

Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab

per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia ha estat inadequada

Consell assessor de la medicació hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

12 de juny de 2018

Actualització de preus i biosimilars disponibles: 1 de gener de 2019



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

Autoria

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

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, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Joan Miquel Nolla.
- Experts clínics externs: Dra. Dèlia Reina (Servei de reumatologia de l'Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi), Dra. Rosa Morlà (Servei de reumatologia de la Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona) i Dr. Jaume Notario (Servei de dermatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Núria Fonts.

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. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia ha estat inadequada. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	9
3.1. Indicacions i data d'autorització	12
3.2. Posologia i forma d'administració	13
3.3. Utilització en poblacions especials	14
3.4. Dades farmacocinètiques.....	14
4. Evidència disponible.....	15
5. Avaluació de l'eficàcia	17
5.1. Assaigs clínics.....	17
6. Avaluació de la seguretat	36
6.1. Esdeveniments adversos	36
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	38
6.3. Pla de gestió de riscos	38
7. Validesa interna i aplicabilitat	39
8. Àrea econòmica.....	43
8.1. Cost incremental	43
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	46
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	47
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	47
Informe de posicionament terapèutic (IPT)	50
Avaluacions per altres organismes.....	51
Annex 2. Criteris diagnòstics i instruments de mesura d'interès en l'APs.....	53
Bibliografia.....	54

1. Punts clau

- L'artritis psoriàsica (APs) és una malaltia inflamatòria crònica del sistema musculoesquelètic associada a la psoriasi. És una malaltia heterogènia amb una àmplia varietat de manifestacions clíniques: artritis perifèrica, afectació axial, entesitis, dactilitis i afectació cutània i unguial. També pot presentar altres afectacions extraarticulals com la malaltia inflamatòria intestinal i manifestacions oculars com la uveïtis.
- En l'APs, el tipus de manifestació predominant (perifèrica, axial, mixta, entesítica) que presenta el pacient determina el tipus d'abordatge farmacològic i de monitoratge clínic.
- Els fàrmacs biològics estan aprovats per l'EMA per al tractament de l'APs activa en pacients adults amb resposta inadequada als fàrmacs antiinflamatoris modificadors de la malaltia (FAMM).
- Es disposa d'una àmplia experiència d'ús amb el tractament amb els fàrmacs anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), amb dades a llarg termini tant d'efectivitat com de seguretat. Des de 2013 es disposa d'un fàrmac amb un mecanisme d'acció diferent, anti IL-12/23, ustekinumab i, més recentment, s'han incorporat a l'arsenal terapèutic 2 fàrmacs anti IL-17A: secukinumab (2015) i ixekizumab (2018).
- Tots els fàrmacs biològics han demostrat ser eficaços en la millora dels signes i símptomes de l'artritis perifèrica, la dactilitis i entesitis, les manifestacions cutànies, la capacitat funcional i la qualitat de vida dels pacients. Tots ells també han demostrat disminuir la progressió radiològica de la malaltia en les articulacions perifèriques a les 24 setmanes, amb bon manteniment de la inhibició a més llarg termini.
- L'evidència i l'experiència clínica a llarg termini per l'APs amb els fàrmacs anti IL-17A és limitada, sobretot en el cas d'ixekizumab.
- La variable principal utilitzada als estudis, l'ACR20, és clínicament poc rellevant. L'ACR50, variable secundària a tots els assaigs, es considera una variable molt més robusta i amb major rellevància clínica. No obstant, a la pràctica habitual aquests índexs no s'utilitzen per a monitoritzar l'activitat de la malaltia i la resposta dels tractaments. Per a les formes predominantment axials s'utilitzen els índexs compostos BASDAI i més recentment ASDAS-PCR; per a formes predominantment perifèriques un índex utilitzat actualment, tot i no ser l'índex més adient, és el DAS28. Índexs validats i emergents com el MDA i DAPSA són més adequats per al seguiment de l'APs amb predomini perifèric.
- No es disposa d'estudis de comparació directa ben dissenyats entre els fàrmacs biològics. Tot i les limitacions que això suposa, l'eficàcia observada entre els anti-TNF i els inhibidors de l'IL-17A pel que fa a la millora dels signes i símptomes de les manifestacions articulars és similar, mentre que l'eficàcia d'ustekinumab és més modesta que les observades en la resta de biològics.
- Els fàrmacs anti IL-17A i ustekinumab també han demostrat ser eficaços en pacients prèviament tractats amb anti-TNF.

- Els fàrmacs biològics presenten un bon perfil de seguretat i no s'han observat diferències significatives entre ells. Les infeccions són un dels efectes adversos més freqüents. Cal tenir en compte que actualment l'experiència a llarg termini amb els fàrmacs anti IL-17A és limitada.

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 crònica del sistema musculoesquelètic, generalment seronegativa (absència de factor reumatoide en més del 85% dels casos), associada a la psoriasi¹.

L'APs pertany en el grup de malalties reumàtiques denominades espondiloartritis (o espondiloartropaties) i té una àmplia varietat de manifestacions clíniques. Es pot manifestar amb artritis perifèrica (pràcticament a tots els pacients), afectació axial, entesitis (inflamació a la zona d'inserció de tendons, fàscies i lligaments), dactilitis i afectació cutània i unguial. També pot presentar altres afectacions extraarticulars com la malaltia inflamatòria intestinal i manifestacions oculars com la uveïtis.

Habitualment l'afectació articular apareix després de l'aparició de les lesions cutànies. No obstant això, l'artritis precedeix la psoriasi en aproximadament 13-17 % dels pacients. En general, la gravetat de la malaltia cutània i l'artritis no es correlacionen.²

Tot i que la seva etiologia no és del tot coneguda, se sap que hi intervenen factors genètics (fins a un 30 o 40 % dels pacients tenen familiars amb psoriasi o artritis), immunològics i ambientals (infeccions, traumatismes, estrès físic i emocional, entre altres).³

El diagnòstic és essencialment clínic. Actualment, es recomana seguir el criteri clínic del reumatòleg o utilitzar els criteris CASPAR per al diagnòstic si l'afectació és predominantment perifèrica i els criteris del grup GRAPPA per al diagnòstic de l'afectació axial⁴ (veure els criteris especificats a l'annex 2).

L'APs afecta per igual a ambdós sexes. Pot aparèixer a qualsevol edat, essent més comú en adults d'entre 30 i 50 anys.⁵ S'estima que l'APs afecta al voltant d'un 30% dels pacients amb psoriasi. Entre la població general, les estimacions sobre incidència i prevalença mostren variacions importants entre països degut a diferents criteris diagnòstics i de classificació i a diferències geogràfiques reals. Globalment, s'estima una prevalença de 0,3-1%⁶ i una incidència anual de 3,6 casos per 100.000 persones/any.³

Es tracta d'una malaltia d'evolució progressiva, que es caracteritza per la presència d'inflamació, destrucció articular i deformitat. Els pacients amb APs presenten típicament dolor i inflamació a les articulacions afectades, que s'accentua amb la immobilitat i millora amb l'exercici. La rigidesa matutina de més de 30 minuts ocorre en la meitat dels malalts. El seu curs és variable i impredecible, amb recaigudes i remissions que solen persistir al llarg de tota la vida. Es presenta des de la forma monoarticular lleu, amb bon pronòstic, fins a la forma poliarticular erosiva i destructiva, amb una gravetat comparable a la de l'artritis reumatoide (AR).

Hi ha varis patrons o formes de presentació. A mesura que la malaltia progressa, en dos terços dels casos el quadre clínic pot variar. Els diferents patrons són: artritis oligoarticular asimètrica (30-50%, que afecta a poques articulacions de les extremitats), artritis simètrica ($\leq 40\%$, molt similar a l'AR), artritis perifèrica o interfalàngica distal ($\leq 10\%$), espondiloartropatia o de predomini axial (5-20%) i artritis mutilant, la forma més agressiva i destructiva (2%).¹

Tot i que és difícil predir quins pacients poden progressar a una APs discapacitant, sembla que la forma poliarticular (≥ 5 articulacions afectades), dany radiogràfic (destrucció de les articulacions) sobretot si va associat a inflamació, reactants de fase aguda (RFA) elevats i presència de manifestacions extraarticulars (en especial la dactilitis) són factors de pitjor pronòstic.⁷

A causa de la presentació heterogènia de l'APs, per a la monitorització de la malaltia cal una àmplia varietat de mesures que permetin avaluar objectivament els diferents dominis de la malaltia i determinar l'activitat, la funció i el dany estructural de l'APs en cada pacient concret. Es recomana avaluar els següents paràmetres; nivell de dolor, valoració global del pacient i del metge, fatiga, recompte articular, avaluació de la funció física, afectació axial, afectació cutània, entesitis, dactilitis, proves d'imatge, RFA, així com l'avaluació de les altres manifestacions extraarticulars, si s'escau.

Els pacients amb APs tenen un risc més elevat de presentar certes comorbiditats com són les malalties cardiovasculars, diabetis, obesitat, síndrome metabòlica, osteoporosi, fetge gras no alcohòlic i depressió.⁸

L'APs és una malaltia amb importants implicacions en la qualitat de vida del pacient, tant per l'afectació osteoarticular i dermatològica com per l'afectació extraarticular i per les comorbiditats associades. Les malalties reumàtiques en el seu conjunt suposen la primera causa de discapacitat física (d'origen no mental) en el món occidental.³

2.2. Tractament de la malaltia

Tenint en compte que l'APs té una presentació clínica molt heterogènia i amb comorbiditats associades, en la majoria d'ocasions es requereix un maneig multidisciplinar del pacient.⁹

L'objectiu del tractament és el control de la inflamació i la preservació de la capacitat funcional, aconseguint la remissió clínica o l'activitat mínima/baixa (MDA)ⁱ de la malaltia segons els diferents índexs validats i la millora de la qualitat de vida dels pacients.⁹ Per a millorar el pronòstic dels pacients, és imprescindible realitzar un diagnòstic i iniciar tractament el més aviat possible.

El maneig òptim dels pacients amb APs requereix un conjunt d'intervencions adreçades a tractar les diferents formes d'expressió o dominis de la malaltia: artritis perifèrica, artritis axial, entesitis, dactilitis i l'afectació cutània i unguial. És habitual l'afectació de més d'un domini en un mateix pacient.¹⁰ El tractament de l'APs ha d'incloure mesures no farmacològiques i farmacològiques. Les estratègies no farmacològiques inclou, entre d'altres, l'educació al pacient (cessació de l'hàbit tabàquic), exercici físic i fisioteràpia.

Per a la instauració d'un tractament farmacològic és important tenir en compte el tipus de manifestació predominant (perifèrica, axial, mixta), la gravetat de la malaltia (grau d'activitat, extensió i impacte en la qualitat de vida del pacient), així com les comorbiditats associades.^{11,12}

L'afectació predominantment perifèrica és la més freqüent. Els AINEs són el tractament d'elecció en cas d'una APs amb afectació articular, dactilitis i entesitis lleu. L'administració intraarticular amb

ⁱ Activitat mínima de la malaltia (*minimal disease activity*; MDA): s'han de complir ≥ 5 dels 7 criteris: ≤ 1 articulacions inflamades; ≤ 1 articulacions doloroses; *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) ≤ 1 o *Body Surface Area* (BSA) $\leq 3\%$; valoració del dolor per part del pacient (EVA 0-100) ≤ 15 ; valoració de l'activitat per part del pacient (EVA 0-100) ≤ 20 , *global assessment of disease activity* (HAQ) $\leq 0,5$; ≤ 1 entesitis doloroses [Coates et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69:48-53].

corticoides també pot ser útil en cas d'afectació oligoarticular, entesitis o dactilitis. En els pacients amb APs amb artritis perifèrica, sobretot en pacients amb factors de mal pronòstic, a més d'AINEs, es recomana l'ús precoç de fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia sistèmics convencionals (FAMMsc): metotrexat (MTX), sulfasalazina (SSZ) o leflunomida (LEF). El FAMMsc d'elecció és el MTX, sobretot si hi ha afectació cutània associada important.⁹ Si no s'aconsegueix una resposta adequada, les alternatives de tractament són la teràpia biològica o apremilast. En cas d'entesitis i/o dactilitis, els FAMMsc no han demostrat ser eficaços.

En els pacients amb APs amb afectació predominantment axial, les recomanacions són les mateixes que per als pacients amb espondilitis anquilosant (EA). S'inicia el tractament amb AINEs i, en cas que l'APs segueixi activa, s'afegeix un fàrmac biològic. Els FAMMsc no han demostrat ser eficaços en l'afectació axial.

La primera línia de tractament de les manifestacions psoriàsiques són els agents tòpics, sobretot en els casos lleus. El tractament sistèmic es reserva per a la psoriasi moderada a greu. El seu maneig requereix fototeràpia o FAMMsc. Els fàrmacs biològics es reserven en cas de no resposta a aquests tractaments tot i que en certes situacions clíniques (psoriasi limitant amb greu afectació de la qualitat de vida del pacient), es pot considerar com a primera línia de tractament sistèmic. En pacients amb APs amb psoriasi de moderada a greu, és molt important el maneig coordinat del reumatòleg amb el dermatòleg.⁹

Actualment, en el nostre àmbit, es disposa de 8 fàrmacs biològics per al tractament de l'APs: 5 fàrmacs inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliximab), un inhibidor de l'interleucina (IL)12/23 (ustekinumab) i dos inhibidors de l'IL-17A (secukinumab i ixekizumab), que estan indicats, sols o en combinació amb MTX, en pacients adults quan la resposta als FAMM ha estat inadequada. Tots ells són d'administració subcutània (sc), excepte infliximab que és d'administració intravenosa (iv).

Abatacept, una proteïna de fusió que modula l'activació de les cèl·lules T, ha estat aprovat recentment per l'EMA (juny 2017) per al tractament de l'APs. No obstant això, el laboratori titular ha decidit no sol·licitar preu i finançament per a aquesta indicació a Espanya, motiu pel qual no s'inclou aquest fàrmac biològic en aquesta avaluació.

Des de 2016, està disponible a Espanya un fàrmac modificador de la malaltia amb diana específica (FAMMe), apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, aprovat en la mateixa indicació que els fàrmacs biològics. Apremilast presenta dades d'eficàcia més modestes que les obtingudes amb les teràpies biològiques. L'avaluació de l'evidència d'aquest fàrmac s'ha dut a terme en un informe tècnic a part que es pot consultar a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats>.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica

Fàrmac biològic	Adalimumab				Certolizumab pegol
Nom comercial	Humira® ¹³	Amgevita® ¹⁴	Hyrimoz® ¹⁵	Imraldi® ¹⁶	Cimzia® ¹⁷
Laboratori	Abbvie Ltd.	Amgen	Sandoz	Biogen	UCB Pharma SA
Tipus de medicament	Medicament de referència	Medicament biosimilar	Medicament biosimilar	Medicament biosimilar	Medicament de referència
Estructura	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)				Fragment Fab d'un anticòs humanitzat
Presentacions	<ul style="list-style-type: none"> • Humira® 20 mg/0,2 ml xeringues precarregades • Humira® 40 mg/0,8 ml Solució injectable- (Ús pediàtric) • Humira® 40 mg/0,4ml xeringues precarregades 0,4 mL • Humira® 40 mg/0,4ml plomes precarregades 0,4 mL • Humira® 80 mg/0,8ml xeriga precarregada • Humira® 80 mg/0,8ml ploma precarregada 	<ul style="list-style-type: none"> • Amgevita® 20 mg/0,4 mg xeringa precarregada. • Amgevita® 40 mg/0,8 mg xeringues precarregades. • Amgevita® 40 mg/0,8 mg plomes precarregades. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyrimoz® 40 mg/0,8 mg xeringues precarregades (presentació de 1 i 2 xeringues) • Hyrimoz® 40 mg/0,8 mg plomes precarregades (presentació de 1 i 2 plomes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Imraldi® 40 mg/0,8 mg xeringues precarregades. • Imraldi® 40 mg/0,8 mg plomes precarregades. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cimzia® 200 mg plomes precarregades 0,1 mL • Cimzia® 200 mg xeringues precarregades 0,1 mL
Excipients de declaració obligatòria	--	--	--	--	--
Codi ATC	L04AB04				L04AB05
Grup terapèutic/ mecanisme d'acció	Inhibidors del TNF-α				Inhibidors del TNF-α
Procediment d'autorització	centralitzat (EMA)				centralitzat (EMA)
Condicions de dispensació	Hospitalària				Hospitalària

Taula 1. Característiques dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica (continuació)

Fàrmac biològic	Etanercept			Golimumab	Infliximab			
Nom comercial	Enbrel® 18	Benepali® 19	Erelzi® 20	Simponi® 21	Remicade® 22	Flixabi® 23	Inflectra® 24	Remsima® 25
Laboratori	Pfizer Limited	Biogen	Sandoz	MSD	MSD	Biogen	Pfizer Limited	Kern Pharma S.L.
Tipus de medicament	Medicament de referència	Medicament biosimilar	Medicament biosimilar	Medicament de referència	Medicament de referència	Medicament biosimilar	Medicament biosimilar	Medicament biosimilar
Estructura	Proteïna p75 del TNF fusionada al Fc d'una IgG1 humana			Anticòs monoclonal (IgG1k humà)	Anticòs monoclonal (IgG quimèric)			
Presentacions	<ul style="list-style-type: none"> • Enbrel® 10 mg pols i dissolvent per a solució injectable-(Ús pediàtric) • Enbrel® 25 mg pols i dissolvent per a solució injectable • Enbrel® 25 mg solució injectable en plomes precarregades • Enbrel® 25 mg solució injectable en xeringues precarregades • Enbrel® 50 mg solució injectable en xeringues precarregades • Enbrel® 50 mg solució injectable en plomes precarregades 	<ul style="list-style-type: none"> • Benepali® 25 mg solució injectable en xeringues precarregades • Benepali® 50 mg solució injectable en plomes precarregades • Benepali® 50 mg solució injectable en xeringues precarregades 	<ul style="list-style-type: none"> • Erelzi® 25 mg solució injectable en xeringues precarregades • Erelzi® 50 mg solució injectable en plomes precarregades • Erelzi® 50 mg solució injectable en xeringues precarregades 	<ul style="list-style-type: none"> • Simponi® 50 mg solució injectable en ploma precarregada • Simponi® 100 mg solució injectable en ploma precarregada 	<ul style="list-style-type: none"> • Remicade® 100mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió 	<ul style="list-style-type: none"> • Flixabi® 100mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflectra® 100mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió 	<ul style="list-style-type: none"> • Remsima® 100mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió
Excipients de declaració obligatòria	--	--	--	Sorbitol (E420)	--	--	--	--
Codi ATC	L04AB01			L04AB06	L04AB02			
Grup terapèutic/ mecanisme d'acció	Inhibidors del TNF-α			Inhibidors del TNF-α	Inhibidors del TNF-α			
Procediment d'autorització	centralitzat (EMA)			centralitzat (EMA)	centralitzat (EMA)			
Condicions de dispensació	Hospitalària			Hospitalària	Hospitalària			

Taula 1. Característiques dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica (continuació)

Fàrmac biològic	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Nom comercial	Taltz ^{®26}	Cosentyx ^{®27}	Stelara ^{®28}
Laboratori	Lilly, S.A.	Novartis Europharm Ltd.	Janssen-Cilag International N.V
Tipus de medicament	Medicament de referència	Medicament de referència	Medicament de referència
Estructura	Anticòs monoclonal (IgG4 humanitzat)	Anticòs monoclonal (IgG1/x, humà)	Anticòs monoclonal (IgG1κ humà)
Presentacions per l'indicació avaluada	<ul style="list-style-type: none"> • Taltz[®] 80mg solució injectable en xeringa precarregada 1 mL (presentació de 1 i 2 xeringues) • Taltz[®] 80mg solució injectable en ploma precarregada 1 mL (presentació de 1 i 2 plomes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cosentyx[®] 150 mg solució injectable en xeringues precarregades 1 mL • Cosentyx[®] 150 mg solució injectable en plomes precarregades 1 mL (presentació de 1 i 2 plomes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stelara[®] 45 mg solució injectable en xeringues • Stelara[®] 45 mg solució injectable • Stelara[®] 90 mg solució injectable en xeringues
Excipients de declaració obligatòria	--	--	---
Codi ATC	L04AC13	L04AC10	L04AC05
Grup terapèutic/ mecanisme d'acció	Inhibidors de la interleucina 17A	Inhibidors de la interleucina 17A	Inhibidors de la interleucina 12/23
Procediment d'autorització	centralitzat (EMA)	centralitzat (EMA)	centralitzat (EMA)
Condicions de dispensació	Hospitalària	Hospitalària	Hospitalària

Es recomana consultar les fitxes tècniques dels fàrmacs biològics¹³⁻²⁸ per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

3.1. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS:

Taula 3. Indicacions autoritzades per l'EMA i l'AEMPS dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica

	Adalimumab [#]	Certolizumab	Etanercept ^{##}	Golimumab	Infliximab ^{###}	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Data d'aprovació del fàrmac per EMA/AEMPS	09/2003	01/2009 12/2009	03/2000 12/2002	10/2009 11/2009	08/1999 09/1999	04/2016 06/2016	01/2015 02/2015	01/2009 03/2010
Data d'aprovació per a APs a l'EMA	2005	2013	2003	2009	2005	2018	2015	2013
Indicació en APs*	Sol o en combinació amb MTX, per al tractament de l'APs activa en pacients adults amb resposta inadequada a FAMM							
Altres indicacions aprovades								
Espondilitis anquilosant	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	-
Espondiloartritis axial no radiogràfica	Sí	Sí	Sí	Sí	-	-	-	-
Psoriasis en plaques	Sí, > 4 anys	-	Sí, > 6 anys	-	Sí	Sí	Sí	Sí, > 12 anys
Malaltia de Crohn	Sí, > 6 anys	-	-	-	Sí, > 6 anys	-	-	Sí
Colitis ulcerosa	Sí	-	-	Sí	Sí, > 6 anys	-	-	-
Artritis reumatoide	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	-	-
Artritis idiopàtica juvenil	Sí ¹	-	Sí ²	Sí ³	-	-	-	-
Hidroadenitis supurativa	Sí, > 12 anys	-	-	-	-	-	-	-
Uveïtis no infecciosa	Sí, > 2 anys	-	-	-	-	-	-	-

¹ artritis idiopàtica juvenil poliarticular > 2 anys; artritis associada a entesitis : > 6 anys; ² poliartitis i oligoartritis: > 2 anys; artritis associada a entesitis i artritis psoriàsica : > 12 anys; ³ artritis idiopàtica juvenil poliarticular: nens ≥40 kg.

*A la indicació d'adalimumab i etanercept no s'especifica que el fàrmac pugui anar sol o en combinació amb MTX. Etanercept té la indicació d'APs en adolescents a partir de 12 anys que han tingut una resposta inadequada o que tenen intolerància al MTX.

Biosimilars d'adalimumab comercialitzats a Espanya: Amgevita[®], Hyrimox[®], Imraldi[®]: aprovats per l'EMA al març de 2017, juliol 2018 i agost de 2017 i comercialitzats a Espanya a agost, octubre i setembre de 2018, respectivament. Tenen les mateixes indicacions que el fàrmac de referència (Humira[®]).

Biosimilars d'etanercept comercialitzats a Espanya: Benepali[®]: aprovat per l'EMA el febrer de 2016 i comercialitzat a Espanya a l'agost de 2016. Erelzi[®]: aprovat per l'EMA (juny de 2016) i comercialitzat a Espanya al novembre de 2017. Tenen les mateixes indicacions que el fàrmac de referència (Enbrel[®]).

Biosimilars d'infliximab comercialitzats a Espanya: aprovats per l'EMA el setembre de 2013 (Remsima[®] i Inflectra[®]) i maig de 2016 (Flixabi[®]) i comercialitzats a Espanya des de juny de 2014 (Remsima[®]), febrer de 2015 (Inflectra[®]) i desembre de 2016 (Flixabi[®]) amb les mateixes indicacions que el fàrmac de referència (Remicade[®]).

3.2. Posologia i forma d'administració

Taula 4. Posologia, forma d'administració i moment de l'avaluació de la resposta dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica.

Fàrmac	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Posologia	40 mg cada 2 setmanes	Inducció: 400 mg setmanes 0, 2, 4 Manteniment^a: 200 mg cada 2 setmanes o 400 mg cada 4 setmanes	25 mg 2 cops per setmana o 50 mg / setmana	50 mg un cop al mes (mateix dia de cada mes)	Inducció: 5 mg/kg setmana 0, 2 i 6 Manteniment: 5 mg/kg cada 8 setmanes	160 mg setmana 0 seguit de 80 mg cada 4 setmanes ^d	Inducció: 150mg (o 300 mg) ^e setmanes 0, 1, 2 i 3 Manteniment: 150 mg (o 300 mg) ^e al mes començant a la setmana 4	Inducció^f: 45 mg setmanes 0, 4 Manteniment^f: 45 mg cada 12 setmanes
Forma d'administració	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Administració a hospital de dia Perfusió iv (2 h) Pot administrar-se premedicació.	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Autoadministració sc
Avaluació de la resposta	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 12 setmanes (6 dosis)	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 12 setmanes (6 dosis)	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 12 setmanes (12 o 24 dosis)	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 12 a 14 setmanes (3-4 dosis) ^b	No especificat per aquesta indicació ^c	Valorar suspendre si no s'obté resposta a les 16-20 setmanes (5 o 6 dosis)	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 16 setmanes (8 dosis)	Valorar la continuïtat del tractament si no s'obté resposta a les 28 setmanes (4 dosis)

^a La pauta de manteniment recomanada és de 200 mg cada 2 setmanes. Una cop confirmada la resposta clínica, es pot considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 4 setmanes.

^b Pacients amb pes >100 kg: si no resposta clínica adequada després de 3-4 dosis, es pot considerar augmentar la dosi a 100 mg/mes. Valorar la continuïtat del tractament després de 3-4 dosis de 100 mg.

^c No especificat a fitxa tècnica. En les altres indicacions s'indica que s'avalui la resposta entre les 6-14 setmanes de tractament (depenent de la indicació).

^d Per als pacients amb APs amb psoriasi en plaques de moderada a greu de forma concomitant, la dosi recomanada és l'aprovada en la indicació de psoriasi: 160 mg setmana 0 seguit de 80 mg a les setmanes 2, 4, 6, 8, 10 i 12. Després 80 mg cada 4 setmanes.

^e La posologia amb la dosi de 300 mg és la recomanada per a pacients que concomitantment tenen psoriasi en plaques de moderada a greu o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg.

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

3.3. Utilització en poblacions especials

Taula 5. Utilització dels fàrmacs biològics en poblacions especials

Fàrmac	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Edat avançada	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi	No ajust de dosi
Pediatria ^a	Indicat en AIJ, hidroadenitis supurativa, psoriasi en plaques, malaltia de Crohn i uveïtis	Sense dades	Indicat en artritis idiopàtica juvenil i psoriasi en plaques	Indicat en artritis idiopàtica juvenil poliarticular	Indicat en colitis ulcerosa i malaltia de Crohn	Sense dades	Sense dades	Indicat en psoriasi en plaques
Insuf. renal	Sense dades	Sense dades	No necessari ajustar la dosi	Sense dades	Sense dades	Sense dades	Sense dades	Sense dades
Insuf. hepàtica	Sense dades	Sense dades	No necessari ajustar la dosi	Sense dades	Sense dades	Sense dades	Sense dades	Sense dades
Embaràs	No es recomana	Només si clínicament necessari ^b	No es recomana	No es recomana	No es recomana	No es recomana	No es recomana	No es recomana
Lactància	Interrompre durant i fins ≥ 5 mesos després del tractament	Es pot administrar durant la lactància ^c	Valorar balanç benefici/risc per la mare i el lactant	Interrompre durant i fins ≥ 6 mesos després del tractament	Interrompre durant i fins ≥ 6 mesos després del tractament	Valorar interrompre la lactància o el tractament	Valorar interrompre durant i fins ≥ 20 setmanes després del tractament	Valorar interrompre durant i fins ≥ 15 setmanes després del tractament

^a Veure fitxes tècniques dels productes per informació més detallada de la indicació pediàtrica i de les edats a partir dels quals estan indicats.

^b Certolizumab disposa d'un estudi farmacocinètic, multicèntric, prospectiu, CRIB (NCT02019602), on es conclou que no es produeix cap mínima transferència placentària del fàrmac de mares a fills, suggerint que no hi ha exposició de certolizumab al fetus uterí durant el tercer trimestre.²⁹

^c Certolizumab disposa d'un estudi farmacocinètic, multicèntric, prospectiu, CRADLE (NCT02154425)³⁰, en què es demostra que la transferència de certolizumab a la llet materna és mínima. Per aquest motiu, l'estudi conclou que el tractament amb certolizumab és compatible amb la lactància.

3.4. Dades farmacocinètiques

Taula 6. Dades farmacocinètiques dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica

Fàrmac	Adalimumab	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Absorció	Tmàx: 5 dies BD: 64 %	Tmàx: 54 - 171 h BD: 80%	Tmàx: 48 h BD: 76%	Tmàx: 2-6 dies BD: 51%	Tmàx: - BD: 100%	Tmàx: 4-7 dies BD: 54-90%	Tmàx: 5-6 dies BD :60-77%	Tmàx: 8,5 dies BD:57,2%
Distribució	V _d : 5-6 L	V _d : 8,01L	V _d : 7,6 L	V _d : 115±19 mL/kg	V _d : 3-4,1 L	V _d : 7,11 L	V _d : 7,1-8,6 L	V _d : 57 a 83 ml/kg
Metabolisme	-	-	S. reticuloendotelial (especulat)	-	-	-	-	-
Semivida d'eliminació	2 setmanes	14 dies	70 hores (7-300 hores)	12 ± 3 dies	8-9,5 dies	13 dies	27 dies (18 a 46 dies)	3 setmanes
Formació d'anticossos anti-fàrmac*	8 % aprox.	9% aprox.	9 % aprox. no neutralitzants	5 % aprox.	3-28 % Associat a reaccions infusionsals	11%	< 1%	< 8%

*Cal tenir en compte que la antigenicitat no és directament comparable entre els diferents fàrmacs

4. Evidència disponible

Per a l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs biològics en el tractament de l'APs s'han tingut en compte els següents estudis de fase III controlats amb placebo. Les extensions obertes d'aquests estudis també s'han considerat.

- **ADALIMUMAB:**
 - **ADEPT** (sense NCT)^{31,32}: respecte placebo de 24 setmanes i el seu estudi d'extensió obert (NCT00195689)^{33,34} de 120 setmanes de durada. Durada total de l'estudi de 144 setmanes.
- **CERTOLIZUMAB:**
 - **RAPID-PsA** (NCT01087788)^{35,36,37,38}: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase de dosi cega fins a la setmana 48 i una fase d'extensió³⁹ fins a la setmana 216. Durada total de l'estudi de 216 setmanes.
- **ETANERCEPT:**
 - **Estudi Mease** (sense NCT)^{40,41}: respecte placebo de 24 setmanes i el seu estudi d'extensió obert de 48 setmanes. Durada total de fins a 2 anys de tractament.⁴²
- **GOLIMUMAB:**
 - **GO-REVEAL** (NCT00265096)⁴³: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase de tractament actiu de doble cegament fins a la setmana 52⁴⁴ i d'una fase d'extensió oberta fins a la setmana 256^{45,46,47,48}. Durada total de l'estudi: 5 anys.
- **INFLIXIMAB:**
 - **IMPACT-2** (sense NCT)^{49,50}: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase oberta fins la setmana 54^{51,52}. Durada total de l'estudi: 1 any aproximadament.
- **IXEKIZUMAB:**
 - **SPIRIT-P1** (NCT01695239)^{53,54}: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase oberta. Durada total de l'estudi: 3 anys. A dia d'avui es disposa de dades de 52 setmanes de tractament⁵⁵.
 - **SPIRIT-P2** (NCT02349295)⁵⁶: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase oberta. Durada total de l'estudi: 3 anys. Dades disponibles fins a les 24 setmanes de tractament.
- **SECUKINUMAB:**
 - **FUTURE 1** (NCT01392326)^{57,58}: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase de tractament actiu cec^{59,60,61}. Durada total de l'estudi de 2 anys.

- **FUTURE 2** (NCT01752634)⁶²: respecte placebo de 24 setmanes, de doble cegament fins a la setmana 52, seguit d'una fase oberta. Durada total de l'estudi de 5 anys. A dia d'avui es disposa de dades de 2 anys de tractament ⁶³.
- **USTEKINUMAB**
 - **PSUMMIT 1** (NCT01009086)⁶⁴: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase de tractament actiu cec. Durada total de l'estudi 108 setmanes ^{65,66,67}.
 - **PSUMMIT 2** (NCT01077362)⁶⁸: respecte placebo de 24 setmanes, seguit d'una fase de tractament actiu cec. Durada total de l'estudi 60 setmanes ^{65,67}.

S'ha identificat un únic estudi de comparació directa entre adalimumab, infliximab i etanercept⁶⁹. Es tracta d'un estudi longitudinal, unicèntric (cohort italiana), no aleatoritzat ni controlat amb placebo, que inclou 100 pacients amb APs que no han tingut una resposta adequada a FAMMsc. No es té en compte en aquest informe d'avaluació atès que presenta importants problemes metodològics.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs d'adalimumab (ADA), certolizumab (CTZ), etanercept (ETN), golimumab (GOL), infliximab (IFX) ixekizumab (IXE), ustekinumab (UST) i secukinumab (SEC).

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos

	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
ADEPT (2005)	ADA 40mg sc /2S (n=151)	placebo (n=162)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), cegament doble i controlat amb placebo N=313 Durada de la fase controlada amb placebo: <u>24 S</u> S12: Els pacients amb < 20% de millora d'articulacions inflamades i doloroses en 2 visites consecutives podien rebre teràpia de rescat amb corticosteroides o FAMMsc. S24: Fase d'extensió oberta. Estratificació: administració concomitant amb MTX (sí/no); BSA (superfície corporal total) ≥3% d'extensió de les lesions de psoriasi (sí/no). Durada total: <u>144 setmanes</u>	ACR 20 a la S12 Canvi en la puntuació Sharp modificada a la S24 respecte el basal	Pacients ≥ 18 anys PsA activa de moderada a greu (≥ 3 articulacions inflamades; ≥3 articulacions doloroses) Resposta inadequada (tractament ≥ 3 mesos) o intolerància a AINEs. Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada.	Dosis estables de MTX (≤ 30 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides ----- Naïf a anti-TNF

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos (continuació)

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
RAPID-PsA NCT01087788 (2009)	CTZ 400mg sc S0,2 i 4 i després CTZ 200mg c/2S (n=138) CZP 400mg sc S0,2 i 4 i després CTZ 400mg c/4S (n=135)	placebo (n=136)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo N=409 Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase de dosi cega: S24-48 Fase oberta :S48-216 S16: Sortida prematura dels pacients del grup placebo que no assolien una reducció del 10% de les articulacions inflamades/doloroses a la S14 i S16: realeatorització 1:1(mantenint del cegament) a CTZ 200mg o CTZ 400mg sc Estratificació: per localització; ús previ d'anti-TNF (sí/no) Durada total: <u>216 setmanes</u>	ACR 20 a la S12 Canvi en la puntuació Sharp modificada a la S24 respecte el basal	Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PsA segons criteris CASPAR ≥ 6 mesos. PsA activa (≥3 articulacions inflamades; ≥ 3 articulacions doloroses; VSG ≥ 28 mm/h oPCR ≥7,9 mg/L). Resposta inadequada a ≥ 1 FAMMs . Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada.	Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), SSZ, LEF, dosis baixes de corticosteroides ----- Els pacients podien haver estat tractats amb ≤ 1 anti-TNF > 3 mesos abans (> 28 dies si etanercept) sempre que la discontinuació d'aquest no hagués sigut per fracàs primari*
Mease et al. (2005)	ETN 25 mg sc /2 cops per setmana (n=101)	placebo (n=104)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), cegament doble i controlat amb placebo N=205 Durada de la fase controlada amb placebo: <u>24 S</u> Els pacients continuaven rebent tractament a doble cegament fins que tots els pacients haguessin completat les 24 S de fase cega. Estratificació: administració concomitant amb MTX (sí/no); BSA ≥3% d'extensió de les lesions de psoriasi (sí/no). Els pacients que van finalitzar l'estudi de 24 S podien continuar en un estudi d'extensió obert de 48 S on tots els pacients rebien ETN 25 mg 2 c/S. Durada total de fins a <u>2 anys</u> .	ACR 20 a la S12	Pacients ≥ 18 a 70 anys PsA activa (≥ 3 articulacions inflamades; ≥3 articulacions doloroses) Resposta inadequada a AINEs. Psoriasi en plaques activa amb ≥ 1 lesió cutània de ≥ 2 cm de diàmetre	Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides ----- Naïf a anti-TNF (no especificat com a criteri d'exclusió però els pacients prèviament tractats amb anti-TNF no van ser inclosos).

*fracàs primari: no resposta durant les 12 primeres setmanes de tractament amb fàrmac biològic.

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos (continuació)

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès
						Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
<p>GO-REVEAL NCT00265096 (2009)</p>	<p>GOL 50 mg c/4S (n=146) GOL 100 mg c/4S (n=146)</p>	<p>placebo (n=113)</p>	<p>Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1,3:1,3), cegament doble i controlat amb placebo</p> <p>N=405 Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase de doble cegament de tractament actiu: S24-52 Fase d'extensió a llarg termini: S52-104</p> <p>S16: Sortida prematura dels pacients amb < 10% de millora d'articulacions inflamades i doloroses (conservant el cec): de placebo a GOL 50 mg; de GOL 50 mg a GOL 100 mg; els pacients del grup GOL 100 mg continuaven el mateix tractament.</p> <p>S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo passaven a rebre GOL 50 mg. Es mantenia el cegament S52-252: Fase oberta d'extensió (es podia modificar la dosi de GOL).</p> <p>Estratificació: administració concomitant amb MTX (sí/no)</p> <p>Durada total: <u>5 anys aprox.</u></p>	<p>ACR 20 a la S14</p>	<p>Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PsA ≥ 6 mesos.</p> <p>PsA activa (≥ 3 articulacions inflamades; ≥ 3 articulacions doloroses)</p> <p>Resposta inadequada a FAMMsc o AINEs.</p> <p>Psoriasi en plaques activa amb ≥ 1 lesió cutània de ≥ 2 cm de diàmetre</p>	<p>Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides, AINE</p> <p>-----</p> <p>Naïf a anti-TNF</p>
<p>IMPACT-2 NCT01009086 (2013)</p>	<p>IFX 5 mg/kg sc S 0, 2, 6 i després C/8S (n=100)</p>	<p>Placebo (n=100)</p>	<p>Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), cegament doble i controlat amb placebo</p> <p>N=200 Durada de la fase controlada amb placebo: <u>24 S</u></p> <p>S16: Sortida prematura dels pacients del grup placebo amb < 10% de millora d'articulacions inflamades i doloroses (conservant el cec): passaven a rebre IFX</p> <p>S24: Fase d'extensió oberta. Tots els pacients passaven a rebre IFX.</p> <p>Estratificació: per localització i per administració concomitant amb MTX (sí/no)</p> <p>Durada total: <u>54 setmanes</u></p>	<p>ACR 20/50/70 a la S14</p>	<p>PsA diagnosticada ≥ 6 mesos. PsA activa (≥ 5 articulacions inflamades, ≥ 5 articulacions doloroses i PCR ≥ 15 mg/L i/o rigidesa matinal de ≥ 45 minuts).</p> <p>Resposta inadequada a FAMMsc o AINEs. Psoriasi en plaques activa amb ≥ 1 lesió cutània de ≥ 2 cm de diàmetre Anticossos del factor reumatoide negatius.</p>	<p>Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides</p> <p>-----</p> <p>Naïf a anti-TNF</p>

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos (continuació)

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
SPiRiT-P1 NCT01695239 (2017)	IXE 160mg sc S0 seguit d'IXE 80mg c/2S (n=103) IXE 160mg sc S0 seguit d'IXE 80mg c/4S (n=107)	Placebo (n=106) ADA* 40mg sc / 2S (n=101)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo N= 417 Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase oberta d'extensió: S24-156 S16: Els pacients amb resposta inadequada (<20% de millora de articulacions inflamades i doloroses) eren considerats no responedors i podien afegir o modificar la medicació concomitant (mantenint el cec). Sortida prematura dels pacients del grup placebo i ADA* amb resposta inadequada (mantenint el cec): realeatorització 1:1 a IXE 80 mg / 2S o IXE 80 mg/4S. *Període de rentat de 8 S amb placebo abans de rebre IXE S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo o ADA es van realeatoritzar 1:1 a IXE 80 mg / 2S o IXE 80 mg/4S Estratificació: per localització i per ús de FAMMsc (previ/actual/naïf) Durada total: <u>3 anys</u>	ACR 20 a la S24	Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PsA segons criteris CASPAR ≥ 6 mesos. PsA activa (≥ 3 articulacions inflamades; ≥ 3 articulacions doloroses i presenta ≥ 1 articulació erosionada a mans o peus i/o PCR ≥ 6 mg/L) Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada	Dosis estables de FAMMsc (inclòs MTX ≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs ----- Naïf a anti-TNF. Naïf a tots els biològics
SPiRiT-P2 NCT02349295 (2017)	IXE 160mg sc S0 seguit d'IXE 80mg c/2S (n=123) IXE 160mg sc S0 seguit d'IXE 80mg c/4S (n=122)	Placebo (n=118)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo N= 363 Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase oberta d'extensió: S24-156 S16: Els pacients amb resposta inadequada (<20% de millora de articulacions inflamades i doloroses) eren considerats no responedors i podien afegir o modificar la medicació concomitant (mantenint el cec). Sortida prematura dels pacients del grup placebo amb resposta inadequada (mantenint el cec): realeatorització 1:1 a IXE 80 mg/2S o IXE 80 mg/4S. S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo es van realeatoritzar 1:1 a IXE 80 mg / 2S o IXE 80 mg/4S Estratificació: per localització i per ús d'anti-TNF (resposta inadequada a 1 o a 2 anti-TNF o intolerància) Durada total: <u>3 anys</u>	ACR 20 a la S24	Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PsA segons criteris CASPAR ≥ 6 mesos. PsA activa (≥ 3 articulacions inflamades; ≥ 3 articulacions doloroses). Tractament previ amb ≥1 FAMMsc. Resposta inadequada a 1 o 2 anti-TNF o amb intolerància a aquests. Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada	Dosis estables de FAMMsc (inclòs MTX ≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs ----- Tractament previ amb 1 o 2 anti-TNF

* Només utilitzat com un control actiu per a la comparació amb placebo. L'estudi no es va dissenyar amb la suficient potència estadística per a mostrar equivalència o no-inferioritat d'IXE vs ADA.

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos (continuació)

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès
						Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
FUTURE 1 NCT01392326 (2015)	SEC 10 mg/kg iv S 0,2 i 4, seguit de SEC 150 mg sc C/4S (n=202) SEC 10 mg/kg iv S 0,2 i 4, seguit de SEC 75 mg sc C/4S (n=202)	Placebo (n=202)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo N=606 Durada de la fase controlada amb placebo: <u>24 S</u> S16: Sortida prematura dels pacients del grup placebo que no assolien resposta (reducció del 20% de les articulacions inflamades/doloroses): realeatorització 1:1(mantenint el cec) a SEC 150mg o SEC 75 mg sc S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo es van realeatoritzar 1:1(mantenint el cec) a SEC 150mg o SEC 75 mg sc Estratificació: ús previ d'anti-TNF (sí/no) Durada total: <u>2 anys</u>	ACR 20 a la S24	Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PsA ≥ 6 mesos. PsA (segons criteris CASPAR) activa: ≥3 articulacions inflamades; ≥ 3 articulacions doloroses tot i tractament amb AINEs (≥ 4 setmanes), FAMMs i/o anti- TNF o amb intolerància a aquests. Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada Anticossos del factor reumatoide i anti-CCP negatius.	Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs ----- Amb (≤ 3 anti-TNF) o sense tractament previ amb anti-TNF (70%)
FUTURE 2 NCT01752634 (2014)	SEC 300 mg sc S 0, 1, 2 i 3, i després C/4S (n=100) SEC 150 mg sc S 0,2 i 4, i després C/4S (n=100) SEC 75 mg sc S 0,2 i 4, i després C/4S (n=99)	Placebo (n=98)	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo N=397 Durada de la fase controlada amb placebo: <u>24 S</u> S16: Sortida prematura dels pacients del grup placebo que no assolien resposta (reducció del 20% de les articulacions inflamades/doloroses):realeatorització 1:1 (mantenint el cec) a SEC 300mg o SEC150 mg sc S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo es van realeatoritzar 1:1 (mantenint el cec) a SEC 300mg o SEC 150mg sc S52-S256: Els pacients responedors continuaven en una fase oberta de llarg termini amb SEC 300 mg, 150 mg o 75 mg. Estratificació: ús previ d'anti-TNF (sí/no) Durada total: <u>5 anys</u>	ACR 20 a la S24	Mateixos criteris que FUTURE-1	Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs ----- Amb (≤ 3 anti-TNF) o sense tractament previ amb anti-TNF (60%)

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics controlats amb placebo inclosos(continuació)

Estudi (any)	Grup experimental	Grup control	Disseny de l'estudi	Variable principal	Criteris d'inclusió	Tractament concomitant permès
						Criteris respecte teràpies biològiques anti-TNF
<p>PSUMMIT 1 NCT01009086 (2013)</p>	<p>UST 45mg sc S 0,4 i després C/12S (n=205) UST 90 mg sc S 0,4 i després C/12S (n=204)</p>	<p>Placebo (n=206)</p>	<p>Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble i controlat amb placebo</p> <p>N=615 Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase cega de tractament actiu: S24-100 Fase oberta:S100-108</p> <p>S16:Sortida prematura dels pacients amb < 5% de millora d'articulacions inflamades i doloroses (conservant el cec): de placebo a UST 45 mg; de UST 45 mg a UST 90 mg; els pacients del grup UST 90 mg continuaven el mateix tractament.</p> <p>S24: Els pacients que encara continuaven al grup placebo passaven a rebre UST 45 mg.</p> <p>Estratificació: pes (≤ 100 kg o > 100 kg); administració concomitant amb MTX (sí/no) Durada total: <u>108 setmanes</u></p>	<p>ACR 20 a la S24</p>	<p>Pacients ≥ 18 anys PsA diagnosticada ≥ 6 mesos. PsA activa (≥ 5 articulacions inflamades; ≥ 5 articulacions doloroses; PCR $\geq 0,3$ mg/dL), tot i tractament de ≥ 3 mesos amb FAMMs i/o ≥ 4 setmanes amb AINEs o amb intolerància a aquests. Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada</p>	<p>Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs</p> <p>-----</p> <p>Naïf a anti-TNF</p>
<p>PSUMMIT 2 NCT01077362 (2013)</p>	<p>UST 45mg sc S 0,4 i després C/12S (n=103) UST 90 mg sc S 0,4 i després C/12S (n=105)</p>	<p>Placebo (n=104)</p>	<p>Mateix disseny que PSUMMIT 1</p> <p>N= 312</p> <p>Fase controlada amb placebo: S0-24 Fase cega de tractament actiu: S24-40 Fase oberta:S40-60</p> <p>Durada total: <u>60 setmanes</u></p>	<p>ACR 20 a la S24</p>	<p>Pacients ≥ 18 anys PsA diagnosticada ≥ 6 mesos. PsA activa (≥ 5 articulacions inflamades; ≥ 5 articulacions doloroses; PCR $\geq 0,3$ mg/dL), tot i tractament de ≥ 3 mesos amb FAMMs, ≥ 4 setmanes amb AINEs i/o teràpia amb antiTNF (≥ 8 setm. amb ETN, ADA, CTZ o 14 setm. amb IFX), o amb intolerància a aquests. Diagnòstic de psoriasi en plaques activa o història documentada</p>	<p>Dosis estables de MTX (≤ 25 mg/setm.), dosis baixes de corticosteroides i AINEs</p> <p>-----</p> <p>Amb o sense tractament previ amb anti-TNF</p>

Variables utilitzades als assaigs

Per a la monitorització de l'activitat de la malaltia s'han utilitzat varis índexs compostos de mesura, alguns dels quals són índexs d'ús habitual per a l'avaluació de l'AR o l'EA i que han estat adoptats per al seu ús en APs.

L'índex de valoració clínica més utilitzats per a determinar el grau d'activitat i de resposta als tractaments en els assaigs clínics són l'*Arthritis Response Criteria* (ACR), desenvolupat per l'*American College of Rheumatology*. També s'utiliza el *Disease Activity Score* (DAS) desenvolupat per l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) (en les formes predominantment perifèriques i afectació poliarticular) i el PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*).

A la pràctica clínica, per a formes predominantment perifèriques un índex utilitzat actualment, tot i no ser l'índex més adient i presentar moltes limitacions, és el DAS28. Índexs validats i emergents com el MDA (definit a la pàgina 6 de l'informe) i DAPSAⁱⁱ es consideren més adequats per al seguiment de l'APs amb predomini perifèric.

En cas d'afectació predominantment axial s'utilitzen índex d'activitat utilitzats en EA com són el BASDAIⁱⁱⁱ (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) o ASDAS^{iv} (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

En cas de presència de psoriasi moderada a greu, l'índex PASI és l'utilitzat per valorar l'activitat de malaltia i mesurar el grau de resposta dels tractaments en aquest domini.

A continuació es mostren les principals variables utilitzades en els assaigs clínics.

Taula 8. Variables utilitzades als assaigs.

Variables	Comentaris
Resposta articular	
ACR 20 (variable principal)	<p>Índex d'afectació d'articulacions segons criteris de l'<i>American College of Rheumatology</i>.</p> <p>Es defineix com una reducció de ≥ 20 % del número d'articulacions doloroses*, del números d'articulacions inflamades* i en ≥ 3 dels següents 5 paràmetres: valoració del dolor pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel metge (EVA), valoració de funció física pel pacient (HAQ-DI), reactants de fase aguda (hs-PCR).</p> <p>*A l'índex ACR20 de l'AR, el número d'articulacions doloroses/inflamades avaluades són 68/66. A l'ACR 20 modificat per a l'APs són 78/76 (inclou 8 articulacions interfalàngiques distals dels dits dels peus i 2 articulacions carpometacarpianes de la mà, que són de freqüent afectació a l'APs)</p>
ACR 50 / ACR 70	<p>Mateixos criteris que l'ACR 20, però considerant un percentatge de millora més elevat: l'ACR 50 del 50% i l'ACR 70 del 70% enlloc del 20%.</p>

ⁱⁱ DAPSA és la suma dels següents paràmetres: n° d'articulacions inflamades/doloroses (66/68), valoració global del pacient VAS (0-10), valoració de dolor del pacient VAS (0-10), PCR (mg/dl). Remissió: 0-4; baixa activitat: 5-14; activitat moderada: 15-28; alta activitat: >28.

ⁱⁱⁱ Rang entre 0 i 10. Remissió de la malaltia axial: BASDAI ≤ 2 . Es considera malaltia amb activitat elevada una puntuació BASDAI ≥ 4 .

^{iv} ASDAS < 1,3 malaltia axial inactiva; ASDAS > 2,1 activitat elevada; ASDAS > 3,5 activitat molt elevada. Es considera bona resposta al tractament una disminució de $\geq 1,1$ respecte el valor basal.

Activitat de la malaltia	
DAS28^v	<i>Disease Activity Score based on a 28-Joint Count (DAS-28)</i> . Mesura de l'activitat de la malaltia en 28 articulacions. Consisteix en una puntuació numèrica composta de les següents variables: recompte articulacions doloroses, recompte d'articulacions inflamades, valoració global del pacient de la malaltia i PCR (DAS28-PCR) o VSG (DAS28-VSG). Rang DAS28-VSG: 0-9.4. Índex adaptat de l'AR.
PsACR	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> . Primera mesura articular específica per a l'APs . Classifica els pacients com a responedors o no responedors i s'expressa com el percentatge de pacients que responen. La resposta es basa en la millora en 2 o més de les 4 mesures següents, una de les quals ha de ser el dolor o inflamació articular, sense empitjorament de les altres mesures: avaluació del pacient; avaluació del metge; puntuació de l'inflamació articular i puntuació del dolor articular.
Resposta cutània	
PASI 75	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> : Índex compost que té en compte l'eritema, la induració, la descamació i l'àrea afectada. Oscil·la entre 0 (absència de psoriasis) a 72 (greu). Aquest índex només és vàlid si s'afecta almenys un 3% de la superfície corporal total. Una resposta PASI 75 correspon a una millora del 75% de l'àrea afectada i de la gravetat de la psoriasis.
Capacitat funcional/qualitat de vida	
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> : qüestionari d'avaluació de salut i discapacitat relacionada amb l'artritis. Aquest índex el completa el pacient i mesura la seva capacitat funcional. Escala de 0 a 3. Com valor més elevat, més discapacitat. Una reducció > 0,25 es considera com a millora clínicament rellevant.
SF-36	Qüestionari amb 8 ítems que inclou: capacitat física, dolor, vitalitat, capacitat social, capacitat psicològica, percepció general de salut, limitacions per problemes físics i emocionals. Es divideix en criteris psíquics i mentals. Escala de 0 a 100, on 0 indica màxima discapacitat/pitjor qualitat de vida.
Dany estructural (variable radiològica)	
Canvi en la puntuació Sharp modificada / puntuació Sharp-Van der Heijde (mTSS) respecte el basal	Mètode d'avaluació radiogràfica per estimar la magnitud del dany anatómic. Es basa en la modificació del mètode Sharp per a l'AR. Avalua i quantifica la presència d'erosions articulars i l'estretament de l'espai articular a les mans i peus per raigs X. En els assajos s'han utilitzat diferents variants d'aquest mètode. A l'estudi d'etanercept es basava en una puntuació de 0-470; a l'estudi ADEPT d'adalimumab de 0-570; a la resta d'estudis s'utilitza la puntuació Sharp-Van der Heijde: 0-528. Cada articulació es puntua amb el valor més alt de les troballes que presenti (erosions i espai articular). La puntuació màxima és de 200 per a les erosions de la mà i 120 per les dels peus, per a l'espai articular és de 160 per a les mans i de 48 per als peus. Una puntuació més elevada implica major dany.

^v Es considera baixa activitat de la malaltia un DAS28-VSG < 3,2; activitat moderada: > 3,2 a < 5,1; activitat elevada: >5,1. Es considera bona resposta al tractament una disminució de > 1,2 respecte el valor basal.

Característiques dels pacients inclosos

Taula 9. Característiques dels pacients inclosos en els assaigs clínics d'artritis psoriàsica amb placebo

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	Temps des del diagnòstic d'APs (mitjana anys)		Temps des del diagnòstic de la psoriasi (mitjana anys)		Nº d'articulacions doloroses (mitjana)		Nº d'articulacions inflamades (mitjana)		PASI (0-72) (mitjana)		HAQ (0-3) (mitjana)		Teràpia concomitant amb MTX (%)		Exposició prèvia amb antiTNF (%)	
ADEPT	ADA (n=151)	Placebo (n=162)	9,8	9,2	17,2	17,1	23,9	25,8	14,3	14,3	7,4	8,3	1,0	1,0	51	50	0	0
RAPID-PsA	CTZ 200mg (n=138)	Placebo (n=136)	9,6	7,9	nd	nd	21,5	19,9	11,0	10,4	7,0	7,1	1,3	1,3	64	62	22	19
	CTZ 400mg (n=135)		8,1		nd		19,6		10,5		8,1		1,3		65		17,0	
Mease et al.	ETN 25 mg (n=101)	Placebo (n=104)	9,0*	9,2*	18,3*	19,7*	20,4	22,1	15,9	15,3	nd	nd	1,1	1,1	45	49	0	0
IMPACT-2	IFX (n=100)	Placebo (n=100)	8,4	7,5	16,2	16,8	24,6	25,1	13,9	14,4	11,4	10,2	1,1	1,1	47	45	0	0
GO-REVEAL	GOL 50 mg (n=146)	Placebo (n=113)	7,2	7,6	nd	nd	24,0	21,9	14,1	13,4	9,8	8,4	nd	nd	49	48	0	0
	GOL 100 mg (n=146)		7,7		nd		22,5		12,0		11,1		nd		47		0	
FUTURE 1	SEC 150 mg (n=202)	Placebo (n=202)	nd	nd	nd	nd	23,8	25,1	12,5	14,9	15,6	15,1	1,2	1,2	60	62	29 ^a	29 ^a
	SEC 75 mg (n=202)		nd		nd		23,4		12,7		10,7		1,3		60		30 ^a	
FUTURE 2	SEC 300 mg (n=100)	Placebo (n=98)	nd	nd	nd	nd	20,2	23,4	11,2	12,1	11,9	11,6	1,3	1,2	44	51	33 ^b	36 ^b
	SEC 150 mg (n=100)		nd		nd		24,1		11,9		16,2		1,2		44		37 ^b	
	SEC 75 mg (n=99)		nd		nd		22,2		10,8		12,1		1,2		47		34 ^b	

*mediana; nd: no disponible; ^a El 10% (SEC 150mg); 12% (SEC 75 mg i placebo) van rebre 2 o 3 anti-TNF previs.

^b El 17% (SEC 300 mg); 11% (SEC 150mg); 17% (SEC 75 mg) i 19% (placebo) van rebre 2 o 3 anti-TNF previs.

Taula 9. Característiques dels pacients inclosos en els assaigs clínics d'APs controlats amb placebo (continuació).

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	Temps des del diagnòstic d'APs (mitjana anys)		Temps des del diagnòstic de la psoriasi (mitjana anys)		Nº d'articulacions doloroses (mitjana)		Nº d'articulacions inflamades (mitjana)		PASI (0-72) (mitjana)		HAQ (0-3) (mitjana)		Teràpia concomitant amb MTX (%)		Exposició prèvia amb antiTNF (%)	
SPIRIT-P1	IXE c/2S (n=103)	Placebo (n=106)	7,2	6,3	17,0	16,0	21,5	19,2	12,1	10,6	6,0	6,2	1,2	1,2	51	56	0	0
	IXE c/4S (n=107)	ADA (n=101)	6,2	6,9	16,5	15,7	20,5	19,3	11,4	9,9	6,9	5,5	1,2	1,1	53	56	0	0
SPIRIT-P2	IXE c/2S (n=123)	Placebo (n=118)	9,9	9,2	16,5	15,3	25,0	23,0	13,5	10,3	6,2	5,2	1,2	1,2	50	34	100 ^c	100 ^c
	IXE c/4S (n=122)		11,0		15,7		22,0		13,1		6,4		1,2		39		100 ^c	
PSUMMIT 1	UST 45 mg (n=205)	Placebo (n=206)	6,1	6,7	12,0*	13,1*	22,2	25,1	12,5	15,0	7,1*	8,8*	1,2	1,2	48	47	0	0
	UST 90 mg (n=204)		6,9		14,1*		23,2		12,9		8,4*		1,2		49		0	
PSUMMIT 2	UST 45 mg (n=103)	Placebo (n=104)	8,2	8,5	13,3*	11,4*	27,2	23,4	15,0	25,9	8,5*	7,9*	1,3	1,3	52	47	58 ^d	60 ^d
	UST 90 mg (n=105)		7,2		11,3*		25,9		14,0		8,8*		1,3		49		55 ^d	

*mediana;

^c resposta inadequada a 1 anti-TNF= 53%, 58%, 58 %; resposta inadequada a 2 anti-TNF= 38%, 34% 35%; intolerància= 10%, 8%,8% d'IXE c/2S, IXE c/4S i placebo, respectivament

^d majoritàriament etanercept i adalimumab. Més del 50% dels pacients prèviament tractats va rebre ≥ 2 anti-TNF.

Resultats

A continuació es mostren els resultats de la variable principal d'eficàcia (ACR 20) dels estudis avaluats. Cal tenir en compte que la setmana d'avaluació varia en funció de l'estudi.

Taules 10. Resultats de la variable clínica principal en els assaigs clínics de fàrmacs biològics per a l'APs controlats amb placebo.

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20 (grup intervenció vs placebo)		RAR (IC95%)
ADEPT Setmana 12	ADA (n=151)	Placebo (n=162)	58%	14%	44% (34 a 53)
RAPID-PsA Setmana 12	CTZ 200mg (n=138)	Placebo (n=136)	58%	24%	34% (23 a 45)
	CTZ 400mg (n=135)		52%		28% (16 a 39)
Mease et al. Setmana 12	ETN 25 mg (n=101)	Placebo (n=104)	59%	15%	44% (32 a 56)
IMPACT-2 Setmana 14	IFX (n=100)	Placebo (n=100)	58%	11%	47% (35 a 58)
GO-REVEAL Setmana 14	GOL 50 mg (n=146)	Placebo (n=113)	51%	9%	42% (32 a 51)
	GOL 100 mg (n=146)		45%		36% (27 a 46)
FUTURE 1* Setmana 24	SEC 150 mg (n=202)	Placebo (n=202)	50%	17%	33% (24 a 41)

* No es mostra el resultat del braç de SEC 75 mg de FUTURE-1 per ser una pauta no aprovada per fitxa tècnica (menor eficàcia).

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20 (grup intervenció vs placebo)		RAR (IC95%)
FUTURE 2** Setmana 24	SEC 300 mg (n=100)	Placebo (n=98)	54%	15%	39% (27 a 51)
	SEC150 mg (n=100)		51%		36% (24 a 48)
SPIRIT-P1*** Setmana 24	IXE c/4S (n=103)	Placebo (n=106)	58%	30%	27% (14-40)
SPIRIT-P2*** Setmana 24	IXE c/4S (n=122)	Placebo (n=118)	53%	19%	34% (22-45)
PSUMMIT 1 Setmana 24	UST 45 mg (n=205)	Placebo (n=206)	42%	23%	20% (12 a 28)
	UST 90 mg (n=204)		49%		27% (17 a 36)
PSUMMIT 2 Setmana 24	UST 45 mg (n=103)	Placebo (n=104)	44%	20%	23% (11-36)
	UST 90 mg (n=105)		44%		24% (11-36)

** No es mostra el resultat del braç de SEC 75 mg de FUTURE-2 per ser una pauta no aprovada per fitxa tècnica (menor eficàcia).

*** No es mostren els resultats dels braços d'IXE c/2S per ser una pauta no aprovada per fitxa tècnica. En SPIRIT-P1 tampoc es mostren els resultats del braç d'ADA ja que no era un braç comparador respecte IXE sinó simplement un grup actiu de referència per a la comparació amb placebo.

Tots els fàrmacs biològics van mostrar una eficàcia significativament superior al placebo en la variable principal (resposta ACR20).

Seguidament, es mostren 2 taules comparatives d'eficàcia dels assaigs a les 24 setmanes de tractament (fi de la fase controlada amb placebo), amb les variables més rellevants.

Taula 11. Resultats dels assaigs clínics de fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica controlats amb placebo a les 24 setmanes

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	ACR 50 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	ACR 70 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	PASI 75* (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	psARC (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)
ADEPT	ADA (n=151)	Placebo (n=162)	57% vs 15% 42% (32-52)	39 % vs 6% 33% (24-42)	23% vs 1% 22% (15-29)	59% vs 1% 58% (50-66)	60% vs 23% 37% (27-47)
RAPID-PsA	CTZ 200mg (n=138)	Placebo (n=136)	63% vs 23% 40% (29-51)	44% vs 12% 32% (22-42)	28% vs 4% 24% (16-32)	62% vs 15% 48% (34-61)	78% vs 33% 45% (35-56)
	CTZ 400mg (n=135)		56% vs 23% 33% (22-44)	40% vs 12% 27% (17-37)	23% vs 4% 19% (11-27)	60% vs 15% 45% (32-59)	77% vs 33% 44% (33-55)
Mease et al.	ETN 25 mg (n=101)	Placebo (n=104)	50% vs 13% 37% (25-49)	37% vs 4% 33% (23-43)	9% vs 1% 8% (2-14)	23% vs 3% 20% (11-29)	70% vs 23% 47% (35-59)
IMPACT-2	IFX (n=100)	Placebo (n=100)	54% vs 16 % 38% (26-50)	41% vs 4 % 37% (27-47)	27% vs 2 % 25% (16-34)	75% vs 8 % 67% (57-77)	70% vs 32 % 38% (25-51)
GO-REVEAL	GOL 50 mg (n=146)	Placebo (n=113)	52% vs 12 % 40% (30-50)	32% vs 4 % 28% (20-39)	19% vs 1 % 18% (11-25)	56 % vs 1 % 55% (47-63)	70% vs 29 % 41% (29-52)
	GOL 100 mg (n=146)		61% vs 12 % 49% (39-59)	38% vs 4 % 33% (24-42)	21% vs 1 % 20% (13-27)	66% vs 1 % 65% (57-73)	85% vs 29 % 56% (45-66)
FUTURE 1*	SEC 150 mg (n=202)	Placebo (n=202)	50% vs 17 % 33% (24 a 41)	35 % vs 7 % 27% (20-35)	19% vs 2 % 17% (11-23)	61% vs 8 % 53% (42-63)	nd
FUTURE 2*	SEC 300 mg (n=100)	Placebo (n=98)	54% vs 15 % 39% (27 a 51)	35% vs 7 % 28% (17-38)	nd	63% vs 16 % 47% (28-66)	nd
	SEC150 mg (n=100)		51% vs 15 % 36% (24 a 48)	35% vs 7 % 28% (17-38)	nd	48% vs 16 % 32% (15-49)	nd

* N de pacients avaluats per la variable PASI (pacients amb una afectació de la psoriasi de $\geq 3\%$ de l'àrea corporal total): ADEPT= 138 pacients; RAPID-PsA= 236 pacients; Mease et al.= 128 pacients; IMPACT-2= 170 pacients; GO-REVEAL: 296 pacients; FUTURE 1=207 pacients; FUTURE 2=142 pacients.

* No es mostren els resultats dels braços de SEC 75 de FUTURE-1 i FUTURE-2 per ser una pauta no aprovada per fitxa tècnica (menor eficàcia).

nd: no disponible; ADA: adalimumab; CTZ: certolizumab; IFX: infliximab; GOL: golimumab; SEC: secukinumab;

Taula 11. Resultats dels assaigs clínics de fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica controlats amb placebo a les 24 setmanes (continuació)

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	ACR 20 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	ACR 50 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	ACR 70 (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	PASI 75* (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)	psARC (grup intervenció vs placebo) RAR (IC 95%)
SPIRIT-P1*	IXE c/4S (n=107)	Placebo (n=106)	58% vs 30 % 27% (14-40)	40% vs 15 % 25% (14-37)	23% vs 6% 18% (9-27)	71% vs 10 % 61% (48-73)	nd
SPIRIT-P2* [∞]	IXE c/4S (n=122)	Placebo (n=118)	53% vs 19 % 34% (22-45)	35% vs 5 % 30% (21-39)	22% vs 0 % 22% (15-29)	56% vs 15 % 41% (26-55)	nd
PSUMMIT 1	UST 45 mg (n=205)	Placebo (n=206)	42% vs 23 % 20% (12-28)	25% vs 9 % 16% (9-23)	12% vs 2 % 10% (5-14)	57 % vs 11 % 46% (37-56)	nd
	UST 90 mg (n=204)		49% vs 23% 27% (17-36)	28% vs 9 % 19% (12-26)	14% vs 2 % 12% (7-17)	62% vs 11 % 52% (42-61)	nd
PSUMMIT 2	UST 45 mg (n=103)	Placebo (n=104)	44% vs 20 % 23% (11-36)	17% vs 7 % 11% (2-19)	7% vs 3 % 4% (-2 a 10)	51 % vs 5 % 46% (34-58)	nd
	UST 90 mg (n=105)		44% vs 20 % 24% (11-36)	23% vs 7 % 16% (7-25)	9% vs 3 % 6% (-1 a 12)	56% vs 5% 51% (39-62)	nd

* N de pacients avaluats per la variable PASI (pacients amb una afectació de la psoriasis de $\geq 3\%$ de l'àrea corporal total): SPIRIT-P1= 140 pacients; SPIRIT-P2= 135 pacients; PSUMMIT 1= 440 pacients; PSUMMIT 2= 241 pacients

* No es mostren els resultats dels braços d'IXE c/2S per ser una pauta no aprovada per fitxa tècnica.

[∞] No es mostren els resultats del braç d'ADA ja que no era un braç comparador respecte IXE sinó simplement un grup actiu de referència per a la comparació amb placebo.
nd: no disponible; IXE: ixekizumab; ADA: adalimumab; UST: ustekinumab

Resultats de subgrups d'interès dels estudis:

- Segons l'administració concomitant de MTX:

En tots els estudis, els pacients podien rebre el fàrmac biològic en monoteràpia o bé en combinació amb MTX.

L'administració concomitant de MTX era un criteri d'estratificació en els estudis **d'adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab i ustekinumab**. En tots ells es va mostrar una eficàcia similar amb o sense l'ús concomitant de MTX. El grup de pacients tractats amb el fàrmac biològic no va mostrar diferències d'eficàcia clínicament significatives respecte el grup de pacients tractats amb el fàrmac biològic + MTX.

Certolizumab: tot i que no era un criteri d'estratificació en l'estudi, els pacients amb i sense tractament concomitant amb MTX van presentar característiques basals semblants i l'eficàcia mostrada va ser similar.

Ixekizumab: es van mostrar resultats d'ixekizumab en funció de tractament concomitant amb o sense FAMMsc (majoritàriament MTX). Les dades d'eficàcia observades van ser similars.

Secukinumab: a l'estudi FUTURE-2, es va realitzar una anàlisi post-hoc de l'eficàcia del fàrmac segons tractament concomitant amb o sense MTX. Es van observar bons resultats d'eficàcia de secukinumab respecte placebo a la setmana 24 independentment de la presència o absència de MTX.

- Segons tractament previ amb fàrmacs biològics anti-TNF:

Aquest va ser un criteri d'estratificació en tots els estudis en què s'inclouïen pacients prèviament tractats amb anti-TNF (certolizumab, secukinumab i ixekizumab), a excepció d'ustekinumab.

Certolizumab: Els pacients tractats amb certolizumab a l'estudi RAPID-PsA van presentar una eficàcia similar, independentment de l'ús previ d'anti-TNF (ACR20 a les 24 setmanes → naïf a anti-TNF= 60%; tractats prèviament amb anti-TNF= 59%. ACR50 a les 24 setmanes → naïf a anti-TNF= 42%; tractats prèviament amb anti-TNF= 44%). Cal tenir en compte que només s'inclouïen pacients amb fracàs secundari a anti-TNF (fracàs més enllà de les 12 setmanes de tractament).

Ixekizumab: L'estudi SPIRIT P-2 avalua l'eficàcia d'ixekizumab en pacients amb resposta inadequada o intolerància a ≤ 2 anti-TNF. L'eficàcia d'ixekizumab (ACR20 a les 24 setmanes) va ser similar independentment de si havien rebut 1 anti-TNF (55%) o 2 anti-TNF (51%) prèviament o en cas d'intolerància a aquests (50%).

Secukinumab: L'eficàcia observada (ACR20 a les 24 setmanes):

- Secukinumab 300 mg → 58% en pacients naïf a anti-TNF; 45% en pacients prèviament tractats ($p < 0,0001$ respecte placebo) a l'estudi FUTURE-2.
- Secukinumab 150 mg → 63% en pacients naïf a anti-TNF ($p < 0,0001$ respecte placebo); 30% en pacients prèviament tractats ($p = 0,12$ respecte placebo), a l'estudi FUTURE-2; 54% en pacients naïf a anti-TNF i 39% en prèviament tractats ($p < 0,05$ respecte placebo), a l'estudi FUTURE-1.

Ustekinumab (no criteri d'estratificació): l'eficàcia observada (ACR20 a les 24 setmanes) a l'estudi PSUMMIT-2 per a ustekinumab 45/90 mg va ser del 54% en pacients naïf a anti-TNF i del 36% en pacients prèviament tractats.

Comentaris dels estudis:

L'eficàcia dels fàrmacs biològics en el tractament de l'APs activa s'ha avaluat en diversos assaigs clínics fase III multicèntrics, aleatoritzats, de cegament doble i controlats amb placebo.

La durada de la fase controlada amb placebo és de 24 setmanes. En tots ells, excepte a l'estudi d'etanercept, es presenta una sortida prematura a la setmana 12 o 16, on els no responedors del grup placebo (i/o del grup actiu a dosi baixes) podien sortir del braç assignat si no havien assolit un percentatge concret de millora de les articulacions inflamades/doloroses. Aquest percentatge (< 5%, <10% o <20%) difereix segons l'estudi. Tots els assaigs presenten fases obertes o estudis oberts d'extensió.

La variable clínica principal dels estudis ha sigut la resposta ACR 20. Tots els fàrmacs biològics han mostrat diferències estadísticament significatives respecte a aquesta variable.

L'anàlisi primària d'eficàcia s'ha dut a terme a les 12 setmanes de tractament per a adalimumab, certolizumab, etanercept, 14 setmanes per a golimumab i infliximab, i 24 setmanes per a ixekizumab, secukinumab i ustekinumab.

Globalment, els fàrmacs biològics mostren diferències estadísticament significatives en la resta de criteris ACR (ACR 50 i ACR 70) i també en el PsARC, així com diferències estadístiques significatives respecte placebo en canvis des del basal en el PASI (afectació dermatològica). Tot i que no es mostren específicament a la taula de resultats, també s'han observat millores en la capacitat física (HAQ-DI), en la resolució de l'entesitis i de la dactilitis i en la qualitat de vida dels pacients (SF-36).

En l'activitat de la malaltia analitzada a través de la puntuació DAS28-PCR (variable secundària als estudis de golimumab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab) s'observen diferències estadísticament significatives respecte placebo (no es mostren específicament els resultats a les taules d'eficàcia).

En el cas concret d'etanercept, l'estudi Mease et al. només avalua una de les 2 pautes aprovades en fitxa tècnica per l'APs (etanercept 25 mg 2 cops per setmana). La pauta d'etanercept 50 mg/setmana s'ha avaluat a l'estudi PRESTA (NCT00245960)⁷⁰, de fase III/IV, multicèntric, aleatoritzat i de doble cegament, on es compara l'eficàcia de dos règims d'etanercept en pacients amb psoriasi i APs. Un total de 752 pacients van rebre etanercept 50 mg 2 cops per setmana (n=379) o bé un cop a la setmana (n=373) durant 12 setmanes en un període de doble cegament seguit de 12 setmanes amb pauta d'etanercept 50 mg /setmana. L'eficàcia del fàrmac sobre l'activitat articular era un objectiu secundari. A la setmana 24, el 52% dels pacients amb la pauta d'etanercept 50 mg 2 cops/setmana seguit de 50 mg/setmana i el 54% del pacients tractats amb etanercept 50 mg/setmana van presentar una resposta ACR 50 ($p=0,594$).

En els estudis de fàrmacs anti-TNF s'inclouen únicament pacients naïf a biològics, excepte en el cas de certolizumab, on aproximadament un 20% dels pacients havien rebut un anti-TNF previ. No obstant això, no es permetia la inclusió de pacients amb fracàs primari al fàrmac anti-TNF previ. Als estudis de secukinumab, l'estudi PSUMMIT-2 d'ustekinumab i SPIRIT P-2 s'inclouen pacients tractats prèviament a ≥ 1 anti-TNF (fins a un màxim de 3).

Ixekizumab:

Tot i que els estudis SPIRIT P-1 i SPIRIT P-2 no estaven dissenyats per detectar diferències entre les dues pautes d'ixekizumab estudiades (cada 2 o bé cada 4 setmanes), els resultats obtinguts en els 2 grups suggereixen que no hi ha diferències clínicament rellevants entre les pautes. La pauta aprovada per fitxa tècnica és la de 80 mg cada 4 setmanes.

SPIRIT P-1 disposa d'un braç actiu, adalimumab (ACR20 a la setmana 24: adalimumab 57,4% vs placebo 30,2% [RAR 27,2 (14,2 a 40,3)]). L'eficàcia mostrada al braç d'adalimumab va ser similar a la mostrada al braç d'ixekizumab. No obstant això, l'estudi no estava dissenyat per mostrar diferències entre aquests dos fàrmacs biològics, sinó que era un braç de referència interna per avaluar l'eficàcia relativa respecte placebo. Els pacients del braç d'adalimumab van demostrar diferències clínica i estadísticament significatives en les variables d'activitat de la malaltia, funció física i avaluació de la progressió radiològica, fet que dona suport a la validesa de l'eficàcia observada amb ixekizumab.

En el programa de desenvolupament clínic d'ixekizumab per a la psoriasi en plaques, es van mostrar millors resultats d'eficàcia en les variables dermatològiques amb la pauta de 160 mg S0 seguit de 80 mg cada 2 setmanes fins a la S12 comparat amb el règim de dosificació de cada 4 setmanes. Per aquest motiu, la pauta recomanada en pacients amb APs que presentin psoriasi en plaques de moderada greu és la mateixa que l'aprovada per aquesta indicació.

Secukinumab:

A l'estudi FUTURE-2, la dosi de 75 mg no va mostrar diferències estadísticament significatives en la resposta ACR respecte placebo i va ser clínicament inferior a la dosi de 150 mg i 300 mg. Per aquest motiu, la dosi de 75 mg no ha estat aprovada per fitxa tècnica.

En els pacients amb afectació psoriàsica de $\geq 3\%$ de la superfície corporal, es van observar taxes més elevades de PASI 75 amb la dosi de 300 mg comparat amb la dosi de 150 mg. La diferència es va fer especialment evident en pacients amb psoriasi moderada a greu. Aquestes dades van en consonància amb els resultats obtinguts en els estudis pivot del fàrmac per a la psoriasi i justifiquen que la pauta recomanada en pacients amb APs amb psoriasi de moderada a greu sigui la de secukinumab 300 mg.

En l'anàlisi de subgrups segons tractament previ amb anti-TNF a la setmana 24, es constata que les taxes d'ACR en pacients prèviament tractats amb anti-TNF són millors amb la dosi de 300 mg que la de 150 mg. Conseqüentment, aquesta és la dosi recomanada per a aquest grup de pacients.

Resultats a llarg termini

A continuació es detallen les dades a llarg termini dels fàrmacs biològics procedents dels estudis d'extensió i les fases d'extensió obertes dels estudis de cegament doble controlats amb placebo.

La majoria de fàrmacs biològics disposen de dades de fins a **2 anys** de tractament (taula 12), a excepció d'ixekizumab (dades fins a 1 any) i de golimumab (dades fins a 5 anys)

En el cas d'infliximab, les dades de més llarg termini provinents d'un estudi aleatoritzat i controlat amb placebo provenen de l'estudi IMPACT⁷¹ (fase II), amb dades a 2 anys. Aquestes es mostren a la taula 12.

Els resultats de les variables s'especifiquen tant com a dades observades (nombre de pacients responedors respecte el nombre de pacients amb dades avaluable en un temps determinat) i també com a dades imputades (per al càlcul de les dades imputades s'han considerat els pacients perduts per qualsevol causa com a no responedors).

És important destacar que aquestes dades no són comparables entre elles per tractar-se de fases o estudis d'extensió oberts amb dissenys diferents. A més, pel càlcul dels percentatges que es mostren, s'han considerat diferents poblacions en el denominador (tots els pacients aleatoritzats a l'estudi, pacients aleatoritzats al braç de tractament actiu, pacients que es van incloure a l'estudi d'extensió, entre altres) tal i com estan presentades a la literatura consultada.

Taula 12. Resultats a llarg termini dels fàrmacs biològics als 2 anys

Estudi	Fàrmac	ACR 20		ACR 50	
		Observada n/M* (%)	Imputada n/N (%)	Observada n/M* (%)	Imputada n/N (%)
ADEPT (estudi extensió)	ADA (n=298) ^a	165/281 (59%)	165/298 (55%)	127/281 (45%)	127/298 (43%)
RAPID-PsA	CTZ (N=273) ^b	(S98) 175/217 (81%)	(S98) 175/273 (64%)	(S98) 136/217 (63%)	(S98) 136/273 (50%)
Mease et al. (estudi extensió)	ETN (n=101) ^c	-	64/101 (64%) ^d	-	44/101 (44%) ^d
GO-REVEAL	GOL 50 mg (n=146) ^c	-	98/149 (67%)	-	68/146 (47%)
	GOL 100 mg (n=146) ^c	-	102/146 (70%)	-	75/146 (51%)
IMPACT	IFX (n=104) ^e	(S98) 48/78 (62%)	(S98) 48/104(46%)	(S98) 35/78 (45%)	(S98) 35/104 (34%)
FUTURE 1	SEC 150 mg (n=202) ^c	M=153 74%	N=202 67%	M=153 46%	N=202 39%
FUTURE 2	SEC 300 mg (n=100) ^c	M=84 74%	N=100 69%	M=84 56%	N=100 51%
	SEC 150 mg (n=100) ^c	M=77 73%	N=100 64%	M=77 43%	N=100 36%
PSUMMIT 1	UST 45 mg (n=205)	(S100) 57% (101/178)	(S100) 49% (101/205)	(S100) 39% (69/178)	(S100) 34% (69/205)
	UST 90 mg (n=204)	(S100) 64% (112/176)	(S100) 55% (112/204)	(S100) 46% (81/176)	(S100) 40% (81/204)

*M: nombre de pacients que continuen a l'estudi en el moment de l'avaluació

^a Nombre de pacients que van rebre almenys una dosi de tractament actiu durant l'estudi

^b Nombre de pacients que van ser aleatoritzats a rebre CTZ 200 mg o 400 mg (dades agregades).

^c Nombre de pacients que van ser aleatoritzats a rebre tractament actiu de la S0

^d Dades obtingudes després de 24 S de l'estudi doble cec i de les 48S de l'estudi d'extensió obert

^e Nombre de pacients aleatoritzats a l'estudi (inclosos els pacients del braç placebo a la fase inicial).

Tenint en compte la limitació d'aquesta anàlisi, s'observa un bon manteniment de la resposta en el seguiment a llarg termini dels fàrmacs biològics.

Dades d'ixekizumab a **1 any** de tractament: dels 107 pacients aleatoritzats a ixekizumab c/4S (pauta aprovada per fitxa tècnica) a l'estudi SPIRIT P-1, un 64% (68/107) van assolir la resposta ACR20 i un 50 % (54/107) la resposta ACR50.

Dades de golimumab a **5 anys** (estudi Go-REVEAL): considerant la població ITT (la població inicialment inclosa a l'estudi), dels 405 pacients, van assolir l'ACR 20 el 63%, 66% i 70% dels pacients inicialment aleatoritzats a placebo, GOL 50 mg i GOL 100 mg. La resposta ACR50 es va assolir pel 43%, 48% i 51% dels pacients, respectivament.

Dades de progressió radiològica

La prevenció del dany estructural és un objectiu destacat en el tractament de l'APs.

A continuació es mostren els resultats de progressió radiològica dels estudis controlats amb placebo a la setmana 24 mitjançant l'índex modificat total Van der Heijde-Sharp (mTSS).

Al peu de taula s'especifiquen els resultats disponibles de l'mTSS a més llarg termini. Cal tenir present, tal i com ja s'ha comentat a les dades d'eficàcia clínica a llarg termini, que aquests resultats no són comparables per tractar-se de fases o estudis d'extensió oberts amb dissenys diferents.

Taula 13. Resultats del canvi de l'índex mTSS a la setmana 24.

Estudi	Grup d'intervenció	Grup control	Canvi mTSS*		p
			Grup d'intervenció	Grup control	
ADEPT ^{a 28}	ADA (n=151)	Placebo (n=162)	-0,2	1,0	<0,001
RAPID-PsA ^{b 34}	CTZ 200/400mg (n=273)	Placebo (n=136)	0,06	0,29	<0,008
Mease et al. ^{c 37}	ETN 25 mg (n=101)	Placebo (n=104)	0,03	1,0	0,0001
GO-REVEAL ^{d 40}	GOL 50 mg (n=146)	Placebo (n=113)	-0,16±1,31	0,27±1,26	0,011
	GOL 100 mg (n=146)		-0,09±1,32		0,086
IMPACT-2 ^{e 46}	IFX (n=100)	Placebo (n=100)	-0,70±2,53	0,82±2,62	<0,001
SPIRIT P-1 ^{f 51}	IXE c/4S (n=107)	Placebo (n=106)	0,17	0,49	<0,01
FUTURE 1 ^{g 54}	SEC 150 mg (n=202)	Placebo (n=104)	0,13±1,18	0,57±2,48	<0,05
PSUMMIT 1 i 2 ^{h 62} (anàlisi integrada)	UST 45 mg (n=205)	Placebo (n=310)	0,4±2,1	1,0±3,9	0,014
	UST 90 mg (n=204)		0,4±2,4		<0,001

*En els estudis ADEPT d'adalimumab i Mease et al. d'etanercept es va utilitzar una variant diferent de l'índex total Sharp modificat (veure Taula 8. Variables utilitzades als assaigs).

^a En els pacients que van rebre ADA des de l'inici i que no van progressar a la setmana 24, la inhibició de la progressió radiològica es va mantenir fins a la S144 (mitjana del canvi de la S24 a la S144=0,2).³⁴

^b Anàlisi post-hoc. En els pacients que van rebre CTZ (200 mg o 400 mg) des de l'inici, el canvi des del basal a la S96 va ser de 0,14.³⁹

^c En els pacients que van rebre ETN des de l'inici, el canvi en la puntuació mTSS des del basal va ser del -0,38 als 2 anys.⁴²

^d En el grup de pacients que van rebre GOL (50 o 100mg) des de l'inici, el canvi de puntuació mTSS des del basal a la S54 va ser de $-0,18 \pm 1,59$.⁴⁰ A la S256, el canvi de puntuació mTSS des del basal va ser de $0,3 \pm 4,2$ en el grup inicialment aleatoritzat a GOL 50 mg i de $0,1 \pm 2,7$ en el grup inicialment aleatoritzat a GOL 100 mg.⁴⁸

^e En els pacients que van rebre IFX des de l'inici, el canvi en la puntuació mTSS des del basal a la S54 va ser de $-0,94 \pm 3,40$.⁵¹

^f En el grup d'ADA (no era un braç comparador respecte IXE sinó simplement un grup actiu de referència per a la comparació amb placebo) el canvi de mTSS va ser de 0,10 ($p < 0,001$ respecte placebo). En el grup de pacients que van rebre IXE c/4S des de l'inici, el canvi de puntuació mTSS des del basal a la S52 va ser de 0,54 (aquesta mitjana es veu afectada per 1 pacient que va presentar un canvi de 16). Si es té en compte el total de pacients que van rebre IXE c/4S (independentment del que rebessin les 24 S inicials) la mitjana del canvi en el mTSS va ser de 0,43.⁵⁵

^g En el grup de pacients que van rebre SEC 150 mg des de l'inici, el canvi de puntuació mTSS des de la S24 a la S104 va ser de $0,93 \pm 3,84$.⁶¹

^h En el grup de pacients que van rebre UST 45 mg o UST 90 des de l'inici, el canvi de puntuació mTSS des del basal a la S52 va ser de $0,58 \pm 2,6$ i $0,65 \pm 3,68$, respectivament, en l'anàlisi integrada.⁶⁵ L'estudi PSUMMIT 1 disposa de dades a la S100. El canvi de puntuació mTSS des del basal va ser de $0,95 \pm 3,8$ i $1,18 \pm 5,05$, respectivament,

Els fàrmacs biològics redueixen significativament la progressió radiològica en comparació a placebo a les 24 setmanes de tractament. Tot ells presenten dades de progressió radiològica als 2 anys (golimumab fins als 5 anys), a excepció d'ixekizumab que, fins al moment, només disposa de dades a l'any de tractament.

Tot i la limitació de no disposar de comparació amb placebo ni amb sèries de pacients històriques, s'observa un bon manteniment de la inhibició de la progressió radiològica a llarg termini. El poc temps de seguiment del que es disposa actualment per ixekizumab fan que siguin necessàries més dades per poder determinar la seva eficàcia en el dany radiològic a llarg termini.

Les dades presentades a la taula 13 per a ustekinumab provenen d'una anàlisi integrada planificada dels 2 estudis pivot PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2. Si s'analitzen les dades dels estudis per separat, s'observen resultats discordants. A diferència de l'estudi PSUMMIT 1, en la població de l'estudi PSUMMIT 2 ($n=312$), no s'observen diferències estadísticament significatives en la progressió radiològica entre els grups d'ustekinumab i placebo. L'heterogeneïtat de les característiques clíniques basals dels braços de l'estudi així com el percentatge elevat de pacients sense dades radiològiques en el moment de l'avaluació podrien explicar aquests resultats.

L'evidència disponible d'ustekinumab en pacients prèviament tractats amb anti-TNF prové únicament de l'estudi PSUMMIT 2. Tenint en compte la consideració anterior i que no es disposen de dades radiològiques en aquesta població més enllà de les 52 setmanes, l'eficàcia d'ustekinumab en pacients prèviament tractats amb fàrmacs anti-TNF no està del tot establerta.

Ixekizumab només disposa de dades de progressió radiològica procedents de l'estudi SPIRIT P-1, que inclou únicament pacients naïf a anti-TNF. Així doncs, l'eficàcia d'ixekizumab en pacients prèviament tractats amb aquests fàrmacs tampoc està del tot establerta.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Toxicitats més freqüents per fàrmac: reaccions adverses **molt freqüents** ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica, procedents dels assajos clínics i de l'experiència post-comercialització.

Taula 14. Efectes adversos molt freqüents i freqüents segons fitxa tècnica.

	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Infeccions i infestacions	IRVB i IRVA. Altres infeccions (bacterianes, víriques i fúngiques).	Infeccions bacterianes, víriques	Infeccions (incloent IRVA, bronquitis, cistitis, infeccions cutànies).	IRVA. Infeccions bacterianes, IRVB, víriques, fúngiques.	Infeccions víriques Infeccions bacterianes.	IRVA, tinya	IRVA, herpes oral	IRVA, ofaringitis
Neoplàsies	Càncer de pell exclòs el melanoma. Neoplàsia benigna.							
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	Leucopenia, anèmia Leucocitosi, trombocitopènia	Trastorns eosinofílics, leucopènia.		Anèmia	Neutropènia, leucopènia, anèmia			
Trastorns del sistema immunològic	Hipersensibilitat, al·lèrgies (incloent al·lèrgia estacional)		Reaccions al·lèrgiques, autoanticossos positius	Reaccions al·lèrgiques, autoanticossos positius	Síntoma al·lèrgic respiratori			
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Hiperlipidèmia increment d'àcid úric, hipopotassèmia, hipocalcèmia, hiperglucèmia, hipofosfatèmia, deshidratació							
Trastorns psiquiàtrics	Canvis d'humor, ansietat, insomni			Depressió, insomni	Depressió, insomni			
Trastorns del sistema nerviós	Cefalea Parestèsia, migranya, compressió d'arrel nerviosa			Mareig, cefalea, parestèsies	Cefalea, vertigen, mareig, parestèsies			Mareig, cefalea

IRVB: infecció respiratòria vies baixes; IRVA: infecció respiratòria vies altes.

Taula 14. Efectes adversos molt freqüents i freqüents segons fitxa tècnica (continuació)

	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Trastorns oculars i oïda	alteració visual, conjuntivitis, blefaritis, inflor d'ulls, vertigen				Conjuntivitis			
Trastorns cardíacs	Taquicàrdia				Taquicàrdia, palpitations			
Trastorns vasculars	Hipertensió, rubor, hematomes	Hipertensió		Hipertensió	Hipo i hipertensió, equimosi, rubor			
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics	Asma, dispnea, tos			Asma i símptomes relacionats		Dolor orofaringe	Rinorrea	Dolor orofaringe
Trastorns GI	Dolor abdominal, nàusees i vòmits hemorràgia GI, dispèpsia, malaltia de reflux GE	Nàusees		Dispèpsia, dolor abdominal i GI, nàusees, alteracions GI inflamàtores, estomatitis.	Dolor abdominal, nàusees, restrenyiment, diarrees	Nàusees	Diarrea	Dolor abdominal, nàusees,
Trastorns hepatobiliars	Increment d'enzims hepàtics	Hepatitis (inclòs increment TA)		AST i ALT elevades	Augment TA			
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	Rash empitjorament de la psoriasi existent o de novo, urticària, increment de blaus, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosi, alopecìa, pruija.	Exantema	Pruïja	Pruïja, erupció alopecìa, dermatitis				Pruïja
Trastorns musculoesquelètics					Artràlgia, miàlgia			Artràlgia, miàlgia, mal d'esquena
Trastorns renals i urinaris	Insuficiència renal, hematúria,							
Trastorns generals i en el lloc d'injecció	Reacció en el lloc d'injecció dolor toràcic, edema, pirèxia	Pirèxia, dolor, astènia, pruija, reacció en el lloc d'injecció	Reacció lloc d'injecció, febres	Pirèxia, astènia, reacció en el lloc d'injecció, malestar toràcic	Reacció a la perfusió, dolor toràcic, fatiga, febre, dolor lloc d'injecció	Reacció en el lloc d'injecció		Cansament, eritema i dolor en el lloc d'injecció

GI: gastrointestinal; AST: aspartat aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GE: gastroesofàgic; TA: transaminases

Es recomana consultar les fitxes tècniques¹³⁻²⁵ per a obtenir informació detallada i actualitzada dels efectes adversos d'aquests fàrmacs.

Els fàrmacs anti-TNF i ustekinumab presenten una àmplia experiència d'ús i amb dades a llarg termini de seguretat.

Amb les dades disponibles fins el moment, secukinumab i ixekizumab mostren un perfil de seguretat favorable, esperable pel seu mecanisme d'acció, i no han presentat cap problema de seguretat nou respecte al perfil d'efectes adversos dels altres fàrmacs biològics. No obstant això, cal tenir en compte que actualment l'experiència dels anti IL-17A a llarg termini és limitada, especialment per a ixekizumab (dades fins a 1 any).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques¹³⁻²⁸ per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.

Taula 15. Contraindicacions, precaucions i interaccions dels fàrmacs biològics per a l'artritis psoriàsica

Contraindicacions	anti-TNF	Anti IL-17A	Anti IL-12/23
Infeccions actives clínicament importants (ex: tuberculosi activa o altres infeccions greus com sèpsia o infeccions oportunistes)	Sí	Sí	Sí
Insuficiència cardíaca moderada o greu (classe funcional III/IV)	Sí ¹	No	No
Precaucions			
Pacients amb infeccions cròniques o amb antecedents d'infeccions recurrents.	Sí	Sí	Sí
Pacients amb antecedents de neoplàsies malignes.	Sí	No ²	Sí
Pacients amb malalties desmielinitzants preexistents o de recent aparició.	Sí ³	No	No
Pacients amb malaltia de Crohn	No	Sí ⁴	No
Interaccions			
Altres immunosupressors biològics (anakinra, abatacept, etc)	Sí	nd ⁵	nd
Vacunes vives atenuades	Sí	Sí	Sí
Agents infecciosos terapèutics (ex: instil·lació BCG)	Sí	nd	nd
Fàrmacs d'estret marge que siguin substrat de CYP450 (p.ex. warfarina)	No	No ⁶	No

nd: no disponible; anti-TNF= adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliximab; anti IL-17A= ixekizumab i secukinumab; anti IL 12/23= ustekinumab.

¹ A la fitxa tècnica d'etanercept la insuficiència cardíaca congestiva no es considera una contraindicació i s'inclou dins de l'apartat d'advertències i precaucions especials d'ús.

² A la fitxa tècnica de secukinumab i ixekizumab no apareix com a precaució. No obstant les neoplàsies formen part del pla de gestió de riscos d'ambdós fàrmac (veure Apartat 6.3)

³ Els anti-TNF s'han associat amb casos de nova aparició o exacerbació de símptomes de malalties desmielinitzants del SNC, incloent esclerosi múltiple i síndrome de Guillain-Barré.

⁴ Als assajos clínics, s'han observat exacerbacions, en alguns casos greus, tant en el grup de placebo com en el de secukinumab, en pacients amb malaltia de Crohn. En el cas d'ixekizumab, s'han notificat casos *de novo* o exacerbacions de malaltia de Crohn i també de colitis ulcerosa en pacients inclosos als estudis de psoriasi. No s'ha notificat cap cas en els estudis d'artritis psoriàsica.

⁵ No s'ha avaluat la seguretat i l'eficàcia dels fàrmacs anti IL-17A en combinació amb immunosupressors biològics.

⁶ En un estudi en pacients amb psoriasi en plaques no s'ha observat interacció entre secukinumab i midazolam (substrat del CYP3A4). No obstant, no hi ha estudis d'interacció farmacològica *in vivo* amb ixekizumab, pel què segons la fitxa tècnica d'aquest fàrmac, ixekizumab podrien disminuir l'exposició de medicaments metabolitzats pel CYP450. No es pot excloure que existeixi un efecte clínic rellevant amb fàrmacs d'estret marge que siguin substrat de CYP450. Considerar realitzar monitoratge terapèutic.

nd: no disponible

6.3. Pla de gestió de riscos

Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i ustekinumab presenten un perfil de seguretat ben conegut.

El pla de gestió de riscos de **secukinumab**, aprovat el 2015, inclou els següents riscos importants considerats rellevants: infeccions i infestacions, neutropènia i hipersensibilitat (identificats) i

neoplàsies o tumors inespecífics, esdeveniments adversos cardiovasculars majors, antigenicitat, malaltia de Crohn, reactivitat de l'hepatitis B i interacció amb vacunes vives (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'exposició fetal del fàrmac, dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, l'ús en pacients pediàtrics, amb insuficiència hepàtica o renal greu i amb malaltia cardíaca o hipertensió no controlada.

A més, com a part del pla de gestió de riscos de secukinumab s'està duent a terme un registre que recull dades de vida real de pacients amb psoriasi i artritis psoriàsica tractats amb aquest fàrmac. Aquest registre té com a objectiu avaluar la incidència i la naturalesa de neoplàsies. L'any previst de finalització és el 2030.

Pel què fa a **ixekizumab**, aprovat el 2018, el pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: infeccions, neutropènia i hipersensibilitat (identificats) i malaltia inflamàtoria intestinal, esdeveniments adversos cardiovasculars majors i neoplàsies (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en les dades a llarg termini de seguretat, l'ús en embaràs i lactància, en pacients d'edat avançada (≥ 75 anys), pediàtrics, amb insuficiència hepàtica o renal greu i amb infeccions actives.

A més, es troba en marxa l'extensió de 3 anys dels estudis UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (estudis de registre per a la psoriasi) per a avaluar la immunogeneïtat i la incidència d'efectes adversos i dos registres observacionals amb població americana. Un dels registres té l'objectiu d'avaluar la incidència i naturalesa dels riscos identificats i potencials a la pràctica clínica, la seguretat a llarg termini i l'ús en població d'edat molt avançada. L'altre té com a objectiu monitoritzar la incidència d'efectes adversos en dones i fetus amb l'exposició al fàrmac durant l'embaràs.

7. Validesa interna i aplicabilitat

En la revisió de la validesa dels estudis s'ha tingut en compte la "**Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis**"⁵ publicada per l'EMA el 2006.

Disseny:

El disseny dels estudis es considera adequat i en línia amb els requeriments establerts a nivell europeu.

Comparador:

El placebo no es considera el comparador òptim al disposar d'altres alternatives biològiques per a aquesta indicació. No obstant això, segons la guia de l'EMA, l'ús de placebo com a comparador és correcte ja que permet avaluar l'efecte net del fàrmac.

En els fàrmacs que pertanyen a una nova classe terapèutica, es recomana assaigs de superioritat (2 braços, amb un comparador actiu) o de no-inferioritat (3 braços, amb un comparador actiu i amb un braç placebo com a comparador de referència) per tal de poder avaluar correctament el benefici risc del nou medicament. En aquest sentit, en el cas d'ixekizumab, secukinumab i ustekinumab seria més adequat un estudi que tingués com a comparador, a més de placebo, un fàrmac anti-TNF.

A l'estudi SPIRIT P-1 d'ixekizumab, tot i que disposa d'un braç amb un comparador actiu, adalimumab, aquest només va ser utilitzat com a control actiu per a la comparació amb placebo. L'estudi no es va dissenyar amb la suficient potència estadística per a mostrar equivalència o no-inferioritat d'ixekizumab vs d'adalimumab.

Actualment, estan en marxa 2 estudis multicèntrics i aleatoritzats de 52 setmanes que comparen directament 2 fàrmacs biològics: l'estudi EXCEED 1 (NCT02745080), de secukinumab vs adalimumab, i l'estudi SPIRIT-HSH (NCT03151551), d'ixekizumab vs adalimumab. Ambdós estudis inclouen pacients amb APs activa naïf a teràpia biològica i amb resposta inadequada o intolerància a FAMMsc. Cal tenir en compte que mentre EXCEED 1 és de cegament doble, SPIRIT-HSH presenta un disseny obert. S'esperen resultats al 2020 i 2019, respectivament.

Variable principal:

La resposta ACR 20 és la variable principal d'eficàcia en tots els estudis avaluats. No obstant, la seva rellevància clínica és escassa. Una variable d'eficàcia més rellevant és la resposta ACR50, que és una variable secundària a tots els assaigs.

Les variables secundàries utilitzades per a avaluar l'activitat de la malaltia (ACR50, ACR70, PsARC i, en alguns assaigs, DAS 28), la funció física (HAS-DI), el dany estructural (mètode Sharp modificat/Van der Heijde-Sharp), així com les variables per a avaluar la dactilitis i la entesitis, l'afectació cutània (PASI) i la qualitat de vida (p.ex. SF-36) es consideren adequades.

Temps d'avaluació de la resposta:

L'anàlisi primària de tots els estudis té lloc entre la setmana 12 i 24, temps que es considera adequat per determinar l'eficàcia dels fàrmacs en l'APs. No obstant això, al tractar-se d'una malaltia crònica, és necessari demostrar el manteniment de la resposta al llarg del temps, per exemple, amb assaigs de ≥ 1 any. Tots els fàrmacs biològics disposen d'estudis amb durada superior a l'any de tractament (veure aplicabilitat).

Es considera que per demostrar un efecte en la prevenció del dany estructural són necessaris assaigs de com a mínim 2 anys de durada. Es disposa d'estudis que avaluen aquesta variable als 2 anys per a tots els biològics excepte per a ixekizumab, que, a dia d'avui, només disposa de dades a l'any de tractament. Idealment, els estudis haurien de ser de cegament doble i controlats amb placebo. No obstant això, no serien acceptables estudis controlats amb placebo a tant llarg termini per consideracions ètiques. Els estudis disponibles són extensions obertes d'estudis aleatoritzats i controlats amb placebo. No es disposa de comparacions de progressió de dany estructural amb sèries històriques ni comparacions indirectes entre fàrmacs.

Els estudis utilitzen l'índex radiològic Sharp modificat/van der Heijde-Sharp modificat per a l'avaluació de la progressió del dany estructural. Aquests és el mètode actualment acceptat.

Característiques de la població:

Els estudis inclouen pacients amb diagnòstic d'APs (en els més recents específicament segons els criteris CASPAR), amb malaltia activa, generalment definida com a ≥ 3 articulacions inflamades/doloroses (en alguns estudis ≥ 5) i amb resposta inadequada a AINEs i/o FAMMsc i/o, en

estudis de certolizumab, ixekizumab, ustekinumab i secukinumab, a teràpia biològica amb anti-TNF. Aquests criteris d'inclusió es consideren adequats i d'acord amb els requisits estipulats per l'EMA.

Tractament concomitant:

A la majoria dels estudis, a més dels AINEs, es permetia l'ús concomitant de FAMMsc (MTX) i corticoides. Es considera adequat.

Aplicabilitat

La incorporació dels fàrmacs biològics ha representat un avenç important en el tractament de l'APs. Actualment, es disposa de tres famílies de fàrmacs biològics amb indicació per al tractament de l'APs activa que han tingut una resposta inadequada als FAMMsc: els fàrmacs anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliximab), un inhibidor de l'IL-12/23 (ustekinumab) i els inhibidors de l'IL-17A (secukinumab i ixekizumab).

Es disposa d'una àmplia experiència d'ús amb el tractament amb els fàrmacs anti-TNF. Ustekinumab té la indicació per APs des del 2013, mentre que l'aparició dels inhibidors de l'IL-17A és més recent, secukinumab des de 2015 i ixekizumab acaba d'aprovar-se per a aquesta indicació.

En general, les característiques basals i demogràfiques de la població inclosa en els estudis són extrapolables a la població diana del tractament.

Les dades d'eficàcia obtingudes als assaigs clínics controlats amb placebo dels fàrmacs biològics demostren una millora clínicament rellevant a les 24 setmanes pel què fa als signes i símptomes de l'artritis perifèrica, la dactilitis i entesitis, les manifestacions cutànies, la capacitat funcional i la qualitat de vida dels pacients. Tots ells també han demostrat disminuir la progressió radiològica de la malaltia en les articulacions perifèriques.

Es disposa de dades de seguiment de fins a 5 anys de tractament amb golimumab, de 2 anys per la resta de fàrmacs anti-TNF, ustekinumab i secukinumab i d'1 any amb ixekizumab procedents de les extensions dels estudis aleatoritzats controlats amb placebo. En aquestes dades, essent conscients de les limitacions de tractar-se d'extensions o estudis oberts de tractament, s'observa un bon manteniment de la resposta.

L'evidència i l'experiència clínica a llarg termini per l'APs amb els fàrmacs inhibidors del IL-17 és limitada, sobretot en el cas d'ixekizumab.

L'ACR20, variable principal dels assaigs, és clínicament poc rellevant. La resposta ACR50, variable secundària a tots els assaigs, es considera una variable molt més robusta i que aporta una major rellevància clínica. Cal tenir en compte, però, que aquest índex únicament valora l'eficàcia dels fàrmacs en l'artritis perifèrica i no avalua altres dominis de l'APs com la dactilitis, entesitis, afectació axial o les manifestacions cutànies. Aquests dominis, a manca d'un índex compost que englobi totes les manifestacions clíniques de la malaltia, s'avaluen, tant en els assajos com en la pràctica diària, per separat.

Tot i que és correcte l'ús de l'ACR per a avaluar la resposta al tractament, no s'utilitza a la pràctica clínica habitual. Per a l'APs de predomini perifèric és àmpliament utilitzat el DAS28, índex d'activitat adoptat de l'AR. Tot i el seu ús, el DAS28 no es considera l'índex més adient per a l'avaluació de l'activitat de la malaltia ja que només és útil per la malaltia poliarticular i no té en compte l'afectació

entesítics ni l'afectació articular dels peus, que és freqüent en l'APs. Actualment, índex emergents validats com l'MDA i el DAPSA es consideren més adequats. En el cas d'afectació predominantment axial, que és menys freqüent, la resposta s'avalua amb els índexs d'activitat BASDAI o ASDAS-PCR, que són específics per l'EA. Per a l'afectació cutània, l'índex utilitzat és el PASI.

En els assaigs clínics per a l'APs, es disposa d'escassa informació sobre l'eficàcia dels biològics en les manifestacions axials de la malaltia. L'evidència de la teràpia biològica per al tractament d'aquest domini prové de la disponible per al tractament de l'EA. Actualment tots els fàrmacs avaluats en aquest informe, excepte ustekinumab i ixekizumab, tenen indicació per a l'EA.⁷²

En tots els assaigs dels fàrmacs biològics per a l'APs s'han demostrat millores significatives en l'afectació dermatològica. Cal tenir en compte que la selecció de pacients per a la inclusió dels estudis es va regir fonamentalment per l'afectació musculoesquelètica, pel que es van poder incloure pacients amb una afectació cutània mínima. L'anàlisi de l'eficàcia mitjançant l'índex PASI es va avaluar en aquells pacients amb afectació $\geq 3\%$ de la superfície corporal. Al no ser un objectiu principal dels estudis i no ser possible assegurar la similitud de les poblacions en els diferents assajos en quant a l'afectació dèrmica, es fa molt difícil poder valorar les dades obtingudes en aquest domini i poder comparar resultats entre els diferents fàrmacs. L'evidència més robusta dels biològics en l'afectació psoriàsica prové del programa de desenvolupament clínic d'aquests per a la psoriasi. Actualment tots els fàrmacs avaluats en aquest informe, excepte golimumab, tenen indicació per a la psoriasi de moderada a greu.⁷³

Actualment, no es disposa d'estudis de comparació directa ben dissenyats entre els diferents agents biològics en el tractament de l'APs. Tot i les limitacions que això suposa, l'eficàcia observada entre els anti-TNF i els inhibidors de l'IL-17A pel que fa a la millora dels signes i símptomes de les manifestacions articulars és similar, mentre que l'eficàcia d'ustekinumab és més modesta que les observades en la resta de biològics.

Els fàrmacs inhibidors de l'IL-17A i ustekinumab s'han estudiat en pacients naïf i prèviament tractats amb anti-TNF. En base als resultats obtinguts, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab són eficaços en pacients naïf a anti-TNF i també en pacients que han presentat una resposta inadequada a aquests. La magnitud de l'efecte de secukinumab i ustekinumab és major en els pacients naïf a fàrmacs biològics. En el cas d'ixekizumab, els resultats obtinguts en població naïf són similars als de pacients prèviament tractats, com s'ha observat en estudis específics per a cadascuna d'aquestes poblacions de pacients.

No es disposa d'informació sobre l'eficàcia dels anti-TNF després de l'ús dels anti IL-17A ni d'ustekinumab.

En relació a la seguretat, els fàrmacs biològics presenten un perfil de seguretat conegut i no s'han observat diferències significatives entre ells. Les infeccions són un dels efectes adversos més freqüents.

Cal tenir en compte l'antigenicitat d'aquests fàrmacs, que es presenta en diferent percentatge segons el fàrmac biològic.

Els fàrmacs anti-TNF s'han associat amb casos de nova aparició o exacerbació de símptomes de malalties desmielinitzants del sistema nerviós central, incloent esclerosi múltiple i síndrome de Guillain-Barré. També s'han observat casos d'empitjorament de la insuficiència cardíaca congestiva i reaccions autoimmunitàries, com el lupus i altres malalties relacionades.

En els assajos clínics d'ixekizumab i secukinumab s'han observat exacerbacions de la malaltia de Crohn, tot i que no s'ha evidenciat que n'augmenti la incidència. En el cas d'ixekizumab també s'han notificat casos de *novo* o exacerbacions de colitis ulcerosa (dades procedents dels estudis de psoriasi. No s'ha notificat cap cas en els estudis d'artritis psoriàsica).

8. Àrea econòmica

8.1. Cost incremental

A continuació, es presenten els costos del tractament amb els fàrmacs biològics per al tractament de l'APs

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 16. Cost dels fàrmacs biològics per al tractament de l'APs.

	Adalimumab (Humira®)	Adalimumab biosimilar			Certolizumab (Cimzia®)	Etanercept (Enbrel®)	Etanercept biosimilar		Golimumab (Simponi®)
		(Amgevita®)	(Hyrimoz®)	(Imraldi®)			(Benepali®)	(Erelzi®)	
Presentació	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 40mg	Xeringa /ploma precarregada 200mg	Xeringa / ploma precarregada 50mg	Xeringa / ploma precarregada 50mg	Xeringa / ploma precarregada 50mg	Ploma precarregada 50mg
Preu unitari †	494,61 €	420,42 €	494,61 €	445,14 €	455,99 €	175,84 €	197,82 €	175,84 €	1074,55 €
Posologia	40 mg cada 2 S				400 mg S0, 2, 4, i posteriorment 200 mg cada 2 S o 400 mg cada 4S	25mg 2 cops per S o 50 mg/S		50 mg/mes	
Nº administracions durant el primer any	26	26	26	26	29	52	52	52	12
Preu tractament del 1er any ^a	12.859,79 €	10.930,92 €	12.859,79 €	11.573,90 €	13.223,71 €	9.143,44 €	10.286,56 €	9.143,44 €	12.894,65 €
Nº administracions/any durant els anys següents ^a	26	26	26	26	26	52	52	52	12
Preu tractament a partir del 2on any ^a	12.859,79 €	10.930,92 €	12.859,79 €	11.573,90 €	11.855,69 €	9.143,44 €	10.286,56 €	9.143,44 €	12.894,65 €

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2018 (gener 2019 per als biosimilars d'adalimumab) (PVL notificat+IVA4%-RD). En el cas d'etanercept, el preu és PVL+IVA4% (no aplica el RD). S'ha fet servir el PVL notificat, excepte per etanercept Enbrel® i Erelzi® que no en disposen i s'ha utilitzat el PVL.

^a Es fan els càlculs considerant la pauta d'etanercept 50 mg/S i la pauta de certolizumab 200 mg cada 2 S.

Taula 16. Cost dels fàrmacs biològics per al tractament de l'APs.

	Infliximab (Remicade®)	Infliximab biosimilar		Ixekizumab (Taltz®)	Secukinumab (Cosentyx®)	Ustekinumab (Stelara®)
		(Flixabi®)	(Inflectra® (Remsima®))			
Presentació	Vial 100 mg	Vial 100 mg	Vial 100 mg	Xeringa / ploma precarregada 80mg	Xeringa / ploma precarregada 150mg	Xeringa solució 45 mg
Preu unitari †	557,73 €	501,96 €	457,34 €	971,62 €	549,84 €	2.642,96 €
Posologia	5 mg/kg administrats en perfusió iv a S 0, 2 i 6, i posteriorment cada 8 S			160 mg S 0 seguit de 80 mg cada 4 S ^b	150 (o 300 mg) ^c a S0, 1, 2, 3, i seguit 150 o (300 mg) / mes començant a la S4	45 mg S0, 4, seguit de 45 mg cada 12S
Nº administracions durant el primer any	7,75	7,75	7,75	14 (17)	16 (32)	5
Preu tractament del 1er any^a	17.289,67 €	15.560,64 €	14.177,54 €	13.602,68 € (16.517,54€) ^c	8.797,45 € (17.594,90€) ^d	13.214,80 €
Nº administracions/a ny durant els anys següents^a	6,5	6,5	6,5	13	12 (24)	4,3
Preu tractament a partir del 2on any^a	14.501,01€	13.050,86€	11.890,84€	12.631,06€	6.598,09 € (13.196,18€) ^d	11.214,80 €

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2018 (gener 2019 per ixekizumab). (PVL notificat+IVA4%-RD). En el cas d'infliximab, el preu és PVL+IVA4% (no aplica el RD).

^a Per al càlcul dels costos anuals d'infliximab s'ha considerat un pes estàndard de 75 kg, i no s'ha tingut en compte l'aprofitament de vials ni els costos d'administració d'hospital de dia.

^b Per als pacients amb APs amb psoriasi en plaques de moderada a greu de forma concomitant, la dosi recomanada és l'aprovada en la indicació de psoriasi: 160 mg setmana 0 seguit de 80 mg a les setmanes 2, 4, 6, 8, 10 i 12. Després 80 mg cada 4 setmanes.

^c Pauta amb dosi de 300mg: per pacients que concomitantment tenen psoriasi en plaques de moderada a greu o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg.

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

Segons dades del registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut, a data de març de 2018, el nombre de pacients amb APs en tractament actiu amb fàrmacs biològics a Catalunya és de 1.969.

Taula 17: Nombre de pacients actius amb fàrmacs biològics per a l'APs a Catalunya

Població global de Catalunya (2017)⁷⁴		7.477.131
Prevalença de l'APs a Espanya ⁷⁵	0,2%	14.954
Taxa de pacients amb APs en tractament amb fàrmacs biològics *	13,17%	1.969

*Número de pacients en tractament actiu a l'RPT (data extracció 1 de març de 2018). Taxa de pacients estimada a partir d'aquesta dada

Càlcul de l'impacte pressupostari (IP) anual:

S'ha tingut en compte el cost anual a partir del 2on any de tractament.

Es calcula l'IP anual de cadascun dels fàrmacs biològics fent l'assumpció que tots els pacients en tractament rebessin el mateix fàrmac.

Taula 18: IP anual de cadascun dels fàrmacs biològics

	Adalimumab (Humira [®]) i biosimilar (Hyrimoz [®])	Adalimumab biosimilar		Certolizumab (Cimzia [®])	Etanercept (Enbrel [®])	Etanercept biosimilar		Golimumab (Simponi [®])
		(Amgevita [®])	(Imraldi [®])			(Benepali [®])	(Erelzi [®])	
Preu anual del tractament amb fàrmacs biològics	25.320.936 €	21.522.882 €	22.788.818 €	23.343.850 €	18.003.434 €	20.254.230 €	18.003.434 €	25.389.562 €

Taula 18: IP anual de cadascun dels fàrmacs biològics (continuació)

	Ixekizumab (Taltz [®])	Infliximab (Remicade [®])	Infliximab biosimilar		Secukinumab (Cosentyx [®])	Ustekinumab (Stelara [®])
			(Flixabi [®])	(Inflectra [®]) (Remsima [®])		
Preu anual del tractament amb fàrmacs biològics	24.870.557€	28.552.491€	25.69.135€	23.413.064€	12.991.636 € (25.983.273€)*	22.533.272 €

*Pauta amb dosi de 300mg per a pacients amb per pacients que concomitantment tenen psoriasis en plaques de moderada a greu o que són responedors inadequats a anti-TNF. Per a la resta de pacients, la dosi recomanada és de 150 mg.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- Nacionals:

Recomanacions de la Societat Espanyola de Reumatologia (SER) 2017⁹

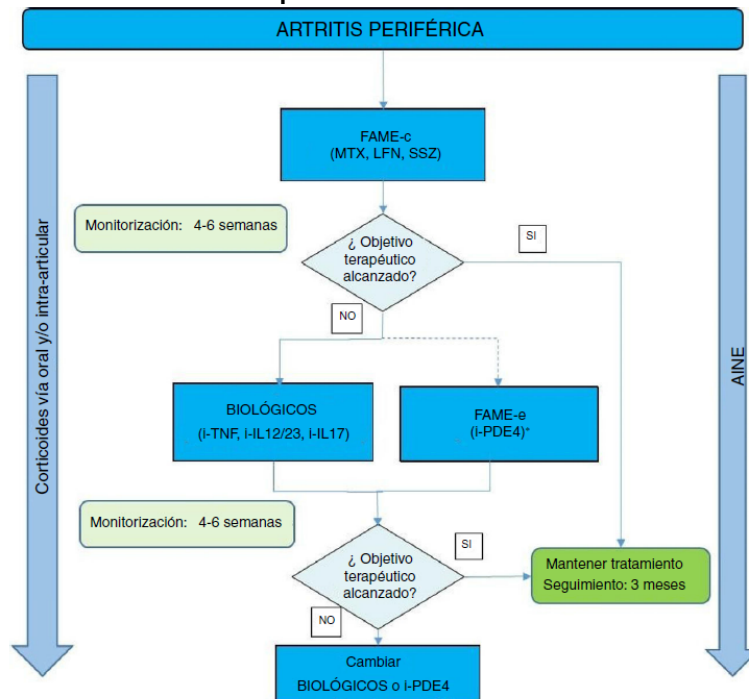
Es recomana l'ús de teràpia biològica en pacients amb APs perifèrica refractaris a almenys un FAMMsc (nivell d'evidència 1b; grau de recomanació: A)

Tot i l'absència d'assaig clínics que comparin de manera directa l'eficàcia de les diverses molècules disponibles, no sembla que les diferències entre elles siguin significatives.

En aquestes recomanacions, es situen els fàrmacs anti-TNF, els anti-IL 17 i ustekinumab al mateix nivell (veure figura 1). No obstant, en base als anys d'experiència en la pràctica clínica i en la que reflexa els diferents registres internacionals, es suggereix com a primera opció els inhibidors del TNF. La resta de fàrmacs són opcions igualment vàlides i, en darrera instància, ha de prevaldre el criteri mèdic.

Es recomana la utilització de teràpia biològica, tant en monoteràpia com en combinació amb FAMMsc, per a totes les manifestacions perifèriques de l'APs. La teràpia combinada amb MTX pot augmentar la supervivència dels fàrmacs monoclonals anti-TNF, sobretot els quimèrics (nivell d'evidència 1b; grau de recomanació: A).

Figura 1: algorisme de tractament de l'APs perifèrica

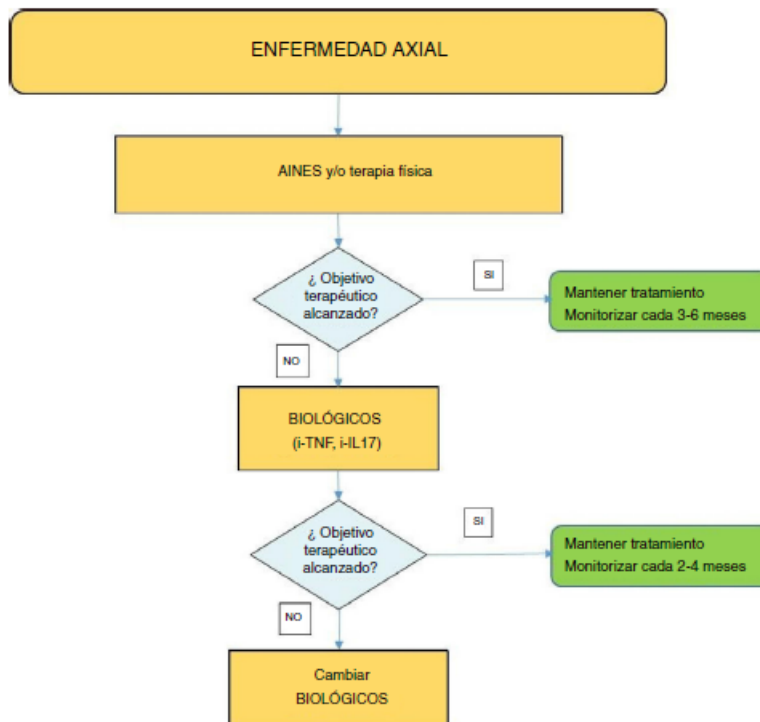


Formes d'APs predominantment entesítica: es recomana, en pacients amb APs i entesitis refractaris a AINE i tractament local, l'ús de teràpia biològica o apremilast. (Nivell d'evidència: 2b; grau de recomanació: C)

Formes d'APs amb presència de dactilitis: es recomana, en pacients amb APs i dactilitis refractària a AINE i tractament local amb infiltracions amb corticoides, l'ús de teràpia biològica o apremilast. (Nivell d'evidència: 2b; grau de recomanació: C)

Formes d'APs amb predomini d'afectació axial: es recomana, en pacients amb APs amb formes predominantment axials d'APs refractàries a AINE, l'ús de teràpies biològiques (anti-TNF o secukinumab). (Nivell d'evidència: 4; grau de recomanació: D)

Figura 2: algorisme de tractament de l'APs axial



- Internacionals:

Recomendaciones EULAR 2015 (European League Against Rheumatism)⁷⁶:

Les recomanacions específiques dels fàrmacs biològics en el tractament de l'APs són les següents:

En pacients amb artritis perifèrica i resposta inadequada a almenys un FAMMsc, s'ha de considerar la teràpia amb un fàrmac biològic. De forma habitual, s'hauria d'iniciar teràpia biològica amb un anti-TNF (nivell d'evidència 1b, grau de recomanació B). En aquells pacients en què els anti-TNF no es consideren apropiats, es pot considerar un fàrmac anti IL17 o IL12/23 (nivell d'evidència 1b, grau de recomanació B).

En pacients amb entesitis i/o dactilitis activa i una resposta insuficient a AINEs o glucocorticoides locals, s'ha de considerar la teràpia amb un fàrmac biològic. De forma habitual, s'hauria d'iniciar teràpia biològica amb un anti-TNF (nivell d'evidència 1b, grau de recomanació B).

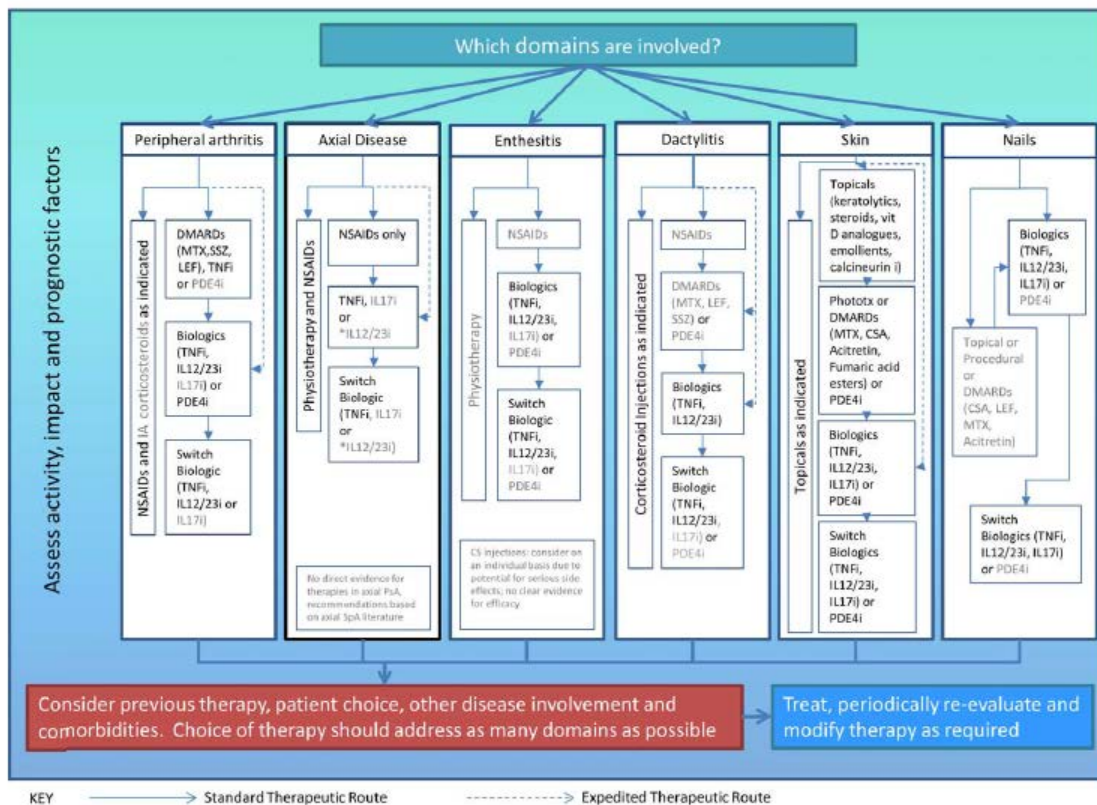
En pacients amb malaltia predominantment axial activa i amb resposta insuficient a AINEs, s'ha de considerar la teràpia amb un fàrmac biològic. De forma habitual, s'hauria d'iniciar teràpia biològica amb un anti-TNF (nivell d'evidència 1b, grau de recomanació B).

Guies americanes GRAPPA 2015 (Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis) ⁷⁷

Aquesta guia té en compte aspectes relatius a l'afectació cutània-unguial, els qual no s'aborden ni a la guia espanyola (SER 2017) ni a l'europea (EULAR 2016).

GRAPPA emet recomanacions de tractament tenint en compte 6 dominis de la malaltia i de les comorbiditats presents. Els dominis als quals es fa referència són els següents: artritis perifèrica, malaltia axial, entesitis, dactilitis, psoriasi i malaltia unguial.

Figura 3: Recomanacions GRAPPA 2015 pel maneig de l'APs



TNFi: inhibidors de TNF; CsA: ciclosporina A; CS: corticosteroides; DMARD: fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia; IA: intrarticular; LEF: leflunomida; MTX: metotrexat; NSAID: antiinflamatoris no esteroidals; PT: fisioteràpia; PUVA: llum ultravioleta-psoralè A; SSZ: sulfasalazina; UVB: luz ultravioleta B

Informe de posicionament terapèutic (IPT)

Només es disposa de l'IPT de secukinumab.

- Informe de posicionament terapèutic de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriàsica (abril 2016) ⁷⁸

Les conclusions i les consideracions finals del grup coordinador de posicionament terapèutic són les següents:

“Secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, actualmente autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Con los resultados disponibles hasta la fecha (abril 2016), secukinumab constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con artritis psoriásica que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Avaluacions per altres organismes

Taula 19. Recomanacions del NICE sobre els fàrmacs biològics per l'APs.

Fàrmac	Recomanacions del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Adalimumab Etanercept, infliximab	<p>25/08/2010⁷⁹: Recomanat amb criteris clínics i condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients tenen artritis perifèrica amb ≥ 3 articulacions doloroses i ≥ 3 articulacions inflamades, i - No han respost a almenys a 2 FAMMs, rebuts sols o en combinació. <p>S'ha d'iniciar tractament amb el fàrmac biològic més econòmic, que pot variar en pacients concrets degut a les diferències en el mètode d'administració i pautes de tractament.</p> <p>El tractament s'hauria d'aturar a les 12 setmanes si no s'ha mostrat una resposta adequada segons PsARC: millora de ≥ 2 dels 4 criteris PsARC (incloent el recompte de les articulacions doloroses/inflamades) sense empitjorament de cap d'ells. Si el pacient ha assolit la resposta PASI75 però no PsARC, un dermatòleg hauria de decidir si continuar el tractament en base a la resposta cutània.</p>
Certolizumab	<p>24/05/2017⁸⁰: Recomanat amb criteris clínics i condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mateixos criteris que els altres anti-TNF (com a primer biològic) o després resposta inadequada d'un altre anti-TNF a les 12 setmanes de tractament. - El laboratori proporciona certolizumab amb un descompte acordat en un <i>patient access scheme</i> (PAS) <p>El tractament s'hauria d'aturar a les 12 setmanes segons els mateixos criteris que els altres anti-TNF.</p>
Golimumab	<p>27/04/2011⁸¹: Recomanat amb criteris clínics i condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mateixos criteris que els altres anti-TNF, i - El laboratori subministra golimumab 100 mg i 50 mg al mateix preu
Ixekizumab	<p>En desenvolupament. Data prevista de publicació: octubre 2018</p>
Secukinumab	<p>24/05/2017⁸⁰: Recomanat amb criteris clínics i condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mateixos criteris que els anti-TNF (com a primer biològic) o després resposta inadequada d'un anti-TNF, ja sigui fracàs primari (a les 12 setmanes de tractament) o secundari (més enllà de les 12 setmanes) o quan els anti-TNF estan contraindicats. - El laboratori proporciona secukinumab amb un descompte acordat en un PAS <p>El tractament s'hauria d'aturar a les 16 setmanes segons els mateixos criteris que els anti-TNF.</p>
Ustekinumab	<p>04/06/2015⁸²: Recomanat amb criteris clínics i condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Només quan els anti-TNF estan contraindicats o bé han tingut una resposta inadequada a ≥ 1 anti-TNF <p>El tractament s'hauria d'aturar a les 24 setmanes segons els mateixos criteris que els anti-TNF.</p>

Taula 20. Recomanacions d'altres agències avaluadores sobre els fàrmacs biològics per l'APs

Fàrmac	Scottish Medicines Consortium (SMC)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Adalimumab	04/11/2005 ⁸³ : Indicació fitxa tècnica	29/11/2006 ⁸⁴ : Recomanat amb criteris clínics i condicions: <ul style="list-style-type: none"> - Tenir ≥ 3 articulacions actives i doloroses - No haver respost a AINEs i a almenys a 3 FAMMs, o que aquests estiguin contraindicats o no es tolerin - No han respost a almenys a 2 FAMMs, rebuts sols o en combinació. La continuïtat del tractament s'hauria d'avaluar a les 12 setmanes a través de l'ACR20 o criteris PsARC.	2/11/2005 ⁸⁵ : Indicació fitxa tècnica. Mateix benefici que etanercept.
Certolizumab	06/06/2014 ⁸⁶ : Recomanat amb criteris clínics i condicions: <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients no han respost a almenys a 2 FAMMs, rebuts sols o en combinació, i - El laboratori proporciona certolizumab amb un descompte acordat en un PAS 	02/09/2014 ⁸⁷ : Recomanat amb criteris clínics i condicions: <ul style="list-style-type: none"> - mateixos criteris que els altres anti-TNF aprovats fins al moment, i - preu anual del tractament no hauria de superar el preu anual del biològic més econòmic. 	18/11/2015 ⁸⁸ : Indicació fitxa tècnica. No aporta benefici clínic en comparació als anti-TNF disponibles.
Etanercept	06/2004 ⁸⁹ : Indicació fitxa tècnica	No s'ha localitzat	29/10/2003 ⁹⁰ : Indicació fitxa tècnica. Benefici substancial respecte MTX
Golimumab	06/2011 ⁹¹ : No recomanat degut a què el laboratori no va aportar una anàlisi econòmica prou robusta	17/03/2010 ⁹² : Recomanat amb criteris clínics i condicions: <ul style="list-style-type: none"> - mateixos criteris que els altres anti-TNF aprovats fins al moment. - Dosi màxima 50 mg mensuals. - Avaluació a les 14-16 setmanes i només continuar en cas de resposta. 	01/02/2012 ⁹³ : Indicació fitxa tècnica. No aporta benefici clínic en comparació als anti-TNF disponibles.
Infliximab	No s'ha localitzat	No s'ha localitzat	26/04/2006 ⁹⁴ : Indicació fitxa tècnica. Mateix que els altres anti-TNF
Ixekizumab	En desenvolupament.	En desenvolupament.	04/04/2018 ⁹⁵ : Indicació fitxa tècnica. Es classifica el fàrmac com a medicament excepcional. La Comissió espera rebre els resultats dels estudis planificats, en particular, de l'estudi compartiu vs adalimumab.
Secukinumab	08/07/2016 ⁹⁶ : Recomanat amb criteris clínics i condicions: <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients no han respost a almenys a 2 FAMMs, rebuts sols o en combinació, i - El laboratori proporciona secukinumab amb un descompte acordat en un PAS 	23/08/2016 ⁹⁷ : Indicació fitxa tècnica, amb la condició que el preu anual del tractament amb secukinumab no superi el preu anual del biològic més econòmic.	22/06/2016 ⁹⁸ : Indicació fitxa tècnica. No aporta benefici clínic en comparació als anti-TNF i ustekinumab.
Ustekinumab	07/02/2014 ⁹⁹ : Recomanat amb criteris clínics: <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients han fracassat a un tractament amb anti-TNF o bé aquests no són adequats. 	20/10/2014 ¹⁰⁰ : No recomanat per motius d'eficiència	15/10/2014 ¹⁰¹ : Indicació fitxa tècnica. No aporta benefici clínic en comparació als anti-TNF

Annex 2. Criteris diagnòstics i instruments de mesura d'interès en l'APs

Criteris diagnòstics:

- **Criteris Caspar (2006)** ¹⁰²

Es considera que un pacient té APs si s'obté ≥ 3 punts obtinguts de les 5 categories especificades a continuació:

Malaltia inflamatòria articular (perifèrica, espinal o entesítica)	
Categories	Puntuació
a) Presència actual de psoriasi, història personal o familiar de psoriasi	2
• Presència actual: definida com a psoriasi a la pell o cuir cabellut avaluada per un reumatòleg o dermatòleg.	1
• Història personal: història de psoriasi obtinguda del pacient, dermatòleg, metge de capçalera o reumatòleg	1
• Història familiar: història de psoriasi en un familiar del pacient de primer o segon grau	1
b) Distròfia psoriàsica unguial, inclosos onicòlisi, <i>pitting</i> i hiperqueratosi, observats en l'exploració actual.	1
c) Factor reumatoide negatiu, determinat per qualsevol mètode excepte el làtex, preferible ELISA o nefelometria.	1
d) Història actual de dactilitis: inflamació de tot el dit o història de dactilitis recollida per un reumatòleg.	1
e) Evidència radiogràfica de neoformació òssia yuxtaarticular prop dels marges de l'articulació (mans i peus): ossificació mal definida (exclosos els osteòfits)	1

- **Criteris GRAPPA (2009)** ¹⁰³

Criteris per al diagnòstic de l'afectació axial en l'APs. Es basa en la presència de 2 dels següents criteris:

Dolor lumbar inflamatori	Edat d'inici < 45 anys, durada > 3 mesos, rigidesa matutina > 30 minuts, inici insidiós, millora amb l'exercici, dolor alternant a les natges.
Limitació funcional	Limitació en la mobilitat cervical, dorsal o lumbar en el pla sagital i frontal.
Radiològic	Sacroilitis unilateral \geq grau 2 en radiografia simple, presència de sindesmòfits, edema de medul·la òssia, erosions o disminució de l'espai articular en ressonància magnètica.

Bibliografia

- ¹ Gladman DD, Ritchlin C, et al. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
- ² Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for the treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5):851-64.
- ³ Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía a internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.
- ⁴ Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Pacientes con Espondiloartritis. [[Monografía a internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2009
- ⁵ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003413.pdf
- ⁶ Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012;64(2):66-70.
- ⁷ Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- ⁸ Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano EF, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- ⁹ Torre JC, Díaz del Campo P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2017; pii: S1699-258X(17)30231-0.
- ¹⁰ Ritchlin CT, Colbert RA, and Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(10):957-70.
- ¹¹ Gladman DD, Ritchlin C, et al. Treatment of psoriatic arthritis. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.
- ¹² Fernández JL, Juanola X, Cañete JD, Torre JC, García R, Queiro R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011; 7(3): 179-88.

- ¹³ Fitxa tècnica d'Humira® (Adalimumab). AbbVie Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- ¹⁴ Fitxa tècnica d'Amgevita® (Adalimumab). Amgen Europe B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citat novembre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁵ Fitxa tècnica d'Hyrimoz® (Adalimumab). Sandoz GmbH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citat novembre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁶ Fitxa tècnica d'Imraldi® (Adalimumab). Biogen. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citat novembre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁷ Fitxa tècnica de Cimzia® (Certolizumab pegol). UCB Pharma SA. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
- ¹⁸ Fitxa tècnica de Enbrel® (Etanercept). Pfizer Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- ¹⁹ Fitxa tècnica de Benepali® (Etanercept). Biogen. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf
- ²⁰ Fitxa tècnica de Erelzi® (Etanercept). Sandoz GmbH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623137998/anx_137998_es.pdf
- ²¹ Fitxa tècnica de Simponi® (Golimumab). Janssen Biologics B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
- ²² Fitxa tècnica de Remicade® (Infliximab). Janssen Biologics B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2016 [citat gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

- ²³ Fitxa tècnica de Flixabi® (Infliximab). Samsung Bioepis UK Limited (SBUK). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf
- ²⁴ Fitxa tècnica de Inflectra® (Infliximab). Hospira UK Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf
- ²⁵ Fitxa tècnica de Remsima® (Infliximab). Celltrion Healthcare Hungary Kft. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf
- ²⁶ Fitxa tècnica de Taltz® (Ixekizumab). Eli Lilly Nederland B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf
- ²⁷ Fitxa tècnica de Cosentyx® (Secukinumab). Novartis Europharm Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
- ²⁸ Fitxa tècnica de Stelara® (Ustekinumab). Janssen-Cilag International N.V (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
- ²⁹ Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–6.
- ³⁰ Clowse MEB, Förger F, Hwant C, Thorp J, Dolhain R, van Tubergen A et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 0:1–7.
- ³¹ Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52(10):3279-89.
- ³² Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J, et al. Adalimumab improves joint-related and skin related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:163–8.

- ³³ Gladman DD, Mease PJ, Rietlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;68(5):702-709
- ³⁴ Mease PJ, Ory P, Sharp J T, Rietlin, CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):702-9.
- ³⁵ Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48–55.
- ³⁶ Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicentre study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(7):1085-92.
- ³⁷ van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1):233-7.
- ³⁸ Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):44-51.
- ³⁹ Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015; 25;1(1):e000119.
- ⁴⁰ Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthr Rheum* 2004; 50(7):2264-72. *Ann Rheum Dis* 2009;68:702–709.
- ⁴¹ Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 ; 37(6):1221-7
- ⁴² Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33(4): 712-21
- ⁴³ Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor alpha Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(4):976-86.
- ⁴⁴ Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes I, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2504-17.

- ⁴⁵ Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1777-85.
- ⁴⁶ Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. Patient reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: Findings through 2 years of the GO-REVEAL trial. *Arthritis Care Res* 2013; 65(10):1666-73
- ⁴⁷ Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(9): 1689-94.
- ⁴⁸ Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, et al. Radiographic Progression of Patients with Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res* 2016; 68 (2): 267-74
- ⁴⁹ Antoni C; Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150–1157.
- ⁵⁰ Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:471–7.
- ⁵¹ van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8): 2698–707.
- ⁵² Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active Psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(4): 498-505.
- ⁵³ Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 79–87.
- ⁵⁴ Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open.* 2017; 3(2):e000567.

- ⁵⁵ van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol.* 2017 Dec 15. doi: 10.3899/jrheum.170429. [Epub ahead of print].
- ⁵⁶ Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*; 2017 10;389(10086):2317-27.
- ⁵⁷ Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1329–39.
- ⁵⁸ Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1713-7.
- ⁵⁹ Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, Zuazo J, et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–5.
- ⁶⁰ van der Heijde D, Landewé RB, Mease PL, McInnes IB, Conaghan FG, Pricop L, et al. Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Reumatol.* 2016; 68 (8):1914-21.
- ⁶¹ Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Follow up From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care & Research.* 2017; 69 (3): 347–55.
- ⁶² McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2015; 386(9999):1137–46.
- ⁶³ McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatol.* 2017; 56:1993-2003
- ⁶⁴ McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013; 382 (9894):780–9.
- ⁶⁵ Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6):1000-6.

- ⁶⁶ Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through 2 years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(12):1739-49
- ⁶⁷ Rahman P, Puig LI, Gottlieb AB, Kavanaugh A, McInnes IB, Ritchlin C, et al. Ustekinumab Treatment and Improvement of Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 68(12): 1812-22.
- ⁶⁸ Ritchlin, C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig LI, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:990-9.
- ⁶⁹ Atteno M, Peluso R, Costa I, Padula S, Iervolino S, Caso F, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 399-403.
- ⁷⁰ Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340:c147.
- ⁷¹ Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008; 35(5):869-76.
- ⁷² Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i secukinumab per al tractament de l'espondilitis anquilosant activa en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
- ⁷³ Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab. Tractament de la psoriasis en plaques de moderada a greu en pacients adults no tractats prèviament amb fàrmacs biològics. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
- ⁷⁴ IDESCAT. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya [citad febrer 2018]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/?lang=es>
- ⁷⁵ López-Esteban JL, Zarco-Montejo P, Escalas-Taberner J, García-Rodríguez M, García-Llorente JF, García-Calvo C. Clinical management of psoriatic arthritis in Spain: the CALIPSO study. *Actas Dermasifiliogr.* 2010; 101(7):629-36.

⁷⁶ Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*; 2015;0:1–12.

⁷⁷ Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060–71.

⁷⁸ Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriàsica. PT-SECUKINUMAB_ APS/V1/29042016. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), abril 2016. [citad gener 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx-artritis-psoriasisica.pdf>

⁷⁹ Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis (TA199). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2010 [citad gener 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199>

⁸⁰ Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs (TA445). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); maig 2017 [gener 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445>

⁸¹ Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis (TA220). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); abril 2011 [gener 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta220>

⁸² Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis TA340). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juny 2015 [gener 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta340>

⁸³ Adalimumab 40mg pre-filled syringe for subcutaneous injection (Humira®) (218/05). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2005 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Adalimumab_Humira_218-05.pdf

⁸⁴ Adalimumab Resubmission. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); novembre 2006 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira_Resubmission_Nov29-06.pdf

⁸⁵ Adalimumab. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); novembre 2005 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/humira_fit_14122012.pdf

⁸⁶ Certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia®). (973/14).Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2014 [citad gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_FINAL_June_2014_for_website.pdf

- ⁸⁷ Certolizumab pegol. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); setembre 2014. [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0394_Cimzia-PsA_Apr-21-15.pdf
- ⁸⁸ Certolizumab pegol. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); novembre 2015 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/cimzia_rpsa_summary_ct14421.pdf
- ⁸⁹ Etanercept (Enbrel®). (107/04) Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2004 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_141205.pdf
- ⁹⁰ Etanercept. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); octubre 2003 [citat gener 2018]. Disponible a: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031458.pdf>
- ⁹¹ Golimumab, 50mg, solution for injection in pre-filled pen (auto-injector) or pre-filled syringe (Simponi®) (674/11) Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2011 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_FINAL_JANUARY_2011amended_010211_for_website.pdf
- ⁹² Golimumab. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); març 2010. [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-PsA_March-17-2010_e.pdf
- ⁹³ Golimumab Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); febrer 2012 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/simponi_ct_11419.pdf
- ⁹⁴ Infliximab. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); abril 2006 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2574_remicade_ang.pdf
- ⁹⁵ Ixekinumab. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); abril 2018 [citat juny 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16854_TALTZ_PIC_INS_Avis%20CT16854.pdf
- ⁹⁶ Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) (1167/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2016 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_sA_FINAL_July_2016_for_website.pdf
- ⁹⁷ Secukinumab. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); agost 2016 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf

⁹⁸ Secukinumab. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2016 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/cosentyx_rpsa_summary_ct14978.pdf

⁹⁹ ustekinumab 45mg solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®) (944/14). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2014 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ustekinumab_Stelara_FINAL_February_Amended_14.02.14_04.03.14_for_website.pdf

¹⁰⁰ Ustekinumab. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); octubre 2014 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0359_Stelara_Oct-22-14.pdf

¹⁰¹ Ustekinumab. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); octubre 2015 [citat gener 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/cosentyx_rpsa_summary_ct14978.pdf

¹⁰² Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2665-73.

¹⁰³ Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1387-94.