

USTEKINUMAB

en tratamiento psoriasis en placas

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
20/05/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ustekinumab.

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la psoriasis en placa.

Autores/Revisores: Rosa Millán García, María Angeles Flores Cuellar, Silvia Artacho Criado, Aurelio Cabello Muriel e Isabel Moya Carmona. Revisado por el Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ustekinumab.

Nombre comercial: Stelara®.

Laboratorio: Janssen-Cilag International NV (En EEUU Centocor. Janssen-Cilag y Centocor son filiales de Johnson&Johnson).

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la interleucina. **Código ATC:** L04AC.

Vía de administración: Subcutánea.

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario. En cada comunidad autónoma se decidirá el tipo de dispensación.

Vía de registro: Centralizada (enero 2009).

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	por	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 45 mg	1		662133		3174,35 €
Vial 90 mg	1		No disponible		---

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

De momento sólo está registrada la presentación de viales de 45 mg. En un futuro se dispondrá de jeringas precargadas de 45 y 90 mg.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Las interleucinas 12 y 23 tienen un importante papel en la fisiopatología de la psoriasis. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG1, obtenido por tecnología de ADN recombinante, que se une con una elevada afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23. Ustekinumab impide que estas citoquinas se unan a su receptor (IL-12Rβ1) expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos Natural Killer (NK), con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por IL-12 e IL-23.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A). Fecha de aprobación: 04/02/2009.

FDA: Tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas de moderada a severa que sean candidatos a fototerapia o terapia sistémica. (17/06/2008). A fecha de hoy no ha recibido la aprobación por parte de la FDA (lo que se ha recibido es la "approvable letter").

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Presentación: viales en solución. Hay dos presentaciones: vial 45 mg/0,5 mL y vial 90 mg/1 mL. En España actualmente sólo está registrada la presentación de 45 mg.

Conservación: 2–8°C, protegidos de la luz. Caducidad: 12 meses.

Administración: subcutánea.

Posología: En pacientes con peso < 100 kg: 45 mg inicialmente, repetir a las 4 semanas y después cada 12 semanas.

En pacientes con peso > 100 kg: 90 mg inicialmente, repetir a las 4 semanas y después cada 12 semanas. En los pacientes de peso > 100 kg, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 28 semanas de tratamiento.

- Pacientes de edad avanzada (> 65 años): no es necesario un ajuste de dosis.

- Niños y adolescentes: no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

4.4 Farmacocinética.

Absorción y biodisponibilidad. En el EC fase I C0379T02 se estimó una biodisponibilidad del 57,2 % (rango: 24,3 % a 95 %) tras una dosis única sc para el rango de dosis de 0,27 mg/Kg a 2,7 mg/Kg. La mediana de tmáx observada en sujetos sanos y pacientes tras una dosis única fue de 8,5 días

Distribución. Según los datos de los dos EC fase III, el volumen de distribución es 15,7 L.

Metabolismo. No se conoce exactamente la vía metabólica de Ustekinumab.

Eliminación. Aclaramiento: 0,465 L/día (3 mL/Kg/día). Vida media estimada, para una dosis única sc: 21,6 días. Para dosis múltiples (cada 4 semanas): 21 a 29 días. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de Ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a Ustekinumab.

Población especial.

Peso corporal: los pacientes con peso superior a 100 Kg presentaron volumen de distribución y aclaramiento mayores, 19,5 l y 0,68 L/día, respectivamente.

Sexo: Se observaron diferencias pequeñas y sin relevancia.

Raza: No se observaron efectos significativos. El 92,6 % de los pacientes incluidos en los EC fase III fueron caucásicos.

Interacciones farmacocinéticas. Se estudió las posibles interacciones farmacocinéticas con 28 medicamentos de uso frecuente (AINES, hipoglucemiantes orales, hipolipemiantes, diuréticos, hormona tiroidea y vacuna de *H. influenzae*), sin encontrarse modificación en el aclaramiento.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

	USTEKINUMAB	INFLIXIMAB	ETARNECEPT	ADALIMUMAB
Presentación	vial 45 mg/0,5 mL	vial 100mg	25 mg , 50 mg jeringas precargadas	40 mg jeringas precargadas
Posología	En pacientes con peso < 100 kg: 45 mg semanas 0 y 4, después cada 12 semanas En pacientes con peso > 100 kg: 90 mg semanas 0 y 4, después cada 12 semanas.	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas.	25 mg 2 veces por semana o 50 mg/ semana Puede administrarse 50 mg 2 veces/semana durante 12 semanas y después 25 mg 2 veces/semana	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg/ 2 semanas
Vía Administrac.	sc	Perfusión IV (2h)	sc	Sc
Características diferenciales	Permite la auto-administración Diana terapéutica: IL-12/IL-23 Administración cada 12 semanas	Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital Diana terapéutica: TNF α Administración cada 8 semanas	Permite la auto-administración Diana terapéutica TNF α Administración 2 veces por semana	Permite auto-administración Diana terapéutica TNF α Administración cada 2 semanas

Nota: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de la suspensión de comercialización de efalizumab (Raptiva®), el 02/03/2009 (medicamento autorizado para la indicación que nos ocupa en octubre de 2004). Al no estar disponible este medicamento, se ha excluido de la tabla de características comparativas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para la evaluación de la eficacia se dispone de dos ensayos clínicos pivotaes, fase III, frente a placebo, **PHOENIX 1** (C0743T08) y **PHOENIX 2** (C0743T09), de diseño parecido. Estos dos ensayos tienen como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada a grave.

Además hay un ensayo en marcha en el que se compara ustekinumab con etanercept.

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

En estos dos ensayos clínicos se utilizaron además como medida de eficacia la evaluación clínica global o global del médico (PGA) y el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI)). La PGA se valora como aclaramiento (0), mínima (1), leve (2), moderada (3), intensa (4) o grave (5). El índice DLQI se determina con un cuestionario de 10 preguntas, valoradas por el paciente desde 0, cuando la psoriasis no afecta nada, a 30, cuando afecta mucho.

Adicionalmente, se dispone de la publicación de los resultados preliminares a las 12 semanas del ensayo clínico **ACCEPT** en fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo, controlado y de 3 brazos, donde se compara la eficacia y seguridad de etanercept y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave (diseñado para una duración de 64 semanas).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.
Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). The Lancet 2008;371:1665-74

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

-Nº de pacientes: 766 pacientes

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

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

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

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

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

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

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

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

-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados en la SEMANA 12

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

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

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

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

² Índice de calidad de vida dermatológica.

Tabla2.
Papp, K.A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with

psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet 2008;371:1675-84.

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

-Nº de pacientes: 1230 pacientes

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

- **1ª fase (semanas 0-12):** controlado frente a placebo, con tres ramas de tratamiento (ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg y placebo). Administración semana 0, semana 4 y después cada 12 semanas.

La randomización se estratificó según peso (≤ 90 Kg o > 90 Kg) y según el número de terapias recibidas (<3 o ≥ 3).

- **2ª fase (semanas 12-28):** cruzado para los pacientes del grupo placebo de la fase anterior, se randomizaron a recibir ustekinumab 45 mg o 90 mg (1ª dosis en la semana 12, 2ª en la semana 16 y a continuación cada 12 semanas).

- **3ª fase (semanas 28-52): fase randomizada de intensificación de dosis.** Se hizo una valoración, si PASI < 50 se consideraron pacientes no respondedores y se interrumpió el tratamiento en estudio, si PASI estaba entre 50 y 75 (parcialmente respondedores), se randomizaron a seguir con la misma pauta posológica o cambiar a 1 dosis cada 8 semanas, si PASI ≥ 75 se continuó el mismo tratamiento. La 2ª randomización se estratificó según el peso basal (≤ 90 Kg o > 90 Kg).

-Tratamiento grupo activo y grupo control: Pacientes randomizados a recibir ustekinumab 45mg o 90mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes randomizados a recibir placebo en las semanas 0 y 4, pasaron a recibir ustekinumab (45mg o 90mg) en las semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

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

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

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

-Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados en la SEMANA 12

Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=409)	ustekinumab 90 mg (n=411)	placebo (n=410)	significación (p)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	273 (66,7%)	311 (75,7%)	15 (3,7%)	$P < 0,0001$	63,1 (58-68)	72,0 (68-77)	2 (1-2)	1 (1-1)
Resultados secundarios %pacientes con PGA aclaramiento o mínima	278 (68%)	302 (73%)	20 (5%)	$P < 0,0001$	64 (59-69)	70 (65-75)	2 (1-2)	1 (1-2)
%pacientes con cambio en su DQLI basal	223 (55%)	228 (56%)	13 (3%)	$P < 0,0001$	52 (47-57)	53 (48-58)	2 (2-2)	2 (2-2)
%pacientes que alcanzan PASI 50	342 (83%)	367 (89%)	41 (10%)	$P < 0,0001$	74 (70-79)	81 (77-85)	1 (1-1)	1 (1-1)
%pacientes que alcanzan PASI 90	173 (42%)	209 (60%)	3 (0,7%)	$P < 0,0001$	42 (37-47)	51 (46-56)	2 (2-3)	2 (2-2)
%pacientes que alcanzan PASI 100	74 (18%)	75 (18%)	0 (0%)	$P < 0,0001$	18 (14-22)	18 (14-22)	5 (5-7)	5 (4-7)

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

Variable evaluada en el estudio	ustekinumab 45 mg (n=397)	ustekinumab 90 mg (n=400)	placebo to ustek. 45mg (n=193)	placebo to ustek. 90mg (n=194)	Diferencia Absoluta (IC 95%)		NNT (IC 95%)	
Resultado principal %pacientes que alcanzan PASI 75	276 (70%)	314 (78%)	135 (70%)	153 (79%)	-	-	-	-
Resultados secundarios %pacientes con PGA ¹ aclaramiento o mínima	243 (61%)	280 (70%)	125 (65%)	136 (70%)	-	-	-	-
%pacientes con cambio en su DQLI basal	251 (63%)	258 (64%)	88 (46%)	108 (56%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 50	369 (93%)	380 (95%)	180 (93%)	185 (95%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 90	178 (45%)	217 (54%)	82 (42%)	100 (51%)	-	-	-	-
%pacientes que alcanzan PASI 100	74 (18%)	118 (29%)	30 (15%)	42 (22%)	-	-	-	-

Los diseños de los dos ensayos pivotaes PHOENIX son complicados, el diseño cruzado se utilizó para investigar la eficacia y seguridad de ustekinumab frente a placebo y la fase de intensificación de dosis del ensayo PHOENIX 2 (administración cada 8 semanas en lugar de

cada 12 semanas) se diseñó para investigar si ustekinumab podría mejorar las tasas de respuesta en los pacientes respondedores parciales.

Es importante resaltar que en el conjunto de los pacientes con respuesta parcial, los resultados de la intensificación no produjo una eficacia superior a la observada manteniendo el tratamiento cada 12 semanas, según la evaluación realizada en el número de visitas entre las semanas 40 y 52 (4 visitas en las que se evaluó el PASI 75). Se observó una ausencia de respuesta a la intensificación en el grupo de ustekinumab 45 mg y una mayor número de visitas con una respuesta PASI 75 en los pacientes con ustekinumab 90 mg y un mayor porcentaje de respuesta PASI 75.

Tabla3. Estudio ACCEPT. Resultados provisionales a 12 semanas publicados en abstract.
Griffiths, C. et al. A phase 3, multicenter, randomised study comparing Ustekinumab and Etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009, 60 (3 suppl 1) AB 166

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

-**Nº de pacientes:** 903 pacientes

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

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

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

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

-**Tipo de análisis:** ITT.

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

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

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- Validez interna.

Los ensayos clínicos pivotaes aparentemente están correctamente diseñados y no se han detectado sesgos de relevancia que afecten a la validez interna de estos resultados. En ambos se han obtenido buenos resultados (NNTs alrededor de 2 para la variable principal: PASI 75 a las 12 semanas) y un alto grado de concordancia entre ellos.

La comparación directa de ustekinumab con un fármaco que no sea placebo la proporcionan los resultados preliminares publicados en abstract del estudio ACCEPT, ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, paralelo, con 3 brazos de tratamiento, donde se compara la eficacia y seguridad de ustekinumab frente a etanercept. Los resultados preliminares son favorables para ustekinumab, obteniéndose un NNT de 9 para la dosis de 45 mg y de 6 para la dosis de 90 mg. Sin embargo, en este caso sí que se destaca la limitación que supone el que la publicación actualmente corresponde a los resultados preliminares a las 12 semanas, por lo que sería necesario esperar a la finalización del estudio para obtener los datos concluyentes, principalmente relacionados con la seguridad y eficacia a largo plazo del fármaco. Además, en los ensayos pivotaes de etanercept frente a placebo, la respuesta de este fármaco es mayor a las 24 semanas, por lo que sería interesante esperar a la publicación de dichos resultados (%pacientes que alcanzan PASI 75 a las 24 semanas).

- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Las características basales de la población son similares en todos los grupos de tratamiento y extrapolables a nuestra población. Los criterios de inclusión son adecuados y comunes en los tres ensayos citados.

- Relevancia clínica de los resultados:

Las variables de respuesta utilizadas en todos ellos fueron las mismas: PASI 75, PGA y DLQI, que son las utilizadas en la mayoría de los ensayos clínicos de psoriasis, lo que permite comparar de forma indirecta los distintos medicamentos. Las variables secundarias también son las habitualmente usadas en esta patología. Las diferencias en la respuesta obtenida en la mayoría de las variables (tanto frente a placebo como frente a etanercept) ha sido significativa. El comparador de los 2 ensayos pivotaes no es el adecuado, al compararse frente a placebo habiendo otras alternativas.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones
--

No se han encontrado revisiones sistemáticas en las que se incluya este medicamento en la indicación evaluada.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias
--

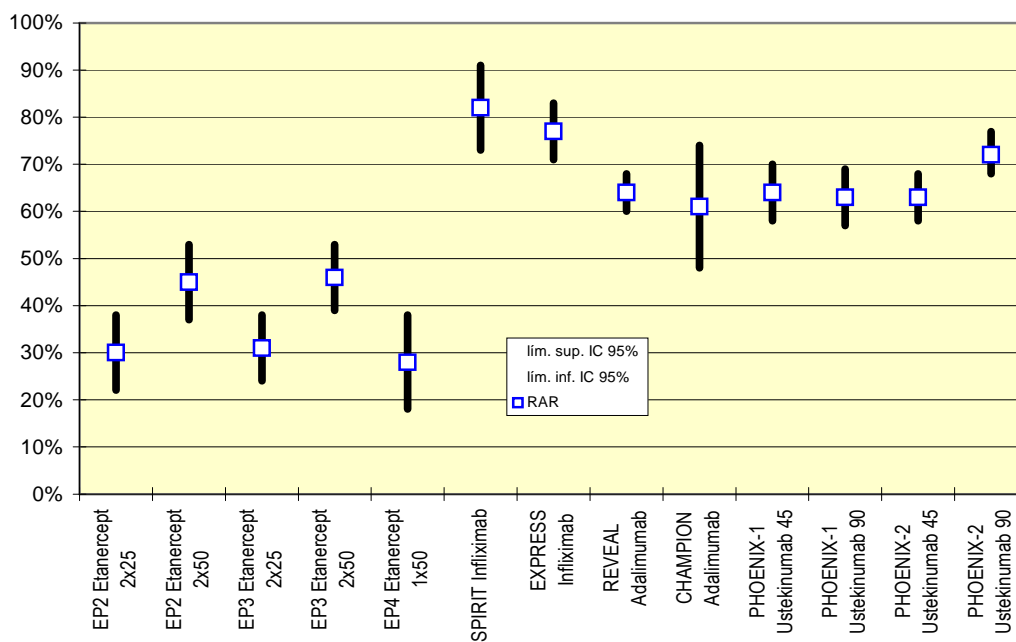
Se ha publicado en mayo de 2009 una revisión de ustekinumab del London New Drugs Group APC/DTC Briefing en la que se evalúa el fármaco en base a los 3 mismos ensayos que en este informe. Los autores de esta revisión indican que no se puede establecer el lugar en la terapia de este fármaco frente al resto de terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la psoriasis en placa mientras no se disponga de resultados definitivos de ensayos clínicos realizados frente a comparadores activos.

Como datos propios, se aporta una comparación indirecta entre los distintos medicamentos autorizados para esta indicación usando los datos de los ensayos clínicos pivotaes de cada uno de ellos frente a placebo (con todas las limitaciones que esto conlleva) en la tabla siguiente. Los resultados de etanercept reflejan los ensayos clínicos del EPAR (EP 2,3 y 4).

Teniendo en cuenta que las poblaciones y el diseño de los estudios pivotaes de ustekinumab y anti-TNF son similares, podemos recurrir a una comparación indirecta, teniendo en cuenta las deficiencias metodológicas de este tipo de análisis, que al no partir de una misma población aleatorizada, no tendría mayor validez que la de un estudio cuasi-experimental (ver tabla y figura a continuación).

Ensayo	criterios inclusión	t	grupo experimental	grupo control	PASI 75 experim.	PASI 75 control	RRR	RAR (IC95%)
EPAR Ps. 2	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	12 semanas	ETANERCEPT 2x25 mg/sem; n=162	placebo; n=166	34%	4%	31%	30% (22-38)
EPAR Ps. 2	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥13	12 semanas	ETANERCEPT 2x50 mg/sem; n=164	placebo; n=166	49%	4%	47%	45% (37-53)
EPAR Ps. 3	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥14	12 semanas	ETANERCEPT 2x25 mg/sem; n=196	placebo; n=193	34%	3%	32%	31% (24-38)
EPAR Ps. 3	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥15	12 semanas	ETANERCEPT 2x50 mg/sem; n=196	placebo; n=193	49%	3%	47%	46% (39-53)
EPAR Ps. 4	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥16	12 semanas	ETANERCEPT 50 mg/sem; n=96	placebo; n=46	30%	2%	29%	28% (18-38)
SPIRIT	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	10 semanas	INFLIXIMAB 5 mg/Kg sem. 0,2 y 6; n=99	placebo; n=51	88%	6%	87%	82% (73-91)
EXPRESS	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	10 semanas	INFLIXIMAB 5 mg/Kg sem. 0,2 y 6; n=301	placebo; n=77	80%	3%	79%	77% (71-83)
REVEAL	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	16 semanas	ADALIMUMAB 80 mg; 40 mg sem 2 y c/2 sem; n=814	placebo; n=398	71%	7%	69%	64% (60-68)
CHAMPION	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥10	16 semanas	ADALIMUMAB 80 mg; 40 mg sem 2 y c/2 sem; n=814	placebo; n=53	80%	19%	75%	61% (48-74)
PHOENIX-1	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	12 semanas	USTEKINUMAB 45 mg sem. 0 y 4; n=255	placebo; n=255	67%	3%	66%	64% (58-70)
PHOENIX-1	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	12 semanas	USTEKINUMAB 90 mg sem. 0 y 4; n=256	placebo; n=255	66%	3%	65%	63% (57-69)
PHOENIX-2	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	12 semanas	USTEKINUMAB 90 mg sem. 0 y 4; n=409	placebo; n=410	67%	4%	66%	63% (58-68)
PHOENIX-2	Ps. placas, superf.>10 %; PASI≥12	12 semanas	USTEKINUMAB 90 mg sem. 0 y 4; n=411	placebo; n=410	76%	4%	75%	72% (68-77)

Ensayos clínicos de tratamientos biológicos vs. placebo en psoriasis. RAR e IC95%.



En el estudio ACCEPT disponemos de una comparación frente a etanercept pero sólo a 12 semanas, en la que aparece como favorable.

Recientemente se ha presentado un poster⁶ en el ISPOR *14th Annual International Meeting* (16-20 Mayo, 2009) con un meta-análisis independiente sobre las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave, en el que se concluye que infliximab y ustekinumab presentan las mayores magnitudes de respuesta clínica, seguidos de adalimumab, etanercept y efalizumab, en ese orden. No obstante, hay que tener en cuenta que se trata siempre de comparaciones indirectas frente a comparador común, cuya validez es claramente inferior a la de un estudio experimental.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a ustekinumab en 3 ensayos de 2.266 pacientes, entre ellos 1.970 expuestos durante al menos 6 meses, 1.285 expuestos durante al menos 1 año y 373 expuestos al menos 18 meses.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves:

- Infecciones graves
- Tumores malignos

Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) en las fases controladas y no controladas de los ensayos clínicos de ustekinumab en la psoriasis consistieron en nasofaringitis e infección de las vías respiratorias altas. La mayoría se consideraron leves y no hizo necesario suspender la administración del tratamiento en estudio.

A continuación, en la Tabla 5, se detalla un resumen de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis. Las reacciones adversas se han clasificado por Clase de Sistema Orgánico y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5. Reacciones adversas por Clase de Sistema Orgánico.

Clase de Organo y Sistema	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes:</u> Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis <u>Frecuentes:</u> Celulitis, infección vírica de vías respiratorias altas
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes:</u> Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes:</u> Mareo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes:</u> Dolor faringolaríngeo, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes:</u> Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes:</u> Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Frecuentes:</u> Dolor de espalda, mialgias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuentes:</u> cansancio, eritema en lugar de inyección. <u>Poco Frecuentes:</u> reacciones en lugar de inyección (incluidas dolor, tumefacción, prurito, induración, hemorragia, hematoma e irritación).

Infecciones

En los ensayos controlados de pacientes con psoriasis, las tasas de infecciones y de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, la tasa de infecciones fue de 1,39 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1,21 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,01 por paciente-año de seguimiento en los enfermos tratados con Ustekinumab (5 infecciones graves en 407 paciente-año de seguimiento) y de 0,02 en los tratados con placebo (3 infecciones graves en 177 paciente-año de seguimiento)

En las fases controladas y no controladas de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, la tasa de infecciones fue de 1,24 por paciente-año de seguimiento y la incidencia de infecciones graves fue de 0,01 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (24 infecciones graves en 2251 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en celulitis, diverticulitis, osteomielitis, infecciones víricas, gastroenteritis, neumonías e infecciones urinarias.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos sobre la psoriasis, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,25 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 406 paciente-años de seguimiento) frente a 0,57 en los que recibieron placebo (1 paciente en 177 paciente-años de seguimiento).

La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,74 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (3 pacientes en 406 paciente-años de seguimiento) frente a 1,13 en los tratados con placebo (2 pacientes en 176 paciente-años de seguimiento).

En las fases controladas y no controladas de los ensayos clínicos sobre la psoriasis, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,36 por 100 paciente-años de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (8 pacientes en 2.249 paciente-años de seguimiento) y los tumores notificados fueron cánceres de mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata y tiroides. La tasa de tumores malignos notificada en los pacientes tratados con Ustekinumab fue similar a la esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,68 [intervalo de confianza del 95 %: 0,29; 1,34]). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,80 por 100 paciente-años de seguimiento en los enfermos tratados con Ustekinumab (18 pacientes en 2.245 paciente-años de seguimiento).

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos de Ustekinumab, se observaron exantemas y urticaria en < 2 % de los pacientes cada uno.

Inmunogenicidad

Alrededor del 5 % de los pacientes tratados con Ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a Ustekinumab, generalmente en títulos bajos. No se observó ninguna relación aparente entre la aparición de anticuerpos y las reacciones en el lugar de inyección. La eficacia tendió a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos frente a Ustekinumab; sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no impide la respuesta clínica.

En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de las reacciones adversas serias y los acontecimientos adversos de especial interés observados en los 2 ensayos clínicos pivotaes:

Tabla 6. Referencia: Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). The Lancet 2008;371:1665-74

	FASE 1 (SEMANA 0-12)			FASE 2 (SEMANA 12-40)				FASE 3 (SEMANA 40-76)	
	Ustek. 45 mg (n=255)	Ustek. 90 mg (n=255)	Placebo (n=255)	Ustek. 45 mg (n=255)	Ustek. 90 mg (n=251)	Placebo a Ustek. 45mg (n=123)	Placebo a Ustek. 90mg (n=120)	Terapia de manteni miento (n=161)	Terapia interrumpi da (n=160)
Duración media en semanas	12,2	12,1	12,1	27,2	27,5	28,0	28,2	36,0	35,6
RA serias**	2(0,8%)	4(1,6%)	2(0,8%)	8(3,1%)	4(1,6%)	2(1,6%)	2(1,7%)	1(0,6%)	7(4,4%)
RA de especial interés									
Infecciones	80 (31,4%)	66 (25,9%)	68 (26,7%)	79 (31,0%)	106 (42,2%)	46 (37,4%)	44 (36,7%)	71 (44,1%)	76 (47,5%)
Infecciones serias	0 (0,0%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Tumores cutáneos (carcinomas de células basales)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Tumores no cutáneos (Próstata, colon, tiroides)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Eventos CV	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*RA que ocurre en al menos un 5% de los pacientes en algún grupo de tt°. **RA que dio lugar a: muerte, ponga en riesgo la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización, incapacidad o pérdida significativa de capacidades, anomalía congénita o defecto de nacimiento

Tabla 7. Referencia: Kim A Papp, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet Vol 371 May 17,2008

	FASE 1 (SEMANA 0-12)			FASE 2 (SEMANA 12-28)				FASE 3 (SEMANA 28-52)	
	Ustek. 45 mg (n=409)	Ustek. 90 mg (n=411)	Placebo (n=410)	Ustek. 45 mg (n=407)	Ustek. 90 mg (n=409)	Placebo a Ustek. 45mg (n=197)	Placebo a Ustek. 90mg (n=195)	Terapia cada 8 semanas (n=77)	Terapia cada 12 semanas (n=81)
Duración media en semanas	12,1	12,2	12,0	16,0	16,0	16,2	16,2	24,0	24,0
RA serias**	8(2,0%)	5(1,2%)	8(2,0%)	8(2,0%)	4(1,0%)	6(3,0%)	2(1,0%)	2(2,6%)	6(7,4%)
RA de especial interés									
Infecciones	88 (21,5%)	92 (22,4%)	82 (20,0%)	131 (32,2%)	155 (37,9%)	78 (39,6%)	58 (29,7%)	29 (37,7%)	33 (40,7%)
Infecciones serias	0 (0,0%)	1 (0,2%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Tumores cutáneos (carcinomas de células basales y escamosas)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	3 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Tumores no cutáneos (carcinoma hepatocelular y carcinoma de lengua de células escamosas)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Eventos CV (muerte súbita, infarto de miocardio, infarto cerebral)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*RA que ocurre en al menos un 5% de los pacientes en algún grupo de tratamiento. **RA que dio lugar a: muerte, que ponga en riesgo la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización, incapacidad o pérdida significativa de capacidades, anomalía congénita o defecto de nacimiento,

No se ha calculado el NNH o NND al no haber diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Sólo disponemos de los resultados preliminares de un ensayo comparado frente a etanercept, en el que no se observan diferencias significativas entre ambos, tras 12 semanas de tratamiento.

Tabla 8.
Referencia: Griffiths, C. et al. A phase 3, multicenter, randomised study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009, 60 (3 suppl 1) AB 166

	ustekinumab 45 mg n= 209	ustekinumab 90 mg n= 347	etanercept n= 347
Efectos adversos (%)	66 %	68,3 %	69,5 %
≥ 1 efecto adverso grave	1,9 %	1,2 %	1,2 %
Interrupción tto por efecto grave	1,2 %	1,2 %	2,3 %

Hubo un efecto adverso que ocurrió más frecuentemente en el grupo de etanercept, eritema en el sitio de inyección, (14,7% frente a 0,7% en los pacientes con ustekinumab), probablemente debido al mayor número de inyecciones recibidas en los pacientes con etanercept frente a las recibidas en los pacientes con ustekinumab.

Al tratarse de resultados preliminares de un ensayo que aún no ha finalizado (sólo está disponible en formato abstract), no se pueden obtener datos concluyentes relacionados con la seguridad a largo plazo del fármaco.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No procede.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Precauciones en poblaciones especiales:

Pediatría

No está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar su utilización en el embarazo. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 15 semanas después del tratamiento.

Ancianos

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

Insuficiencia Renal

No se han realizado ensayos específicos en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

- **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes.

- **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase III se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5 % de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90 % del período de estudio.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que Ustekinumab.

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

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Los principales errores previsibles se pueden dar en la forma de administración y dosis administrada, por lo que será importante una adecuada información al paciente.

7. AREA ECONÓMICA

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

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

En la **fase de inducción**, en el caso de ustekinumab el coste de tratamiento a 24 semanas no sería el correspondiente al número de unidades administradas (3 unidades: semana 0, 4 y 16) ya que la inyección administrada en la semana 16 proporciona una eficacia hasta la semana 28, más allá de la semana 24. **El coste de tratamiento a las 24 semanas en la fase de inducción, se ha estimado como el correspondiente a 2,67 unidades:** 1 unidad en la semana 0, 1 unidad en la semana 4, más la parte proporcional de la unidad administrada en la semana 16, que proporcionaría una cobertura hasta la semana 28, es decir, $8/12 = 0,67$ ([12 semanas de cobertura - 4 semanas correspondientes a la cobertura entre la semana 24 y 28]/[cobertura de 12 semanas por inyección]). Del mismo modo, se ha calculado el coste de adalimumab e infliximab, pues en estos casos, la cobertura de cada administración abarca también más de una semana.

Por otra parte, además de considerar el coste del tratamiento en la fase de inducción se ha tenido en cuenta la eficacia (el parámetro de coste-eficacia utilizado ha sido el de **coste por respondedor**). Esta aproximación es la misma que la empleada en el informe sobre adalimumab del Hospital Universitario Virgen del Rocío en el que se hace referencia al cálculo de la guía GINF en la que se calcula el coste por respondedor PASI 75 en la semana 24 correspondiente a la fase de inducción.

Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Fármaco			
	USTEKINUMAB Vial 45mg	ETANERCEPT Jeringa 50mg	ADALIMUMAB Jeringa 40mg	INFLIXIMAB Vial 100mg
Precio unitario (PVL + IVA)	3.174,35	246,28	534,71	557,73
Posología	<100 kg: 45 mg >100 kg: 45 o 90 mg Administración: semanas 0 y 4; después, cada 12 semanas	- 50 mg / semana, o - 50 mg x 2 veces/ semana durante 12 semanas, y después 50 mg 2 veces/semana	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40mg Después 40mg/2 semanas	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, después cada 8 semanas 80 Kg: 400 mg
Coste Inducción				
Período de inducción	4 semanas	12 semanas	1 semana	6 semanas
Coste tto. inducción	3.174,35	50 mg/sem.: 2.955,36 2x50mg/sem.: 5.910,72	1.069,42	4.461,84
Coste Mantenimiento				
Intervalo de tratamiento	12 semanas	1 semana	2 semanas	8 semanas
Coste/dosis	3.174,35	246,28	534,71	2.230,92
Coste tto. mantenimiento /día	37,79	35,18	38,19	39,83
Coste primer año (ajustado: coste inducción + coste mantenimiento/día x días restantes)				
Coste tratamiento/año	15.909,54	15.796,30	14.741,44	17.326,93
Diferencia de costes	Referencia	-113,24 (-0,7%)	-1168,1 (-7,3%)	+1417,39 (+8,9%)
Coste años siguientes (ajustado: coste mantenimiento/día x 365 días)				
Coste tratamiento/año	13.793,35	12.840,70	13.939,35	14.537,95
Diferencia de costes	Referencia	-952,65 (-6,9%)	+146,0 (+1,0%)	+743,65 (+5,4%)

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

Etanercept en su aprobación inicial, presentaba una limitación en la duración de tratamiento a 24 semanas. Sin embargo, ha recibido la aprobación de la EMEA para que se pueda usar como tratamiento continuado, por lo que la duración del tratamiento no debería suponer una limitación en la evaluación económica.

En cuanto a la dosis de ustekinumab, en nuestra evaluación económica realizamos la estimación de que en caso de que el fármaco se incluya, la dosis que se aprobaría para su utilización de forma genérica sería la de 45 mg (en ficha técnica se ha aprobado la dosis de 90 mg para pacientes con > 100 Kg, pero también se especifica que en este grupo de pacientes la dosis de 45 mg es eficaz, y además, de momento la presentación de 90 mg no está disponible).

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Para el coste eficacia incremental, sólo disponemos de un estudio comparativo frente a etanercept a 12 semanas (ACCEPT). Las doce primeras semanas de tratamiento serían más costosas para etanercept, porque su coste de inducción es muy superior, así que calcular el

CEI con estos datos podría confundir. Extrapolar a 24 semanas o a un año los resultados de las primeras 12 semanas parece también una aproximación demasiado sujeta a errores. Por otra parte, el coste incremental es favorable a ustekinumab o etanercept según el período de tratamiento que se tome, ya que el coste de inducción favorece al primero y el de mantenimiento, al segundo. Por tanto, no aportamos un CEI, y remitimos al análisis de costes ya especificado en el punto anterior.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de ningún estudio farmacoeconómico publicado que compare el fármaco evaluado con placebo o con otro fármaco.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

La incidencia de psoriasis en España se estima en unos 14 nuevos casos anuales/100.000 habitantes. Es difícil estimar qué proporción de ellos tienen una psoriasis moderada-grave y refractaria, siendo candidatos a terapia biológica. Para este estudio hemos asumido que en un hospital medio que cubre una población de 300.000 habitantes, habría unos 15 candidatos a terapia biológica/año.

Impacto económico anual (15 pacientes/ año)	Ustekinumab	Etanercept	Adalimumab	Infliximab
Primer año	Referencia	-1698,6	-17521,5	+21260,85
Años siguientes	Referencia	-14.289,75	+2190,0	+11.154,75

Hay que tener en cuenta que se trata sólo de los costes directos en fármaco. Para una comparación ajustada de los costes, habría que tener en cuenta los costes asociados a la administración y la eficacia diferencial (para esto último sólo contamos con comparaciones indirectas y el estudio ACCEPT a 12 semanas frente a etanercept, favorable a ustekinumab).

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No disponible.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Actualmente hay otras 3 terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la psoriasis (todas ellas inhibidores del TNF). Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre una nueva diana terapéutica a nivel de las interleucinas 12 y 23 que han demostrado desempeñar un importante papel en la fisiopatología de la psoriasis.
- Los resultados de eficacia de los 2 ensayos pivotaes han mostrado superioridad frente a placebo, pero presentan el inconveniente de que no incluían un brazo con un fármaco activo como comparador para poder valorar la relación beneficio/riesgo de forma adecuada.
- Frente a otras terapias biológicas no hay ensayos comparativos finalizados (salvo los resultados a 12 semanas del estudio ACCEPT frente a etanercept en los que se

muestra superior), pero realizando un análisis indirecto de los resultados de eficacia de las distintas terapias frente a placebo, los presentados para ustekinumab podrían ser superiores a los de etanercept, similares a los de adalimumab y algo inferiores a los de infliximab.

- En los dos pivotaes, ustekinumab ha demostrado ser eficaz en un subgrupo de pacientes que habían fallado a terapias biológicas previas.
- El tratamiento con este fármaco en los pacientes respondedores se aconseja que se realice de forma mantenida al menos hasta 1 año y medio de duración, pero en ninguno de los ensayos queda definida la duración óptima del tratamiento.
- Seguridad: Los efectos adversos han ocurrido en un porcentaje similar de pacientes, tanto en los que recibieron ustekinumab (45 mg o 90 mg) como en los que recibieron placebo. La datos de seguridad disponibles son limitados para poder valorar si los efectos adversos estuvieron relacionados con el tratamiento.
- Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones y nasofaringitis.
- En el ensayo ACCEPT frente a etanercept, los pacientes que recibieron etanercept tuvieron mucho mayor porcentaje de eritema en el sitio de inyección, lo cual podría estar relacionado con el mayor número de pinchazos requeridos con etanercept frente a los requeridos con ustekinumab (24 frente a 2, respectivamente).
- Hay que destacar como principal ventaja para este medicamento la baja frecuencia de dosis en comparación con cualquier otro tratamiento, lo cual supone un importante beneficio para el paciente en cuanto a la mayor comodidad para el mismo, así como una mayor conveniencia para los Servicios de Farmacia (al minimizar número de dispensaciones, pedidos y espacio de almacenamiento).

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: 15/6/2009

Decisión adoptada por el Comité:

C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente a infliximab, etanercept y adalimumab en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) [indicación aprobada]. Tratamiento de primera línea biológica. Asimismo, se puede usar como tratamiento de pacientes refractarios a cualquiera de los otros agentes biológicos aprobados en esta indicación.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Ver punto anterior. Se aconseja realizar un protocolo hospitalario para racionalizar el uso de los distintos agentes biológicos en psoriasis.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Ver punto 8.1. Uso en Dermatología.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No va acompañada de retirada de otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No se produce.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet* 2008;371:1665-74.
- Papp K.A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet* 2008;371:1675-84.
- Griffiths C.et al. A phase 3, multicenter, randomised study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009, 60 (3 suppl 1) AB 166.
- Discusión científica del European Public Assessment Report de la EMEA. Stelara. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-es1.pdf>. Consultado el 18 de marzo de 2009.
- Zhu Y et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:162-75.
- Ficha técnica Stelara. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-PI-es.pdf>. Consultado el 18 de febrero de 2009.
- Puig L. ¿Es realmente útil el PASI como parámetro de medida de severidad en la psoriasis?. Disponible en: www.aedv.es/grupo_psoriasis/archivo/utilidad%20PASI.pdf. Consultado el 18 de febrero de 2009.
- Informe de la FDA de 17 de junio de 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/briefing/2008-4361b1-01-FDA%20.pdf>. Consultado el 2 de mayo de 2009.
- Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis : a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-74.
- Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía de etanercept en psoriasis. Disponible en: http://www.sas.junta-andalucia.es/contenidos/publicaciones/datos/102/html/Etanercept_Psoriasis.pdf. Consultado el 2 de mayo de 2009.
- Informe de evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de adalimumab en psoriasis. Disponible en: http://genesis.sefh.es/Documents/ADALIMUMAD%20en%20Psoriasis_10_08.doc. Consultado el 2 de mayo de 2009.
- Ustekinumab. London New Drugs Group APC/DTC Briefing. May 2009.
- Huerta C, Rivero E, García Rodríguez LA. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1559-65.

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el

medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO
APARTADO 5.2.b

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

Referencia del ensayo evaluado:

Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). The Lancet 2008;371:1665-74

5.2.b Leonardi CL et al. b PHOENIX 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

Referencia del ensayo evaluado:

Papp, K.A et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). The Lancet 2008;371:1675-84.

5.2.b Papp KA et al. b PHOENIX 2 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b PHOENIX 1 y b PHOENIX 2 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Los estudios se realizan frente a placebo, cuando hay otras alternativas ampliamente ensayadas

¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Las variables utilizadas son las habituales en ensayos de psoriasis
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Cristina Guisado Luengo Medical Affairs Manager. Departamento médico Janssen-Cilag, S.A.	<p>5. Evaluación de la eficacia</p> <p>A. Se ha indicado en el informe que <i>“el comparador de los 2 ensayos pivotaes^{1,2} no es el adecuado, al compararse frente a placebo habiendo otras alternativas”</i>. Según las guías de la EMEA para investigación clínica en fármacos para el tratamiento de la psoriasis,³ el brazo de placebo es necesario para establecer la sensibilidad del ensayo, por lo que la comparación frente a placebo resulta esencial. Ninguna de las terapias actualmente en uso ha sido desarrollada utilizando comparadores de la misma clase.</p> <p>Otro de los aspectos mencionados en el informe es que el diseño de los ensayos es complejo y muy similar. La complejidad es resultado de intentar responder a importantes preguntas sobre el uso de este tipo de tratamientos. De hecho, con el PHOENIX 1, se han analizado los efectos del abandono del tratamiento y del posterior retratamiento. Por el contrario, con el PHOENIX 2, se ha estudiado la utilidad de la intensificación de la dosis en pacientes respondedores parciales. Y precisamente, estos son los aspectos que más diferencian ambos estudios.</p> <p>B. Siguiendo la línea de razonamiento del informe no se podría establecer el lugar en terapéutica de todos los biológicos actualmente utilizados, dado que no hay ninguna comparación entre ellos, y aún así son la terapia de elección donde están indicados. Ustekinumab es el que más evidencia tiene sobre su lugar en terapéutica, al ser el único que se ha comparado directamente con otro biológico, con un endpoint predefinido de superioridad a las 12 semanas. En el informe se afirma que los datos publicados del ensayo ACCEPT⁴ son preliminares. Los datos a 12 semanas de los que se dispone, correspondientes al objetivo principal del estudio, no son preliminares (otra cosa es que todavía no se hayan publicado) y son concluyentes por sí mismos demostrando la superioridad frente etanercept. La conclusión de este estudio no va a cambiar este hallazgo y de hecho la EMEA los ha tomado en consideración para la autorización⁵.</p> <p>C. <i>Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones</i></p> <p>Recientemente se ha presentado un poster⁶ en el <i>ISPOR 14th Annual International Meeting</i> (16-20 Mayo, 2009) con un meta-análisis independiente sobre las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave, en el que se concluye que infliximab y ustekinumab presentan las mayores magnitudes de respuesta clínica, seguidos de adalimumab, etanercept y efalizumab, en ese orden. Por el contrario, en el borrador del informe se concluye, en base a un análisis indirecto, que la eficacia de ustekinumab es similar a la de adalimumab. A la hora de establecer conclusiones (apartado 8.1) sobre el lugar en la terapéutica y teniendo en cuenta el nivel de evidencia disponible, parece más apropiado utilizar como referencia el meta-análisis referido antes que</p>	<p>Pese a que la EMEA estipule como válido el estudio frente a placebo, el mínimo exigido para comercializar un fármaco puede no ser suficiente (como en este caso) para responder a las preguntas necesarias en la clínica.</p> <p>El establecimiento de un lugar en terapéutica al que apunta el informe no se refiere a su mero uso en la indicación aprobada, sino a la preferencia de un fármaco u otro, la línea de tratamiento dentro de esta indicación, etc.</p> <p>Se ha corregido la consideración de los resultados del estudio ACCEPT a 12 semanas como preliminares, lo que tiene importantes implicaciones.</p> <p>EL meta-análisis no puede utilizar otra cosa que estudios indirectos, y su validez es muy limitada, estando además sólo disponible como comunicación a un congreso. No obstante, se</p>

	<p>una comparación indirecta (apartado 5.4).</p> <p>¹ Leonardi CL, et al. <i>Lancet</i> 2008; 371: 1665-74; ² Papp K, et al. <i>Lancet</i> 2008; 371: 1675-84;</p> <p>³ http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm</p> <p>⁴ Griffiths, C. et al. Poster presentado en EADV (17-21Sept.2008), Paris (Abstract FP 1336). Abstract publicado en <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2009, 60 (3 suppl. 1) AB 166.; ⁵ Stelara® EPAR: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm;</p> <p>⁶ N. Hawkins, A. Huntley, J. Eaton "Meta-analysis of Biologic Therapies for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis" Poster presentado en <i>ISPOR 14th Annual International Meeting (16-20 Mayo, 2009)</i></p>	<p>han citado sus resultados.</p>
<p>Ignacio García González Responsable de Farmacoeconomía y Precios Janssen-Cilag S.A.</p>	<p>Si bien el precio de ustekinumab 45mg todavía no está aprobado, se estima que el precio (PVL IVA) en España será de 3.198,00 EUR/vial por lo que éste es el precio más apropiado para utilizar el análisis económico (Sección 7 del borrador del informe).</p> <p>En el tratamiento de la psoriasis con medicamentos biológicos se requiere una fase de inducción seguida de una de mantenimiento, cuya duración y pauta posológica diferirán en función del tratamiento. Por tanto, a la hora de comparar costes habría que considerar los costes de ambas fases por separado y ponderarlos teniendo en cuenta que para la mayoría de los pacientes la duración de la fase de inducción será mucho menor que la de mantenimiento, siendo esta última la que supone un mayor impacto desde un punto de vista económico.</p> <p>Debido a la diferente duración y pauta posológica en la fase de inducción, la comparación de costes de tratamiento en función de las unidades administradas (como se hacen el informe) en lugar del coste correspondiente a la cobertura temporal que éstas proporcionan, supone una penalización de las alternativas de tratamiento con menor frecuencia de administración (ustekinumab e infliximab).</p> <p>El borrador del informe compara el coste en base a las unidades administradas sin tener en cuenta la cobertura temporal que éstas proporcionan. Lo apropiado es comparar costes correspondientes a periodos temporales comparables (24 semanas). En el caso de ustekinumab el coste de tratamiento a 24 semanas no sería el correspondiente al número de unidades administradas (3 unidades: semana 0, 4 y 16) ya que la inyección administrada en la semana 16 proporciona una eficacia hasta la semana 28, más allá de la semana 24. El coste de tratamiento a las 24 semanas en la fase de inducción, debería ser el correspondiente a 2,67 unidades: 1 unidad en la semana 0, 1 unidad en la semana 4, más la parte proporcional de la unidad administrada en la semana 16, que proporcionaría una cobertura hasta la semana 28, es decir, $8/12 = 0,67$ [(12 semanas de cobertura - 4 semanas correspondientes a la cobertura entre la semana 24 y 28)/[cobertura de 12 semanas por inyección]]. Del mismo modo, se debe calcular el coste de adalimumab e infliximab, pues en estos casos, la cobertura de cada administración abarca también más de una semana.</p> <p>Por otra parte, además de considerar el coste del tratamiento en la fase de inducción es necesario tener en cuenta la eficacia (el parámetro de coste-eficacia debería ser el de coste por respondedor). Esta aproximación es la misma que la empleada en el informe sobre adalimumab del Hospital Universitario Virgen del Rocío en el que se hace referencia al cálculo de la guía GINF en la que se calcula el coste por respondedor PASI 75 en la semana 24 correspondiente a la fase de inducción.</p> <p>Para complementar la evaluación económica, es necesario también comparar el coste del tratamiento en la fase de mantenimiento, pues es la que tiene mayor impacto económico. En este caso la comparativa es relativamente sencilla, y además del coste en la semana 24 se puede calcular también el coste de tratamiento diario.</p>	<p>Se corrige el apartado de costes incorporando esta información.</p>
<p>Ignacio García González Responsable de Farmacoeconomía y Precios Janssen-Cilag S.A.</p>	<p>En un anexo se muestra la Tabla 10 del apartado 7.2.a con los resultados de coste eficacia obtenidos a partir de la eficacia en la semana 12 y los costes en la semana 24 (y análogamente a como se ha expuesto anteriormente, el coste es el correspondiente a 2,67 unidades -no 3 unidades-, al PVL IVA de 3.198,00 EUR/vial).</p> <p>En el anexo también se muestra (a continuación de la anterior) la misma</p>	<p>Se corrige el apartado de costes incorporando esta información.</p>

	<p>tabla, con unos resultados basados en datos de eficacia y coste, ambos a las 12 semanas, donde se observa como ustekinumab es el tratamiento más coste efectivo a las 12 semanas.</p> <p>Como a las 24 semanas el coste de ustekinumab es inferior al de etanercept, y la eficacia de ustekinumab y etanercept aumentarían de la semana 12 a la 24 de manera similar (10-13%), se podría estimar que ustekinumab seguiría siendo una opción de tratamiento más coste-efectiva que etanercept a las 24 de semanas.</p> <p>Por tanto, y si bien es cierto que, como se argumenta en borrador de informe, la comparación de coste-eficacia presenta el inconveniente de que se realiza con la variable de eficacia medida en la semana 12, se podría concluir que el resultado favorable de coste-eficacia se mantendría en una comparación a 24 semanas.</p> <p>La asunción de que el aumento de eficacia de la Semana 12 a la 24 es comparable entre etanercept y ustekinumab estaría soportada por el hecho de que, en el caso de Etanercept, la eficacia aumenta un 10% (de 49% a 54%¹), mientras que en el caso de ustekinumab la eficacia aumenta un 13% (de 67,1% a 76,1% y de 66,7% a 74,9% en los estudios PHOENIX 1 y PHOENIX 2, respectivamente). Recuérdese el hecho de que los resultados de eficacia entre los 3 estudios en fase III de ustekinumab son muy consistentes, lo que permitiría anticipar que la eficacia de ustekinumab en la semana 24 en el estudio ACCEPT aumentaría de manera análoga.</p> <p>Este análisis de coste eficacia emplea únicamente los datos de coste del tratamiento biológico y no tiene en cuenta otros costes directos. Entendemos que debería destacarse en este punto que la baja frecuencia de dosis en comparación con cualquier otro tratamiento supone un importante beneficio, no sólo para el paciente (que verá reducido muy significativamente el número de inyecciones, necesitando desplazarse menos veces para que le dispensen la medicación, y minimizando la posibilidad de errores de medicación, entre otras cosas) sino también para el Servicio de Farmacia, ya que por una parte minimizaría el número de dispensaciones y de realización y colocación de pedidos, además de requerir menos espacio de almacenamiento y tener un bajo nivel de rotación (dos aspectos especialmente relevantes cuando se trata de medicación que requiere refrigeración).</p> <p>En las conclusiones se debería reflejar no sólo la evidente mayor comodidad para el paciente, sino la mayor conveniencia para el Servicio de Farmacia.</p>	
--	--	--