excepción del estudio ACCEPT, en el que no se mide la calidad de vida).
- Las variables para medir la eficacia fueron las mismas en los 3 estudios: PASI 75 (principal), PGA y DLQI (no en el estudio ACCEPT), que son además las más utilizadas en los ensayos clínicos de psoriasis, lo que permite comparar de forma indirecta los distintos medicamentos. Las diferencias obtenidas en la mayoría de las variables cuando se comparan con el control son estadísticamente significativas (tanto frente a placebo como frente a etanercept).
- Los resultados de eficacia en el estudio PHOENIX-1 no demostraron que hubiera una diferencia importante entre los dos grupos de ustekinumab 45 y ustekinumab 90 a las 12 semanas. Una dosis respuesta, en cuanto a la eficacia, era observada en el estudio PHOENIX-2, con aproximadamente un 10% de diferencia, en cuanto a la mejoría de \geq PASI 75 en las semanas 12 y 28, entre los grupos de ustekinumab 45 y ustekinumab 90, aunque esa diferencia no fue observada en el estudio PHOENIX-1. Los resultados de PHOENIX-2 eran más consistentes con los obtenidos previamente en estudios de fase II. Los ensayos PHOENIX mostraron que los pacientes con peso > 100 kg tenían menos respuesta a la menor dosis de ustekinumab (45 mg) que los de peso inferior.
- Es de destacar que en los pacientes en los que se había obtenido una respuesta parcial (en el estudio PHOENIX-2), la intensificación de la dosis de ustekinumab no produjo una respuesta superior a la observada en los pacientes que sí eran respondedores en la semana 28 y que continuaron con ustekinumab cada 12 semanas. En el grupo de respondedores parciales, en PHOENIX-2, no se produjeron diferencias significativas tras la intensificación (comparado con la administración cada 12 semanas) en el grupo de ustekinumab 45; sin embargo, sí existían diferencias estadísticamente significativas en el grupo de ustekinumab 90, favorables a la intensificación.

- Los estudios PHOENIX-1 y PHOENIX-2 demostraron la superioridad de ustekinumab frente a placebo, teniendo en cuenta las variables de eficacia elegidas. Con el tratamiento a largo plazo (hasta 40 semanas) la respuesta era duradera. En el estudio PHOENIX-1, además había alguna evidencia de eficacia del re-tratamiento en pacientes que habían perdido el 50% del PASI tras suspender el tratamiento.
- Los estudios PHOENIX-1 y PHOENIX-2 demostraron un rápido inicio de la acción de ustekinumab con ambas dosis, con un 10% de pacientes con PASI 50 en la semana 2 y 35-50% con PASI 90 en la semana 12. En el ensayo clínico ACCEPT se observó que el inicio de la respuesta clínica era más rápida en los pacientes tratados con ustekinumab que con etanercept.
- Los resultados del estudio ACCEPT muestran que ustekinumab tenía una eficacia superior a etanercept en pacientes con psoriasis moderada-grave, de acuerdo con los resultados de PASI y PGA, a las 12 semanas. No obstante, 12 semanas es un periodo de evaluación corto para una enfermedad crónica.
- Según datos recogidos en la guía NICE (referida al tratamiento de psoriasis moderada-grave con ustekinumab) los resultados de comparaciones indirectas, con sus posibles limitaciones, de los ensayos clínicos realizados con medicamentos biológicos muestran que la posibilidad de obtener una respuesta PASI 75 con estos es: infliximab (80%) > ustekinumab 90 (74%) > ustekinumab 45 (69%) > adalimumab (58%) > etanercept 50 (52%) > etanercept 25 (39%) > cuidados de soporte (4%).

SEGURIDAD ^{4, 6, 23}

a) Datos de ficha técnica:

La seguridad de ustekinumab se evaluó en un total de 3 ensayos clínicos. Un total de 2266 pacientes fueron tratados en esos estudios, entre ellos 1970 expuestos durante al menos 6 meses, 1285 expuestos durante al menos 1 año, y 373 expuestos al menos 18 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) en los ensayos clínicos fueron nasofaringitis e infección de las vías respiratorias altas. La mayoría se consideraron leves, y no hicieron necesario suspender el tratamiento.

Otras reacciones adversas frecuentes (≥ 1 %) fueron las siguientes: celulitis, infección vírica de vías respiratorias altas, depresión, mareo, cefalea, dolor faringolaríngeo, congestión nasal, diarrea, prurito, exantemas, urticaria, dolor de espalda, mialgias, cansancio y eritema en el lugar de inyección.

En los ensayos clínicos se han descrito dos tipos de reacciones adversas graves:

Infecciones graves: En los ensayos controlados de pacientes con psoriasis, las tasas de infecciones y de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo.

Fase controlada con placebo:

- Tasa de infecciones: 1,39 por pacientes-año de seguimiento (ustekinumab) **vs** 1,21 (placebo)
- Tasa de infecciones graves: 0,01 por pacientes-año de seguimiento (ustekinumab) **vs** 0,02 (placebo).

Fases controladas y no controladas:

- Tasa de infecciones graves: 0,01 por pacientes-año de seguimiento (ustekinumab). Las infecciones graves notificadas fueron: celulitis, diverticulitis, osteomielitis, infecciones víricas, gastroenteritis, neumonías e infecciones urinarias. Los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos: La tasa de tumores malignos notificada en los pacientes tratados con ustekinumab fue similar a la esperada en la población general.

Fase controlada con placebo:

- Tasa de tumores malignos, excluido cáncer de piel no-melanoma: 0,25 por 100 pacientes-año de seguimiento (ustekinumab) **vs** 0,57 (placebo).
- Tasa de cáncer de piel no-melanoma: 0,74 por 100 pacientes-año de seguimiento (ustekinumab) **vs** 1,13 (placebo).

Fases controladas y no controladas:

- Tasa de tumores malignos, excluido cáncer de piel no-melanoma: 0,36 por 100 pacientes-año de seguimiento (ustekinumab). Los tumores notificados fueron cánceres de mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata y tiroides.
- Tasa de cáncer de piel no-melanoma: 0,80 por 100 pacientes-año de seguimiento (ustekinumab).

NOTA: tras la comercialización de ustekinumab, se ha descrito un caso de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, alteración neurológica que ha sido relacionada, entre otros, con fármacos inmunosupresores.

Alrededor del 5 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab, generalmente en títulos bajos. La eficacia tendió a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab; sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no impide la respuesta clínica.

b) Datos de seguridad a 3 años (datos no publicados, aportados por Janssen Cilag)

Estos datos están basados en un total de 3.117 pacientes expuestos a ustekinumab 45 mg o 90 mg hasta 152 semanas, y pertenecientes a los diversos ensayos clínicos de fase II y III. La incidencia de reacciones adversas graves se mantuvo estable en el tiempo, y fue similar a la esperada en la población con psoriasis. Además, no se evidenció toxicidad acumulativa ni riesgos asociados a una mayor exposición.

Infecciones graves: La tasa de infecciones graves para los pacientes tratados con ustekinumab fue equivalente a la tasa esperada en la población con psoriasis, calculada según la MarketScan Claims Database (2004), ajustada por edad y sexo. La tasa de infecciones que requirió tratamiento antimicrobiano se mantuvo estable. No se detectaron casos de tuberculosis, salmonelosis, ni infecciones fúngicas.

- Tasa de infecciones graves: 1,19 por 100 paciente-años de seguimiento.
- Tasa de infecciones que requirieron tratamiento antimicrobiano: 34,8 por 100 paciente-años de seguimiento.

Tumores malignos: Tanto la tasa de cáncer de piel no-melanoma, como la de tumores sólidos, se mantuvieron estables a los tres años de seguimiento. Asimismo, la tasa de tumores sólidos durante los tres años fue equivalente a la esperada en la población general americana, según datos de la SEER Database.

- Tasa de cáncer de piel no-melanoma: 0,71 por 100 paciente-años de seguimiento.
- Tasa de tumores sólidos: 0,57 por 100 paciente-años de seguimiento.

Episodios cardiovasculares: La tasa de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fue baja, se mantuvo estable durante los tres años de seguimiento, y fue igual o menor que la tasa esperada en la población general, según datos de la Framingham Database.

- Tasa de acontecimientos cardiovasculares importantes: 0,38 por 100 paciente-años de seguimiento.

En la discusión de la EMA, cuando analiza los datos de seguridad, concluye lo siguiente:

- Las reacciones adversas asociadas predominantemente con ustekinumab fueron infecciones y efectos adversos cardiovasculares, siendo más comunes con dosis altas.
- El perfil de seguridad de ustekinumab descrito en los ensayos clínicos fue similar al descrito con placebo, pero son datos limitados a 12 semanas de tratamiento; se echa en falta un grupo comparador a largo plazo.

- En caso de aparición de una reacción adversa grave, por ejemplo el desarrollo de un tumor, la larga semivida de eliminación de ustekinumab es un inconveniente. La EMA advierte que el efecto farmacodinámico del fármaco es irreversible hasta que los niveles plasmáticos son muy bajos y sea restaurada la función de las poblaciones celulares suprimidas, algo que tarda varios meses en ocurrir.
- La EMA recomienda la elaboración de un plan de gestión de riesgos, en el que se incluya un plan de minimización de riesgos.

Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía IV dosis únicas de hasta 4,5 mg/kg de ustekinumab, sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas, e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Ustekinumab está *contraindicado* en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a ustekinumab o alguno de los excipientes
- Infecciones activas clínicamente importantes

Asimismo, deben observarse las siguientes *precauciones de empleo*:

Infecciones: ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes, tanto bacterianas, como fúngicas y víricas. Por ello, se actuará con precaución cuando se valore tratar con ustekinumab a pacientes con infecciones crónicas o antecedentes de infecciones recurrentes.

Antes de iniciar un tratamiento con ustekinumab, se comprobará si el paciente padece tuberculosis. En caso de tuberculosis activa, estaría contraindicado. En caso de tuberculosis latente, se deberá iniciar el tratamiento antituberculoso antes de comenzar la administración de ustekinumab. También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de administrar ustekinumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Tumores malignos: Como sucede con otros inmunosupresores, ustekinumab puede aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos, de ahí que haya que tener precaución si se piensa administrar ustekinumab a pacientes con antecedentes de cáncer, así como en caso de aparición de un tumor maligno mientras reciben tratamiento con ustekinumab.

Vacunas: Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la BCG, incluyendo instilaciones vesicales) al mismo tiempo que ustekinumab. Antes de administrar una de estas vacunas, se interrumpirá el tratamiento con ustekinumab durante al menos 15 semanas después de la última dosis, y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación.

Tratamiento inmunosupresor concomitante: No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con otros inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. Por tanto, se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de ustekinumab con otros inmunosupresores, o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos.

Embarazo: Es preferible evitar la utilización de ustekinumab en embarazadas, ya que no existen datos suficientes. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 15 semanas después del tratamiento con ustekinumab.

Lactancia: Se desconoce si ustekinumab se excreta en la leche materna humana.

Tiempo de espera para cirugía electiva mayor: La Sociedad Británica de Dermatología recomienda la suspensión del tratamiento con ustekinumab 12 semanas antes de cirugía mayor, y su restauración en el

postoperatorio, siempre y cuando no haya evidencia de infección y la evolución de las heridas sea satisfactoria.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones, ni se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con otros inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia.

En estudios de farmacocinética poblacional se ha estudiado el efecto del tratamiento concomitante con diferentes medicamentos de uso frecuente en pacientes con psoriasis (AINE, paracetamol, metformina, atorvastatina, levotiroxina), sin encontrarse indicios de interacciones.

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{4-5, 11, 20, 24-26}

Se realiza la comparación del coste frente a otros fármacos con la misma indicación: etanercept, adalimumab e infliximab.

Las dosis que se consideran son aquellas que aparecen en las fichas técnicas de cada una de las especialidades farmacéuticas sujetas a comparación.

El cálculo de los costes que se presenta refleja, exclusivamente, el coste de adquisición del fármaco (no incluye los costes que pudieran derivarse de su administración). Los cálculos se han realizado basándose en las pautas de administración que aparecen en el **APÉNDICE III**, al final de este informe.

En la siguiente tabla (**tabla 2**) se muestran los costes del tratamiento de cada una de las alternativas teniendo en cuenta lo expuesto con anterioridad

Tabla 2. Comparación de costes de ustekinumab frente a otras alternativas

	USTEKINUMAB (Stelara®)	INFLIXIMAB (Remicade®)	ADALIMUMAB (Humira®)	ETANERCEPT 1 (Enbrel®)
Precio unitario (PVL + IVA)	3.174,35 € (45 mg)	557,73 € ² (vial 100 mg)	534,71 € ³ (40 mg)	123, 14 € (25 mg) 246,28 € (50 mg)
Posología	a) <u>Peso < 100 Kg</u> 45 mg semanas 0 y 4, luego c/12 semanas. b) <u>Peso > 100 Kg</u> 90 mg semanas 0 y 4, luego c/12 semanas.	5 mg/Kg semanas 0, 2 y 6, luego c/ 8 semanas. a) <u>Peso < 60 Kg</u> 3 viales/dosis. b) <u>Peso > 60 Kg</u> 4 viales/dosis.	Semana 0: 80 mg. Semana 1: 40 mg. Luego 40 mg c/ 2 semanas.	a) 25 mg 2 veces / sem. ó 50 mg 1 vez / sem. b) 50 mg 2 veces / sem. x 12 sem. luego 25 mg 2 veces / sem. ó 50 mg 1 vez / sem.
Vía de administración	subcutánea	perfusión IV	subcutánea	Subcutánea
Coste del tratamiento 1 ^{er} año ^{4,5} (52 semanas)	a) 15.872 € b) 31.744 €	a) 12.967 € b) 17.290 €	14.705 €	a) 12.807 € b) 15.762 €
Coste anual del tratamiento ^{4,5} (2 ^o año y posteriores)	a) 13.754 € b) 27.508 €	a) 10.876 € b) 14.501 €	13.902 €	a) 12.807 € b) 12.807 €
Coste de los 4 primeros años de tratamiento ⁵	a) 57.138 € b) 114.276 €	a) 45.594 € b) 60.793 €	56.412 €	a) 54.182 € b) 54.182 €
Coste incremental/paciente/año en 1^{er} año de tto. (respecto al tto de referencia)	a) + 110 € b) + 15.982 €	a) - 2.795 € b) + 1.528 €	- 1.057 €	Referencia⁷ (15.762 €)
Coste incremental/paciente/año en 2^o año de tto y sucesivos (respecto al tto de referencia)	a) + 947 € b) + 14.701 €	a) - 1.931 € b) + 1.694 €	+ 1.095 €	Referencia⁷ (12.807 €)
Coste incremental/paciente en los 4 primeros años de tto (respecto al tto de referencia)	a) + 2.956 € b) + 60.094 €	a) - 8.588 € b) + 6.611 €	+ 2.230 €	Referencia⁷ (54.182 €)

1. Aunque la ficha técnica de Enbrel® considera que la duración del tto debe ser de 24 semanas como máximo también indica que una mayor duración puede ser necesaria en algunos pacientes (esto ocurre habitualmente en adultos con psoriasis moderada-grave). Por esta razón se considera, para calcular el coste, un tratamiento de larga duración pues refleja mejor la realidad del tto en esos pacientes.
2. Se ha empleado para realizar los cálculos el PVL+IVA (557,73 €). No obstante, el laboratorio fabricante aplica un descuento del 0,3% sobre ese precio en concepto de compensación por el sistema de infusión, necesario para su administración, y que no se proporciona con Remicade®. Este descuento se aplica en todos los hospitales de la red de Osakidetza, en los que el coste real es de 556 €.
3. Aunque para los cálculos se ha empleado el PVL+IVA (534,17 €) el coste real al que, hasta la fecha, lo adquieren los hospitales de la red de Osakidetza es de 525 €.
4. Se realizan los cálculos considerando 52 semanas, las semanas 0-51 (ambas inclusive).
5. El coste anual del tto se calcula sumando al precio de las dosis administradas la fracción correspondiente (si procede) a la última dosis administrada necesaria para alcanzar la semana que completa cada año (ver APÉNDICE III).
6. El coste se calcula sumando a las administraciones anteriores correspondiente a la última dosis administrada, si procede, necesaria para completar los 4 años de tratamiento (ver APÉNDICE III).
7. Se toma como referencia para la comparación la pauta b de etanercept pues es actualmente la utilizada con mayor frecuencia.

- A la vista de los resultados se puede apreciar que en los pacientes de peso ≤ 60 kg el fármaco de menor coste es infliximab tanto en periodos de tratamiento menores de 1 año como en tratamientos más prolongados. En pacientes de peso > 60 kg el fármaco de menor coste es etanercept (excepto cuando sólo se valora el primer año de tratamiento, en cuyo caso el de menor coste es adalimumab). El coste de ustekinumab en pacientes entre 60-100 kg es menor que infliximab y en general, algo superior a adalimumab. Por último, en pacientes de peso > 100 kg, el incremento del coste de ustekinumab sería muy notable con respecto al de los otros fármacos evaluados.

- NICE se hace eco de la opinión de especialistas (como la Asociación Británica de Dermatólogos) que consideran que ustekinumab constituye, tras la retirada de efalizumab, la única opción de tratamiento efectiva en pacientes en los que han fallado los anti-TNF o estos están contraindicados (ej.: pacientes con fallo cardíaco, enfermedades desmielinizantes, ...).

- La Guía de la Asociación Británica de Dermatólogos para intervenciones con biológicos en psoriasis, del año 2009, valora a ustekinumab como un fármaco en el que hay pocos datos de la exposición al mismo en cuanto a la eficacia y con falta de datos de seguridad a largo plazo (se limitan a 1 año) por lo que posiciona al fármaco como un agente biológico a utilizar en 2ª línea, cuando han fallado 2 anti-TNF o esos estén contraindicados.

CONCLUSIONES

- Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre otra diana terapéutica a nivel de las interleucinas 12 y 23, que han demostrado desempeñar un importante papel en la fisiopatología de la psoriasis.

- Los resultados de eficacia de los 2 ensayos pivotaes han mostrado superioridad frente a placebo a 12 semanas, pero presentan el inconveniente de que no incluían un brazo con un fármaco activo como comparador para poder valorar la relación beneficio/riesgo de forma adecuada. Actualmente se dispone de otros 3 fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis, además de ustekinumab. Los tres son inhibidores del TNF, son: infliximab, adalimumab y etanercept. Frente a otras terapias biológicas, hay un ensayo comparativo abierto (Estudio ACCEPT) frente a etanercept en el que ustekinumab se muestra superior a las 12 semanas.

- Según datos recogidos en la Guía NICE, procedentes de comparaciones indirectas, la probabilidad de obtener una respuesta en psoriasis moderada-grave con los fármacos biológicos es, de mayor a menor: infliximab $>$ ustekinumab $>$ adalimumab $>$ etanercept.

- El tratamiento con este fármaco en los pacientes respondedores se aconseja que se realice de forma mantenida al menos hasta 1 año y medio de duración, pero en ninguno de los ensayos queda definida la duración óptima del tratamiento.

- Seguridad: los datos disponibles son limitados para poder valorar si los efectos adversos estuvieron relacionados con el tratamiento. Los principales efectos adversos observados en los ensayos clínicos fueron nasofaringitis e infección en vías respiratorias altas. El % de infecciones graves y neoplasias fue similar al placebo.

- Hay que destacar como principal ventaja para este medicamento la baja frecuencia de administración en comparación con cualquier otro tratamiento, lo cual supone un importante beneficio para el paciente en cuanto a una mayor comodidad (esta diferencia no es tan grande en el caso de infliximab). Pero este hecho, derivado de su larga vida media, puede representar un inconveniente en caso de aparición de reacciones adversas graves.

- El coste de los diferentes tratamientos depende del peso del paciente, siendo infliximab el fármaco de menor coste en pacientes ≤ 60 kg. En pacientes de peso > 60 kg el fármaco de menor coste es etanercept (excepto cuando sólo se valora el primer año de tratamiento, en cuyo caso el de menor coste es adalimumab). El coste de ustekinumab en pacientes entre 60-100 kg es menor que infliximab y, en general, algo superior a adalimumab. Por último, en pacientes de peso > 100 kg, el incremento del coste de ustekinumab sería muy notable con respecto al de los otros fármacos evaluados.

- Ante la ausencia de ensayos comparativos frente a infliximab y adalimumab, el coste, el peso del paciente y la pauta posológica pueden ser determinantes a la hora de seleccionar el tratamiento. Es necesario un estudio individualizado teniendo en cuenta estos factores antes de prescribir un tratamiento a un paciente concreto. Debido a la gran diferencia de precio, no se debería utilizar ustekinumab en pacientes de más de 100 kg excepto cuando el paciente no responda a los anti-TNF o éstos estén contraindicados.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- M^a Victoria Almeida Llamas
- M^a Pilar Manrique Martínez

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.whooc.no/atcddd/new_atc_ddd.html
2. Feldman SR, Pearce DJ. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of psoriasis. UpToDate 2010. <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=dermatol/4708&view=print>
3. Feldman SR, Pearce DJ. Treatment of psoriasis. UpToDate 2010. <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=dermatol/12971&view=print>
4. Ficha técnica STELARA. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/emea-combined-h958es.pdf>
5. NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. (January 2010). www.nice.org.uk/TA180
6. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, et al. British Association of Dermatologists' Guidelines for Biologic Interventions for Psoriasis 2009. Br J Dermatol. 2009; 161: 987-1019
7. CHMP Assessment Report for STELARA. Procedure No. EMEA/H/C/000958 Doc Ref. EMEA/CHMP/29255/2009. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-en6.pdf>
8. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, 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). Lancet. 2008; 371: 1665-74.
9. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, 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). Lancet. 2008; 371: 1675-84.
10. Griffiths CEM, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Eng J Med. 2010; 362: 118-28.
11. Informe de evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Andalucía: Ustekinumab en psoriasis. <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Ustekinumab%20Psoriasis.pdf>
12. Comment. Ustekinumab for chronic plaque psoriasis. Lancet. 2008; 371: 1639.
13. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. Br J Dermatol. 2010; 162: 137-46.
14. EMEA Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis 2004 (18-11-2004). <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/245402en.pdf>
15. Ustekinumab (STELARA). La Revue Prescrire 2009; 29: 491 (juillet 2009)
16. Ustekinumab (STELARA) for psoriasis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2010; 1330: 7. (25-1-2010)
17. Scottish Medicines Consortium: SMC Issues Advice on New Drugs 572 09 Ustekinumab (STELARA) (January 2010). <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/7621.html>
18. http://www.australianprescriber.com/latest_drugs/ustekinumab Ustekinumab. Australian Prescriber (February 2009).
19. UKMi (United Kingdom Medicines Information) London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. Ustekinumab (STELARA) May 2009. http://www.ukmi.nhs.uk/Med_Info/NewProd.asp

20. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Ustekinumab (June 2009). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf
21. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 431-40.
22. Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Ann Pharmacotherapy.* 2009; 43: 1456-65.
23. Gordon K, Leonardi C, Yeilding N, Reich K. The ustekinumab safety experience in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from pooled analysis of phase 2 and phase 3 clinical trial data. Póster presentado en el Congreso Americano de Dermatología (AAD Congress, Miami, 5-9 marzo 2010)
24. Ficha técnica REMICADE. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240es.pdf>
25. Ficha técnica HUMIRA. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>
26. Ficha técnica ENBREL. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262es.pdf>

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver definición de abreviaturas y símbolos en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) (*)
<p>EC PHOENIX 1</p> <p>Leonardi CL et al (Lancet 2008; 371: 1665-74).</p> <p>Período de realización: diciembre 2005 - septiembre 2007</p> <p>Financiado por Centocor Inc. (desde 1999 filial de Johnson & Johnson, como Janssen-Cilag)</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional, multicéntrico (48 centros de EE.UU, Canadá y Bélgica). Con 3 fases, parcialmente cruzado, con un período de retirada del tto aleatorizado.</p> <p>Ensayo pivotal.</p> <p>Aleatorización 1:1:1 en cada grupo en el inicio y posteriormente 1:1 entre los pacientes que inicialmente estaban en grupo PBO. Pacientes estratificados según peso (> ó ≤ 90 Kg); según que el nº de ttos previos recibidos fuese ≥ ó < 3 (fuera por falta de eficacia, intolerancia o contraindicación); y también por centro.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT.</p> <p><u>Objetivo:</u> El principal era evaluar la eficacia y seguridad de USTE en el tto de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. El objetivo secundario era evaluar el mantenimiento de la respuesta con USTE y el impacto de USTE sobre la QOL de los pacientes.</p>	<p>Para el análisis de eficacia 766 pacientes incluidos en la 1ª fase del EC; iniciaron la 2ª fase 735 y 482 fueron aleatorizados en la 3ª fase.</p> <p><i>Ver características de la población en la página 4 del informe.</i></p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes con psoriasis en placas moderada-grave de ≥ 6 meses de evolución. Con valores basales de PASI ≥ 12 y BSA ≥ 10. Mayores de 18 años y candidatos a fototerapia o tto sistémico. Aquellos con TB latente (Mantoux +, sin evidencia radiológica de TB) podían ser incluidos si previamente o en el momento de recibir la 1ª dosis del medicamento del EC ya estaba siendo tratado o iniciaba tto frente a TB latente.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Pacientes con psoriasis no en placas; infección sistémica o local grave recientemente; historia o síntomas de TB activa; enfermedades malignas; tto previo con agentes anti IL-12 o IL-23; tto con medicamentos biológicos o en investigación en los 3 meses anteriores; tto sistémico previo o fototerapia frente a psoriasis en las 4 semanas anteriores o tópico en las 2 anteriores.</p>	<p>1ª fase (semanas 0-12) Se administraban dosis en las semanas 0 y 4 a los siguientes grupos:</p> <p>-1.a: USTE 45 mg s.c (n=255 pacientes). -1.b: USTE 90 mg s.c (n=256 pacientes). -1.c: PBO, s.c. (n=255 pacientes).</p> <p>Se valoraba la respuesta en la semana 12.</p> <p>2ª fase (semanas 12-40) Los pacientes de las ramas de USTE continuaban con la misma dosis; los que habían recibido PBO eran re-aleatorizados para recibir USTE 45 ó 90 mg en la semana 12 y 16, y luego cada 12 semanas. Por tanto los grupos serían:</p> <p>-2.a: USTE 45 mg s.c (n=250),sem. 16 y 28. -2.b: USTE 90 mg s.c (n=243),sem. 16 y 28.</p> <p>-2.c: PBO → { • USTE 45 mg s.c (n=123) • USTE 90 mg s.c (n=119) En semanas 12, 16 y 28.</p> <p>En la semana 28 se valoraba la respuesta.</p> <p>3ª fase (semanas 40-76) Los pacientes incluidos en las 2 ramas de USTE desde el inicio que eran respondedores (≥PASI 75) en las semanas 28 y 40 eran de nuevo aleatorizados a uno de estos grupos:</p> <p>-3.a: USTE 45 mg s.c (n=77 pacientes). -3.b: USTE 90 mg s.c (n=85 pacientes). -3.c: PBO s.c (n= 320 pacientes).</p> <p>Las dosis se administraban cada 12 semanas. Los pacientes del grupo PBO volvían a recibir USTE (45 ó 90 mg) si se producía un deterioro ≤PASI 50.</p> <p><u>Pérdidas:</u> las discontinuaciones del tto fueron de una proporción similar en los 3 grupos. Las causas principales fueron: violaciones del protocolo; falta de eficacia del tto o efectos adversos (estos fueron similares en todos los grupos).</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes que obtienen ≥PASI 75 en la semana 12. <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes con un valor de PGA de aclaramiento o mínimo en la semana 12. • % de pacientes con valor DLQI de 0-1 en la semana 12. • Tiempo de pérdida de respuesta PASI 75 en los grupos que recibían tto de mantenimiento con USTE comparado con el grupo al que se retira el tto en la semana 40 <p>Otras variables estudiadas fueron:</p> <p>- valores de PASI 50, PASI 90 y PASI 100 en las semanas 12 y 28.</p> <p>- valores de PASI 75, y cambios en los valores de PGA y DLQI en la semana 28.</p> <p>Calidad del estudio (Escala Jadad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorización: 1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas: 1 - Aleatorización apropiada: 1 - Ciego apropiado: 1 <p>TOTAL: 5 puntos</p>	<p style="text-align: center;">SEMANA 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 75 (% pacientes) - PBO: 8/255 (3,1%). - USTE 45: 171/255 (67,1%) // RAR (IC95%): 64 (58-70) // NNT (IC95%): 2 (1-2). - USTE 90: 170/256 (66,4%) // RAR (IC95%): 63 (57-69) // NNT (IC95%): 2 (1-2). <p>• PGA de aclaramiento o mínimo (% pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PBO: 10/255 (3,9%). - USTE 45: 154/255 (60,4%) // RAR (IC95%): 56,5 (50-63) // NNT (IC95%): 2 (1-2). - USTE 90: 158/256 (61,7%) // RAR (IC95%): 58 (51-64) // NNT (IC95%): 2 (1-2). <p>• Pacientes con DLQI de 0-1 (% pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PBO: 15/255 (5,9%). - USTE 45: 135/255 (52,9%) // RAR (IC95%): 47 (40-54) // NNT (IC95%): 3 (2-3). - USTE 90: 131/256 (51,2%) // RAR (IC95%): 45 (38,5-52) // NNT (IC95%): 3 (2-3). <p style="text-align: center;">SEMANA 28</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 75 (% pacientes) - USTE 45: 178/250 (71,2%) // PBO → USTE 45: 81/123 (65,9%). - USTE 90: 191/243 (78,6%) // PBO → USTE 90: 101/119 (84,9%). <p>• PGA de aclaramiento o mínimo (% pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - USTE 45: 147/250 (58,8%) // PBO → USTE 45: 75/123 (61%). - USTE 90: 161/243 (66,3%) // PBO → USTE 90: 87/119 (73,1%). <p>• Pacientes con DLQI de 0-1 (% pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - USTE 45: 146/250 (58,4%) // PBO → USTE 45: 74/123 (60,2%). - USTE 90: 167/243 (68,7%) // PBO → USTE 90: 90/119 (75,6%). <p style="text-align: center;">SEMANA 40-76</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de pérdida de respuesta PASI 75: En pacientes en los que se mantenía USTE, el valor medio de PASI se mantuvo hasta, al menos, la semana 76. En los que recibían PBO desde semana 40 se producía una alteración del PASI 75 (la mediana de pérdida de PASI 75 era 15 semanas tras retirar USTE). De estos pacientes, en los que reiniciaron tto con USTE (195) se recuperó ≥ PASI 75 en 167 pacientes (85,6%) dentro de las 12 semanas del reinicio del tto.

ANEXO 2.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver definición de abreviaturas y símbolos en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variabes de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) (*)
EC PHOENIX 2 Papp KA et al (Lancet 2008; 371: 1675-84). Período de realización: marzo 2006 - septiembre 2007 Financiado por Centocor Inc. (desde 1999 filial de Johnson & Johnson, como Janssen-Cilag)	Ensayo pivotal. Aleatorización 1:1:1 en de cada grupo en el inicio y posteriormente 1:1 entre los pacientes que inicialmente estaban en grupo PBO. Pacientes estratificados según peso (> ó ≤ 90 Kg); según que el nº de ttos previos recibidos fuera ≥ ó < 3 (fuera por falta de eficacia, intolerancia o contraindicación); y también por centro. Tipo de análisis estadístico: ITT. Objetivo: El principal era evaluar la eficacia y seguridad de USTE en el tto de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. El objetivo secundario era evaluar el impacto de USTE sobre la QOL de los pacientes y si la intensificación de dosis de USTE podía mejorar la respuesta en pacientes que respondían sólo parcialmente al tto inicial.	Para el análisis de eficacia fueron aleatorizados 1230 e pacientes incluidos en la 1ª fase del EC; iniciaron la 2ª fase 1197 y la 3ª fase 855 pacientes de los que 158 eran respondedores parciales y eran realeatorizados a intensificación con USTE cada 8 semanas o a continuar con la pauta habitual de USTE cada 12 semanas. <i>Ver características de la población en la página 4 del informe.</i> <u>Criterios de inclusión</u> Pacientes con psoriasis en placas moderada-grave de ≥ 6 meses de evolución. Con valores basales de PASI ≥ 12 y BSA ≥ 10. Mayores de 18 años y candidatos a fototerapia o tto sistémico. Aquellos con TB latente (Mantoux +, sin evidencia radiológica de TB) podían ser incluidos si previamente o en el momento de recibir la 1ª dosis del medicamento del EC ya estaba siendo tratado o iniciaba tto frente a TB latente. <u>Criterios de exclusión</u> Pacientes con psoriasis no en placas; infección sistémica o local grave recientemente; historia o síntomas de TB activa; enfermedades malignas; tto previo con agentes anti IL-12 o IL-23; tto con medicamentos biológicos o en investigación en los 3 meses anteriores; tto sistémico previo o fototerapia frente a psoriasis en las 4 semanas anteriores o tópico en las 2 anteriores.	1ª fase (semanas 0-12) Se administraban dosis en las semanas 0 y 4 a los siguientes grupos: -1.a: USTE 45 mg s.c (n=409 pacientes). -1.b: USTE 90 mg s.c (n=411 pacientes). -1.c: PBO, s.c. (n=410 pacientes). Se valoraba la respuesta en la semana 12. 2ª fase (semanas 12-28) Los pacientes de las ramas de USTE continuaban con la misma dosis; los que habían recibido PBO eran re-aleatorizados para recibir USTE 45 ó 90 mg en la semana 12 y 16, y luego cada 12 semanas. Por tanto los grupos serían: -2.a: USTE 45 mg s.c (n=397),sem. 16 y 28. -2.b: USTE 90 mg s.c (n=400),sem. 16 y 28. -2.c: PBO → { <ul style="list-style-type: none"> • USTE 45 mg s.c (n=193) • USTE 90 mg s.c (n=194) En semanas 12, 16 y 28. En la semana 28 se valoraba la respuesta. 3ª fase (semanas 28-52) A la semana 28 los pacientes que habían obtenido una mejoría sobre el PASI basal <PASI 50 eran retirados del EC; los respondedores (≥PASI 75) continuaban con la misma pauta de USTE; los 158 pacientes que eran respondedores parciales en la semana 28 (PASI 50 – PASI 75) eran re-aleatorizados a uno de estos 4 grupos: -3.a: USTE 45 mg s.c / 8 semanas (n=45). -3.b: USTE 45 mg s.c / 12 semanas (n=48). -3.b: USTE 90 mg s.c / 8 semanas (n=32). -3.d: USTE 90 mg s.c / 12 semanas (n=32). Se valoraban las visitas de estos pacientes con ≥PASI 75 desde la semana 40 a la 52 y también la tasa de respuesta favorable (≥PASI 75 frente al tiempo) en la semana 52. <u>Pérdidas:</u> la proporción de pacientes que discontinuaron el tto era similar en los grupos de 45 mg y 90 mg de USTE y también en el grupo PBO. La razón más importante en todos los grupos eran los efectos adversos, que también eran similares en todos los grupos.	Variable principal • % de pacientes que obtienen ≥PASI 75 en la semana 12. Variabes secundarias • % de pacientes con un valor de PGA de aclaramiento o mínimo en la semana 12. • % de pacientes con valor DLQI de 0-1 en la semana 12. • Comparación entre los grupos que recibían USTE cada 8 semanas (intensificación) y los que continuaban con la administración convencional cada 12 semanas desde la semana 28-52, valorando: Nº de visitas entre la semana 40 y 52 con respuesta de pacientes (≥ PASI 75) y también la tasa de respondedores (≥ PASI 75 frente al tiempo) a la semana 52 entre el grupo de pacientes que eran respondedores parciales (con PASI 50 – PASI 75) en la semana 28. Otras variables estudiadas fueron: - valores de PASI 50, PASI 90 y PASI 100 en las semanas 12 y 28. - valores de PASI 75, y cambios en los valores de PGA y DLQI en la semana 28.	<div style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 2px;">SEMANA 12</div> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 75 (% pacientes) - PBO: 15/410 (3,7%). - USTE 45: 273/409 (66,7%) // RAR (IC95%): 63 (58-68) // NNT (IC95%): 2 (1-2). - USTE 90: 311/411 (75,7%) // RAR (IC95%): 72 (67,5-76,5) // NNT (IC95%): 2 (1-2). • PGA de aclaramiento o mínimo (% pacientes) - PBO: 20/410 (4,9%). - USTE 45: 278/409 (68%) // RAR (IC95%): 63 (58-68) // NNT (IC95%): 2 (1-2). - USTE 90: 302/411 (73,5%) // RAR (IC95%): 69 (64-73) // NNT (IC95%): 2 (1-2). • Pacientes con DLQI de 0-1 (% pacientes) - PBO: 13/410 (3,2%). - USTE 45: 223/409 (54,5%) // RAR (IC95%): 51 (46-56,5) // NNT (IC95%): 2 (1-2). - USTE 90: 228/411 (55,5%) // RAR (IC95%): 52 (48-58) // NNT (IC95%): 2 (1-2).
					<div style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 2px;">SEMANA 28</div> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 75 (% pacientes) - USTE 45: 276/397 (69,5%) // PBO → USTE 45: 135/193 (69,9%). - USTE 90: 314/400 (78,5%) // PBO → USTE 90: 153/194 (78,9%). • PGA de aclaramiento o mínimo (% pacientes) - USTE 45: 243/397 (61,2%) // PBO → USTE 45: 125/193 (64,8%). - USTE 90: 280/400 (70%) // PBO → USTE 90: 136/194 (70,1%). • Pacientes con DLQI de 0-1 (% pacientes) - USTE 45: 251/397 (63,4%) // PBO → USTE 45: 88/193 (45,6%). - USTE 90: 258/400 (64,3%) // PBO → USTE 90: 108/194 (56%).
					<div style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 2px;">SEMANA 28-52</div> <ul style="list-style-type: none"> • Se evaluaron en los pacientes parcialmente respondedores a la semana 28 dos variables: nº de visitas de pacientes con respuesta (≥PASI 75) entre las semanas 40-52 y por otra parte la tasa de respondedores a la semana 52 (también se observó la evolución de la tasa de respondedores entre las semanas 28-52). Los resultados fueron: - No había diferencia significativa en las variables estudiadas entre los pacientes de intensificación con USTE cada 8 semanas frente a aquellos que eran respondedores en la semana 28 y que continuaron el tto cada 12 semanas. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de USTE 45 (cada 8 vs cada 12 semanas). - Si existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de USTE 90, tanto en cuanto al nº de visitas con ≥PASI 75 (2,63 vs 1,58 // p=0,014) como en la tasa de respuesta ≥PASI 75 en la semana 52 [68,8% vs 33,3% // RAR (IC95%): 35,5 (12,7-58)] en ambos casos favorables a USTE 90 cada 8 semanas (intensificación)
Calidad del estudio (Escala Jadad) - Aleatorización: 1 - Doble ciego: 1 - Pérdidas: 1 - Aleatorización apropiada: 1 - Ciego apropiado: 1 TOTAL: 5 puntos					

ANEXO 3.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver definición de abreviaturas y símbolos en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) (*)
<p>EC ACCEPT</p> <p>Griffiths et al (N Eng J Med 2010; 362: 118-28).</p> <p>Período de realización: marzo 2007 - enero 2009.</p> <p>Financiado por Centocor Inc. (desde 1999 filial de Johnson & Johnson, como Janssen-Cilag)</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, abierto, controlado, con control activo: etanercept (ETA), multinacional, multicéntrico (67 centros de EE.UU, Canadá y Europa). Con 3 fases, parcialmente cruzado (para pacientes que no responden a ETA), con un período de interrupción del tto y de re-tratamiento y otra fase de seguimiento hasta la semana 64.</p> <p>Aleatorización 5:3:5 (ETA:USTE 45:USTE 90) en la 1ª fase del EC. Pacientes estratificados según peso (> ó ≤ 90 Kg) y también por centro.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT.</p> <p>Objetivo: El principal era evaluar y comparar la eficacia y seguridad de 2 agentes biológicos (ETA y USTE) en el tto de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Objetivo secundarios eran evaluar el efecto de la interrupción del tto y del re-tratamiento; así como del cambio de tto de ETA a USTE en pacientes que no responden a ETA.</p>	<p>Para el análisis de eficacia 903 pacientes eran incluidos en la 1ª fase del EC, en uno de los 3 brazos. Las características basales de los pacientes, tanto demográficas como de enfermedad, eran similares en los 3 brazos.</p> <p><i>Ver características de la población en la página 4 del informe.</i></p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes con psoriasis en placas moderada-grave de ≥ 6 meses de evolución. Con valores basales de PASI ≥ 12 y BSA ≥ 10 y el de PGA ≥ 3 (en una escala de 0-5). Mayores de 18 años y candidatos a fototerapia o tto sistémico. Criterios adicionales eran: respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a, al menos, un tto sistémico convencional (metotrexato, ciclosporina o fototerapia) y no tto previo con ETA o USTE.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Pacientes con psoriasis no en placas; historia de infección sistémica o local grave recientemente, crónica o recurrente; enfermedades malignas; tto previo con agentes anti IL-12 o IL-23; tto con medicamentos biológicos o en investigación en los 3 meses anteriores; tto sistémico previo o fototerapia frente a psoriasis en las 4 semanas anteriores o tópico en las 2 anteriores.</p>	<p><u>1ª fase (semanas 0-12)</u> Los pacientes eran aleatorizados a uno de estos 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ETA 50 mg s.c 2 veces/semana (n=347) -USTE 45 mg s.c semanas 0 y 4 (n=209). -USTE 90 mg s.c semanas 0 y 4 (n=347). <p>Se valoraba la respuesta en la semana 12.</p> <p><u>2ª fase (semanas 12-44) (interrupción y re-tto)</u></p> <p>a) Pacientes respondedores en la semana 12. El tto era interrumpido hasta que se produjese recurrencia de la psoriasis. Si esto ocurría se administraba un curso de tto igual al recibido en la 1ª fase (salvo en el grupo de ETA que pasarían a recibir USTE 90 mg las semanas 0 y 4).</p> <p>b) Pacientes no respondedores en semana 12. Se actuará en función del brazo de la 1ª fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ETA: → USTE 90 mg semana 16 y 20 (n=50) -USTE 45: dosis adicional semana 16 (n=20) -USTE 90: dosis adicional semana 16 (n=25) <p><u>3ª fase (semanas 44-64) (fase de seguimiento)</u></p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes que obtienen ≥PASI 75 en la semana 12. <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes con un valor de PGA de aclaramiento o mínimo en la semana 12. • % de pacientes que alcanzan ≥PASI 90 en la semana 12. <p>Otras variables estudiadas eran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo medio de recurrencia de la psoriasis tras la interrupción del tto en pacientes respondedores en la semana 12. <p>Calidad del estudio (Escala Jadad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorización: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleatorización apropiada: 1 - Ciego apropiado: 0 <p>TOTAL: 3 puntos</p>	<p style="text-align: center;">SEMANA 12</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 75 (% pacientes) - ETA: 197/347 (56,8%). - USTE 45: 141/209 (67,5%) // RAR (IC95%): 10,7 (2,4-19) // NNT (IC95%): 10 (6-42). - USTE 90: 256/347 (73,8%) // RAR (IC95%): 17 (10-24) // NNT (IC95%): 6 (5-10). <ul style="list-style-type: none"> • PGA de aclaramiento o mínimo (% pacientes) - ETA: 170/347 (49%). - USTE 45: 136/209 (65,1%) // RAR (IC95%):16,1 (7,6-24,4) // NNT (IC95%): 7 (5-14). - USTE 90: 245/347 (70,6%) // RAR (IC95%): 21,6 (14,4-28,6) // NNT (IC95%):5 (4-7). <ul style="list-style-type: none"> • ≥ PASI 90 (% pacientes) - ETA: 80/347 (23,1%). - USTE 45: 76/209 (36,4%) // RAR (IC95%): 13,3 (5,8-20,7) // NNT (IC95%): 8 (5-18). - USTE 90:155/347 (44,7%) // RAR (IC95%): 21,6 (14,6-28,5) // NNT (IC95%): 5 (4-7). <p style="text-align: center;">SEMANA 12-44</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo medio de recurrencia de la psoriasis tras la interrupción del tto: En los pacientes que responden (valorando la respuesta en función del valor de PGA, y cuando se ha alcanzado un nivel de aclaramiento, mínimo o moderado) en la semana 12 se interrumpe el tto. El tiempo medio transcurrido hasta que se alcanza un nivel de psoriasis moderado-grave es en cada uno de los grupos: <ul style="list-style-type: none"> - ETA: 7,3 semanas. - USTE 45: 14,4 semanas. - USTE 90: 18,1 semanas. <p>De los 633 pacientes que eran tratados con USTE tras la recurrencia en 534 (84,4%) se obtenía un valor de PGA de aclaramiento o leve (0-2) dentro de las 12 semanas posteriores al re-tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio de ETA a USTE en pacientes no respondedores en la semana 12. En los pacientes que no respondían a ETA, cuando eran cambiados a USTE 90 mg, semanas 16 y 20 se obtuvieron los siguientes resultados a las 12 semanas del cambio: <ul style="list-style-type: none"> - ≥PASI 75: 48,9 % de los pacientes. - ≥PASI 90: 23,4 % de los pacientes. - PGA de aclaramiento o mínimo: 40,4% de los pacientes.

APÉNDICE I. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS UTILIZADAS EN LOS ANEXOS

- (*) En negrita y cursiva diferencias estadísticamente significativas: ustekinumab / placebo o etanercept en semana 12.
- BSA: Body Surface Area (Área de superficie corporal)
- DLQI: Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en Dermatología)
- ETA: Etanercept
- IL-12: Interleukina 12
- IL-23: Interleukina 23
- ITT: Intención de tratar
- NNT: Nº de pacientes que es necesario tratar
- PASI: Psoriasis Area and Severity Index (Índice de intensidad y gravedad de la psoriasis)
- PASI 100: Mejoría del 100% del valor PASI basal
- PASI 50: Mejoría del 50% del valor PASI basal
- PASI 75: Mejoría del 75% del valor PASI basal
- PASI 90: Mejoría del 90% del valor PASI basal
- PBO: Placebo
- PGA: Physician's Global Assessment (Evaluación global efectuada por el médico)
- QOL: Calidad de vida
- RAR: Reducción absoluta de riesgo
- TB: Tuberculosis
- USTE: Ustekinumab

APÉNDICE II. ESCALAS DE MEDIDA DE LA SEVERIDAD Y DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS EN PSORIASIS

Se emplean diversos índices y medidas para valorar el grado de psoriasis; también la variación del valor de esos índices puede utilizarse como medida de la eficacia de los tratamientos administrados. Se pueden diferenciar 2 grupos:

A) Índices o medidas valoradas por el médico

- BSA (*Body Surface Area* o *Área de superficie corporal*)

Es un parámetro objetivo y permite cuantificar la gravedad (extensión) de la psoriasis en placas. Puede ser estimada de forma simplificada utilizando la equivalencia de que la palma de la mano representa aproximadamente un 1% de la superficie corporal.

- PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* o *Índice de intensidad y gravedad de la psoriasis*)

Es también una escala objetiva. Incorpora la extensión de la psoriasis de 4 zonas anatómicas con signos de eritema, descamación e induración. Se calcula mediante una fórmula y su valor oscila de 0-72 (a mayor valor más afectación). Tiene una serie de ventajas (buena correlación con otras medidas, haber sido validado en múltiples ocasiones, escasa variabilidad entre observadores, relativa facilidad de uso, ...) y también algunos inconvenientes como no haber sido validado adecuadamente como indicador de la gravedad percibida por el paciente y, sobre todo, su escasa sensibilidad en pacientes con BSA < 10% afectada.

A pesar de esas limitaciones, es el valor más frecuentemente usado como variable principal de eficacia en los ensayos clínicos, pues constituye, en la mayoría de los casos, una forma de valoración adecuada para definir la gravedad de la psoriasis en placas. La FDA establece que debe ser PASI 75 el parámetro principal de valoración de la eficacia en los ensayos clínicos en psoriasis con los nuevos fármacos biológicos. Los índices de mejoría del PASI más utilizados son:

- PASI 75: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 75% (\geq PASI 75 \rightarrow respuesta al tratamiento).
- PASI 90: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 90% (\geq PASI 90 \rightarrow aclaramiento o casi aclaramiento de la psoriasis).
- PASI 50: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 50% ($<$ PASI 50 \rightarrow no respuesta al tratamiento).

Como variable principal de eficacia en los ensayos clínicos suele elegirse "la mejoría \geq PASI 75", mientras que PASI 90 y PASI 50 suelen estar entre las variables secundarias.

- *PGA (Physician's Global Assessment o Evaluación global por el médico).*

Es una escala subjetiva y además poco sensible con los valores intermedios (limitaciones). Su ventaja principal es la rapidez de su aplicación. Generalmente se emplea para valorar globalmente la psoriasis, en una escala de 0-6:

Valor PGA	Grado de psoriasis
0	aclarada
1	casi aclarada (mínima)
2	leve
3	leve-moderada
4	moderada
5	moderada-grave
6	grave

- *Otros*

Con menor frecuencia se han utilizado también otros valores como: TSS (Total Severity Sign Score), que mide la severidad de los signos y síntomas y va sumando hasta obtener una puntuación en una escala que oscila entre 0-12. Otros índices también utilizados corresponden a modificaciones del PASI, con el fin de evitar alguno de sus inconvenientes, como: PLASI (con valoración logarítmica del PASI); PEASI; PCASI; SAPASI; ...

B) Índices o medidas valoradas por el paciente

Corresponden a estas aquellas medidas valoradas por el propio paciente como: modificación de los síntomas (prurito, dolor, ...) o tolerabilidad de un tratamiento y también el uso de escalas de calidad de vida validadas en Dermatología que pueden ser: generales (DLQI, DQOLS, Skindex, ...) o específicas de la psoriasis (PDI, PLSI, ...). De todas ellas, la más frecuentemente utilizada en los ensayos clínicos, como variable secundaria de eficacia, es DLQI.

- *DLQI (Dermatology Life Quality Index)*

Es un cuestionario que cumple el paciente; el rango de su escala oscila de 0-30:

Valor DLQI	Calidad de vida
0-1	no afectada
2-5	mínima afectación
6-10	moderada afectación
11-30	grave afectación

La utilización de medidas valoradas por el paciente, como las escalas relacionadas con la calidad de vida, en conjunto con las medidas de eficacia valoradas por el médico, puede representar un valor añadido para un nuevo medicamento en sus ensayos clínicos comparativos.

Calificación de la psoriasis en placas según los valores de estas medidas

No existe una definición ampliamente aceptada que describa los distintos grados de afectación en los pacientes con psoriasis en placas.

Una clasificación útil puede ser esta que aparece en el documento de la EMA CMP/EWP/2454/02corr: "Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis".

Grado de psoriasis	Tratamiento	Índices/Medidas
Leve-moderada	Buen control con tto tópico	BSA < 10% ó PASI < 10 PGA: 3 (leve-moderado)
Moderada	El tto tópico todavía puede controlar la enfermedad	BSA > 10% ó PASI ≥ 10 PGA: 4 (moderado)
Moderada-grave	El tto tópico falla en el control de la enfermedad.	BSA > 10% ó PASI: 10-20 PGA: 5 (moderado-grave)
Grave	Claramente justificada la necesidad de tto sistémico para el control de la enfermedad.	BSA > 20% ó PASI > 20 PGA: 6 (grave)

ADALIMUMAB

1^{er} AÑO (Coste: $27 + 1/2 = 27,5 \times PVL+IVA$ de Humira® 40 mg)

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

2º AÑO Y SUCESIVOS (Coste: $26 = 26 \times PVL+IVA$ de Humira® 40 mg)

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51			
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

4 PRIMEROS AÑOS (Coste: $105 + 1/2 = 105,5 \times PVL+IVA$ de Humira® 40 mg)

1 ^{er} año	0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
2º año	-	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
3 ^{er} año	-	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
4º año	-	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51

ETANERCEPT

1^{er} AÑO (Coste: $64 = 64 \times PVL+IVA$ de Enbrel® 50 mg)

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51				
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2º AÑO Y SUCESIVOS (Coste: $52 = 52 \times PVL+IVA$ de Enbrel® 50 mg)

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51					
	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

4 PRIMEROS AÑOS (Coste: $220 = 220 \times PVL+IVA$ de Enbrel® 50 mg)

1 ^{er} año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
2º año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
3 ^{er} año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
4º año	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51