

Guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Data:30/05/2022

Autoria:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallof, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Joan Miquel Nolla (servei de Reumatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge) i Raimon Santmartí (Servei de Reumatologia de l'Hospital Clínic).
- Experts clínics externs: Anna Lopez (servei de Dermatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Ana María Laiz (servei de Reumatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) i Delia Reina (servei de Reumatologia del Complex Hospitalari Moisès Broggi).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido i Ingrid Gasó.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: Guselkumab, risankizumab, tofacitinib, upadacitinib, artritis psoriàsica.

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	7
2.1. Descripció del problema de salut	7
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	9
4. Evidència disponible	14
5. Avaluació de l'eficàcia	15
5.1. Assaigs clínics	15
6. Avaluació de la seguretat	42
6.1. Esdeveniments adversos	43
6.2. Contraindicacions i precaucions	45
6.3. Pla de gestió de riscos	52
7. Validesa interna i aplicabilitat	54
8. Àrea econòmica	57
8.1. Cost del tractament	57
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	61
Annex 1. Criteris CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis)	62
Annex 2. Comparacions indirectes	63
Annex 3. Avaluació de fonts secundàries	67
Bibliografia	76

1. Punts clau

Guselkumab i risankizumab

- Guselkumab i risankizumab són anticossos monoclonals que inhibeixen de forma selectiva la interleucina 23 (IL-23). Estan indicats en monoteràpia o en combinació amb metotrexat (MTX) per al tractament de l'artritis psoriàsica (APs) activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han estat intolerants a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM). En l'arsenal terapèutic de l'APs s'ubiquen dins del FAMM biològics, juntament amb els inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF; etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), de l'IL-17 (ixekizumab i secukinumab) i de l'IL-12/23 (ustekinumab).
- La posologia de guselkumab és de 100 mg les setmanes 0 i 4 i després cada 8 setmanes, o cada 4 setmanes si hi ha risc elevat de dany articular segons el criteri clínic. La posologia de risankizumab és de 150 mg les setmanes 0 i 4 i després cada 12 setmanes. Ambdós s'administren per via subcutània.
- L'evidència de guselkumab i risankizumab per al tractament de l'APs prové d'estudis de fase 3 controlats amb placebo en què es van incloure pacients amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a FAMM no biològics que eren naïf a biològics (guselkumab: DISCOVER 2; risankizumab: KEEPSAKE 1) o havien presentat resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics (guselkumab: DISCOVER 1 [30% de pacients exposats a biològics] i COSMOS [100%]; risankizumab: KEEPSAKE 2 [46%]). Els pacients podien rebre FAMM no biològics (FAMM sintètics convencionals, apremilast) de forma concomitant.
- En els tres estudis de guselkumab i en els dos estudis de risankizumab hi va haver diferències estadísticament significatives entre el grup intervenció i placebo en la variable principal de proporció de pacients amb una reducció $\geq 20\%$ en els criteris de resposta de l'American College of Rheumatology (ACR20) a la setmana 24. Els criteris de l'ACR valoren principalment l'afectació articular perifèrica. Així mateix, en general guselkumab i risankizumab van mostrar millores en les variables secundàries que van mesurar l'afectació articular perifèrica, dels teixits tous i de la pell, i en les variables informades pels pacients (PROs).
- En l'estudi DISCOVER-2 es van observar diferències entre guselkumab i placebo en la progressió radiogràfica a la setmana 24 amb la pauta de manteniment cada 4 setmanes, però no amb la pauta de manteniment cada 8 setmanes. En l'estudi KEEPSAKE 1 no hi va haver diferències entre risankizumab i placebo en la progressió radiogràfica.
- L'evidència de l'efecte de guselkumab i risankizumab en l'afectació axial és limitada.
- El perfil de seguretat de guselkumab en l'APs és similar al de la psoriasi. Les reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica són les infeccions de les vies respiratòries, l'augment de les transaminases, el mal de cap, la diarrea i l'artràlgia
- El perfil de seguretat de risankizumab en l'APs és similar al de la psoriasi. Les reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica són les infeccions de les vies respiratòries, les infeccions per tinya, la cefalea, la fatiga, les reaccions en el lloc d'injecció i el prurit.

- El finançament de guselkumab per a l'APs està restringit a pacients que hagin fet servir prèviament un FMM biològic anti-TNF o en qui l'ús de FMM biològics anti-TNF estigui contraindicat. Risankizumab està pendent de la decisió de finançament en la indicació d'APs.
- Guselkumab i risankizumab també estan indicats per a la psoriasi en plaques en pacients adults candidats a tractament sistèmic.

Tofacitinib i upadacitinib

- Tofacitinib i upadacitinib són inhibidors selectius de la Janus cinasa (JAK). Estan indicats per al tractament de l'artritis psoriàsica (APs) activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han estat intolerants a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FMM). Tofacitinib s'ha d'administrar en combinació amb metotrexat (MTX), mentre que upadacitinib es pot administrar en monoteràpia o en combinació amb MTX. En l'arsenal terapèutic de l'APs s'ubiquen dins del FMM sintètics dirigits, juntament amb l'apremilast, que és un inhibidor de la fosfodiesterasa 4.
- La posologia de tofacitinib en l'APs és de 5 mg/12 h i la d'upadacitinib 15 mg/24 h. Ambdós s'administren per via oral.
- L'evidència de tofacitinib per al tractament de l'APs prové de dos estudis pivots de fase 3 controlats amb placebo en què es van incloure pacients amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a FMM no biològics que eren naïf a biològics (OPAL Broaden) o havien presentat resposta inadequada o intolerància a almenys un biològic anti-TNF (OPAL Beyond [100% de pacients exposats]). Tots els pacients rebien un FMM sintètic convencional de forma concomitant. L'estudi OPAL Broaden va incloure un braç amb adalimumab que no es va comparar amb tofacitinib.
- En els dos estudis de tofacitinib hi va haver diferències estadísticament significatives entre tofacitinib i placebo en les variables co-primàries de proporció de pacients amb una reducció $\geq 20\%$ en els criteris de resposta de l'American College of Rheumatology (ACR20) i de canvi respecte al basal en el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), ambdues mesurades al mes 3. Els criteris de l'ACR valoren principalment l'afectació articular perifèrica i l'HAQ-DI la funció física. D'altra banda, en general no es pot inferir la significació estadística de les diferències entre tofacitinib i placebo en les variables secundàries que van mesurar l'afectació dels teixits tous ni en les variables informades pels pacients (PROs), excepte en l'HAQ-DI. Respecte a les variables secundàries que van valorar l'afectació de la pell, es van observar diferències en l'estudi OPAL Broaden però no en l'OPAL Beyond. La progressió radiogràfica va ser una variable secundària no ajustada de l'estudi OPAL Broaden, on els canvis respecte al basal van ser de petita magnitud en tots els grups.
- L'evidència d'upadacitinib per al tractament de l'APs prové de dos estudis pivots de fase 3 en què es van incloure pacients amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a FMM no biològics que eren naïf a biològics i a JAK (SELECT-PsA 1) o que havien presentat resposta inadequada o intolerància a almenys un FMM biològic i eren naïf a JAK (SELECT-PsA 2 [100% de pacients exposats a biològics]). Els pacients podien rebre FMM no biològics de forma concomitant. Els pacients podien rebre FMM no biològics (FMM sintètics convencionals, apremilast) de forma concomitant. En l'estudi SELECT-PsA 1 upadacitinib es va comparar amb placebo i adalimumab i en l'estudi SELECT-PsA 2 amb placebo.

- En els dos estudis d'upadacitinib hi va haver diferències estadísticament significatives entre upadacitinib i placebo en la variable principal de proporció de pacients que van aconseguir l'ACR20 a la setmana 12. A més, en l'estudi SELECT-PsA 1 upadacitinib va ser no inferior a adalimumab en aquesta variable, però no va demostrar ser superior. En general, upadacitinib va mostrar millores davant de placebo en les variables secundàries que van mesurar l'afectació articular perifèrica, dels teixits tous i de la pell, i en les PROs. D'altra banda, en l'estudi SELECT-PsA 1 es van observar diferències entre upadacitinib i placebo en la progressió radiogràfica a la setmana 24.
- L'evidència de l'efecte de tofacitinib i upadacitinib en l'afectació axial és limitada.
- El perfil de seguretat de tofacitinib en l'APs és similar al de l'artritis reumatoide. Les reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica són la pneumònia, la grip, l'herpes zòster, la infecció del tracte urinari, la sinusitis, la bronquitis, la rinofaringitis, la faringitis, l'elevació de la creatina fosfoquinasa (CPK), la cefalea, el dolor abdominal, els vòmits, la diarrea, les nàusees, la gastritis, la dispèpsia, l'artràlgia, la pirèxia, l'edema perifèric, la fatiga, l'anèmia, la tos, l'erupció i la hipertensió.
- El perfil de seguretat d'upadacitinib en l'APs és similar al de l'artritis reumatoide. Les reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica són les infeccions de les vies respiratòries altes, la bronquitis, l'herpes zòster, la fol·liculitis, la grip, l'augment de la CPK, de l'alanina aminotransferasa (ALT), de l'aspartat aminotransferasa (AST i del pes; el mal de cap, el dolor abdominal, les nàusees, la fatiga, la pirèxia, l'hipercolesterolèmia, la tos, l'acne i la urticària.
- El finançament de tofacitinib per a l'APs està restringit a pacients amb resposta inadequada a FMM sintètics convencionals i FMM biològics inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF). D'altra banda, el finançament d'upadacitinib està restringit a pacients que hagin fet servir prèviament un FMM biològic anti-TNF o en qui l'ús de FMM biològics anti-TNF estigui contraindicat.
- Tofacitinib també està indicat per al tractament de l'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant, la colitis ulcerosa i l'artritis idiopàtica juvenil.
- Upadacitinib també està indicat per al tractament de l'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant i la dermatitis atòpica.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'artritis psoriàsica (APs) és una malaltia inflamatòria, sistèmica i crònica que es classifica com un subtipus d'espondiloartritis i es caracteritza per l'associació d'artritis i psoriasi.¹ Es produeix en pacients amb psoriasi manifesta o latent i presenta manifestacions clíniques musculoesquelètiques i no musculoesquelètiques.^{1,2}

En general l'APs afecta menys articulacions que l'artritis reumatoide (AR) i sovint la seva distribució és asimètrica, a diferència del patró simètric característic de l'AR.¹ Més del 40% dels pacients amb APs presenten artritis axial, cosa que és infreqüent en l'AR, i del 30% al 50% presenten entesitis. D'altra banda, el factor reumatoide acostuma a ser negatiu i un de cada quatre pacients és positiu per a l'HLA-B27.

Les manifestacions no musculoesquelètiques de l'APs es produeixen principalment a la pell i a les ungles, tot i que l'intestí i els ulls també poden estar afectats en forma de malaltia inflamatòria intestinal i d'uveïtis, respectivament.^{1,2} Les zones de la pell més afectades en els pacients amb APs són el cuir cabellut, les ungles, el tronc, els colzes i els genolls.

L'APs afecta per igual a homes i dones.¹ La seva epidemiologia depèn de la de la psoriasi i, igual que aquesta, és variable entre zones geogràfiques. S'estima que la prevalença de l'APs és del 0,3% a l'1% de la població, tot i que no és coneix la xifra exacta. D'acord amb l'estudi EPISER2016, la prevalença a Espanya és del 0,58%.³ D'altra banda, la prevalença de l'APs en pacients amb psoriasi a Europa és del 22,7% i el temps d'inici mitjà és de 10 anys després de l'aparició dels primers signes de psoriasi.¹

L'APs activa crònica s'associa amb comorbiditats cardiovasculars, psicològiques i metabòliques que, juntament amb les manifestacions de la malaltia, suposen una càrrega significativa per als pacients, tenen impacte en la seva qualitat de vida i augmenten la mortalitat.^{1,2}

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu general del tractament de l'APs és maximitzar la qualitat de vida dels pacients mitjançant el control dels símptomes, la prevenció del dany estructural i la normalització funcional i de la vida social.² La supressió de la inflamació és un factor important per assolir-ho. El tractament inclou tant intervencions farmacològiques com no farmacològiques i en el maneig dels pacients s'han de tenir en compte les manifestacions musculoesquelètiques, les no musculoesquelètiques i les comorbiditats.

L'objectiu del tractament farmacològic és aconseguir la remissió de la malaltia o, alternativament, que l'activitat de la malaltia sigui baixa.² Per a l'alleujament dels signes i símptomes musculoesquelètics en la majoria dels pacients es fan servir antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), que es poden combinar amb la injecció local de corticoides. En pacients que no aconseguen l'objectiu terapèutic amb aquesta estratègia s'utilitzen fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM).

Es disposa de FAMM sintètics convencionals (FAMMsc), FAMM biològics (FAMMb) i FAMM sintètics dirigits (FAMMsd).² Els FAMMsc (metotrexat, leflunomida i sulfasalazina) no han

demonstrat ser eficaços en l'entesitis o en la malaltia axial, i es fan servir en pacients amb APs de predomini perifèric. Respecte als FAMMb, hi ha disponibles inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF; etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), de les interleucines 12 i 23 (IL12/23; ustekinumab), de l'IL-17 (secukinumab, ixekizumab) i de l'IL-23 (guselkumab, risankizumab), i una proteïna de fusió formada pel domini extracel·lular del antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic humà unit a una immunoglobulina (CTLA4-Ig; abatacept).^{2,4} En general s'utilitzen en pacients amb APs perifèrica o axial que no han aconseguit l'objectiu terapèutic amb els FAMMs o els AINE, respectivament.² D'altra banda, els FAMMs indicats en el tractament de l'APs són inhibidors de la fosfodiesterasa 4 (iPDE4, apremilast) o de la cinasa Janus (iJAK, tofacitinib i upadacitinib).^{2,4} L'ús de tofacitinib es recomana en pacients amb APs perifèrica amb resposta inadequada a FAMMb o que no són candidats a aquests medicaments, mentre que l'apremilast es reserva per a pacients amb APs perifèrica lleu com a última opció després dels FAMMb i els iJAK.²

En aquest informe s'avaluen guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib. L'avaluació de la resta de biològics i de l'apremilast es pot consultar al web del [Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut](#).

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels iTRK

Principis actius ⁵⁻⁸	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
Nom comercial ⁵⁻⁸	Tremfya®	Skyrizi®	Xeljanz®	Rinvoq®
Laboratori titular de l'autorització de comercialització ⁵⁻⁸	Janssen-Cilag International NV	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Pfizer Europe MA EEIG	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Presentacions ⁵⁻⁸	100 mg ploma i xeringa precarregades	150 mg ploma i xeringa precarregades	5 mg comprimits recoberts amb pel·lícula* 11 mg comprimits d'alliberament prolongat*	15 mg comprimits d'alliberament prolongat*
Excipients de declaració obligatòria ⁹	Sacarosa	Acetat de sodi trihidrat	Lactosa monohidrato Croscarmelosa sódica	Manitol (E-421)
Codi ATC ⁵⁻⁸	L04AC16	L04AC18	L04AA29	L04AA44
Informació sobre l'autorització ¹⁰⁻¹³	Procediment centralitzat Seguiment addicional ▼	Procediment centralitzat Seguiment addicional ▼	Procediment centralitzat Seguiment addicional ▼	Procediment centralitzat Seguiment addicional ▼
Condicions de dispensació ¹⁴	Dispensació hospitalària sense cupó precinte	Dispensació hospitalària sense cupó precinte	Dispensació hospitalària sense cupó precinte	Dispensació hospitalària sense cupó precinte
Indicació avaluada i data d'autorització CE	Guselkumab, <u>sol o en combinació amb metotrexat (MTX)</u> , està indicat per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han estat intolerants a un tractament previ amb un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (FAMM) ⁵ (20/11/2020) ¹⁵	Risankizumab, <u>sol o en combinació amb metotrexat (MTX)</u> , està indicat per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han estat intolerants a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) ⁸ (15/11/2021) ¹⁶	Tofacitinib <u>en combinació amb metotrexat (MTX)</u> està indicat per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults que han tingut una resposta inadequada o han estat intolerants a un tractament previ amb un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (FAMM) ⁶ (25/06/2018) ¹⁷	Upadacitinib està indicat per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM). Upadacitinib es pot utilitzar <u>en monoteràpia o en combinació amb metotrexat (MTX)</u> ⁷ (22/01/2021) ¹⁸

Indicació finançada i data d'alta ¹⁹	Finançament restringit a pacients que hagin utilitzat prèviament un FAMMb anti-TNF o en qui l'ús de FAMMb anti-TNF estigui contraindicat (01/05/2022)	Finançament restringit a pacients que hagin utilitzat prèviament un FAMM biològic anti-TNF o en qui el seu ús estigui contraindicat (01/01/2023)	Finançament restringit a pacients amb resposta inadequada a FAMMsc i FAMMb anti-TNF	Finançament restringit a pacients que hagin fet servir prèviament un FAMMb anti-TNF o en qui l'ús de FAMMb anti-TNF estigui contraindicat (01/04/2022)
<p>Altres indicacions</p>	<p><u>Psoriasis</u> en plaques de moderada a greu en pacients adults candidats a tractament sistèmic.⁵ Finançament restringit a pacients amb resposta inadequada, contraindicació o intolerància a tractaments sistèmics convencionals i almenys un biològic anti-TNF.¹⁹</p>	<p><u>Psoriasis</u> en plaques de moderada a greu en pacients adults candidats a tractament sistèmic.⁸ Finançament restringit a pacients amb resposta inadequada, contraindicació o intolerància a tractaments sistèmics convencionals o PUVA, i que hagin utilitzat prèviament un biològic anti-TNF o que el seu ús estigui contraindicat.¹⁹</p>	<p><u>Artritis reumatoide</u> activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a almenys un FAMM, en monoteràpia o en combinació amb MTX.¹⁷ Indicació finançada igual a l'autoritzada.²⁰</p> <p><u>Espondilitis anquilosant</u> activa en pacients adults amb resposta inadequada al tractament convencional.⁶ Pendent de la decisió de finançament.²⁰</p> <p><u>Colitis ulcerosa</u> activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta insuficient, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o a un biològic.¹⁷ Indicació finançada igual a l'autoritzada.²⁰</p> <p><u>Artritis idiopàtica juvenil</u> de curs poliarticular activa i <u>artritis psoriàsica juvenil</u> en pacients \geq 2 anys amb resposta inadequada a FAMM, en monoteràpia o en combinació amb MTX.¹⁷ Pendent de la decisió de finançament.²⁰</p>	<p><u>Artritis reumatoide</u> activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a almenys un FAMM, en monoteràpia o en combinació amb MTX.¹⁸ Indicació finançada igual a l'autoritzada.¹⁹</p> <p><u>Espondilitis anquilosant</u> activa en pacients adults amb resposta inadequada al tractament convencional.¹⁸ Finançament restringit a pacients que hagin fet servir prèviament un FAMMb anti-TNF o en qui l'ús de FAMMb anti-TNF estigui contraindicat.¹⁹</p> <p><u>Dermatitis atòpica</u> de moderada a greu en pacients adults i adolescents \geq 12 anys candidats a tractament sistèmic.¹⁸ Pacients adults: finançament restringit a pacients greus amb EASI \geq 21, PGA \geq 3, BSA \geq 10% i refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria o en qui l'ús de ciclosporina estigui contraindicat.¹⁹ Pacients</p>

				adolescents: finançament restringit a pacients greus amb EASI \geq 21, refractaris a medicació tòpica que a més presentin experiència prèvia d'ús de ciclosporina amb resposta insatisfactòria o en qui l'ús de ciclosporina estigui contraindicat.
Mecanisme d'acció ⁵⁻⁸	Inhibició selectiva de l'IL-23, cosa que normalitza la producció de citocines inflamatòries per part dels limfòcits T i cèl·lules immunitàries innates.	Inhibició selectiva de l'IL-23 a través de la subunitat p19, cosa que inhibeix la interacció d'IL-23 amb el seu receptor i l'alliberament de citocines proinflamatòries	Inhibició potent i selectiva de JAK1 i JAK3, cosa que atenua els senyals de transducció activats per les IL i els IFN I i II, i en conseqüència es modula la resposta immune i inflamatòria.	Inhibició selectiva i reversible de JAK. Upadacitinib inhibeix preferentment la transmissió de senyals mitjançant JAK1 o JAK1/3 amb selectivitat funcional sobre els receptors de citocines que transmeten els senyals a través de parells de JAK2. JAK1 és important en els senyals de citocines proinflamatòries, JAK2 per a la maduració dels hematies i JAK3 per al control immunitari i la funció dels limfòcits.
Posologia i forma d'administració ⁵⁻⁸	100 mg les set. 0 i 4 i després c/8 set., o c/4 set. si risc elevat de dany articular segons criteri clínic S'ha de considerar la suspensió del tractament si no hi ha resposta després de 24 set. Administració subcutània. És possible l'autoadministració	150 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set. S'ha de considerar la suspensió del tractament en pacients que no hagin respost després de 16 set. de tractament. Alguns pacients amb resposta parcial a l'inici podrien millorar posteriorment amb la continuació del tractament més enllà de les 16 set. Administració subcutània. És possible l'autoadministració	5 mg 2 cops al dia 11 mg/24 h Administració oral amb o sense aliments No es recomana iniciar el tractament en pacients adults amb un recompte de absolut de limfòcits < 750 cèl·lules/mm ³ , un recompte absolut de neutròfils < 1.000 cèl·lules/mm ³ o hemoglobina < 9 g/dL Interrupció temporal o permanent del tractament si reaccions	15 mg/dia Administració oral amb o sense aliments No s'ha d'iniciar el tractament en pacients amb un recompte absolut de limfòcits $< 0,5 \times 10^9$ cèl·lules/L, un recompte absolut de neutròfils $< 1 \times 10^9$ cèl·lules/L o hemoglobina < 8 g/dL Interrupció temporal o permanent del tractament si reaccions adverses

			adverses <u>Reducció de la dosi a 5 mg un cop al dia si ús concomitant amb inhibidors potents o moderats del CYP3A4 o inhibidors potents del CYP2C19</u>	
Poblacions especials ⁵⁻⁸	<p><u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)</u>: no cal ajustar la dosi. La informació en pacients amb ≥ 65 anys és limitada i en pacients amb ≥ 75 anys és molt limitada</p> <p><u>Insuficiència renal o hepàtica</u>: no hi ha dades en aquestes poblacions i no es poden fer recomanacions posològiques</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: l'eficàcia i la seguretat en aquesta població no està establerta</p>	<p><u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)</u>: no cal ajustar la dosi. La informació en pacients amb ≥ 65 anys és limitada</p> <p><u>Insuficiència renal o hepàtica</u>: es considera que no cal ajustar la dosi perquè no s'espera que aquestes afeccions tinguin impacte significatiu en la farmacocinètica dels anticossos monoclonals</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: l'eficàcia i la seguretat en aquesta població no està establerta. L'ús en menors de 6 anys per a la indicació de psoriasis i en menors de 5 anys per a la indicació d'artritis psoriàsica no és apropiat</p>	<p><u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)</u>: no cal ajustar la dosi. La informació en pacients amb ≥ 75 anys és limitada</p> <p><u>Insuficiència renal</u>: s'ha de reduir la dosi a 5 mg un cop al dia en pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina < 30 ml/min)</p> <p><u>Insuficiència hepàtica</u>: s'ha de reduir la dosi a 5 mg un cop al dia en pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B) i no s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C)</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: l'eficàcia i la seguretat en pacients <2 anys amb artritis psoriàsica juvenil no està establerta</p>	<p><u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)</u>: no cal ajustar la dosi en artritis psoriàsica. La informació en pacients amb ≥ 75 anys és més limitada</p> <p><u>Insuficiència renal</u>: upadacitinib 15 mg/dia s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència renal greu. No hi ha dades en pacients amb insuficiència renal terminal.</p> <p><u>Insuficiència hepàtica</u>: no s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C)</p> <p><u>Població pediàtrica</u>: l'eficàcia i la seguretat en pacients <18 anys amb artritis psoriàsica no està establerta</p>
Fertilitat, embaràs i lactància ⁵⁻⁸	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 12 setmanes després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: és preferible evitar el seu ús</p> <p><u>Lactància</u>: s'ha d'interrompre el tractament o no iniciar-lo</p>	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 21 setmanes després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: és preferible evitar el seu ús</p> <p><u>Lactància</u>: s'ha d'interrompre el tractament o no iniciar-lo</p>	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 4 setmanes després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: contraindicat</p> <p><u>Lactància</u>: contraindicat</p> <p><u>Fertilitat</u>: tofacitinib va alterar la</p>	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 4 setmanes després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: contraindicat</p> <p><u>Lactància</u>: s'ha d'interrompre la lactància o el tractament</p>

	després de considerar el benefici de la lactància per l'infant i del tractament per la mare <u>Fertilitat</u> : els estudis en animals no indiquen efectes perjudicials en la fertilitat	després de considerar el benefici de la lactància per l'infant i del tractament per la mare <u>Fertilitat</u> : els estudis en animals no indiquen efectes perjudicials en la fertilitat	fertilitat en rates femella, però no en rates mascle	<u>Fertilitat</u> : els estudis en animals no suggereixen efectes en la fertilitat
--	---	---	--	--

BSA: superfície corporal (de l'anglès *Body Surface Area*); CE: Comissió Europea; EASI: Eczema Area and Severity Score; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; FAMMb: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia biològic; FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; IFN: interferó; IL: interleucina; JAK: Janus cinasa; MTX: metotrexat; set.: setmanes; PGA: Physician's Global Assessment; PUVA: fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA; TNF: factor de necrosi tumoral (de l'anglès *tumour necrosis factor*)

*Presentació per a la posologia autoritzada en adults amb artritis psoriàsica

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de gener de 2022. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'artritis psoriàsica en pacients adults prové dels estudis següents:

Guselkumab

- **DISCOVER-1** (CNT01959PSA3001; NCT03162796; EudraCT 2016-001163-37): assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de guselkumab en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 24 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a AINE i/o FARM no biològics, que eren naïf a biològics o havien presentat resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF (màxim un 30% de la població).²¹⁻²³ Es va permetre l'ús concomitant de FARM no biològics.
- **DISCOVER-2** (CNT01959PSA3002; NCT03158285; EudraCT 2016-001224-63): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de guselkumab en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 24 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a AINE i/o FARM no biològics, que eren naïf a biològics.^{21,24-26} Es va permetre l'ús concomitant de FARM no biològics.
- **COSMOS** (CNT01959PSA3003; NCT03796858; EudraCT 2018-003214-41): ACA de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de guselkumab en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 24 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF.²⁷ Es va permetre l'ús concomitant de FARM no biològics.

Risankizumab

- **KEEPSAKE 1** (M16-011; NCT03675308; Eudra CT 2017-002465-22): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de risankizumab en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 24 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància o contraindicació a FARMsc o apremilast, que eren naïf a biològics.^{28,29} Es va permetre l'ús concomitant d'un o dos FARM no biològics.
- **KEEPSAKE 2** (M15-998; NCT03671148; Eudra CT 2017-002464-40): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de risankizumab en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 24 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a un o dos FARM biològics i/o almenys un FARMsc o apremilast.^{28,30} Es va permetre l'ús concomitant d'un o dos FARM no biològics.

Tofacitinib

- **OPAL Broaden** (A3921091; NCT01877668; Eudra CT 2011-003668-55): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble, simulació doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de tofacitinib en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques i en la millora de la funció física al mes 3 (variables co-primàries), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a FARMsc, que eren naïf a biològics anti-

TNF.^{31,32} Va incloure un braç control amb adalimumab que no es va comparar amb tofacitinib. Tots els pacients van rebre un FAMMsc durant l'estudi.

- **OPAL Beyond** (A3921125; NCT01882439; Eudra CT 2013-001368-46): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de tofacitinib en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques i en la millora de la funció física al mes 3 (variables co-primàries), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a almenys un biològic anti-TNF.^{31,33} Tots els pacients van rebre un FAMMsc durant l'estudi.
- **OPAL Balance** (A3921092; NCT01976364; Eudra CT 2011-002169-39): estudi obert de fase 3 i d'un sol braç en què es van incloure pacients que havien completat els estudis OPAL Broaden o OPAL Beyond, o que havien discontinuat l'estudi per un motiu diferent dels EA relacionats amb tofacitinib.^{31,34}

Upadacitinib

- **SELECT-PsA 1** (M15-572; NCT03104400; EudraCT 2016-004130-24): ACA pivot de fase 3 i amb cegament doble que va avaluar l'eficàcia d'upadacitinib davant de placebo en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 12 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància o contraindicació a FAMM no biològics, que eren naïf a biològics i a iJAK.^{1,35,36} Va incloure un braç control amb adalimumab que es va comparar amb upadacitinib en algunes variables secundàries. Es va permetre l'ús concomitant d'un o dos FAMM no biològics.
- **SELECT-PsA 2** (M15-554; NCT03104374; EudraCT 2016-004152-30): ACA pivot de fase 3, amb cegament doble i controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia d'upadacitinib en la reducció de l'activitat de l'APs a les articulacions perifèriques a la setmana 12 (variable principal), en pacients adults amb malaltia activa i resposta inadequada o intolerància a almenys un FAMM biològic, que eren naïf a iJAK.^{1,37,38} Es va permetre l'ús concomitant d'un o dos FAMM no biològics.

A més, es disposa de quatre revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa independents que comparen l'eficàcia i la seguretat de diversos tractaments per a l'APs i inclouen algun dels medicaments avaluats (vegeu l'annex 2).³⁹⁻⁴²

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques dels assaigs clínics

Taula 2. Característiques dels assaigs clínics de guselkumab per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
DISCOVER-1	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 3 braços (1:1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: tractament basal amb FMM no biològics (sí/no) i exposició prèvia a biològics anti-TNF (sí/no)</p> <p>Durada: 52 set. Els pacients del grup control van rebre guselkumab 100 mg/4 set. (q4w) a partir de la set. 24</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 381</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses, ≥ 3 articulacions tumefactes i PCR ≥ 0,3 mg/dL</p> <p>Psoriasis en plaques activa o antecedent personal</p> <p>Resposta inadequada o intolerància a AINE i/o FMM no biològics i/o apremilast</p> <p>Es va permetre la inclusió de fins a un 30% de pacients que havien presentat resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF i continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics, CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent) i FMM no biològics</p>	<p>Guselkumab 100 mg sc c/4 set. (q4w) N = 128</p> <p>Guselkumab 100 mg sc les set. 0 i 4 i després c/8 set. (q8w) N = 127</p>	<p>Placebo sc N = 126</p>	<p>Principal: ACR20 set. 24 (%)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat: IGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts set. 24 (%) DAS28-CRP set. 24 (Δ) HAQ-DI set. 24 (Δ) SF-36 PCS set. 24 (Δ) ACR20 set. 16 (%) ACR50 set. 24 (%) ACR70 set. 24 (%) ACR50 set. 16 (%)</p>
DISCOVER-2	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 3 braços (1:1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: tractament basal amb FMM no biològics (sí/no) i PCR basal (< 2,0 mg/dL/≥ 2 mg/dL)</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 739</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 5 articulacions doloroses, ≥ 5 articulacions tumefactes i PCR ≥ 0,6 mg/dL</p> <p>Psoriasis en plaques activa o antecedent personal</p> <p>Resposta inadequada o intolerància a AINE i/o FMM no biològics i/o apremilast</p>	<p>Guselkumab 100 mg sc c/4 set. (q4w) N = 245</p> <p>Guselkumab 100 mg sc les set. 0 i 4 i després c/8 set. (q8w) N = 248</p>	<p>Placebo sc N = 246</p>	<p>Principal: ACR20 set. 24 (%)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat: IGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts set. 24 (%) DAS28-CRP set. 24</p>

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
	Durada: 100 set. Els pacients del grup control van rebre guselkumab 100 mg/4 set. (q4w) a partir de la set. 24	Naïf a FAMM biològics Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics, CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent) i FAMM no biològics			(Δ) HAQ-DI set. 24 (Δ) vdH-S set. 24 (Δ) SF-36 PCS set. 24 (Δ) ACR20 set. 16 (%) ACR50 set. 24 (%) ACR50 set. 16 (%) ACR70 set. 24 (%) LEI = 0 (%) (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) LDI/DSS = 0 (%) (DISCOVER-1 i DISCOVER-2) SF-36 MCS set. 24 (Δ)
COSMOS	ACA, fase 3, multicèntric, CD, controlat amb placebo, de 2 braços (2:1), de superioritat Criteris d'estratificació: tractament basal amb FAMM no biològics (sí/no) i nombre de biològics anti-TNF previs (1/2) Durada: 48 set. Els pacients del grup control van rebre guselkumab a partir de la set. 24	Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 285 Edat ≥ 18 anys Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR* APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions tumefactes Psoriasis en plaques activa o precedent personal Resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics, CO, MTX, sulfasalazina, hidroxicloroquina i leflunomida	Guselkumab 100 mg sc les set. 0 i 4 i després c/8 set. (q8w) N = 189	Placebo sc N = 96	Principal: ACR20 set. 24 (%) Secundàries ajustades per multiplicitat: HAQ-DI set. 24 (Δ) ACR50 set. 24 (%) SF-36 PCS set. 24 (Δ) PASI-100 set. 24 (%)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; APs: artritis psoriàsica; CASPAR: CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis; CD: cegament doble; CO: corticoide oral; DAS-28-CRP: Disease activity score in 28 joints with C-reactive protein; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA: Investigator's Global Assessment; LEI: Leeds enthesitis index; LDI/DSS: Leeds Dactylitis Index/Dactylitis Score Sheet; MCS: component mental; MTX: metotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCR: proteïna C reactiva; PCS: component físic; sc: subcutani; set: setmana; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TNF: factor de necrosi tumoral; vdH-S: Escala de van der Heijde-Sharp modificada per a l'APs

*Vegeu l'annex 1

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics de risankizumab per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
KEEPSAKE 1	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD fins la set. 24, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 2 braços (1:1), de superioritat</p> <p>Críteris d'estratificació: extensió de la psoriasi (≥ 3%/< 3% de la superfície corporal), ús concomitant de FAMM no biològics (sí/no), dactilitis (sí/no) i entesitis (sí/no)</p> <p>Durada: 208 set. Període 1: CD de 24 set. Període 2: obert fins la set. 208</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 964</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els críteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 5 articulacions doloroses, ≥ 5 articulacions tumefactes i ≥ 1 erosió en radiografia o PCR d'alta sensibilitat ≥ 3,0 mg/L</p> <p>Psoriasi en plaques activa o psoriasi unguial</p> <p>Resposta inadequada o intolerància o contraindicació a ≥ 1 FAMM sintètic convencional o apremilast</p> <p>Naïf a FAMM biològics</p> <p>Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics, CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent) i ≤ 2 FAMM no biològics (excepte MTX + leflunomida)</p> <p>Els pacients no responsius (≤ 20% de</p>	<p>Risankizumab 150 mg sc set. 0, 4, 16 (cec)</p> <p>Placebo sc set. 24 (cec)</p> <p>Risankizumab 150 mg/12 set. sc a partir de la set. 28 (obert)</p> <p>N = 483</p>	<p>Placebo sc set. 0, 4, 16 (cec)</p> <p>Risankizumab 150 mg sc set. 24 (cec)</p> <p>Risankizumab 150 mg/12 set. sc a partir de la set. 28 (obert)</p> <p>N = 481</p>	<p>Principal: ACR20 set. 24 (%)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicat: HAQ-DI set. 24 (Δ) PASI-90 set. 24 (%) ACR20 set. 16 (%) MDA set. 24 (%) mNAPSI set. 24 (Δ) PGA-F set. 24 (Δ) LEI = 0 set. 24 (%) (KEEPSAKE 1 i 2) LDI/DSS = 0 set. 24 (%) (KEEPSAKE 1 i</p>

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
		millora en el nombre d'articulacions doloroses i tumefactes a les set. 12 i 16) podien rebre un tractament de rescat a la set. 16			2) mTSS set. 24 (Δ) SF-36 PCS set. 24 (Δ) FACIT-F set. 24 (Δ)
KEEPSAKE 2	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD fins la set. 24, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 2 braços (1:1), de superioritat</p> <p>Críteris d'estratificació: extensió de la psoriasi (≥ 3%/< 3% de la superfície corporal), ús concomitant de FÀMM no biològics (sí/no), ús previ de FÀMM biològics (sí/no)</p> <p>Durada: 208 set.</p> <p>Període 1: CD de 24 set. Els pacients del grup control van rebre risankizumab a partir de la set. 24</p> <p>Període 2: obert fins la set. 208</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 443</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 5 articulacions doloroses, ≥ 5 articulacions tumefactes</p> <p>Psoriasi en plaques activa o psoriasi unguial</p> <p>Resposta inadequada o intolerància a 1 o 2 FÀMM biològics i/o a ≥ 1 FÀMM sintètic convencional o apremilast</p> <p>Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics, CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent) i ≤ 2 FÀMM no biològics (excepte MTX + leflunomida)</p> <p>Els pacients no responsius (≤ 20% de millora en el nombre d'articulacions doloroses i tumefactes a les set. 12 i 16) podien rebre un tractament de rescat a la set. 16</p>	Risankizumab 150 mg sc set. 0, 4 i després c/12 set. N = 224	Placebo sc N = 219	<p>Principal: ACR20 set. 24 (%)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicat: HAQ-DI set. 24 (Δ) PASI-90 set. 24 (%) ACR20 set. 16 (%) MDA set. 24 (%) SF-36 PCS set. 24 (Δ) FACIT-F set. 24 (Δ)</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; APs: artritis psoriàsica; CASPAR: CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis; CD: cegament doble; CO: corticoide oral; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FÀMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDI: Leeds dactylitis index; LDI/DSS: Leeds Dactylitis Index/Dactylitis Score Sheet; MDA: Minimal Disease Activity;

mNAPSI: modified Nail Psoriasis Severity Index; mTSS: modified Total Sharp Score; MTX: metotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCR: proteïna C reactiva; PCS: component físic; PGA-F: Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis Score; sc: subcutani; set: setmana; SF-36: Short Form-36 Health Survey.

*Vegeu l'annex 1

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics de tofacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
OPAL Broaden	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD, simulació doble, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 4 braços (1:1:1:1), de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: cap.</p> <p>Durada: 12 mesos. Els pacients del grup placebo van rebre tofacitinib 5 mg BID o tofacitinib 10 mg BID a partir del mes 3</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 422</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions tumefactes</p> <p>Psoriasi en plaques activa</p> <p>En tractament amb un FMM sintètic convencional (MTX, sulfasalazina o leflunomida)</p> <p>Resposta inadequada o intolerància a ≥ 1 FMM sintètic convencional</p> <p>Naïf a biològics anti-TNF</p> <p>Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics i CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent)</p>	<p>Tofacitinib 5 mg vo BID N = 107</p> <p>Tofacitinib 10 mg vo BID N = 104</p>	<p>Placebo N = 105</p> <p>Adalimumab 40 mg sc c/2 set. N = 106</p>	<p>Tofacitinib 5 mg vs. placebo</p> <p>Co-primàries: ACR20 mes 3 (%) HAQ-DI mes 3 (Δ)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat: PASI-75 mes 3 (%) LEI mes 3 (Δ) LDI/DSS mes 3 (Δ) SF-36 PCS mes 3 (Δ) FACIT-F mes 3 (Δ)</p>
OPAL Beyond	<p>ACA, pivot, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 3 braços (1:1:1), de superioritat</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 394</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els criteris</p>	<p>Tofacitinib 5 mg vo BID N = 131</p> <p>Tofacitinib 10 mg vo BID N = 132</p>	<p>Placebo N = 131</p>	<p>Tofacitinib 5 mg vs. placebo</p> <p>Co-primàries: ACR20 mes 3 (%)</p>

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
	<p>Creris d'estratificació: cap.</p> <p>Durada: 6 mesos. Els pacients del grup placebo van rebre tofacitinib 5 mg BID o tofacitinib 10 mg BID a partir del mes 3</p>	<p>CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions tumefactes</p> <p>Psoriasis en plaques activa</p> <p>En tractament amb un FAMM sintètic convencional (MTX, sulfasalazina o leflunomida)</p> <p>Resposta inadequada o intolerància a ≥ 1 biològic anti-TNF</p> <p>Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE i altres analgèsics i CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent)</p>			<p>HAQ-DI mes 3 (Δ)</p> <p>Secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>PASI-75 mes 3 (%)</p> <p>LEI mes 3 (Δ)</p> <p>LDI/DSS mes 3 (Δ)</p> <p>SF-36 PCS mes 3 (Δ)</p> <p>FACIT-F mes 3 (Δ)</p>
OPAL Balance	<p>AC fase 3, multicèntric, obert, d'un sol braç</p> <p>Durada: 48 mesos</p>	<p>Pacients tractats = 685</p> <p>Pacients que havien completat els estudis OPAL Broaden o OPAL Beyond, o que havien discontinuat l'estudi per un motiu diferent dels EA relacionats amb tofacitinib</p>	<p>Tofacitinib 5 mg vo BID</p> <p>Es podia augmentar la dosi a 10 mg BID si el control dels símptomes era inadequat</p>	-	<p>Principal: incidència i gravetat d'EA</p> <p>Secundàries: mateixes variables d'eficàcia que en els estudis OPAL Broaden i OPAL Beyond al mes 36</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; APs: artritis psoriàsica; BID: dos cops al dia; CASPAR: Classification criteria for Psoriatic ARthritis; CD: cegament doble; CO: corticoide oral; EA: esdeveniments adversos; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; LDI/DSS: Leeds Dactylitis Index/Dactylitis Score Sheet; LEI: Leeds enthesitis index; MTX: metotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: component físic; sc: subcutani; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TNF: factor de necrosi tumoral; vo: via oral.

*Vegeu l'annex 1

#Percentatge de preservació de l'efecte d'adalimumab: [(upadacitinib – placebo)/(adalimumab – placebo) x100]

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics d'upadacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
SELECT-PsA 1	<p>ACA, fase 3, multicèntric, CD fins la set. 56, grups paral·lels, controlat amb placebo i adalimumab, de 4 braços (1:1:1:1), de superioritat respecte a placebo, de no inferioritat i de superioritat respecte a adalimumab</p> <p>Críteris d'estratificació: extensió de la psoriasi ($\geq 3\%$/$< 3\%$ de la superfície corporal), ús concomitant de FMM no biològics (sí/no), dactilitis (sí/no) i entesitis (sí/no)</p> <p>Durada: 152 set.</p> <p>Període 1: CD de 56 set. Els pacients del grup placebo van rebre upadacitinib 15 mg QD o upadacitinib 30 mg QD a partir de la set. 24</p> <p>Període 2: obert fins la set. 152</p>	<p>Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 1.704</p> <p>Edat ≥ 18 anys</p> <p>Diagnòstic d'APs segons els críteris CASPAR*</p> <p>APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses, ≥ 3 articulacions tumefactes i ≥ 1 erosió en radiografia o PCR d'alta sensibilitat $>$ LSN</p> <p>Psoriasi en plaques activa o antecedent personal</p> <p>Resposta inadequada o intolerància o contraindicació a FMM no biològics</p> <p>Naïf a FMM biològics i iJAK</p> <p>Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE, paracetamol, opioides de baixa potència, CO (prednisona ≤ 10 mg/dia o equivalent) i ≤ 2 FMM no biològics (excepte MTX + leflunomida)</p>	<p>Upadacitinib 15 mg vo QD N = 429</p> <p>Upadacitinib 30 mg vo QD N = 423</p>	<p>Placebo N = 423</p> <p>Adalimumab 40 mg sc c/2 set. N = 429</p>	<p>Upadacitinib 15 mg vs. placebo tret que s'indiqui una altra cosa</p> <p>Variable principal: ACR20 set. 12 (%)</p> <p>Variables secundàries ajustades per multiplicitat:</p> <p>HAQ-DI set. 12 (Δ)</p> <p>sIGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts set. 16 (%)</p> <p>PASI-75 set. 16 (%)</p> <p>vdH-S set. 24 (Δ)</p> <p>MDA set. 24 (%)</p> <p>LEI = 0 set. 24 (%)</p> <p>ACR20 set. 12 upadacitinib vs. adalimumab (marge de no inferioritat = 50%#) (%)</p> <p>SF-36 PCS set. 12 (Δ)</p>

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
					FACIT-F set. 12 (Δ) ACR20 set. 12 upadacitinib vs. adalimumab (superioritat) (%) LDI/DSS = 0 set. 24 (%) Valoració del dolor pel pacient (ECN 0-10) set. 12 upadacitinib vs. adalimumab (superioritat) (Δ) HAQ-DI set. 12 upadacitinib vs. adalimumab (superioritat) (Δ) SAPS set. 16 (Δ)
SELECT-PsA 2	ACA, fase 3, multicèntric, CD fins la set. 56, grups paral·lels, controlat amb placebo, de 3 braços (1:1:1), de superioritat Criteris d'estratificació: extensió de la psoriasi (≥ 3%/< 3% de la superfície corporal), ús concomitant de FAMM no biològics (sí/no), nombre de biològics anti-TNF previs (1/>1) Durada: 152 set. Període 1: CD de 56 set. Els pacients del grup placebo van rebre upadacitinib 15 mg QD o upadacitinib 30 mg QD a partir de la set. 24 Període 2: obert fins la set. 152	Pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi = 641 Edat ≥ 18 anys Diagnòstic d'APs segons els criteris CASPAR* APs activa: ≥ 3 articulacions doloroses, ≥ 3 articulacions tumefactes Psoriasi en plaques activa o antecedent personal Resposta inadequada o intolerància a almenys un FAMM biològic Naïf a iJAK Es va permetre continuar el tractament a dosis estables amb AINE, paracetamol, opioides de baixa potència, CO (prednisona)	Upadacitinib 15 mg vo QD N = 211 Upadacitinib 30 mg vo QD N = 218	Placebo N = 212	Upadacitinib 15 mg vs. placebo Variable principal: ACR20 set. 12 (%) Variables secundàries ajustades per multiplicat: HAQ-DI set. 12 (Δ) siGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts set. 16 (%) PASI-75 set. 16 (%) SF-36 PCS set. 12 (Δ) FACIT-F set. 12 (Δ)

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Variables avaluades en l'informe %: % pacients Δ: canvi vs. basal
		≤ 10 mg/dia o equivalent) i ≤ 2 FAMM no biològics (excepte MTX + leflunomida)			MDA set. 24 (%) SAPS set. 16 (Δ)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; APs: artritis psoriàsica; CASPAR: CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis; CD: cegament doble; CO: corticoide oral; ECN: escala de classificació numèrica; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; sIGA: static Investigator's Global Assessment; iJAK: inhibidor de la cinasa Janus; LD/DSS: Leeds Dactylitis Index/Dactylitis Score Sheet; LEI: Leeds enthesitis index; LSN: límit superior de la normalitat; MDA: Minimal Disease Activity; MTX: metotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCR: proteïna C reactiva; PCS: component físic; QD: un cop al dia; SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; sc: subcutani; set: setmana; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TNF: factor de necrosi tumoral; vdH-S: Escala de van der Heijde-Sharp modificada per a l'APs; vo: via oral.

*Vegeu l'annex 1

#Percentatge de preservació de l'efecte d'adalimumab: [(upadacitinib – placebo)/(adalimumab – placebo) x100]

Variabls utilitzades als assaigs

Taula 6. Escales utilitzades als assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib en el tractament de l'APs

Nom de l'escala	Comentaris
Manifestacions a les articulacions perifèriques	
Críteris de resposta de l'American College of Rheumatology (ACR)⁴³	<p>Mesura l'activitat de la malaltia a les articulacions perifèriques. Es va desenvolupar per a l'AR i la versió modificada per a l'APs ha mostrat mesurar l'activitat de manera fiable.</p> <p>La resposta ACR20 requereix una reducció $\geq 20\%$ en el nombre d'articulacions doloroses, en el nombre d'articulacions tumefactes i en 3 dels 5 indicadors següents: valoració del dolor pel pacient, valoració global de l'activitat de la malaltia pel pacient, valoració global de l'activitat de la malaltia pel metge, índex de discapacitat del Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) i reactants de fase aguda. Les respostes ACR50 i ACR70 inclouen els mateixos ítems que ACR20 amb un percentatge de reducció més alt (50% i 70%, respectivament).</p>
Disease activity score in 28 joints with C-reactive protein (DAS28-CRP)⁴⁴⁻⁴⁶	<p>Mesura l'activitat de la malaltia a les articulacions perifèriques. És un índex combinat que inclou el nombre d'articulacions doloroses d'un total de 28, el nombre d'articulacions tumefactes d'un total de 28, la PCR i la valoració global de la salut del pacient. Es va desenvolupar per a l'AR i també s'utilitza en l'APs.</p> <p>Rang: 0,96 a 8,79 $\leq 3,6$: APs amb activitat mínima $<2,4$: APs en remissió</p>
Manifestacions als teixits tous	
Leeds Dactylitis Index / Dactylitis Score Sheet (LDI/DSS)^{47,48}	<p>Avalua la dactilitis als 20 dits de les mans amb una escala de 0 a 3.</p> <p>Rang: 0-60. Les puntuacions més altes indiquen més dolor.</p> <p>LDI/DSS = 0: resolució de la dactilitis</p>
Leeds enthesitis index (LEI)⁴⁹	<p>Avalua l'entesitis a 6 localitzacions: epicòndil lateral dret i esquerre, còndil femoral medial dret i esquerre, i inserció del tendó d'Aquil·les dreta i esquerra.</p> <p>Rang: 0-6. Per a cada localització: 0 = no dolorosa i 1 = dolorosa. Les puntuacions més altes indiquen més dolor.</p> <p>LEI = 0: resolució de l'entesitis</p>
Manifestacions a la pell i a les ungles	
Investigator's Global Assessment/Static Investigator's Global Assessment (IGA/sIGA)⁵⁰	<p>Mesura la gravetat de la psoriasi</p> <p>Rang: 0-4. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat: 0 = blanquejament total 1 = mínima 2 = lleu 3 = moderada 4 = greu</p> <p>MCID no establerta</p>
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)⁵¹	<p>Mesura la gravetat (eritema, induració/gruix, descamació/escamació) i la superfície corporal afectada per la psoriasi en quatre regions anatòmiques</p>

	<p>(cara/coll, extremitats superiors, tronc i extremitats inferiors).</p> <p>Rang: 0-72. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat.</p> <p>En els assaigs clínics habitualment es mesuren canvis relatius en el PASI. Per exemple, un pacient assoleix un PASI-75 quan la seva puntuació en aquesta escala disminueix almenys un 75% en un període de temps determinat.</p>
Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS) ^{35,52}	<p>Mesura els signes i símptomes de la psoriasi. Inclou 11 ítems: dolor, picor, envermelliment, escamació, descamació, sagnat, ardor, coïssor, sensibilitat, dolor per pell esquerdada i dolor articular.</p> <p>Rang: 0-110. Les puntuacions més altes indiquen símptomes més greus.</p>
Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) ⁵³	<p>Mesura la gravetat de la psoriasi unguial. És un índex combinat que valora la presència o absència de característiques de la malaltia a la matriu de la ungla i al llit unguial.</p> <p>Rang: 0-80. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat.</p>
Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis Score (PGA-F)	<p>Mesura la gravetat de la psoriasi unguial</p> <p>Rang: 0-4. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat</p>
Patient's reported outcomes (PROs)	
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) ⁵⁴	<p>Mesura la funció física. Inclou 20 preguntes classificades en 8 dominis que avaluen moviments fins de les extremitats superiors, activitats locomotores de les extremitats inferiors i activitats en què participen les extremitats superiors i inferiors. Es va desenvolupar per a l'AR i està validat en l'APs.</p> <p>Rang: 0-3. Les puntuacions més altes indiquen més discapacitat.</p> <p>MCID en APs: 0,35</p>
Short Form-36 Health Survey physical component (SF-36 PCS) and mental component (SF-36 MCS) ⁵⁴	<p>L'SF-36 mesura l'estat de salut a través de 8 dominis: funció física, rol físic, dolor corporal, percepció general de la salut, vitalitat, funció social, rol emocional i salut mental. Els components físic (PCS) i mental (MCS) són dos puntuacions resum basades en els 8 dominis. L'SF-36 està validada en l'APs.</p> <p>Rang SF-36 PCS i SF-36 MCS: 0-50. Les puntuacions més altes indiquen més qualitat de vida.</p> <p>MCID SF-36 PCS i SF-36 MCS: 2,5</p>
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue (FACIT-F) ^{35,55}	<p>Mesura la fatiga i el seu impacte en las activitats de la vida diària i en la funcionalitat. Es va desenvolupar per avaluar la fatiga associada a la anèmia en pacients amb càncer, tot i que s'ha fet servir en estudis de diverses malalties.</p> <p>Rang: 0-52. Les puntuacions més altes indiquen menys fatiga.</p>
Progressió radiogràfica	
Escala de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada per a l'APs ⁵⁶ /modified Total Sharp Score (mTSS)	<p>Mesura la progressió radiogràfica del dany estructural a les articulacions de les mans i dels peus mitjançant l'avaluació de l'erosió, l'estrenyiment de l'espai articular, la (sub)luxació, l'anquilosi, l'osteòlisi macroscòpica i la deformitat en llapis i copa.</p> <p>Rang: 0-528. Les puntuacions més altes indiquen més dany.</p>
Índexs compostos	

Minimal disease activity (MDA)⁵⁷	Mesura l'activitat de l'APs. S'assoleix si es compleixen 5 dels 7 criteris següents: <ul style="list-style-type: none">- Nombre d'articulacions doloroses ≤ 1- Nombre d'articulacions tumefactes ≤ 1- PASI ≤ 1 o extensió de la psoriasi $\leq 3\%$ de la superfície corporal- Valoració del dolor pel pacient $\leq 1,5$ (ECN 0-10)- Valoració global de l'activitat de la malaltia pel pacient ≤ 2 (ECN 0-10)- HAQ-DI $\leq 0,5$- LEI ≤ 1
--	--

APs: artritis psoriàsica; AR: artritis reumatoide; ECN: escala de classificació numèrica; MCID: mínima diferència clínicament rellevant (de l'anglès *minimal clinically important difference*); PCR: proteïna C reactiva

Característiques dels pacients

Es mostren les característiques dels pacients inclosos en els grups intervenció amb les posologies autoritzades per al tractament de l'APs i en els grups control.

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Tractament	Edat (anys), mitjana	Sexe, % dones	Articulacions doloroses (n/68), mitjana	Articulacions tumefactes (n/66), mitjana	PCR (mg/dL), mitjana	Tractament previ amb FAMM biològics, % pacients	Motiu de discontinuació FAMM biològic(s) previ(s), % pacients	Tractament concomitant, % pacients
DISCOVER-1	Guselkumab q4w N = 128	47,4	48,4%	17,7	8,6	1,14	1 anti-TNF: 26% 2 anti-TNF: 4%	No resposta: 13%	FAMM no biològics: 65% MTX: 56%
	Guselkumab q8w N = 127	48,9	46,5%	20,2	10,9	1,56	1 anti-TNF: 27% 2 anti-TNF: 6%	No resposta: 12%	FAMM no biològics: 65% MTX: 54%
	Placebo N = 126	49,0	51,6%	19,8	10,1	1,43	1 anti-TNF: 28% 2 anti-TNF: 3%	No resposta: 10%	FAMM no biològics: 65% MTX: 56%
DISCOVER-2	Guselkumab q4w N = 245	45,9	42%	22,4	12,9	1,81	0	-	FAMM no biològics: 69% MTX: 60%
	Guselkumab q8w N = 248	44,9	48%	19,8	11,7	2,04	0	-	FAMM no biològics: 69% MTX: 57%
	Placebo N = 246	46,3	52%	21,6	12,3	2,12	0	-	FAMM no biològics: 70% MTX: 63%
COSMOS	Guselkumab q8w N = 189	49	54%	21	10	1,2	1 anti-TNF: 88% 2 anti-TNF: 12%	No resposta: 84% Intolerància: 16%	MTX: 56%
	Placebo N = 96	49	46%	18	9	1,2	1 anti-TNF: 89% 2 anti-TNF: 11%	No resposta: 82% Intolerància: 18%	MTX: 53%

Estudi	Tractament	Edat (anys), mitjana	Sexe, % dones	Articulacions doloroses (n/68), mitjana	Articulacions tumefactes (n/66), mitjana	PCR (mg/dL), mitjana	Tractament previ amb FAMM biològics, % pacients	Motiu de discontinuació FAMM biològic(s) previ(s), % pacients	Tractament concomitant, % pacients
KEEPSAKE 1	Risankizumab N = 483	51,3	47,8%	20,8	12,1	1,19*	0	-	FAMMsc: 75,8% MTX: 65,0%
	Placebo N = 481	51,2	51,4%	20,5	12,2	1,13*	0	-	FAMMsc: 75,7% MTX: 65,5%
KEEPSAKE 2	Risankizumab N = 224	53,1	55,4%	22,8	13,0	0,75*	0: 53,1% ≥ 1: 46,9%	No resposta a: 1: 32,1% ≥ 2: 6,7%	FAMMsc: 62,9% MTX: 49,1%
	Placebo N = 219	52,7	54,8%	22,3	13,6	0,82*	0: 53,9% ≥ 1: 46,1%	No resposta a: 1: 29,2% ≥ 2: 10,5%	FAMMsc: 58,9% MTX: 45,2%
OPAL Broaden	Tofacitinib 5 mg N = 107	49,4	53%	20,5	12,9	1,05	2,8%	ND	FAMMsc: 100% MTX: 86,0%
	Placebo N = 105	47,7	53%	20,6	11,5	1,04	3,8%	ND	FAMMsc: 100% MTX: 87,6%
OPAL Beyond	Tofacitinib 5 mg N = 131	49,5	49%	20,5	12,1	1,37	1 anti-TNF: 58,0% 2 anti-TNF: 17,6% > 2 anti-TNF: 16,0%	ND	FAMMsc: 100% MTX: 74,8%
	Placebo N = 131	49,0	61%	19,8	10,5	1,21	1 anti-TNF: 60,3% 2 anti-TNF: 20,6% > 2 anti-TNF: 10,7%	ND	FAMMsc: 99,2% MTX: 77,1%
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg N = 429	51,6	55,5%	20,4	11,6	1,10*	0	-	FAMM no biològics: 82,8% MTX: 69,7%
	Adalimumab N = 429	51,4	51,7%	20,1	11,6	1,09*	0	-	FAMM no biològics: 81,1% MTX: 66,7%

Estudi	Tractament	Edat (anys), mitjana	Sexe, % dones	Articulacions doloroses (n/68), mitjana	Articulacions tumefactes (n/66), mitjana	PCR (mg/dL), mitjana	Tractament previ amb FAMM biològics, % pacients	Motiu de discontinuació FAMM biològic(s) previ(s), % pacients	Tractament concomitant, % pacients
	Placebo N = 423	50,4	49,9%	20,0	11,0	1,15*	0	-	FAMM no biològics: 83,7% MTX: 70,0%
SELECT-PsA 2	Upadacitinib 15 mg N = 211	53,0	53,6%	24,9	11,3	1,12*	ND	No resposta a 1: 59,7% 2: 16,6% ≥ 3: 16,1% Intolerància: 7,6%	FAMM no biològics: 47,9% MTX: 38,9%
	Placebo N = 212	54,1	56,6%	25,3	12,0	1,04*	ND	No resposta a 1: 63,7% 2: 16,5% ≥ 3: 11,3% Intolerància: 8,5%	FAMM no biològics: 53,3% MTX: 43,4%

FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; FAMMsc: FAMM sintètic dirigit; MTX: metotrexat; ND: no disponible; PCR: proteïna C reactiva; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; TNF: factor de necrosi tumoral;

*PCR d'alta sensibilitat

Resultats d'eficàcia

Es mostren els resultats de les dosis dels medicaments autoritzades per al tractament de l'APs. En les taules s'inclouen els resultats d'eficàcia de les variables principals i de les secundàries ajustades.

Taula 8. Resultats davant de placebo en l'activitat de l'artritis psoriàsica mesurada amb els criteris de l'American College of Rheumatology dels assaigs clínics de guselkumab i risankizumab

Estudi	Tractament	ACR20 set. 16		ACR20 set. 24		ACR50 set. 16		ACR50 set. 24		ACR70 set. 24	
		n (%)	Diferència vs. placebo p	n (%)	Diferència vs. placebo p	n (%)	Diferència vs. placebo p	n (%)	Diferència vs. placebo p	n (%)	Diferència vs. placebo p
DISCOVER-1	Guselkumab q4w N = 128	77 (60,2%)	34,8% < 0,001	76 (59,4%)	37,2% < 0,001	34 (26,6%)	13,9% 0,006	46 (35,9%)	27,2% < 0,001	26 (20,3%)	14,7% < 0,001
	Guselkumab q8w N = 127	66 (52,0%)	26,6% < 0,001	66 (52,0%)	29,8% < 0,001	29 (22,8%)	10,1% 0,086	38 (29,9%)	21,2% < 0,001	15 (11,8%)	6,2% 0,069
	Placebo N = 126	32 (25,4%)	-	28 (22,2%)	-	16 (12,7%)	-	11 (8,7%)	-	7 (5,6%)	-
DISCOVER-2	Guselkumab q4w N = 245	137 (55,9%)	22,2% < 0,001	156 (63,7%)	30,8% < 0,001	51 (20,8%)	11,5% 0,006	81 (33%)	19% < 0,0001	32 (13,1%)	9% 0,006
	Guselkumab q8w N = 248	137 (55,2%)	21,5% < 0,001*	159 (64,1%)	31,2% < 0,001	71 (28,6%)	19,3% 0,001*	78 (31%)	17% < 0,0001*	46 (18,5%)	14,4% 0,001*
	Placebo N = 246	83 (33,7%)	-	81 (32,9%)	-	23 (9,3%)	-	35 (14%)	-	10 (4,1%)	-
COSMOS	Guselkumab q8w N = 189	-	-	84 (44,4%)	24,6% < 0,001	37 (19,6%)	14,3% 0,001	37 (19,6%)	14,3% 0,001	-	-
	Placebo N = 96	-	-	19 (19,8%)	-	5 (5,2%)	-	5 (5,2%)	-	-	-
KEEPSAKE 1	Risankizumab N = 483	272 (56,3%)	23,1% < 0,001	277 (57,3%)	24,0% < 0,001	-	-	-	-	-	-
	Placebo N = 481	161 (33,4%)	-	161 (33,5%)	-	-	-	-	-	-	-

KEEPSAKE 2	Risankizumab N = 224	108 (48,3%)	22,6% < 0,001	115 (51,3%)	24,5% < 0,001	-	-	-	-	-	-
	Placebo N = 219	55 (25,3%)	-	58 (26,5%)	-	-	-	-	-	-	-

ACR: American College of Rheumatology; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; set: setmana.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la figura S1 del suplement de la publicació de l'estudi DISCOVER-2).

Taula 9. Resultats davant de placebo en l'activitat de l'artritis psoriàsica mesurada amb els criteris de l'American College of Rheumatology dels assaigs clínics de tofacitinib i upadacitinib

Estudi	Tractament	ACR20 set. 12 (mes 3)	
		n (%)	Diferència vs. placebo p
OPAL Broaden	Tofacitinib 5 mg N = 107	54 (50,5%)	17,2% 0,0102
	Placebo N = 105	35 (33,3%)	-
OPAL Beyond	Tofacitinib 5 mg N = 131	65 (49,6%)	25,9% < 0,0001
	Placebo N = 131	31 (23,7%)	-
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg N = 429	303 (70,6%)	34,5% < 0,0001
	Placebo N = 423	153 (36,2%)	-
SELECT-PsA 2	Upadacitinib 15 mg N = 211	120 (56,9%)	32,8% < 0,001
	Placebo N = 212	51 (24,1%)	-

ACR: American College of Rheumatology; set: setmana.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

Resultats de la variable principal per subgrups

El resultat de la variable principal en els subgrups següents van ser consistents amb els de la població total de l'estudi:

DISCOVER-1: pacients amb i sense exposició prèvia a biològics anti-TNF, pacients amb resposta inadequada a biològics anti-TNF, pacients que rebien guselkumab en monoteràpia o en combinació amb MTX.

DISCOVER-2: pacients que rebien guselkumab en monoteràpia o en combinació amb MTX.

COSMOS: no es disposa dels resultats numèrics de la variable principal en els subgrups avaluats.

KEEPSAKE 1: pacients exposats prèviament a un FAMMsc o a dos o més, pacients que rebien risankizumab en monoteràpia o en combinació amb FAMMsc.

KEEPSAKE 2: pacients amb i sense exposició prèvia a biològics, pacients que rebien risankizumab en monoteràpia o en combinació amb FAMMsc.

OPAL Beyond: pacients amb i sense exposició prèvia a un, dos o més de dos biològics anti-TNF.

SELECT-PsA 1: pacients exposats prèviament a un FAMM no biològic o a dos o més, pacients que rebien upadacitinib en monoteràpia o en combinació amb FAMM no biològics.

SELECT-PsA 2: pacients exposats prèviament a un FAMM no biològic o a dos o més, pacients amb resposta inadequada o intolerància a FAMM biològics, pacients que rebien upadacitinib en monoteràpia o en combinació amb FAMM no biològics.

No es disposa dels resultats numèrics de la variable principal en els subgrups avaluats en l'estudi COSMOS. D'altra banda, en l'estudi OPAL Broaden tots els pacients eren naïfa biològics i rebien tofacitinib en combinació amb MTX.

Resultats de la variable principal a llarg termini

DISCOVER-1: la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 52 va ser del 73,4% en el grup guselkumab q4w, del 59,8% en el grup guselkumab q8w i del 56,3% en el grup placebo, que va passar a rebre guselkumab q4w a partir de la setmana 24.

DISCOVER-2: la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 52 va ser del 70,6% en el grup guselkumab q4w, del 74,6% en el grup guselkumab q8w i del 64,2% en el grup placebo, que va passar a rebre guselkumab q4w a partir de la setmana 24. Així mateix, la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 100 va ser del 76% en el grup guselkumab q4w, del 74% en el grup guselkumab q8w i del 68% en el grup placebo.

OPAL Balance: la resposta ACR20 i el canvi en el HAQ-DI respecte al basal observades amb tofacitinib 5 mg al mes 3 en els estudis OPAL-Broaden i OPA-Beyond es va mantenir fins el mes 36.

SELECT-PsA 1: la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 56 va ser del 74,4% en el grup upadacitinib 15 mg, del 68,5% en el grup adalimumab i del 73,0% en els pacients del grup placebo que van rebre upadacitinib 15 mg a partir de la setmana 24.

SELECT-PsA 2: la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 56 va ser del 59,7% en el grup upadacitinib 15 mg, del 52,8% en els pacients del grup placebo que van rebre upadacitinib 15 mg a partir de la setmana 24.

No es disposa dels resultats numèrics de la variable principal a llarg termini dels estudis COSMOS, KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2.

Taula 10. Resultats davant de placebo en l'activitat de l'artritis psoriàsica mesurada amb criteris diferents dels de l'American College of Rheumatology dels assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

Estudi	Tractament	DAS28-CRP set. 24		MDA set. 24	
		Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p	n (%)	Diferència vs. placebo p
DISCOVER-1	Guselkumab q4w N = 128	-1,61	-0,91 < 0,001	-	-
	Guselkumab q8w N = 127	-1,43	-0,73 < 0,001	-	-
	Placebo N = 126	-0,70	-	-	-
DISCOVER-2	Guselkumab q4w N = 245	-1,62	-0,65 < 0,001	-	-
	Guselkumab q8w N = 248	-1,59	-0,61 < 0,001	-	-
	Placebo N = 246	-0,97	-	-	-
KEEPSAKE 1	Risankizumab	-	-	121	14,8%

	N = 483			(25,0%)	< 0,001
	Placebo N = 481	-	-	49 (10,2%)	-
KEEPSAKE 2	Risankizumab N = 224	-	-	57 (25,6%)	14,0% < 0,001
	Placebo N = 219	-	-	25 (11,4%)	-
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg N = 429	-	-	157 (36,6%)	24,3% < 0,001
	Placebo N = 423	-	-	52 (12,3%)	-
SELECT-PsA 2	Upadacitinib 15 mg N = 211	-	-	53 (25,1%)	22,3% < 0,001
	Placebo N = 212	-	-	6 (2,8%)	-

DAS-28-CRP: Disease activity score in 28 joints with C-reactive protein; LSM: mitjana de mínims quadrats; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; set.: setmana

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la figura S1 del suplement de la publicació de l'estudi DISCOVER-2).

Taula 11. Resultats davant de placebo en dactilitis i entesitis dels assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

Estudi	Tractament	Dactilitis		Entesitis	
		LDI/DSS = 0, n/N (%)	Diferència vs. placebo p	LEI = 0, n/N (%)	Diferència vs. placebo p
DISCOVER-1 i DISCOVER-2 Set. 24	Guselkumab q4w	101/159 (64%)	21% 0,011	109/243 (45%)	15% 0,0301
	Guselkumab q8w	95/160 (59%)	18% 0,0301	114/230 (50%)	20% 0,0301
	Placebo	65/154 (42%)	-	75/255 (29%)	-
KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2 Set. 24	Risankizumab	128/188 (68,1%)	16,9% < 0,001	215/444 (48,4%)	13,9% < 0,001
	Placebo	104/204 (51,0%)	-	156/448 (34,8%)	-
SELECT-PsA 1 Set. 24	Upadacitinib 15 mg	104/136 (76,5%)	36,8% 0,0815*	145/270 (53,7%)	21,3% < 0,001
	Placebo	50/126 (39,7%)		78/241 (32,4%)	-
		Canvi LDI/DSS vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p	Canvi LEI vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p
OPAL Broaden Mes 3	Tofacitinib 5 mg	N = 61 -3,5	-1,5 ND#	N = 75 -0,8	-0,4 NS
	Placebo	N = 58 -2,0	-	N = 65 -0,4	-
OPAL Beyond Mes 3	Tofacitinib 5 mg	N = 64 -5,2	-3,3 ND#	N = 79 -1,3	-0,8 ND#
	Placebo	N = 55	-	N = 82	-

		-1,9		-0,5	
--	--	------	--	------	--

LDI/DSS: Leeds Dactylitis Index/Dactylitis Score Sheet; LEI: Leeds enthesitis index; LSM: mitjana de mínims quadrats; NS: no significatiu; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; set.: setmana

*p ajustada. D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (SELECT-PsA 1: vegeu pàgines 72 i 73 de l'EPAR; SELECT-PsA 2: vegeu pàgina 74 de l'EPAR).

#D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (OPAL Broaden: vegeu pàgina 39 de l'EPAR; OPAL Beyond: vegeu pàgina 73 de l'EPAR).

Taula 12. Resultats davant de placebo en la gravetat de la psoriasi dels assaigs clínics de guselkumab i risankizumab per a l'artritis psoriàsica

Estudi Temps de mesura de la variable	Tractament	IGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts		PASI		mNAPSI		PGA-F		
		n/N (%)	Diferència a vs. placebo p	n/N (%)	Diferència a vs. placebo p	Canv i vs. basal , LSM	Diferència a vs. placebo p	Canv i vs. basal , LSM	Diferència a vs. placebo p	
DISCOVE R-1 Set. 24	Guselkumab q4w	67/89* (75,3%)	60,0% < 0,001	-	-	-	-	-	-	
	Guselkumab q8w	47/82* (57,3%)	42,0% < 0,001	-	-	-	-	-	-	
	Placebo	12/78* (15,4%)	-	-	-	-	-	-	-	
DISCOVE R-2 Set. 24	Guselkumab q4w	126/184* (68,5%)	49,4% < 0,001	-	-	-	-	-	-	
	Guselkumab q8w	124/176* (70,5%)	51,4% < 0,001	-	-	-	-	-	-	
	Placebo	35/183* (19,1%)	-	-	-	-	-	-	-	
COSMOS Set. 24	Guselkumab q8w	-	-	PASI-100 41/133* (30,8%)		27,4% < 0,001	-	-	-	
	Placebo	-	-	2/53* (3,8%)	-	-	-	-	-	
KEEPsAK E 1 Set. 24	Risankizumab	-	-	PASI-90 143/273† (52,3%)		42,5% < 0,001	-9,8∞	-4,2 < 0,001	-0,8∞	-0,4 < 0,001
	Placebo	-	-	27/272† (9,9%)	-	-5,6∞	-	-0,4∞	-	
KEEPsAK E 2 Set. 24	Risankizumab	-	-	PASI-90 68/ 123† (55,0%)		44,3% < 0,001	-	-	-	
	Placebo	-	-	12/119†	-	-	-	-	-	

Estudi	Tractament	IGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts	PASI	mNAPSI	PGA-F
Temps de mesura de la variable			(10,2%)		

IGA: Investigator's Global Assessment; mNAPSI, modified Nail Psoriasis Severity Index; NS: no significatiu; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA-F: Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; set.: setmana

*Pacients amb lesions a ≥ 3% de la superfície corporal i un IGA basal ≥ 2

†Pacients amb lesions a ≥ 3% de la superfície corporal

∞Pacients amb psoriasi unguial basal (risankizumab N = 273 i placebo N = 272)

Taula 13. Resultats davant de placebo en la gravetat de la psoriasi dels assaigs clínics de tofacitinib i upadacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Tractament	IGA 0/1 i reducció ≥ 2 punts	PASI-75	SAPS			
OPAL Broaden Mes 3	Tofacitinib 5 mg	-	35/82§ (43%)	28% < 0,01			
	Placebo	-	12/82§ (15%)	-			
OPAL Beyond Mes 3	Tofacitinib 5 mg	-	17/80§ (21%)	7% NS			
	Placebo	-	12/86§ (14%)	-			
SELECT-PsA 1 Set. 16	Upadacitinib 15 mg	135/322# (41,9%)	31,1% < 0,001	134/214† (62,6%)	41,3% ≤ 0,05	N = 396 -25,3	-17,1 0,8970‡
	Placebo	34/313# (10,9%)	-	45/211† (21,3%)	-	N = 388 -8,2	-
SELECT-PsA 2 Set. 16	Upadacitinib 15 mg	63/171# (36,8%)	27,6% < 0,001	68/130† (52,3%)	36,3% < 0,001	N = 191 -24,4	-22,9 < 0,001
	Placebo	15/163# (9,2%)	-	21/131† (16,0%)	-	N = 182 -1,5	-

IGA: Investigator's Global Assessment; NS: no significatiu; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SAPS: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms; set.: setmana

*Pacients amb lesions a ≥ 3% de la superfície corporal i un IGA basal ≥ 2

#Pacients amb IGA basal ≥ 2

†Pacients amb lesions a ≥ 3% de la superfície corporal

‡p ajustada. D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (SELECT-PsA 1: vegeu pàgines 72 i 73 de l'EPAR; SELECT-PsA 2: vegeu pàgina 74 de l'EPAR)

§Pacients amb lesions a ≥ 3% de la superfície corporal i PASI > 0

Taula 14. Resultats davant de placebo en les PROs dels assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi Temps de mesura de la variable	Tractament	HAQ-DI		SF-36 PCS		SF-36 MCS		FACIT-F	
		Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p	Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p	Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p	Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p
DISCOVER-1 Set. 24	Guselkumab q4w N = 128	-0,40	-0,32 < 0,001	6,87	4,91 < 0,0001	3,60	1,23 0,21	-	-
	Guselkumab q8w N = 127	-0,32	-0,25 < 0,001	6,10	4,14 < 0,0001	3,20	0,83 0,40	-	-
	Placebo N = 126	-0,07	-	1,96	-	2,37	-	-	-
DISCOVER-2 Set. 24	Guselkumab q4w N = 245	-0,40	-0,27 < 0,001	7,04	3,62 0,011	4,22	2,07 0,072	-	-
	Guselkumab q8w N = 248	-0,37	-0,24 < 0,001	7,39	3,97 0,011*	4,17	2,02 0,072	-	-
	Placebo N = 246	-0,13	-	3,42	-	2,14	-	-	-
COSMOS Set. 24	Guselkumab q8w N = 189	-0,18	-0,17 0,003	4,28	3,90 < 0,001	-	-	-	-
	Placebo N = 96	-0,01	-	-0,39	-	-	-	-	-
KEEPSAKE 1 Set. 24	Risankizumab N = 483	-0,31	-0,20 <0,001	6,5	3,3 < 0,001†	-	-	6,5	2,6 < 0,001†
	Placebo N = 481	-0,11	-	3,2	-	-	-	3,9	
KEEPSAKE 2 Set. 24	Risankizumab N = 224	-0,22	-0,16 < 0,001	5,9	3,9 < 0,001	-	-	4,9	2,2 < 0,01
	Placebo N = 219	-0,05	-	2,0	-	-	-	2,6	-
OPAL Broaden Mes 3	Tofacitinib 5 mg	N = 103 -0,35	-0,17 0,0062	N = 102 5,2	3,1 ND#	-	-	N = 102 7,0	3,7 ND#

	Placebo	N = 102 -0,18	-	N = 102 2,1	-	-	-	N = 102 3,3	-
OPAL Beyond Mes 3	Tofacitinib 5 mg	N = 129 -0,39	-0,25 < 0,0001	N = 124 5,0	3,3 ND#	-	-	N = 124 7,0	4,0 ND#
	Placebo	N = 131 -0,14	-	N = 117 1,7	-	-	-	N = 117 3,0	-
SELECT-PsA 1 Set. 12	Upadacitinib 15 mg	N = 404 -0,42	-0,28 < 0,001	N = 405 7,9	4,7 < 0,001	-	-	N = 404 6,3	3,5 < 0,001
	Placebo	N = 392 -0,14	-	N = 394 3,2	-	-	-	N = 394 2,8	-
SELECT-PsA 2 Set. 12	Upadacitinib 15 mg	N = 199 -0,30	-0,21 < 0,001	N = 201 5,2	3,5 < 0,001	-	-	N = 201 5,0	3,7 < 0,001
	Placebo	N = 180 -0,10	-	N = 185 1,6	-	-	-	N = 184 1,3	-

FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MCS: component mental; PCS: component físic; PROs: variables de resultat informades pel pacient; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; set.: setmanes; SF-36: Short Form-36 Health Survey;

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

*D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu la figura S1 del suplement de la publicació de l'estudi DISCOVER-2).

#D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (OPAL Broaden: vegeu pàgina 39 de l'EPAR; OPAL Beyond: vegeu pàgina 73 de l'EPAR)

†D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (vegeu les pàgines 70 i 71 de l'EPAR)

Taula 15. Resultats en progressió radiogràfica dels assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per a l'artritis psoriàsica

Estudi	Tractament	vdH-S set. 24	
		Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. placebo p
DISCOVER-2	Guselkumab q4w N = 245	0,29	-0,66 0,006
	Guselkumab q8w N = 248	0,52	-0,43 0,068
	Placebo N = 246	0,95	-
KEEPSAKE 1	Risankizumab N = 483	0,23	-0,09 NS
	Placebo N = 481	0,32	
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg N = 391	-0,04	-0,29 < 0,001
	Placebo N = 372	0,25	-

LSM: mitjana de mínims quadrats; NS: no significatiu; set.: setmana; q4w: cada 4 setmanes; q8w: 2 dosis cada 4 setmanes i després cada 8 setmanes; vdH-S: escala de van der Heijde-Sharp modificada per a l'APs

Resultats en progressió radiogràfica a llarg termini

DISCOVER-2: el canvi mitjà respecte al basal en el vdH-S a la setmana 100 va ser d'1,50 en el grup guselkumab q8w i d'1,68 en el grup guselkumab q4w.

SELECT-PsA 1: la proporció de pacients sense progressió radiogràfica a la setmana 56 va ser del 97% (IC 95% 96 a 99) en el grup upadacitinib 15 mg i del 89% (IC 95% 86 a 92) en els pacients del grup placebo que van rebre upadacitinib 15 mg a partir de la setmana 24.

Taula 16. Resultats davant de comparador actiu dels assaigs clínics d'upadacitinib

Estudi	Tractament	ACR20 set. 12		Valoració del dolor pel pacient (ECN 0-10) set. 12		HAQ-DI set. 12		
		n (%)	Diferència vs. comparador actiu p	Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. comparador actiu p	Canvi vs. basal, LSM	Diferència vs. comparador actiu p	
SELECT-PsA 1	Upadacitinib 15 mg	N = 429 303 (70,6%)	119,4* (IC 95% 98,0 a 147,9) < 0,001	5,6% 0,0815	N = 404 -2,3	0,0 0,8970#	N = 404 -0,42	-0,08 0,8970#
	Placebo	N = 423 153 (36,2%)	-	-	N = 392 -0,9	-	N = 392 -0,14	-
	Adalimumab	N = 429 279 (65,0%)	-	-	N = 406 -2,3	-	N = 406 -0,34	-

ACR: American College of Rheumatology; ECN: escala de classificació numèrica; IC: interval de confiança; LSM: mitjana de mínims quadrats; set: setmana.

*Percentatge de preservació de l'efecte d'adalimumab: $[(\text{upadacitinib} - \text{placebo}) / (\text{adalimumab} - \text{placebo}) \times 100]$. Marge de no inferioritat: 50%.

#p ajustada. D'acord amb la jerarquia de l'anàlisi, no es pot inferir la significació estadística de la diferència en aquesta variable (SELECT-PsA 1: vegeu pàgines 72 i 73 de l'EPAR; SELECT-PsA 2: vegeu pàgina 74 de l'EPAR)

6. Avaluació de la seguretat

En general el perfil de seguretat de guselkumab en la població amb APs va ser comparable al de població amb psoriasi.²¹ Es van identificar tres reaccions adverses noves (infeccions de les vies respiratòries, augment de les transaminases i disminució del recompte de neutròfils) i la freqüència de quatre reaccions adverses va passar de freqüent a poc freqüent (urticària, infecció per tinya, gastroenteritis i infecció per Herpes simple). Es considera que guselkumab és un medicament ben tolerat.

En general el perfil de seguretat de risankizumab en la població amb APs va ser comparable al de població amb psoriasi.²⁸ No es va afegir cap reacció adversa nova.

El perfil de seguretat de tofacitinib en l'APs està en línia amb el ja conegut, el qual es basava en una base de dades clínica d'artritis reumatoide i en l'experiència post-comercialització.³¹ No es va identificar cap problema de seguretat nou.

En general el perfil de seguretat d'upadacitinib en APs va ser consistent amb el d'artritis reumatoide.²¹ Es van identificar dos reaccions adverses noves (bronquitis i acne) i la freqüència de dos reaccions adverses va passar de poc freqüent a freqüent (herpes zòster i herpes símplex).

6.1. Esdeveniments adversos

Taula 17. Reaccions adverses molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

Classificació d'òrgans del sistema MedDRA	Guselkumab ^{5*}	Risankizumab ^{8#}	Tofacitinib ^{6†}	Upadacitinib ^{7‡}
Infeccions i infestacions	Infeccions de les vies respiratòries	Infeccions de les vies respiratòries altes Infeccions per tinya	Pneumonia Grip Herpes zòster Infecció del tracte urinari Sinusitis Bronquitis Rinofaringitis Faringitis	Infeccions de les vies respiratòries altes Bronquitis Herpes zòster Foliculitis Grip
Exploracions complementàries	Augment de les transaminases	-	CPK a la sang elevada	Augment de la CPK sanguínia Augment de l'ALT Augment de l'AST Augment de pes
Trastorns del sistema nerviós	Mal de cap	Cefalea	Cefalea	Mal de cap
Trastorns gastrointestinals	Diarrea	-	Dolor abdominal Vòmits Diarrea Nàusees Gastritis Dispèpsia	Dolor abdominal Nàusees
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu	Artràlgia	-	Artràlgia	
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Reaccions en el lloc d'injecció	Fatiga Reaccions en el lloc d'injecció	Pirèxia Edema perifèric Fatiga	Fatiga Pirèxia
Trastorns de la sang i del sistema linfàtic	-	-	Anèmia	Anèmia Neutropènia
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	-	-		Hipercolesterolèmia
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics	-	-	Tos	Tos
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	-	Prurit	Erupció	Acne Urticària
Trastorns vasculars	-	-	Hipertensió	-

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartat aminotransferasa; CPK: creatina fosfoquinasa; RA: reacció adversa

*Dades procedents dels estudis de psoriasis, d'artritis psoriàsica i de l'experiència post-comercialització.

#Dades procedents dels estudis de psoriasis i artritis psoriàsica

†Dades procedents dels estudis d'artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant i colitis ulcerosa.

‡Freqüències basades en la taxa més alta de les RA notificades amb upadacitinib 15 mg en els assaigs clínics de malalties reumatològiques i dermatitis atòpica i amb upadacitinib 30 mg en els assaigs clínics de dermatitis atòpica.

Taula 18. Reaccions adverses destacades en les fitxes tècniques per a guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib en el tractament de l'artritis psoriàsica

Guselkumab ⁵	Risankizumab ⁸	Tofacitinib ⁶	Upadacitinib ⁷
<p>Augment de les transaminases: més freqüent en els grups guselkumab (q4w: 8,6%; q8w: 8,3%) que en el grup placebo (5%) en dos assaigs clínics fase 3 d'APs. En la majoria dels casos l'augment va ser ≤ 3 cops el LSN, transitori i no van causar la interrupció del tractament.</p> <p>Disminució del recompte de neutròfils: més freqüent en els grups guselkumab (0,9%) que en el grup placebo (0%) en dos assaigs clínics fase 3 d'APs. En la majoria dels casos la disminució va ser lleu, transitòria, no es va associar a infeccions i no va causar la interrupció del tractament.</p> <p>Gastroenteritis: més freqüent en el grup guselkumab (1,1%) que el grup placebo (0,7%) en dos assaigs clínics fase 3 de psoriasi. Les taxes en els estudis d'APs van ser similars.</p> <p>Inmunogenicitat: 15 pacients (2%) tractats amb guselkumab durant un màxim de 24 setmanes en els assaigs clínics d'APs van presentar anticossos antifàrmac, que van ser neutralitzants en un cas. Cap dels pacients va presentar reaccions en el lloc d'injecció. No es poden extreure conclusions sobre els efectes dels anticossos perquè el nombre de casos és escàs.</p>	<p>El perfil de seguretat en APs és consistent amb el de psorasi.</p> <p>Infeccions: la taxa d'infeccions en els estudis d'APs va ser de 43,0 esdeveniments per 100 pacients-any. La majoria dels casos no van ser greus i no van produir la interrupció del tractament. La taxa d'infeccions greus en els estudis d'APs va ser de 2,6 esdeveniments per 100 pacients-any.</p> <p>Inmunogenicitat: es van detectar anticossos anti-fàrmac en el 12,1% (79/652) dels pacients amb APs tractats durant un màxim de 28 setmanes en els assaigs clínics d'APs. No van ser neutralitzants en cap cas.</p>	<p>El perfil de seguretat en APs és consistent amb el d'AR.</p> <p>Les RA destacades per a l'AR són:</p> <p>Tromboembolisme venós</p> <p>Infeccions generals</p> <p>Infeccions greus</p> <p>Reactivació viral</p> <p>Proves analítiques: disminució del recompte absolut de limfòcits i de neutròfils, augment dels enzims hepàtics ALT i AST, augment en els paràmetres lipídics.</p> <p>Infart de miocardi</p> <p>Tumors malignes excepte CPNM</p>	<p>El perfil de seguretat en APs és consistent amb el d'AR.</p> <p>Infeccions greus: més freqüents en pacients tractats amb upadacitinib + MTX que amb upadacitinib en monoteràpia (2,6 vs. 1,3 esdeveniments per 100 pacients i any)</p> <p>Elevació de transaminases hepàtiques: més freqüent en pacients tractats amb upadacitinib + MTX que amb upadacitinib en monoteràpia (1,4% vs. 0,4%)</p> <p>Altres RA destacades per a l'AR:</p> <p>Infeccions oportunistes</p> <p>Elevació de lípids</p> <p>Augment de la creatina fosfoquinasa</p> <p>Neutropènia</p>

ALT: alanina aminotransferasa; APs: artritis psoriàsica; AR: artritis reumatoide; AST: aspartat aminotransferasa; LSN: límit superior de la normalitat; MTX: metotrexat; q4w: cada 4 setmanes; q8w: cada 8 setmanes; RA: reaccions adverses.

El resultat de seguretat de guselkumab en l'estudi COSMOS, que va incloure pacients amb APs

i resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF, van ser consistents amb el perfil de seguretat de guselkumab en psoriasis i amb els resultats dels estudis pivots DISCOVER-1 i DISCOVER-2.²⁷

Les taxes d'esdeveniments adversos ajustes per exposició d'adalimumab en l'estudi SELECT-PsA 1 van ser comparables a les taxes en el conjunt de pacients tractats amb upadacitinib 15 mg.¹ D'altra banda, l'herpes zòster i la linfoèmia van ser més freqüents amb upadacitinib que amb adalimumab.

Pel que fa a la seguretat comparada entre tofacitinib i adalimumab, en la cohort que inclou dades fins als 12 mesos d'exposició destaca que el risc d'infecció amb tofacitinib va ser més alt que amb adalimumab.³¹

Interrupcions del tractament

Taula 19. Interrupcions del tractament per esdeveniments adversos en els assaigs clínics de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per a l'artritis psoriàsica*

	Guselkumab ²¹	Risankizumab ²⁸	Tofacitinib ³¹	Upadacitinib ¹
Interrupcions del tractament per EA	Q8w: 2,15 esdeveniments/100 pacients-any Q4w: 4,04 esdeveniments/100 pacients-any Q4w combinat#: 3,72 esdeveniments/100 pacients-any Set. 24 (% pacients): 1,3% guselkumab q8w vs. 2,1% guselkumab q4w vs. 1,9% placebo	1,7 esdeveniments/100 pacients-any Set. 24 (% pacients): 0,8% risankizumab vs. 1,4% placebo	5 mg: 10% dels pacients Mes 6 (% pacients): 4,2% tofacitinib 5 mg vs. 3,8% adalimumab	15 mg: 8,4 esdeveniments/100 pacients-any Set. 24 (% pacients): 4,4% upadacitinib 15 mg vs. 5,1% adalimumab vs. 3,8% placebo

EA: esdeveniments adversos; ND: no disponible

*Es mostren les freqüències en la població total en qui es va analitzar la seguretat, tret que s'indiqui el contrari #Pacients aleatoritzats a l'inici al grup guselkumab q4w i al grup placebo, que van passar a rebre guselkumab q4w a partir de la setmana 24.

6.2. Contraindicacions i precaucions

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions i precaucions d'aquests fàrmacs.

Contraindicacions

Taula 20. Contraindicacions de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

Guselkumab ⁵	Risankizumab ⁸	Tofacitinib ⁶	Upadacitinib ⁷
Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients Infeccions actives clínicament importants	Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients Infeccions actives clínicament importants	Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients Tuberculosi activa o infeccions greus actives o infeccions	Hipersensibilitat al principi actiu o als excipients Tuberculosi activa o infeccions greus actives Insuficiència hepàtica

		oportunistes Insuficiència hepàtica greu Embaràs i lactància	greu Embaràs
--	--	---	-----------------

Precaucions

Taula 21. Precaucions de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

Guselkumab ⁵	Risankizumab ⁸	Tofacitinib ⁶	Upadacitinib ⁷
<p>Infeccions Si durant el tractament amb guselkumab un pacient desenvolupa una infecció clínicament important o greu o que no respon al tractament habitual, s'ha de vigilar atentament i s'interromprà guselkumab fins que la infecció hagi estat resolta.</p> <p>Avaluació de la tuberculosi prèvia al tractament S'ha de considerar instaurar un tractament antituberculós abans d'administrar guselkumab en pacients amb antecedents de tuberculosi latent o activa quan no es pugui confirmar que hagin rebut un cicle suficient de tractament.</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat greu, s'ha d'interrompre immediatament l'administració de guselkumab i s'ha d'instaurar el tractament adequat.</p> <p>Elevacions de les transaminases hepàtiques Quan es prescriu guselkumab q4w en APs, es recomana avaluar els enzims hepàtics a l'inici i posteriorment d'acord amb el control habitual del pacient. Si s'observen augments de l'ALT o de l'AST i se sospita d'una lesió hepàtica induïda pel fàrmac, s'ha d'interrompre temporalment l'administració de guselkumab fins descartar aquest diagnòstic.</p> <p>Vacunes Abans d'iniciar el tractament amb</p>	<p>Infeccions S'ha d'usar amb precaució en pacients amb una infecció crònica, antecedents d'infecció recurrent o factors de risc d'infecció coneguts</p> <p>Si durant el tractament amb risankizumab un pacient desenvolupa una infecció clínicament important o que no respon al tractament habitual, s'ha de monitorar estretament i no s'administrarà risankizumab fins que la infecció hagi estat resolta</p> <p>Tuberculosi S'ha de considerar instaurar un tractament antituberculós abans d'iniciar risankizumab en pacients amb antecedents de tuberculosi latent o activa en qui no s'hagi pogut confirmar l'administració d'un cicle de tractament adequat.</p> <p>Vacunes Abans d'iniciar el tractament amb risankizumab, s'ha de considerar la administració de totes les vacunes d'acord amb les directrius de vacunació vigents.</p> <p>Si un pacient ha rebut una vacuna d'organismes vius, es recomana esperar almenys 4</p>	<p>Ús en pacients ≥ 65 anys Tofacitinib només s'ha d'utilitzar en aquests pacients si no es disposa d'alternatives perquè tenen més risc d'infeccions greus, infart de miocardi i neoplàsies malignes</p> <p>Combinació amb altres tractaments S'ha de evitar la combinació amb medicaments biològics i amb immunosupressors potents perquè no s'ha estudiat i hi ha la possibilitat d'un augment de la immunosupressió i un major risc d'infecció.</p> <p>L'ús en combinació amb iPDE4 no s'ha estudiat</p> <p>Tromboembolisme venós S'ha d'usar amb precaució en pacients amb factors de risc coneguts de tromboembolisme venós (TEV): TEV previ, cirurgia major, immobilització, infart de miocardi en els 3 mesos anteriors, insuficiència cardíaca, ús d'anticonceptius hormonal combinats o teràpia hormonal substitutiva, trastorn hereditari de la coagulació i neoplàsia maligna. Factors de risc addicionals: edat, obesitat, diabetis, hipertensió i tabaquisme.</p> <p>S'ha de suspendre tofacitinib en els pacients amb sospita de TEV.</p> <p>Infeccions greus No s'ha d'iniciar tofacitinib en pacients amb infeccions actives, incloses les localitzades</p> <p>S'han de considerar els riscos i beneficis d'iniciar tofacitinib en pacients amb</p>	<p>Medicaments immunosupressors No es recomana la combinació amb altres immunosupressors potents perquè no s'ha estudiat i no es pot excloure un risc d'immunosupressió addicional</p> <p>Infeccions greus S'han de considerar els riscos i beneficis d'iniciar upadacitinib en pacients amb infeccions cròniques o recurrents, que han estat exposats a tuberculosi, amb antecedents d'infecció greu o oportunista, que han viscut o viatjat a regions endèmiques de tuberculosi o micosi, amb malalties subjacents que puguin predisposar-los a patir una infecció o majors de 65 anys.</p> <p>S'ha d'interrompre el tractament amb upadacitinib si el pacient presenta una infecció greu o oportunista, o una infecció que no respon a la teràpia antimicrobiana. El tractament es pot reiniciar quan la infecció estigui controlada.</p> <p><u>Tuberculosi</u> S'ha de considerar l'administració de tractament antituberculós abans d'iniciar upadacitinib en pacients amb tuberculosi prèvia latent no tractada o amb factors de risc d'infecció per tuberculosi.</p> <p>Reactivació viral Si un pacient desenvolupa herpes zòster s'ha de considerar interrompre upadacitinib fins que l'episodi es resolgui. Si es detecta ADN del virus de l'hepatitis B durant el tractament amb upadacitinib s'ha</p>

<p>guselkumab, s'ha de considerar la administració de totes les vacunes segons les directrius de vacunació vigents. No s'han de fer servir de manera simultània vacunes d'organismes vius en els pacients tractats amb guselkumab. No es disposa de dades sobre la resposta a vacunes d'organismes vius o inactives.</p> <p>Abans de la vacunació amb virus vius o bacteries vives, s'ha de retirar el tractament amb guselkumab durant almenys 12 setmanes després de la última dosi i pot ser reinstaurat almenys 2 setmanes després de la vacunació. El metge prescriptor ha de consultar la fitxa tècnica de la vacuna específica per informació addicional i orientació sobre l'ús concomitant d'agents immunosupressors després de la vacunació.</p>	<p>setmanes abans d'iniciar el tractament amb risankizumab. Els pacients en tractament amb risankizumab no han de rebre vacunes d'organismes vius durant el tractament i fins almenys 21 setmanes després.</p> <p>Hipersensibilitat Si apareix una reacció d'hipersensibilitat greu, s'ha d'interrompre immediatament l'administració de risankizumab i iniciar el tractament apropiat.</p> <p>Excipients d'efecte conegut Aquest medicament conté: - 1 mmol de sodi (23 mg) per cada 150 mg, cosa que es considera "exempt de sodi".</p>	<p>infeccions recurrents, antecedents d'infeccions greus o una infecció oportunista, que han viscut o viatjat a regions endèmiques de micosi, que pateixen malalties subjacents que puguin predisposar a les infeccions</p> <p>S'ha d'interrompre tofacitinib si el pacient presenta una infecció greu, una infecció oportunista o sepsis.</p> <p>Si un pacient presenta una infecció nova durant el tractament amb tofacitinib, s'ha de començar una teràpia antimicrobiana adequada i vigilar-lo cuidadosament. S'ha d'interrompre tofacitinib si la infecció és greu, oportunista o és una sepsis.</p> <p>Els pacients amb edat avançada i els diabètics presenten una incidència més alta d'infeccions.</p> <p>Tuberculosi S'han de considerar els riscos i beneficis d'iniciar tofacitinib en pacients exposats a la tuberculosi i que han viscut o viatjat a regions endèmiques de tuberculosi</p> <p>Els pacients amb tuberculosi latent amb anàlisi positiva s'han de tractar amb un tractament antimicobacterià abans d'iniciar tofacitinib</p> <p>S'ha de considerar el tractament antituberculosí abans d'iniciar tofacitinib en pacients amb anàlisi negativa de tuberculosi que tinguin antecedents de tuberculosi latent o activa en qui no es pugui confirmar un tractament adequat, o que tinguin factors de risc de tuberculosi.</p> <p>Reactivació viral En pacients tractats amb tofacitinib, el risc d'herpes zòster és major en pacients japonesos o coreans, pacients amb un recompte absolut de limfòcits < 1.000</p>	<p>de consultar amb un hepatòleg.</p> <p>Vacunació No es recomana l'ús de vacunes vives atenuades durant el tractament amb upadacitinib o just abans de començar-lo. Abans d'iniciar el tractament amb upadacitinib es recomana que els pacients tinguin actualitzades totes les vacunes, inclosa la vacuna profilàctica davant del virus de l'herpes zòster, d'acord amb les recomanacions de vacunació vigents.</p> <p>Neoplàsies malignes S'han de considerar els riscos i beneficis: - D'iniciar upadacitinib en pacients amb una neoplàsia maligna diferent del càncer de pell no melanoma tractat amb èxit - De continuar upadacitinib en pacients que desenvolupin una neoplàsia maligna.</p> <p>Es recomana l'anàlisi periòdic de la pell en pacients amb més risc de càncer de pell</p> <p>Anomalies hematològiques No s'ha d'iniciar el tractament o el tractament s'ha d'interrompre temporalment en pacients amb un recompte absolut de limfòcits < 0,5 x10⁹ cèl·lules/L, un recompte absolut de neutròfils < 1 x10⁹ cèl·lules/L o hemoglobina < 8 g/dL.</p> <p>Risc cardiovascular Durant el tractament amb upadacitinib els factors de risc cardiovascular s'han de tractar com a part de la pràctica clínica habitual.</p> <p>Lípids El colesterol LDL va disminuir a nivells pre-upadacitinib amb el tractament amb</p>
--	---	---	---

		<p>cèl·lules/μL, pacients amb AR prolongada que han estat tractats amb ≥ 2 FAMM biològics i pacients tractats amb tofacitinib 10 mg BID.</p> <p>Abans d'iniciar tofacitinib s'ha de realitzar l'anàlisi de l'hepatitis viral segons les guies clíniques.</p> <p>Esdeveniments adversos cardiovasculars majors (inclòs l'infart de miocardi)</p> <p>Tofacitinib només s'ha d'utilitzar en pacients ≥ 65 anys, pacients fumadors o ex-fumadors i pacients amb altres factors de risc cardiovascular si no es disposa d'alternatives</p> <p>Neoplàsia maligna i trastorn linfoproliferatiu</p> <p>Tofacitinib només s'ha d'utilitzar en pacients ≥ 65 anys, pacients fumadors o ex-fumadors i pacients amb altres factors de risc de malignitat si no es disposa d'alternatives</p> <p>Càncer de pell no melanoma</p> <p>Es recomana l'anàlisi periòdica de la pell en pacients amb un major risc de càncer de pell</p> <p>Malaltia pulmonar intersticial</p> <p>Es recomana precaució en pacients amb antecedents de malaltia pulmonar crònica perquè poden ser més propensos a infeccions.</p> <p>Perforacions gastrointestinals</p> <p>S'ha d'usar amb precaució en pacients amb un major risc de perforació intestinal (per exemple: antecedents de diverticulitis, tractament amb corticoides i/o AINE)</p> <p>Enzims hepàtics</p> <p>S'ha de tenir precaució quan es consideri iniciar tofacitinib en pacients amb nivells elevats d'ALT o AST, en particular en</p>	<p>estatives.</p> <p>No s'ha determinat l'efecte de l'augment de colesterol sobre la morbiditat cardiovascular i la mortalitat.</p> <p>Elevació de les transaminases hepàtiques</p> <p>Si s'observen augments de l'ALT o l'AST i es sospita de dany hepàtic induït per medicaments, s'ha d'interrompre upadacitinib fins que s'exclouï aquest diagnòstic</p> <p>Tromboembolisme venós</p> <p>S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb risc elevat de trombosi venosa profunda (TVP) i embòlia pulmonar (EP): edat avançada, obesitat, antecedents de TVP/EP, cirurgia major i immobilització prolongada.</p> <p>Si es presenten manifestacions clíniques de TVP/EP s'ha d'interrompre upadacitinib, avaluar immediatament al pacient i administrar un tractament adequat.</p>
--	--	--	---

		<p>combinació amb altres medicaments potencialment hepatotòxics com a metotrexat.</p> <p>Un cop iniciat el tractament es recomana un control rutinari dels enzims hepàtics i la investigació immediata de qualsevol elevació per identificar els casos de lesió hepàtica induïda per fàrmacs.</p> <p>S'ha de suspendre tofacitinib si es sospita de lesió hepàtica induïda per fàrmacs fins que s'exclouï aquest diagnòstic.</p> <p>Hipersensibilitat</p> <p>S'ha de suspendre tofacitinib si es presenta alguna reacció al·lèrgica o anafilàctica greu</p> <p>Paràmetres analítics</p> <p><u>Limfòcits</u></p> <p>No es recomana iniciar o continuar el tractament en pacients adults amb un recompte de absolut de limfòcits < 750 cèl·lules/mm³</p> <p>S'han de fer controls a l'inici del tractament i a partir d'aquí cada 3 mesos</p> <p><u>Neutròfils</u></p> <p>No es recomana iniciar el tractament en pacients adults amb un recompte absolut de neutròfils < 1.000 cèl·lules/mm³</p> <p>S'han de fer controls a l'inici del tractament, després de 4-8 setmanes de tractament i a partir d'aquí cada 3 mesos</p> <p><u>Hemoglobina</u></p> <p>No es recomana iniciar el tractament en pacients adults amb hemoglobina < 9 g/dL</p> <p>S'han de fer controls a l'inici del tractament, després de 4-8 setmanes de tractament i a partir d'aquí cada 3 mesos</p> <p><u>Control de lípids</u></p> <p>Els paràmetres lipídics s'han d'avaluar en les 8 setmanes següents a l'inici del tractament.</p>	
--	--	--	--

		<p>Els pacients s'han de tractar segons les guies clíniques per al tractament de la hiperlipidèmia</p> <p>Vacunes</p> <p>Abans d'iniciar tofacitinib es recomana que tots els pacients es posin al dia amb totes les vacunes segons les directrius actuals de vacunació</p> <p>No es recomana administrar vacunes de microorganismes vius simultàniament amb tofacitinib</p> <p>Només s'ha d'administrar la vacuna de microorganismes vius enfront de l'herpes zòster a pacients amb antecedents coneguts de varicel·la o a aquells que siguin seropositius per al virus de la varicel·la zòster.</p> <p>La vacunació amb vacunes de microorganismes vius s'ha de realitzar almenys 2 setmanes (preferible 4 setmanes) abans de l'inici del tractament amb tofacitinib, o d'acord amb les guies actuals de vacunació en relació a medicaments immunomoduladors.</p> <p>Contingut d'excipients</p> <p>Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència tota de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament</p>	
--	--	---	--

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; ALT: alanina aminotrasferasa; APs: artritis psoriàsica; AR: artritis reumatoide; AST: aspartat aminotrasferasa; BID: dos cops al dia; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; iPDE4: inhibidors de la fosfodiesterasa 4; q4w: cada 4 setmanes; q8w: cada 8 setmanes;

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 22. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib

	Guselkumab ⁵⁸	Risankizumab ⁵⁹	Tofacitinib ⁶⁰	Upadacitinib ⁶¹
Riscos identificats	Cap	Cap	<p>Esdeveniments tromboembòlics venosos (trombosi venosa profunda/embolisme pulmonar)</p> <p>Infeccions greus i altres infeccions importants</p> <p>Reactivació del virus de l'herpes zòster</p> <p>Càncer de pulmó</p> <p>Limfoma</p> <p>Infart de miocardi</p> <p>Disminució del recompte de neutròfils i neutropènia</p> <p>Disminució del recompte de limfòcits i limfopènia</p> <p>Disminució dels nivells d'hemoglobina i anèmia</p> <p>Elevació de lípids i hiperlipidèmia</p> <p>Càncer de pell no melanoma</p> <p>Elevació de transaminases i potencial per dany hepàtic induït per fàrmacs</p>	<p>Infeccions greus i oportunistes inclosa la tuberculosi</p> <p>Herpes zòster</p>
Riscos potencials	<p>Infecció greu</p> <p>Malignitat</p> <p>Malaltia del sèrum</p> <p>Esdeveniments cardiovasculars adversos greus (MACE)</p>	<p>Esdeveniments cardiovasculars adversos greus (MACE)</p> <p>Infeccions greus</p> <p>Malignitat</p> <p>Reaccions d'hipersensibilitat greus</p>	<p>Malignitat</p> <p>Risc cardiovascular (exclòs l' infart de miocardi)</p> <p>Perforació gastrointestinal</p> <p>Malaltia pulmonar intersticial</p> <p>Leucoencefalopatia multifocal progressiva</p> <p>Mortalitat per qualsevol causa</p> <p>Immunosupressió augmentada en combinació amb biològics i immunosupressors, incloent-hi els agents deplecionadors de limfòcits B</p> <p>Risc d'esdeveniments adversos augmentat en combinació amb metotrexat en pacients amb AR o APs</p> <p>Infecció viral primària després de vacunes vives</p>	<p>Malignitat</p> <p>Esdeveniments cardiovasculars adversos greus (MACE)</p> <p>Trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar</p> <p>Perforació gastrointestinal</p> <p>Dany hepàtic induït per fàrmacs</p> <p>Malformació fetal després d'exposició a l'úter</p>

	Guselkumab ⁵⁸	Risankizumab ⁵⁹	Tofacitinib ⁶⁰	Upadacitinib ⁶¹
			Exposició augmentada a tofacitinib quan s'administra de forma concomitant amb inhibidors del CYP3A4 o del CYP2C19 Més incidència i gravetat d'esdeveniments adversos en ancians	
Informació pendent	Exposició durant l'embaràs Ús en pacients ≥ 65 anys Seguretat a llarg termini	Ús durant l'embaràs i la lactància Ús en pacients amb hepatitis B crònica o hepatitis C crònica Ús en pacients amb malignitat activa, sospita de malignitat o història de malignitat durant els 5 anys previs al cribratge, excepte carcinoma de cèl·lules escamoses o carcinoma in situ del cèrvix uterí apropiadament tractats Seguretat a llarg termini	Efectes en l'embaràs i el fetus Ús durant la lactància Efecte en l'eficàcia de la vacunació i en l'ús de vacunes vives/atenuades Ús en pacients amb insuficiència hepàtica lleu, moderada o greu Ús en pacients amb insuficiència renal moderada o greu Ús en pacients amb evidència d'hepatitis B o C Ús en pacients amb malignitat Seguretat a llarg termini en pacients amb artritis idiopàtica juvenil poliarticular i APs juvenil (per exemple, alteracions del creixement o del desenvolupament)	Ús en pacients ≥ 75 anys Ús en pacients amb evidència d'hepatitis B o C crònica no tractada Ús en pacients amb insuficiència hepàtica moderada Ús en pacients amb insuficiència renal crònica Seguretat a llarg termini Seguretat a llarg termini en adolescents amb dermatitis atòpica

APs: artritis psoriàsica; AR: artritis reumatoide

Es recomana consultar el lloc web de la EMA de cada fàrmac per obtenir més informació sobre el seu Pla de gestió de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Fins al moment, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) ha avaluat els FAMM següents per al tractament de l'APs: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab i apremilast.^{62,63} Amb l'autorització de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'APs s'afegeixen a l'arsenal terapèutic de la malaltia dos nous **mecanismes d'acció**: la inhibició de l'IL-23 i de JAK.

Els quatre medicaments avaluats disposen d'estudis que inclouen **pacients** amb APs activa que eren naïf a biològics (guselkumab: DISCOVER 2; risankizumab: KEEPSAKE 1; tofacitinib: OPAL Broaden; upadacitinib: SELECT-PsA 1) o havien presentat resposta inadequada o intolerància a biològics (guselkumab: DISCOVER 1; risankizumab: KEEPSAKE 2; tofacitinib: OPAL Beyond; upadacitinib: SELECT-PsA 2). En els estudis de guselkumab, risankizumab i upadacitinib els pacients podien rebre FAMM no biològics (FAMMsc, apremilast) de forma concomitant, mentre que en els estudis de tofacitinib tots els pacients havien de rebre un FAMMsc.

Tots els estudis estaven **controlats amb placebo**, excepte el SELECT-PsA 1 d'**upadacitinib** que estava **controlat amb placebo i adalimumab**. El fet de no disposar de comparacions directes entre guselkumab, tofacitinib i upadacitinib i un tractament actiu dificulta la valoració del benefici clínic que aporten.

La **variable** principal de tots els estudis va ser la proporció de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 12 (tofacitinib i upadacitinib) o 24 (guselkumab i risankizumab) en comparació amb placebo. A més, els estudis de tofacitinib van incloure una variable co-primària que mesurava el canvi en l'escala de funció física HAQ-DI a la setmana 12. El HAQ-DI és un dels criteris ACR. L'ACR20 també va ser la variable principal o una variable co-primària dels estudis pivots dels FAMM avaluats prèviament pel PHF.^{62,63} Els criteris de resposta de l'ACR valoren principalment l'afectació articular perifèrica i la guia clínic de l'EMA per a la investigació clínic dels medicaments per al tractament de l'APs recomana utilitzar-los per avaluar aquest domini.⁴³ La resta de dominis de l'APs, com ara la dactilitis, l'entesitis, les manifestacions a la pell i a les ungles, la funció física, la qualitat de vida o la progressió radiogràfica, es van valorar mitjançant variables secundàries. Tanmateix, la proporció de pacients que van aconseguir l'ACR50 o l'ACR70, que són respostes més exigents que l'ACR20, i el canvi en les escales que valoren l'afectació articular axial van ser variables secundàries no ajustades o exploratòries en la majoria dels estudis, i en conseqüència no es van tenir en compte en aquesta avaluació. Respecte a l'afectació articular axial, les escales utilitzades habitualment per valorar-la en les espondiloartritis, com ara el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), no són adequades per a l'APs. Aquestes escales inclouen ítems que avaluen l'afectació articular perifèrica, present habitualment en pacients amb APs, de manera que una millora en la puntuació de l'escala no es pot atribuir a una millora en l'afectació axial. D'acord amb els experts consultats, la majoria d'escales que es van utilitzar als estudis per valorar l'efecte dels tractaments en les diferents dimensions de l'APs no es fan servir a la pràctica clínic.

En tots els estudis l'**anàlisi principal de l'eficàcia** es va realitzar en els pacients aleatoritzats que havien rebut almenys una dosi de tractament (població per intenció de tractar modificada). La validesa interna dels estudis hauria estat més alta si l'anàlisi s'hagués fet en la població per intenció de tractar.

Guselkumab va ser el primer biològic inhibidor de l'IL-23 autoritzat per al tractament de l'APs. En

els estudis pivot DISCOVER 1 i DISCOVER 2 hi va haver diferències estadísticament significatives entre guselkumab i placebo en la variable principal de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 24. Així mateix, en general guselkumab va mostrar millores en les variables secundàries que van mesurar l'afectació articular perifèrica, dels teixits tous i de la pell, i en les variables informades pels pacients (PROs). D'altra banda, en l'estudi DISCOVER-2 es van observar diferències entre guselkumab i placebo en la progressió radiogràfica a la setmana 24 amb la pauta de manteniment cada 4 setmanes, però no amb la pauta de manteniment cada 8 setmanes. D'acord amb aquests resultats i amb altres anàlisis de suport, la fitxa tècnica recomana la pauta de manteniment cada 4 setmanes en els pacients amb risc elevat de dany articular segons el criteri clínic. Guselkumab també va mostrar ser superior a placebo en pacients amb APs activa i resposta inadequada o intolerància a un o dos biològics anti-TNF en l'estudi COSMOS, tot i que la proporció de pacients tractats amb guselkumab que van assolir l'ACR20 és més baixa que en els pivots.

En els estudis pivots de risankizumab KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE hi va haver diferències estadísticament significatives entre **risankizumab** i placebo en la variable principal de pacients amb resposta ACR20 a la setmana 24. Així mateix, en general risankizumab va mostrar millores en les variables secundàries que van mesurar l'afectació articular perifèrica, dels teixits tous i de la pell, i en les PROs. No obstant això, en l'estudi KEEPSAKE 1 no es van observar diferències entre risankizumab i placebo en la progressió radiogràfica.

Tofacitinib va ser el primer iJAK autoritzat per al tractament de l'APs. En els estudis pivot OPAL Broaden i OPAL Beyond hi va haver diferències estadísticament significatives entre tofacitinib i placebo en les variables co-primàries de pacients amb resposta ACR20 i canvi respecte al basal en l'HAQ-DI, ambdues mesurades al mes 3. En general, no es pot inferir la significació estadística de les diferències entre tofacitinib i placebo en les variables secundàries que van mesurar l'afectació dels teixits tous ni en les PROs, excepte en l'HAQ-DI. Respecte a les variables secundàries que van valorar les manifestacions a la pell, es van observar diferències en l'estudi OPAL Broaden però no en l'OPAL Beyond. La progressió radiogràfica va ser una variable secundària no ajustada de l'estudi OPAL Broaden, on els canvis respecte al basal van ser de petita magnitud en tots els grups.

En els estudis pivot SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2 hi va haver diferències estadísticament significatives entre **upadacitinib** i placebo en la variable principal de pacients que van aconseguir l'ACR20 a la setmana 12. A més, en l'estudi SELECT-PsA 1 upadacitinib va ser no inferior a adalimumab en aquesta variable, però no va demostrar ser superior. En general, upadacitinib va mostrar millores davant de placebo en les variables secundàries que van mesurar l'afectació articular perifèrica, dels teixits tous i de la pell, i en les PROs. D'altra banda, en l'estudi SELECT-PsA 1 es van observar diferències entre upadacitinib i placebo en la progressió radiogràfica a la setmana 24.

Es disposa de la **mínima diferència clínicament rellevant** (MCID) en l'APs per al HAQ-DI i per als components físic i mental de la Short Form-36 Health Survey (SF-36). La magnitud de les diferències entre els medicaments avaluats i placebo en el HAQ-DI va ser inferior a l'MCID de 0,35 punts. En canvi, les diferències entre els medicaments avaluats i placebo en el component físic de l'SF-36 van ser superiors a l'MCID de 2,5 punts, de manera que es pot concloure que van ser clínicament rellevants.

Com ja s'ha comentat, la proporció de pacients que van aconseguir l'**ACR50** o l'**ACR70** i les escales que valoren l'**afectació articular axial** van ser variables secundàries no ajustades o

exploratòries en la majoria dels estudis. En general, els medicaments avaluats van mostrar millors resultats que placebo en aquestes variables. Tanmateix, no es van observar diferències entre tofacitinib i placebo en l'ACR70 al mes 3 en l'estudi OPAL Beyond, i el nombre de pacients amb espondilitis basal inclosos en l'OPAL Broaden i en l'OPAL Beyond va ser molt baix (< 30 pacients per grup), de manera que no es va poder valorar l'eficàcia de tofacitinib en l'afectació articular axial.

D'acord amb els resultats a **llarg termini** de la variable principal dels estudis pivots de guselkumab, tofacitinib i upadacitinib, l'eficàcia en l'APs es manté més enllà de les 52 setmanes. En la discussió de l'eficàcia de risankizumab de l'EPAR es comenta que els resultats a la setmana 52 són consistents amb els de la setmana 24, però no es disposa de les dades.

Respecte a l'eficàcia dels medicaments avaluats en la **progressió radiogràfica** de l'APs, es considera que es requereixen dades a més llarg termini per concloure que hi ha un benefici. D'acord amb la guia clínica de l'EMA per a la investigació de medicaments per al tractament de l'APs, el període d'observació mínim per avaluar l'efecte en el dany estructural és de dos anys.⁴³

En els estudis pivots de guselkumab, risankizumab i upadacitinib en APs es va permetre l'**administració concomitant de FMM no biològics**. La indicació autoritzada dels tres medicaments diu que es poden fer servir en monoteràpia o en combinació amb metotrexate, ja que va ser el FMM més utilitzat en els estudis i es va considerar que no hi havia prou evidència amb la resta. A més, en el cas d'upadacitinib les combinacions amb FMM diferents de metotrexat van mostrar un perfil de seguretat menys favorable. Així mateix, en els estudis pivots de tofacitinib tots els pacients rebien metotrexat, sulfasalazina o leflunomida de forma concomitant. No obstant això, tofacitinib es va autoritzar només en combinació amb metotrexat perquè va ser el FMM més utilitzat i les dades de seguretat de tofacitinib combinat amb els altres eren insuficients.

Els estudis pivots OPAL Broaden i OPAL Beyond van incloure **dos braços de tractament** amb tofacitinib, un amb 5 mg/12 h i un altre amb 10 mg/12 h. Tot i que la dosi de 10 mg podria ser més eficaç en el tractament de l'APs, es va autoritzar només la de 5 mg per raons de seguretat, atès que les infeccions greus, les infeccions oportunistes i les alteracions en els paràmetres de laboratori són dosi-dependents. Així mateix, la presentació de tofacitinib 11 mg comprimits d'alliberament prolongat es va autoritzar en l'APs al juliol de 2021 en base a una extrapolació de les dades de la presentació d'alliberament immediat.¹⁷ D'altra banda, els estudis pivots SELECT-PsA 1 i SELECT-PsA 2 també van incloure dos braços de tractament amb upadacitinib, un amb 15 mg/24 h i un altre amb 30 mg/24 h. El laboratori va concloure que la dosi de 15 mg/24 h presentava un balanç benefici-risc adequat en APs i que la dosi de 30 mg/24 h era modestament més eficaç i menys segura que l'altra. En conseqüència, només va sol·licitar l'autorització de comercialització de la de 15 mg.

En general, les dades de **seguretat** dels medicaments avaluats en la població amb APs van ser coherents amb les ja conegudes per a altres indicacions. Es considera que el perfil de seguretat dels biològics és més favorable que el dels iJAK. En el cas de tofacitinib, s'han publicat tres notes de seguretat que informen del risc augmentat d'esdeveniments cardiovasculars i de neoplàsies amb el seu ús (MUH (FV), 10/2021; MUH (FV), 18/2019; MUH (FV), 7/2019).⁶⁴⁻⁶⁶ Arran de l'estudi que va motivar la nota més recent i dels resultats preliminars d'un estudi observacional de baricitinib, el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de l'EMA ha iniciat una revisió de la seguretat dels iJAK.⁶⁷

El **finançament** de tofacitinib per a l'APs està restringit a pacients amb resposta inadequada a FMMsc i FMM biològics anti-TNF, mentre que el finançament de guselkumab i upadacitinib per

a l'APs està restringit a pacients que hagin fet servir prèviament un FAMMb anti-TNF o en qui l'ús de FAMMb anti-TNF estigui contraindicat. Risankizumab està pendent de la decisió de finançament en la indicació d'APs. La presentació de tofacitinib 11 mg comprimits d'alliberament prolongat no està finançada per resolució, tot i que en el moment que es va prendre la decisió aquesta presentació només estava autoritzada per a l'artritis reumatoide.²⁰

Els quatre medicaments avaluats estan autoritzats en **altres indicacions**. Guselkumab i risankizumab també estan indicats en la psoriasi en plaques, tofacitinib en l'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant, la colitis ulcerosa i l'artritis idiopàtica juvenil, i upadacitinib en l'artritis reumatoide, l'espondilitis anquilosant i la dermatitis atòpica.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A les taules 23-25 es presenten el cost del tractament amb ixekizumab i els seus comparadors. Només s'inclou el cost dels medicaments, sense tenir en compte l'aprofitament dels vials, els costos d'administració, les optimitzacions o les intensificacions. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 23. Cost dels biològics inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF) indicats en el tractament de l'artritis psoriàsica

	Adalimumab Humira®	Adalimumab biosimilar Amgevita® Hulio® Hyrimoz® Idacio® Imraldi® Yuflyma®	Certolizumab Cimzia®	Etanercept Enbrel®	Etanercept biosimilar Benepali® Erelzi®	Golimumab Simponi®	Infliximab Remicade®	Infliximab biosimilar Flixabi® Inflectra® Remsima® Zessly®
Presentacions per a la posologia APs	Xeringa o ploma precarregada 40 mg	Xeringa o ploma precarregada 40 mg	Xeringa o ploma precarregada 200 mg	Xeringa o ploma precarregada 50 mg	Xeringa o ploma precarregada 50 mg	Ploma precarregada a 50 mg	Vial 100 mg	Vial 100 mg
Preu unitari ^{68,69} ([PVL notificat + IVA] – deducció facturació RDL 8/2010)	40 mg: 534,71 €	Amgevita®: 454,51 € Hulio®: 454,51 € Hyrimoz®: 534,56 € Idacio®: 326,04 € Imraldi®: 481,24 € Yuflyma®: 326,04 €	455,99 €	175,83 €	Benepali®: 197,82 € Erelzi®: 175,83 €	1.074,55 €	557,73 €	Flixabi®: 501,96 € Inflectra®: 457,34 € Remsima®: 457,34 € Zessly®: 457,34 €
Posologia APs (via d'administració)	40 mg/2 set. (sc)		400 mg/2 set. x 3 dosis i després 200 mg/2 set (sc) ^b	50 mg/set. (sc) ^v		50 mg/mes	5 mg/kg (75 kg: 375 mg) les set. 1, 3 i 7, i després c/8 set. (iv)	
Nombre unitats any 1^a	26,5	26,5	29,5	52	52	12	34,5 ^d	34,5 ^d
Cost tractament any 1	14.169,84 €	Amgevita®: 12.044,41 € Hulio®: 12.044,41€ Hyrimoz®: 14.165,84 € Idacio®: 8.640,06 € Imraldi®: 12.752,84 € Yuflyma®: 8.640,06 €	13.451,65 €	9.143,31 €	Benepali®: 10.286,56 € Erelzi®: 9.143,31 €	12.894,65 €	19.241,73 €	Flixabi®: 17.317,48 € Inflectra®: 15.778,23 € Remsima®: 15.778,23 € Zessly®: 15.778,23 €
Nombre unitats any 2 i següents^a	26,5	26,5	26,5	52	52	12	29,5 ^d	29,5 ^d
Cost tractament any 2 i següents	14.169,84 €	Amgevita®: 12.044,41 € Hulio®: 12.044,41€ Hyrimoz®: 14.165,84 €	12.083,68 €	9.143,31 €	Benepali®: 10.286,56€ Erelzi®: 9.143,31 €	12.894,65 €	16.453,07 €	Flixabi®: 14.807,70 € Inflectra®: 13.491,53 € Remsima®: 13.491,53 €

		Idacio®: 8.640,06 € Imraldi®: 12.752,84 € Yuflyma®: 8.640,06 €						Zessly®: 13.491,53 €
--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------

APs: artritis psoriàsica; iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana

^a1 any = 52 setmanes (excepció: per a golimumab 1 any = 12 mesos), la primera dosi s'administra la primera setmana

^bUn cop confirmada la resposta clínica es pot considerar una dosi alternativa de manteniment de 400 mg/4 setmanes.

^cPosologia alternativa: 25 mg dos cops/setmana

^dSense tenir en compte l'aprofitament de vials

Taula 24. Cost dels biològics inhibidors d'interleucines indicats en el tractament de l'artritis psoriàsica

	Guselkumab Tremfya®		Ixekizumab Taltz®	Risankizumab Skyrizi®	Secukinumab Cosentyx®	Ustekinumab Stelara®
Presentacions per a la posologia APs	Xeringa o ploma precarregada 100 mg		Xeringa o ploma precarregada 80 mg	Xeringa precarregada 150 mg	Xeringa o ploma precarregada 300 mg	Xeringa precarregada 45 mg
Preu unitari ^{68,69} ([PVL notificat + IVA] – deducció facturació RDL 8/2010)	2.439,73 €		971,62 €	3.687,82 €	1.099,67 €	2.642,96 €
Posologia APs (via d'administració)	100 mg/4 set. x 2 dosis i després		160 mg seguit de 80 mg/2 set. x 6 dosis i després 80 mg/4 set. ^β (sc)	150 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc)	300 mg/set. x 5 dosis i després c/mes ^γ (sc)	45 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc) ^δ
	c/8 set. (sc)	c/4 set. si risc elevat de dany articular segons criteri clínic (sc)				
Nombre unitats any 1^α	7,9	13,8	17,8	5,9	15	5,9
Cost tractament any 1	19.212,86 €	33.546,26 €	17.246,26 €	21.819,59 €	16.495,08 €	15.637,52 €
Nombre unitats any 2 i següents^α	7,4	13,8	13,8	5,25	12	5,25
Cost tractament any 2 i següents	17.993,00 €	33.546,26 €	13.359,78 €	19.361,04 €	13.196,06 €	13.875,54 €

APs: artritis psoriàsica; sc: subcutània; set.: setmana

^α1 any = 52 setmanes (excepció: per a secukinumab 1 any = 12 mesos), la primera dosi s'administra la primera setmana

^βPosologia d'ixekizumab per a pacients amb artritis psoriàsica i psoriasis en plaques concomitant. En la resta de pacients la posologia es de 160 mg seguit de 80 mg/4 setmanes.

^γLa posologia amb la dosi de 300 mg és la recomanada per a pacients que pateixen psoriasis en plaques de moderada a greu de forma concomitant o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg.

^δCom a alternativa, es pot utilitzar una dosi de 90 mg en els pacients amb un pes superior a 100 kg.

Taula 25. Cost dels inhibidors de la Janus cinasa (JAK) indicats en el tractament de l'artritis psoriàsica

	Tofacitinib Xeljanz®	Upadacitinib Rinvoq®
Presentacions per a la posologia APs	5 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	15 mg comprimits d'alliberament prolongat
Preu unitari ^{68,69} ([PVL notificat + IVA] – deducció facturació RDL 8/2010)	14,16 €	32,32 €
Posologia APs (via d'administració)	5 mg BID (oral)	15 mg/24 h (oral)
Nombre unitats anuals	730	365
Cost tractament anual	10.333,25 €	11.797,97 €

APs: artritis psoriàsica; BID: dos cops al dia; set.: setmana

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons els experts consultats, no s'espera que la introducció de guselkumab i risankizumab en l'arsenal terapèutic de l'APs modifiqui de forma rellevant el nombre de tractaments amb biològics per a aquesta malaltia. Així mateix, no s'espera que la introducció de tofacitinib i upadacitinib modifiqui de forma rellevant el nombre de tractaments amb FAMM. Fins l'1 de febrer de 2022 s'havien registrat en l'RPT 4.058 tractaments per a l'artritis psoriàsica.

Annex 1. Criteris CASPAR (CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis)

Taula 26. Criteris CASPAR (CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis)⁷⁰

Perquè un pacient compleixi amb els criteris CASPAR, ha de presentar malaltia inflamatòria (articular perifèrica, articular axial o entesítica) i tenir ≥ 3 punts de les cinc categories següents:
1. Psoriasi actual, antecedent personal de psoriasis o antecedent familiar de psoriasis Psoriasi actual: presència actual de psoriasi a la pell o al cuir cabellut avaluada per un reumatòleg o dermatòleg (2 punts) Antecedent personal de psoriasis: informació obtinguda del pacient, d'un metge de família, dermatòleg, reumatòleg o altre professional de la salut (1 punt) Antecedent familiar de psoriasis: antecedent de psoriasis en un familiar de primer o segon grau segons la informació proporcionada pel pacient (1 punt)
2. Típica distròfia d'ungles, incloent-hi onicòlisi, <i>pitting</i> i hiperqueratosi observades en una exploració física actual (1 punt)
3. Factor reumatoide negatiu per qualsevol mètode excepte làtex, preferiblement per ELISA o nefelometria, d'acord amb el rang de referència del laboratori local (1punt)
4. Dactilitis actual, definida com la tumefacció d'un dit sencer, o antecedent de dactilitis registrat per un reumatòleg (1 punt)
5. Evidència radiogràfica de formació de nou ós yuxtaarticular, que es manifesta com a osificació mal definida prop dels marges de l'articulació (excloent-hi formació d'osteòfit) en radiografies simples de mans i peus (1 punt)

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*

Annex 2. Comparacions indirectes

Taula 27. Revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa que comparen l'eficàcia i la seguretat de diversos tractaments per a l'APs i inclouen guselkumab, risankizumab, tofacitinib i/o upadacitinib.

	Medicaments comparats	Nombre de pacients i d'estudis inclosos	Resum dels resultats
Song et al. 2021³⁹	Ixekizumab (FAMMb anti-IL17) Secukinumab (FAMMb anti-IL17) <u>Tofacitinib</u> (FAMMsc iJAK)	1.279 pacients amb APs i resposta inadequada a biològics anti-TNF 6 ACA (tofacitinib: OPAL Beyond)	ACR20 (eficàcia descendent): secukinumab 300 mg > ixekizumab 80 mg q4w > secukinumab 150 mg > ixekizumab 80 mg q2w > <u>tofacitinib 5 mg</u> > tofacitinib 10 mg† > placebo Les diferències entre tractaments no van ser estadísticament significatives SAE: taula classificatòria no disponible. Les diferències entre tractaments no van ser estadísticament significatives
Qiu et al. 2020⁴⁰	Apremilast (FAMM sc iPDE4) <u>Tofacitinib</u> (FAMMsc iJAK) Etanercept (FAMMb anti-TNF) Infliximab (FAMMb anti-TNF) Adalimumab (FAMMb anti-TNF) Certolizumab pegol (FAMMb anti-TNF) Golimumab (FAMMb anti-TNF) Ustekinumab (FAMMb anti-IL12/23) Secukinumab (FAMMb anti-IL23) Ixekizumab (FAMMb anti-IL23) Brodalumab (FAMMb anti-IL23)* Clazakizumab (FAMMb anti-IL6)# Abatacept (FAMMb CTLA4-Ig) ABT -122 (FAMMb anti-TNF i anti-IL17) #	10.191 pacients amb APs 30 ACA (tofacitinib: OPAL Beyond; no OPAL Broaden)	ACR20 (eficàcia descendent): etanercept > infliximab > golimumab > ABT-122 > adalimumab > secukinumab > certolizumab pegol > ixekizumab > <u>tofacitinib</u> > brodalumab > ustekinumab > apremilast > clazakizumab > abatacept > placebo Etanercept (OR 11,57; IC 95% 3,90 a 34,34), infliximab (OR 4,30; IC 95% 1,99 a 9,30), golimumab (OR 3,47; IC 95% 1,92 a 6,28) i adalimumab (OR 2,21; IC 95% 1,14 a 4,31) van ser significativament superiors a tofacitinib. PASI-75 (eficàcia descendent): infliximab > ixekizumab > adalimumab > etanercept > ustekinumab > golimumab > secukinumab > ABT-122 > certolizumab pegol > abatacept > apremilast > <u>tofacitinib</u> > placebo > clazakizumab Infliximab (OR 22,18; IC 95% 3,18 a 154,58), ixekizumab (OR 11,18; IC 95% 1,99 a 62,86), adalimumab (OR 7,93; IC 95% 1,32 a 47,61) i ustekinumab (OR 1,06 a 21,68) van ser significativament superiors a tofacitinib. SAE (toxicitat descendent): ABT-122 > golimumab > ustekinumab > secukinumab > adalimumab > <u>tofacitinib</u> > apremilast > etanercept > abatacept > placebo > clazakizumab > infliximab > brodalumab > certolizumab pegol > ixekizumab Les diferències entre tofacitinib i els altres tractaments no van ser estadísticament significatives
Lu et al. 2019⁴¹	Apremilast (FAMM sc iPDE4) <u>Tofacitinib</u> (FAMMsc iJAK) Etanercept (FAMMb anti-TNF)	10.204 pacients amb APs 29 estudis (tofacitinib: OPAL Broaden i OPAL Beyond;	ACR20 a la set. 12-16 (eficàcia descendent): infliximab > golimumab > etanercept > adalimumab > <u>guselkumab</u> > secukinumab 300 mg > secukinumab 150 mg > certolizumab pegol > ixekizumab 80 mg q2w > ixekizumab 80 mg q4w > ustekinumab 90

	<p>Infliximab (FAMMb anti-TNF) Adalimumab (FAMMb anti-TNF) Certolizumab pegol (FAMMb anti-TNF) Golimumab (FAMMb anti-TNF) Ustekinumab (FAMMb anti-IL12/23) Secukinumab (FAMMb anti-IL23) Ixekizumab (FAMMb anti-IL23) Brodalumab (FAMMb anti-IL23)* Clazakizumab (FAMMb anti-IL6)# Abatacept (FAMMb CTLA4-Ig) <u>Guselkumab</u> (FAMMb anti-IL23)</p>	<p>guselkumab: estudi fase 2 CNTO1959PSA2001; no DISCOVER-1, DISCOVER-2 ni COSMOS)</p>	<p>mg > brodalumab > <u>tofacitinib</u> > ustekinumab 45 mg > apremilast > abatacept > clazakizumab > placebo</p> <p>Tofacitinib va ser significativament superior a placebo (OR 2,75 IC 95% 1,96 a 3,86). Infliximab (OR 4,71; IC 95% 2,34 a 9,48), golimumab (OR 3,80; IC 95% 2,32 a 9,24), etanercept (OR 3,35; IC 95% 1,67 a 6,70), adalimumab (OR 2,43; IC 95% 1,36 a 4,34) i secukinumab 300 mg (OR 1,80; IC 95% 1,17 a 2,76) van ser significativament superiors a tofacitinib.</p> <p>Guselkumab va ser significativament superior a abatacept (OR 2,57; IC 95% 1,04 a 6,37) i placebo (OR 6,14; IC 95% 2,69 a 14,00).</p> <p>PASI-75 a la set. 12-16: taula classificatòria no disponible.</p> <p>Tofacitinib va ser significativament superior a clazakizumab (OR 4,89; IC 95% 1,53 a 15,61) i placebo (OR 3,63; IC 95% 2,19 a 6,02). Infliximab (OR 20,51; IC 95% 4,97 a 84,66), golimumab (OR 2,99; IC 95% 1,40 a 6,35), adalimumab (OR 5,88; IC 95% 1,51 a 22,92), guselkumab (OR 7,07; IC 95% 2,31 a 21,63), secukinumab 300 mg (OR 3,69; IC 95% 1,86 a 7,35), secukinumab 150 mg (OR 2,78; IC 95% 1,47 a 5,24), ixekizumab 80 mg q2w (OR 5,16; IC 95% 2,16 a 12,33), ixekizumab 80 mg q4w (OR 5,32; IC 95% 2,23 a 12,68) i ustekinumab 90 mg (OR 4,23; IC 95% 1,99 a 8,99) van ser significativament superiors a tofacitinib.</p> <p>Guselkumab va ser significativament superior a certolizumab pegol (OR 4,70; IC 95% 1,38 a 15,93), tofacitinib (OR 7,07; IC 95% 2,31 a 21,63), apremilast (OR 6,03; IC 95% 1,84 a 19,80), abatacept (OR 13,12; IC 95% 3,91 a 43,96), clazakizumab (OR 34,57; IC 95% 8,15 a 146,58) i placebo (OR 25,66; IC 95% 9,46 a 69,63).</p> <p>AE (toxicitat descendent): ixekizumab 80 mg q2w > clazakizumab > apremilast > ixekizumab 80 mg q4w > <u>tofacitinib</u> > golimumab > <u>guselkumab</u> > etanercept > ustekinumab 90 mg > infliximab > certolizumab pegol > brodalumab > secukinumab 150 mg > ustekinumab 45 mg > abatacept > secukinumab 300 mg > placebo > adalimumab.</p> <p>Les diferències entre tofacitinib i els altres tractaments, i entre guselkumab i els altres tractaments no van ser estadísticament significatives</p> <p>SAE: taula classificatòria no disponible.</p> <p>Les diferències entre tofacitinib i els altres tractaments, i entre guselkumab i els altres tractaments no van ser estadísticament significatives</p>
<p>Song et al. 2019⁴²</p>	<p><u>Tofacitinib</u> (FAMMsc iJAK) Apremilast(FAMM sc iPDE4)</p>	<p>3.086 pacients 8 ACA (tofacitinib: OPAL)</p>	<p>ACR20 (eficàcia descendent): tofacitinib 10 mg† > apremilast 30 mg > tofacitinib 5 mg > apremilast 20 mg > placebo</p> <p>ACR50 (eficàcia descendent): apremilast 30 mg > tofacitinib 10 mg† > <u>tofacitinib 5 mg</u> ></p>

		Broaden i OPAL Beyond)	<p>apremilast 20 mg > placebo</p> <p>ACR70 (eficàcia descendent): apremilast 30 mg > <u>tofacitinib 5 mg</u> > apremilast 20 mg > tofacitinib 10 mg† > placebo</p> <p>SAE (toxicitat descendent): apremilast 30 mg > apremilast 20 mg > <u>tofacitinib 5 mg</u> > tofacitinib 10 mg† > placebo</p> <p>AE (toxicitat descendent): placebo > <u>tofacitinib 5 mg</u> > tofacitinib 10 mg† > apremilast 20 mg > apremilast 30 mg</p> <p>Discontinuacions per EA (freqüència descendent): placebo > <u>tofacitinib 5 mg</u> > apremilast 20 mg > tofacitinib 10 mg† > apremilast 30 mg</p> <p>Les diferències entre tractaments no van ser estadísticament significatives en cap variable</p>
--	--	------------------------	--

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACR: American College of Rheumatology; APs: artritis psoriàsica; CTLA4-Ig: domini extracel·lular del antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic humà unit a una immunoglobulina; EA: esdeveniments adversos; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; FAMMb: FAMM biològic; FAMMsc: FAMM sintètic dirigit; IC: interval de confiança; iJAK: inhibidor de Janus; IL: interleucina; iPDE4: inhibidors de la fosfodiesterasa 4; OR: odds ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; q4w: cada 4 setmanes; q8w: cada 8 setmanes; SAE: esdeveniments adversos greus (de l'anglès *serious adverse events*); TNF: factor de necrosi tumoral

*Indicació en APs no autoritzada a Europa

#Medicament no autoritzat a Europa

†Posologia no autoritzada en l'artritis psoriàsica

Figura 1. Classificació dels tractaments comparats en l'estudi de Qiu et al. 2020⁴⁰

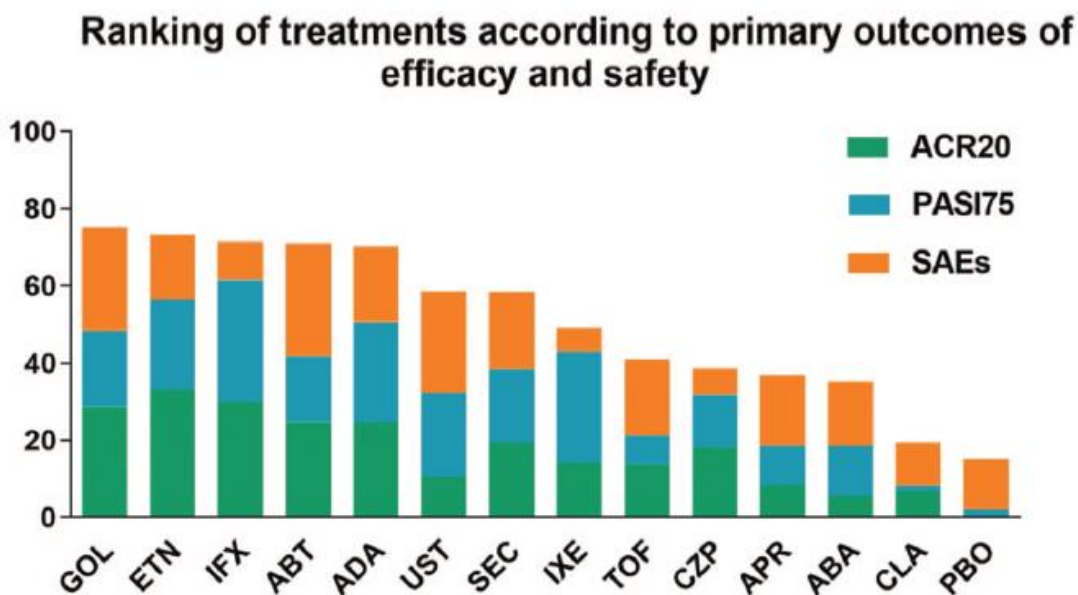
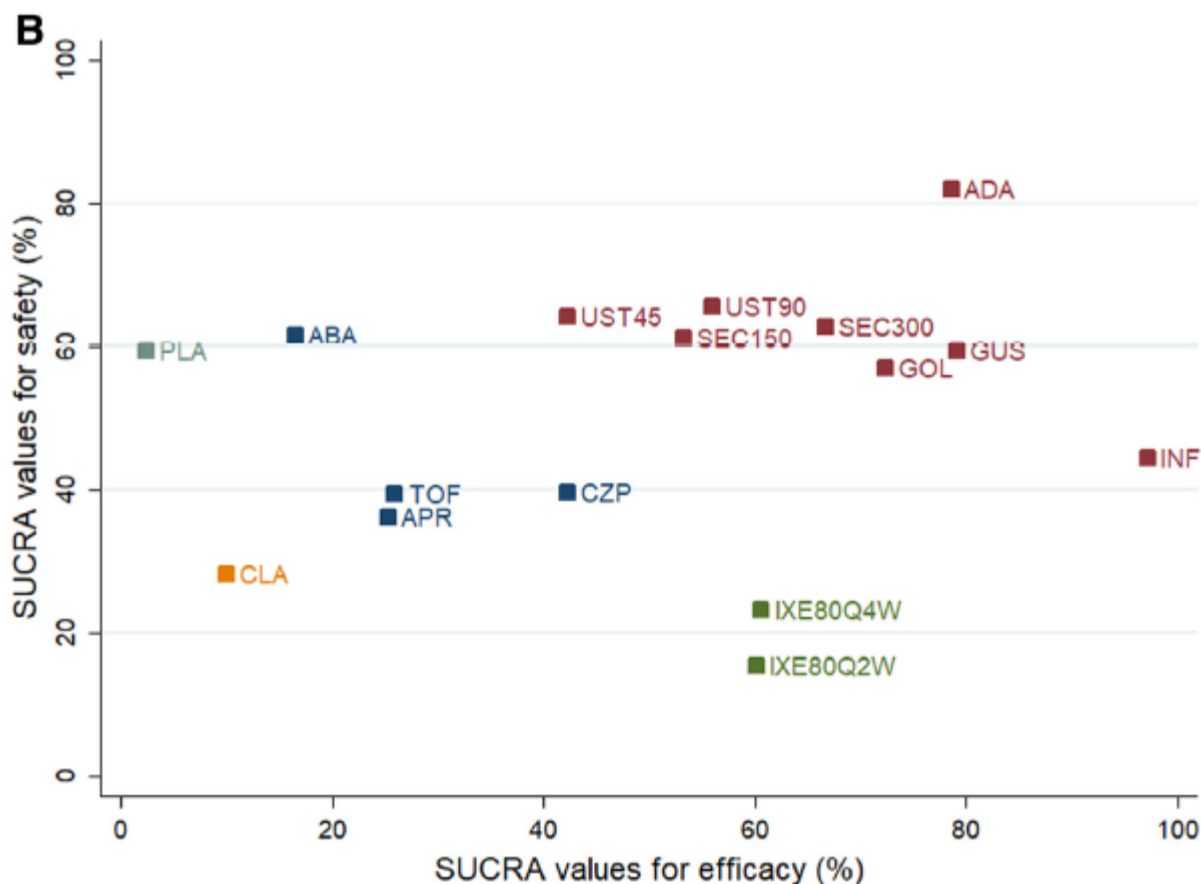


Figure 9. Ranking of treatments according to primary outcomes: SUCRAs of efficacy and safety. Note: The cumulative percentages after normalization (0–100) are shown in the key. Every drug was scored with points up to a maximum of 33.3 for ACR20, PASI75 and SAEs (overall maximum score 100), with data from SUCRAs. There is no treatment of BRD in this ranking, for lack of data of PASI75. Note: PBO, placebo; IFX, infliximab; APR, Apremilast; ADA, adalimumab; TOF, tofacitinib; UST, ustekinumab; GOL, golimumab; ABA, abatacept; SEC, secukinumab; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; CLA, clazakizumab; IXE, ixekizumab; ABT, ABT-122.

Figura 2. Diagrama classificatori agrupat de l'eficàcia i la seguretat dels tractaments comparats en l'estudi de Lu et al. 2019⁴¹



Annex 3. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- *2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis*⁷¹

Recomanacions per a pacients amb artritis psoriàsica (APs) activa tot i el tractament amb molècules petites orals (metotrexat, sulfasalazina, leflunomida, apremilast)

- Canviar a anti-TNF enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient té contraindicats els biològics anti-TNF, incloent-hi insuficiència cardíaca congestiva, infeccions greus prèvies, infeccions recurrents, o malalties desmielinitzants, o si prefereix un tractament oral.
- Canviar a un biològic inhibidor de l'interleucina (IL) 17 enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient prefereix un tractament oral o si té antecedents d'infeccions recurrents per Candida.
- Canviar a un biològic inhibidor de l'IL-12/23 enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient prefereix un tractament oral.

Recomanacions per a pacients amb APs activa tot i el tractament amb biològics anti-TNF en monoteràpia.

- Canviar a un biològic anti-TNF diferent enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient prefereix un tractament oral o si ha presentat fracàs primari a un biològic anti-TNF o reaccions adverses greus relacionades amb un biològic anti-TNF.
- Canviar a un biològic inhibidor d'IL-17 enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient prefereix un tractament oral, si presenta malaltia inflamatòria intestinal o si té antecedents d'infeccions recurrents per Candida.
- Canviar a un biològic inhibidor de l'IL-12/23 enlloc de a tofacitinib. Recomanació condicional basada en evidència de qualitat baixa. Es pot considerar tofacitinib si el pacient prefereix un tractament oral.

Recomanacions per a pacients amb APs activa amb entesitis predominant que son naïf a molècules petites orals (metotrexat, sulfasalazina, leflunomida, apremilast) i a biològics.

- Començar tractament amb tofacitinib enlloc de amb una molècula petita oral (específicament apremilast). Recomanació condicional basada en evidència de qualitat molt baixa. Es pot considerar iniciar una molècula petita oral (específicament apremilast) si el pacient presenta infeccions recurrents.

El document no inclou recomanacions específiques sobre guselkumab, risankizumab o upadacitinib.

- *EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update*²

Es recomana considerar l'ús d'inhibidors de la cinasa Janus (iJAK) en pacients amb artritis perifèrica i resposta inadequada a almenys un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (FAMM) sintètic convencional i un FAMM biològic, o quan un FAMM biològic no és adequat. Tofacitinib era l'únic iJAK autoritzat per a l'APs quan es va publicar el document. Es va posicionar després dels FAMM biològics perquè la seva eficàcia en les manifestacions a la pell de l'APs era numèricament més baixa que la d'adalimumab, presentava problemes de seguretat com ara les infeccions o la trombosi venosa profunda, i les seves dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini eren menys robustes que les dels biològics.

El document no inclou recomanacions específiques sobre guselkumab, risankizumab o upadacitinib.

- *Management of particular clinical situations in psoriatic arthritis: an expert's recommendation document based on systematic literatura review and extended Delphi process (2021)*⁷²
- En pacients amb entesitis refractària a antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i/o corticoides locals, els FAMM biològics (excepte abatacept), tofacitinib i apremilast són opcions vàlides, a més de reavaluar la inflamació subjacent amb tècniques d'imatge com ara els ultrasons o la ressonància magnètica (nivell d'evidència: 1b; grau de la recomanació: B; nivell de consens: 92%).
- L'ús de FAMM biològics o d'apremilast en monoteràpia o en combinació amb FAMM sintètics convencionals, o de tofacitinib en combinació amb FAMM sintètics convencionals, en pacients amb APs hauria de ser individualitzat (nivell d'evidència: 5; grau de la recomanació: D; nivell de consens: 100%).
- S'haurien de seguir les recomanacions de les agències regulatòries sobre el maneig del risc del tractament amb FAMM biològics, tofacitinib i apremilast (nivell d'evidència: 1b; grau de la recomanació: B; nivell de consens: 100%).

El document no inclou recomanacions específiques sobre guselkumab, risankizumab o upadacitinib.

Informes de posicionament terapèutic

Taula 28. Resum de les conclusions i de les consideracions finals del GCPT dels informes de posicionament terapèutic de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'artritis psoriàsica

Guselkumab ⁹³	Risankizumab ⁹⁴	Tofacitinib ⁷³	Upadacitinib ⁷⁴
<p>Guselkumab ha demostrat ser eficaç en el tractament de l'APs activa en pacients adults amb resposta inadequada o intolerants a FAMMsc o a FAMMsc i anti-TNF, en monoteràpia o en combinació amb metotrexat, assolint amb la pauta d'administració autoritzada, una taxa de resposta ACR20 a les 24 setmanes del 52,9% i 59,4% amb guselkumab cada 8 setmanes i guselkumab cada 4 setmanes (22,2% placebo) en pacients que havien respost prèviament a FAMMsc o FAMMsc i anti-TNF amb mala resposta o intolerants i del 64,1% i 63,7% amb guselkumab cada 8 setmanes i guselkumab cada 4 setmanes (placebo 32,9%) en pacients que no havien rebut anti-TNF.</p> <p>Guselkumab presenta un perfil de seguretat similar al descrit en psoriasi i consistent amb l'observat en altres fàrmacs biològics amb un mecanisme d'acció similar. Atès que no es disposa de comparacions directes, amb els resultats disponibles fins a la data actual, guselkumab en monoteràpia o en combinació amb metotrexato, constitueix una alternativa terapèutica més en pacients amb artritis psoriàsica amb resposta inadequada o intolerància a FAMMsc i anti-TNF.</p> <p>La selecció del tractament en pacients</p>	<p>Risankizumab ha demostrat eficàcia enfront a placebo en pacients amb APs, amb una millor resposta ACR20 en els assaigs KEEPsAKE1 (57,3% vs 33,5% en pacients amb fracàs previ a FAMM no biològics) i KEEPsAKE 2 (51,3% vs 26,5% en pacients amb fracàs a biològics, majoritàriament anti-TNF).</p> <p>També ha demostrat eficàcia en les variables secundàries entesitis i dactilitis, la funció física i la qualitat de vida. És necessari caracteritzar la seva eficàcia en l'afectació axial i en la prevenció del dany articular a llarg termini.</p> <p>El seu perfil de seguretat és consistent amb el seu ús en psoriasi en plaques, essent les reaccions més freqüents les infeccions del tracte respiratori. S'ha de caracteritzar millor el perfil de seguretat a llarg termini.</p> <p>No existeixen comparacions directes ni indirectes amb altres alternatives per la qual cosa no es pot caracteritzar la seva eficàcia relativa. No obstant, per una banda, els anti-TNF presenten amplia experiència d'ús enfront als anti-IL23. Per altra banda, els anti-IL23 no han demostrat activitat enfront a la espondiloartritis axial. En general, risankizumab seria una alternativa</p>	<p>Tofacitinib, a la dosi aprovada de 5 mg dos cops al dia ha mostrat un benefici clínicament rellevant, davant de placebo, en els signes, símptomes, funció física i qualitat de vida en pacients amb APs activa de moderada a greu (ACR50 28-30% en la setmana 12 de tractament, davant 10-15% amb placebo). Els resultats favorables es confirmen tant en pacients que encara no han rebut FAMM biològics com en aquells que van presentar resposta inadequada a FAMM sintètics convencionals o biològics.</p> <p>El perfil de seguretat de tofacitinib es complex però consistent amb l'observat en la indicació d'AR i no s'han observat nous senyals d'alarma. El perfil de seguretat s'està avaluant en estudis post-autorització.</p> <p>Tofacitinib es pot considerar una alternativa de tractament oral en pacients amb resposta inadequada a FAMM sintètics convencionals i a anti-TNF.</p> <p>Les dades en pacients amb afectació axial són limitades.</p> <p>Els resultats dels estudis disponibles no permeten establir una diferència rellevant entre tofacitinib i els FAMM biològics en la indicació d'APs.</p> <p>Tofacitinib en la indicació d'APs ha estat</p>	<p>El perfil del risc cardiovascular s'ha de tenir en compte en l'avaluació i en el maneig terapèutic dels pacients. La necessitat de seguiment no difereix substancialment de la pràctica clínica habitual.</p> <p>Atès que no es disposa de comparacions directes, amb l'excepció d'adalimumab, no és possible establir diferències entre upadacitinib i altres iJAK (tofacitinib) i altres FAMM biològics. Després del fracàs a FAMM sintètics convencionals s'ha de prioritzar l'ús d'anti-TNF perquè presenten una àmplia experiència d'ús i evidència robusta. Upadacitinib seria una alternativa terapèutica després de fracàs, resposta inadequada o intolerància a FAMM sintètics convencionals i anti-TNF.</p> <p>S'ha de considerar que no es disposa de resultats d'eficàcia i seguretat a llarg termini, de manera que el benefici real i la durada òptima del tractament es desconeixen. L'administració per via oral d'upadacitinib és un aspecte a considerar, tot i que no ha de ser la base de la selecció del tractament entre aquest fàrmac i altres FAMM.</p> <p>Upadacitinib en la indicació d'APs ha estat finançat en pacients que hagin fet servir prèviament un FAMM anti-TNF o en qui l'ús de FAMM anti-TNF estigui contraindicat. L'elecció entre</p>

<p>amb artritis psoriàsica ha de realitzar-se de forma individualitzada, tenint en compte les característiques del pacient i el curs/moment evolutiu de la malaltia. S'ha de considerar la suspensió del tractament en els pacients que no hagin mostrat resposta després de 24 setmanes de tractament. Hi ha informació limitada en pacients d'edat ≥ 65 anys i informació molt limitada en pacients de ≥ 75 anys</p>	<p>terapèutica després de fracàs, resposta inadequada o intolerància a FAMMsc i anti-TNF en pacients aamb AP perifèrica.</p>	<p>finançat en pacients amb resposta inadequada a FAMM sintètics convencionals i a anti-TNF. En aquest escenari, en l'elecció entre tofacitinib i les alternatives s'hauran de tenir en compte criteris d'eficiència.</p>	<p>upadacitinib i les alternatives existents s'haurà de basar principalment en criteris d'eficiència.</p>
--	--	---	---

APs: artritis psoriàsica; AR: artritis reumatoide; FAMM: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia; GCPT: Grup coordinador del posicionament terapèutic; iJAK: inhibidor de la Janus cinasa; TNF: factor de necrosi tumoral

Avaluacions d'altres organismes

Taula 29. Resum de les recomanacions d'organismes d'altres països sobre de guselkumab, risankizumab, tofacitinib i upadacitinib per al tractament de l'artritis psoriàsica

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadà</p>	<p>No avaluat</p>	<p>No avaluat</p>	<p>Cancelat⁷⁵</p>	<p>08.2021 Es recomana el finançament d'upadacitinib en monoteràpia o en combinació amb MTX per al tractament de l'APs activa en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a MTX o altre FAMM només si es compleixen les condicions següents: A l'inici i a la renovació del tractament: - Els criteris d'inici i de renovació del tractament amb upadacitinib són els mateixos que els criteris dels FAMM biològics finançats en el tractament de l'APs activa Prescripció: - El pacient ha de estar a càrrec d'un reumatòleg o d'un clínic amb</p>

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
				<p>experiència en el tractament de pacients adults amb APs activa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib no s'ha de finançar en combinació amb FMM biològics o altres iJAK per al tractament de l'APs activa. <p>Preu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El cost del tractament amb upadacitinib no ha de superar el cost del FMM biològic o sintètic dirigit finançat per al tractament de l'APs menys costós.⁷⁶
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) França</p>	<p>10/06/2021</p> <p>Es recomana el finançament de la indicació de guselkumab per a l'APs. Taxa de reemborsament: 65%.</p> <p>Es considera que guselkumab presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) moderat i que no proporciona valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) en els pacients amb APs en qui està indicat. Per determinar el valor clínic afegit s'ha tingut en compte que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Guselkumab va demostrar ser superior a placebo en la resposta ACR20 (variable principal) i en les respostes ACR50 i ACR70 (variables secundàries jerarquitzades), amb una magnitud de l'efecte moderada o modesta. - Guselkumab va demostrar tenir efecte davant de placebo en la variable secundària 	<p>28/04/2022</p> <p>Es recomana el finançament de la indicació de guselkumab per a l'APs. Taxa de reemborsament: 30%.</p> <p>Es considera que risankizumab presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) moderat i que no proporciona valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) en els pacients amb APs en qui està indicat. Per determinar el valor clínic afegit s'ha tingut en compte que no es disposa de comparacions directes amb altres FMM biològics.⁷⁸</p>	<p>11/01/2019 (tofacitinib 5 mg) 10/01/2022 (tofacitinib 11 mg)</p> <p>Es recomana el finançament de les presentacions tofacitinib 5 mg comprimits recoberts amb pel·lícula i 11 mg comprimits d'alliberament prolongat per a l'APs. Taxa de reemborsament: 30%.</p> <p>Es considera que tofacitinib presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) moderat i que no proporciona valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) en els pacients amb APs en qui està indicat. Per determinar el valor clínic afegit s'ha tingut en compte que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tofacitinib va demostrar ser superior a placebo en la resposta ACR20 i en el canvi en l'HAQ-DI en pacients amb resposta inadequada al tractament convencional que eren naïf a anti-TNF o havien 	<p>10/06/2021</p> <p>Es recomana el finançament de la indicació d'upadacitinib per a l'APs. Taxa de reemborsament: 65%.</p> <p>Es considera que upadacitinib presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) important i que no proporciona valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) en els pacients amb APs en qui està indicat. Per determinar el valor clínic afegit s'ha tingut en compte que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib va demostrar ser superior a placebo en la resposta ACR20 a la setmana 12 (variable principal) i en la qualitat de vida, la capacitat funcional i l'assoliment de l'activitat mínima de la malaltia (variables secundàries jerarquitzades) en pacients amb resposta inadequada a FMM convencionals que eren naïf a anti-TNF (segona línia de tractament amb FMM, estudi SELECT-PsA 1) o havien presentat fracàs a almenys

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
	<p>jerarquitzada de progressió radiogràfica, només amb la pauta de manteniment cada 4 setmanes i en pacients naïfs biològics.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El perfil de seguretat de guselkumab es consistent amb el conegut per a la psorasi en plaques, definit principalment per les infeccions, i també per un increment freqüent de les transaminases en pacients amb APs i pel risc carcinogènic i immunogènic a llarg termini, que no han estat avaluats. - Guselkumab no disposa de comparacions amb un tractament actiu, en particular amb un anti-TNF, tot i ser factible.⁷⁷ 		<p>presentat fracàs a almenys un anti-TNF.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La rellevància clínica de la variable co-primària ACR20 és escassa. - Tofacitinib no ha mostrat ser eficaç en la destrucció articular, que és una manifestació rellevant de la malaltia. - Tofacitinib no disposa de comparacions amb un anti-TNF, tot i ser factible. - La necessitat mèdica està parcialment coberta amb els anti-TNF, que han mostrat ser eficaços en la destrucció articular.⁷⁹ 	<p>un anti-TNF (tercera línia de tractament amb FARM, estudi SELECT-PsA 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib va demostrar tenir efecte davant de placebo en la destrucció articular només en pacients naïfs a anti-TNF. - Upadacitinib va demostrar ser no inferior a adalimumab en la resposta ACR20 a la setmana 12 en pacients naïfs a anti-TNF, però no va demostrar ser superior. - Upadacitinib no disposa de comparacions amb altres alternatives de tercera línia o posterior, tot i ser factible.⁸⁰
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglaterra</p>	<p>30/06/2021</p> <p>Es recomana guselkumab com una opció per al tractament de l'APs en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a FARM si es compleixen els criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artritis perifèrica amb ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions tumefactes. - Psoriasi de moderada a greu (psoriasi en plaques a almenys el 3% de la superfície corporal i PASI > 10) - Ús previ de 2 FARM convencionals i almenys un FARM biològic. 	<p>En avaluació⁸²</p>	<p>03/08/2018</p> <p>Es recomana tofacitinib en combinació amb MTX com una opció per al tractament de l'APs en pacients adults si es compleixen els criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artritis perifèrica amb ≥ 3 articulacions doloroses, ≥ 3 articulacions tumefactes i resposta inadequada a almenys 2 FARM estàndard en monoteràpia o en combinació, administrats durant un temps suficient (mateixos criteris que etanercept, infliximab i adalimumab) o 	<p>02/02/2022</p> <p>Es recomana upadacitinib, en monoteràpia o en combinació amb MTX, com una opció per al tractament de l'APs en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a FARM si es compleixen els criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artritis perifèrica amb ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions tumefactes i <ul style="list-style-type: none"> o Ús previ de 2 FARM convencionals i almenys un FARM biològic o o Contraindicació a anti-TNF <p>Upadacitinib només es recomana si la companyia el proporciona segons</p>

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
	<p>La resposta s'ha d'avaluar a la setmana 16 i el tractament s'ha d'aturar si no hi ha una resposta adequada a la setmana 24, definida com una millora en almenys 2 dels 4 Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), un dels quals ha de ser el dolor articular o la tumefacció, sense empitjorar-ne cap. Si no hi ha resposta PsARC però s'assolit el PASI-75, la continuació del tractament l'ha de decidir un dermatòleg.</p> <p>Les recomanacions del NICE es fonamenten en els arguments següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients amb APs mal controlada tot i el tractament amb 2 FMM convencionals habitualment es tracten amb un FMM biològic. Molts d'aquests biològics estan recomanats pel NICE. - L'evidència mostra que guselkumab és eficaç per al tractament de l'APs davant de placebo. No s'ha comparat directament amb altres FMM biològics, però les comparacions indirectes suggereixen que es tan eficaç com secukinumab i ixekizumab, particularment en les manifestacions a la pell. - El cost-efectivitat de guselkumab està dins del que el NICE considera acceptable per 		<ul style="list-style-type: none"> - Manca o perdua de la resposta a un anti-TNF després de 12 setmanes o - Contraindicació a anti-TNF <p>Tofacitinib només es recomana si la companyia el proporciona segons l'acord comercial.</p> <p>La resposta s'ha d'avaluar a la setmana 12 i el tractament només s'ha de continuar si hi ha una clara evidència de resposta, definida com una millora en almenys 2 dels 4 Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), un dels quals ha de ser el dolor articular o la tumefacció, sense empitjorar-ne cap. Si no hi ha resposta PsARC però s'assolit el PASI-75, la continuació del tractament l'ha de decidir un dermatòleg.</p> <p>Les recomanacions del NICE es fonamenten en els arguments següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tofacitinib és el primer iJAK disponible per al tractament de l'APs. - L'evidència mostra que tofacitinib és més eficaç que placebo per al tractament de les manifestacions articulares i de la pell. Una comparació indirecta suggereix que es tan eficaç com altres tractaments per a l'APs utilitzats en l'NHS en la millora dels símptomes. 	<p>l'acord comercial.</p> <p>La resposta s'ha d'avaluar a la setmana 12 i el tractament només s'ha de continuar si hi ha una clara evidència de resposta, definida com una millora en almenys 2 dels 4 Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), un dels quals ha de ser el dolor articular o la tumefacció, sense empitjorar-ne cap. Si no hi ha resposta PsARC però s'assolit el PASI-75, la continuació del tractament l'ha de decidir un dermatòleg.</p> <p>Les recomanacions del NICE es fonamenten en els arguments següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients amb APs mal controlada tot i el tractament amb 2 FMM convencionals habitualment es tracten amb un FMM biològic. Molts d'aquests biològics estan recomanats pel NICE. - L'evidència mostra que upadacitinib és més eficaç que placebo per al tractament de l'APs i que pot ser tan eficaç com adalimumab. No s'ha comparat directament amb altres FMM biològics, però les comparacions indirectes suggereixen que es tan eficaç com aquests. - Upadacitinib no és cost-efectiu en comparació amb alguns biològics en pacients no exposats a biològics, però sí és cost-efectiu en pacients

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
	als pacients amb exposició prèvia a 2 FAMM convencionals i almenys un FAMM biològic, i amb psoriasi de moderada a greu. ⁸¹		- El cost-efectivitat de tofacitinib està dins del rang que el NHS considera acceptable si es fa servir després d'almenys 2 FAMM convencionals, o després de 2 FAMM convencionals i un anti-TNF. ⁸³	exposats a almenys un biològic o amb contraindicació a anti-TNF. ⁸⁴
Scottish Medicines Consortium (SMC) Escòcia	<p>09/08/2021</p> <p>S'accepta l'ús de guselkumab en la seva indicació d'APs al NHS escocès amb les restriccions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb resposta inadequada o intolerància a 2 FAMM convencionals i naïf a biològics o - Pacients amb resposta inadequada a 2 FAMM convencionals i a ≥ 1 anti-TNF o - Pacients amb contraindicació o intolerància a anti-TNF. <p>Tres estudis fase III van demostrar la superioritat de guselkumab davant de placebo en la reducció dels signes i símptomes de l'APs en pacients naïf a anti-TNF i en pacients amb resposta inadequada o intolerància a anti-TNF.</p> <p>Aquesta recomanació és vigent en el context del Pacient Acces Scheme aprovat, o d'un preu equivalent o inferior.⁸⁵</p>	<p>04/03/2022</p> <p>S'accepta l'ús de risankizumab en la seva indicació d'APs al NHS escocès amb les restriccions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb resposta inadequada o intolerància a 2 FAMM convencionals i naïf a biològics o - Pacients amb resposta inadequada a 2 FAMM convencionals i a ≥ 1 anti-TNF o - Pacients amb contraindicació o intolerància a anti-TNF. <p>Risankizumab ofereix una opció de tractament addicional per a l'APs en la classe terapèutica dels inhibidors de l'IL-23.</p> <p>Aquesta recomanació és vigent en el context del Pacient Acces Scheme aprovat, o d'un preu equivalent o inferior.⁸⁶</p>	<p>14/01/2019</p> <p>S'accepta l'ús de tofacitinib en la seva indicació d'APs al NHS escocès amb la restricció següent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb resposta inadequada a almenys 2 FAMM convencionals, en monoteràpia o en combinació. <p>Dos estudis fase III van demostrar la superioritat de tofacitinib davant de placebo en la reducció dels signes i símptomes de l'APs en pacients naïf a anti-TNF i en pacients amb resposta inadequada o intolerància a anti-TNF.</p> <p>Aquesta recomanació és vigent en el context del Pacient Acces Scheme aprovat, o d'un preu equivalent o inferior.⁸⁷</p>	<p>10/05/2021</p> <p>S'accepta l'ús d'upadacitinib en la seva indicació d'APs al NHS escocès amb la restricció següent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb resposta inadequada a almenys 2 FAMM convencionals, en monoteràpia o en combinació. <p>Upadacitinib és una opció de tractament addicional de la classe terapèutica dels iJAK.</p> <p>Aquesta recomanació és vigent en el context del Pacient Acces Scheme aprovat, o d'un preu equivalent o inferior.⁸⁸</p>
Institute for Quality and Efficiency in	<p>24/02/2021</p> <p>Subindicació: pacients adults amb APs activa, resposta inadequada</p>	<p>Informació no disponible en anglès⁹⁰</p>	<p>28/11/2018</p> <p>Indicació: pacients adults amb APs activa, resposta inadequada o</p>	<p>22/06/2021</p> <p>Subindicació: pacients adults amb APs activa, resposta inadequada o</p>

	Guselkumab	Risankizumab	Tofacitinib	Upadacitinib
Healthcare (IQWiG) Alemanya	o intolerància a F-AMM i naif a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): biològic anti-TNF o anti-IL17, possiblement en combinació amb MTX. Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. Subindicació: pacients adults amb APs activa i resposta inadequada o intolerància a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): canvi a altre biològic, possiblement en combinació amb MTX. Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. ⁸⁹		intolerància a F-AMM i naif a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): biològic anti-TNF, en combinació amb MTX si cal. Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. Indicació: pacients adults amb APs activa i resposta inadequada o intolerància a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): canvi a altre biològic, en combinació amb MTX si cal. Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. ⁹¹	intolerància a F-AMM i naif a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): biològic anti-TNF, possiblement en combinació amb MTX. Probabilitat i abast del valor afegit: índici de valor afegit considerable. Subindicació: pacients adults amb APs activa i resposta inadequada o intolerància a F-AMM biològics. Tractament comparador que es consideraria adequat (appropriate comparator therapy, ACT): canvi a altre biològic, possiblement en combinació amb MTX. Probabilitat i abast del valor afegit: valor afegit no demostrat. ⁹²

ACR: American College of Rheumatology; APs: artritis psoriàsica; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; iJAK: inhibidor de la Janus cinasa; IL: interleucina; MTX: metotrexat; NHS: National Health Service; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; TNF: factor de necrosi tumoral alfa.

Bibliografia

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rinvoq® (upadacitinib). EMA/708066/2020. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); desembre 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0004-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
3. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(6):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0234556
4. European Medicines Agency. Medicines. Therapeutic area: psoriatic arthritis [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Arthritis%2C%20Psoriatic
5. Fitxa tècnica de Tremfya® (guselkumab). Janssen-Cilag International NV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf
6. Fitxa tècnica de Xeljanz® (tofacitinib). Pfizer Europe MA EEIG. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); desembre 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf
7. Fitxa tècnica de Rinvoq® (upadacitinib). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
8. Fitxa tècnica de Skyrizi® (risankizumab). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf
9. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador avanzado. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
10. European Medicines Agency - Find medicine - Tremfya [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
11. European Medicines Agency - Find medicine - Xeljanz [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
12. European Medicines Agency - Find medicine - Rinvoq [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>

13. European Medicines Agency - Find medicine - Skyrizi [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
15. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Tremfya® (guselkumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tremfya-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
16. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Skyrizi® (risankizumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/skyrizi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
17. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Xeljanz® (tofacitinib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xeljanz-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
18. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Rinvoq® (upadacitinib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rinvoq-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
19. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de mayo de 2022. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
20. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de abril de 2022. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Tremfya® (guselkumab). EMA/600660/2020. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tremfya-h-c-4271-ii-17-epar-assessment-report-variation_en.pdf
22. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8
23. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7(1):1–11. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001457
24. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in

- biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4
25. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p 19–Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):604–16. DOI: 10.1002/art.41553
 26. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active . *Arthritis Rheumatol*. 2021; DOI: 10.1002/art.42010
 27. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2021;annrheumdis-2021-220991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220991
 28. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Skyrizi® (risankizumab). EMA/639007/2021. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 29. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225–31. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221019
 30. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;annrheumdis-2021-221048. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221048
 31. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Xeljanz® (tofacitinib). EMA/CHMP/197115/2018. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); abril 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 32. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537–50. DOI: 10.1056/nejmoa1615975
 33. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525–36. DOI: 10.1056/nejmoa1615977
 34. Nash P, Coates LC, Fleishaker D, Kivitz AJ, Mease PJ, Gladman DD, et al. Safety and efficacy of tofacitinib up to 48 months in patients with active psoriatic arthritis: final analysis of the OPAL Balance long-term extension study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021;3(4):e270–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00010-2) DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00010-2

35. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227–39. DOI: 10.1056/nejmoa2022516
36. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *RMD Open*. 2021;7(3):1–12. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001838
37. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van Den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):312–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218870
38. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, van den Bosch FE, Tsuji S, Dokoupilova E, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun 1;8(2):903–19. DOI: 10.1007/S40744-021-00305-Z
39. Song GG, Lee YH. Comparative efficacy and safety of secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis showing insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(7):511–8. DOI: 10.5414/CP203944
40. Qiu M, Xu Z, Gao W, Xiong M, Wen X, Zhu W, et al. Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21447. DOI: 10.1097/MD.00000000000021447
41. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):381–8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.001
42. Song GG, Lee YH. Comparison of the Efficacy and Safety of Tofacitinib and Apremilast in Patients with Active Psoriatic Arthritis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig [Internet]*. 2019;39(5):421–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00765-w> DOI: 10.1007/s40261-019-00765-w
43. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf
44. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum [Internet]*. 1995 [cited 2021 Nov 30];38(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818570/> DOI: 10.1002/ART.1780380107
45. Fransen J, Welsing P, de Keijzer R, van Riel P. Disease activity score using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity [abstract]. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2003;62:s151. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Rheum+Dis&volume=62&publication_year=2004&pages=151&

46. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease activity in psoriatic arthritis: Comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *Biomed Res Int*. 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/528105
47. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1745–50.
48. LDI/DSS - Leeds Dactylitis Index / Dactylitis Score Sheet [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/leeds-dactylitis-index-dactylitis-score-sheet>
49. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: Assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2008;59(5):686–91. DOI: 10.1002/art.23568
50. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, Van De Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):23–31. DOI: 10.3109/09546634.2013.865009
51. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - MDCalc [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.mdcalc.com/psoriasis-area-severity-index-pasi#evidence>
52. Armstrong AW, Banderas B, Foley C, Stokes J, Sundaram M, Shields AL. Development and psychometric evaluation of the self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS)–clinical trial and the SAPS–real world patient-reported outcomes. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2017;28(6):505–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2017.1290206> DOI: 10.1080/09546634.2017.1290206
53. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: Validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(1):123–9.
54. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: Importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;48(3):436–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.010> DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.010
55. FACIT-Fatigue [Internet]. [cited 2021 Dec 29]. Available from: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>
56. Van Der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: A review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(SUPPL. 2):61–4. DOI: 10.1136/ard.2004.030809
57. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48–53. DOI: 10.1136/ard.2008.102053
58. EPAR-Risk management plan summary. Tremfya® (guselkumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tremfya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

59. EPAR-Risk management plan summary. Skyrizi® (risankizumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/skyrizi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
60. EPAR-Risk management plan summary. Xeljanz® (tofacitinib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); maig 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xeljanz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
61. EPAR-Risk management plan summary. Rinvoq® (upadacitinib). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); octubre 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rinvoq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
62. Adalimumab (Psoriasis). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/adalimumab-psoriasis>
63. Apremilast (Artritis psoriàsica). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/apremilast-artritis-psoriasica>
64. Nota de seguridad: Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso. MUH (FV), 10/2021. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-10-2021_Xeljanz2.pdf?x42447
65. Nota informativa: Tofacitinib (Xeljanz): nuevas restricciones de uso. MUH (FV), 18/2019. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x42447
66. Nota informativa: Tofacitinib (Xeljanz): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraíndica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. MUH (FV), 7/2019. Madrid (España): Agencia Española de M. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-7-2019-tofacitinib.pdf?x42447
67. Janus Kinase inhibitors (JAKi) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
68. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).
69. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
70. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665–73. DOI: 10.1002/ART.21972/FORMAT/PDF

71. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/art.40726
72. García-Vicuña R, Garrido N, Gómez S, Joven B, Queiro R, Ramírez J, et al. Management of particular clinical situations in psoriatic arthritis: an expert's recommendation document based on systematic literature review and extended Delphi process. *Rheumatol Int*. 2021;41:1549–65.
73. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis psoriàsica. IPT, 41/2019. V1. Red de evaluación de medicamentos del Sistema nacional de salud (REvalMed SNS); data de publicació: 9 d'octubre de 2019. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-psoriasica.pdf?x66747>
74. Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis psoriàsica. PT/V1/32/2022. Red de evaluación de medicamentos del Sistema nacional de salud (REvalMed SNS); data de publicació: 10 de maig de 2022. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_32-2022-Rinvoq-APs.pdf?x28957
75. tofacitinib [Internet]. [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-1>
76. CADTH Reimbursement Recommendation. Upadacitinib (Rinvoq). SR0658-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); agost 2021. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0658_Rinvoq_-_Final_CADTH_Rec.pdf
77. TREMFYA (guselkumab) - Rhumatisme psoriasique. CT19117. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271021/fr/tremfya-guselkumab-rhumatisme-psoriasique
78. SKYRIZI (risankizumab) - Rhumatisme psoriasique. CT19570. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); abril 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334262/fr/skyrizi-risankizumab-rhumatisme-psoriasique
79. XELJANZ (tofacitinib). CT17188/CT19559. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); gener 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982824/fr/xeljanz-tofacitinib
80. RINVOQ (upadacitinib) - Rhumatisme psoriasique. CT19045. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271030/fr/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique
81. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. TA711. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juny 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta711/resources/guselkumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82611128533957>
82. Project information | Risankizumab for previously treated active psoriatic arthritis [ID1399] | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10819>

83. Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. TA543. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); octubre 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta543/resources/tofacitinib-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82606959727045>
84. Upadacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. TA768. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta768/resources/upadacitinib-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82611442622149>
85. Guselkumab 100mg solution for injection in pre-filled pen or syringe (Tremfya®). SMC2360. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); agost 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6176/guselkumab-tremfya-final-july-2021-for-website.pdf>
86. Risankizumab 150mg solution for injection in a prefilled syringe or pen (Skyrizi®). SMC2459. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); març 2022. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6795/risankizumab-skyrizi-abbreviated-final-march-2022-for-website.pdf>
87. Tofacitinib, 5mg film-coated tablet (Xeljanz®). SMC2116. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); gener 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4011/tofacitinib-xeljanz-final-dec-2018-amended-070119-for-website.pdf>
88. Upadacitinib 15mg prolonged-release tablets (Rinvoq®). SMC2361. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5944/upadacitinib-rinvoq-abbreviated-final-april-2021docx-for-website.pdf>
89. Guselkumab (psoriatic arthritis). A20-112. Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); febrer 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a20-112_guselkumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
90. [A21-156] Risankizumab (psoriatic arthritis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-156.html>
91. Tofacitinib (psoriatic arthritis). A18-51. Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); novembre 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/a18-51_tofacitinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
92. Upadacitinib (psoriatic arthritis) – Addendum to Commission A21-15. A21-81. Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); juny 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-81_upadacitinib_addendum-to-commission-a21-15_v1-0.pdf
93. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en artritis psoriàsica. PT/V1/51/2022. Red de evaluación de medicamentos del Sistema nacional de salud (REValMed SNS); data de publicació: 7 de juny de 2023. Available from:

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_51-2022-Tremfya.pdf

94. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en artritis psoriásica. PT 116-2023/V1/21032023. Red de evaluación de medicamentos del Sistema nacional de salud (REvalMed SNS); data de publicació: 21 de març de 2023. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-116-2023-Skyrizi.pdf>