

Ustekinumab en artritis psoriásica (APs) INFORME CFT- HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Genérico: Ustekinumab
Nombre Comercial: Stelara®
Presentaciones: E/1 jeringa precargada 45mg/0,5ml
Laboratorio: Janssen Cilag
Precio adquisición: Precio final HURS: 2692,46 €
Grupo Terapéutico: Código ATC: L04AC. Inhibidores de la interleucina

2.- Solicitud:

Dra. Castro Villegas. FEA Reumatología. 7 junio 2015

Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1.-Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

La terapia tradicional de la artritis psoriásica está basada en AINE, corticoides y FARME (sulfasalazina, MTX, leflunomida, ciclosporina y antimaláricos). Actualmente hay otras 5 terapias biológicas disponibles para el tratamiento, todos ellos fármacos anti-TNF. Sin embargo, algunos pacientes no responden, o no toleran su primer tratamiento TNF. Por tanto, es necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos para este tipo de pacientes.

En este sentido, de entre las nuevas dianas terapéuticas, se ha investigado el papel que juegan las IL-12/23. Uno de los fármacos que se ha desarrollado con un mecanismo de acción enfocado en esta diana es Ustekinumab. Este es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre las interleucinas 12 y 23 y el hecho de que este fármaco presente un mecanismo de acción diferente al resto de las terapias actuales es de gran importancia para aquellos pacientes en los que dichas terapias han fracasado, lo que es especialmente relevante, dado que hasta un tercio de los pacientes tratados con anti-TNFs no responden adecuadamente. Por todo esto, es necesario disponer de un mecanismo de acción diferente como el que ofrece este fármaco tanto para pacientes naïve como refractarios a anti-TNF

Con respecto a la variable principal de evaluación, la respuesta ACR20 en la semana 24, ustekinumab ha mostrado una eficacia mayor con respecto al grupo placebo tanto en PSUMMIT 1 como en PSUMMIT 2. Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no metotrexato (MTX) concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Además, ustekinumab disminuyó la tasa de progresión del daño estructural en comparación al grupo placebo

Respecto a la seguridad, se ha observado que la incidencia de los efectos adversos es baja y la gravedad de éstos es reducida.

La pauta administración de ustekinumab es en la semana 0, 4 y posteriormente, cada 12 semanas. Esta posología facilita la adherencia y también simplifica el número de visitas de consultas al Sº Farnacia.

Se emplearía en pacientes con artritis psoriásica refractaria a antiTNFalfa o en los que dicha terapia no pueda aplicarse por intolerancia al fármaco o antecedente de insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante. La proporción estimada de pacientes es muy baja, dado que el porcentaje de fallo a todos ellos es de aproximadamente 1 por cada 100 pacientes tratados.

3.2. Resumen del informe

Este informe está basado en el informe de Terapia Biológica en Artritis Psoriásica disponible en la web del grupo Génesis de la SEFH.

Ustekinumab es un nuevo fármaco autorizado para el tratamiento de la Aps. Presenta un mecanismo de acción diferente a los antiTNF. Sus resultados de eficacia, sin embargo, en un análisis de comparación indirecta, resultan inferiores. Es un fármaco seguro y de mayor coste.

El NICE lo tiene recomendado en caso de fracaso a antiTNF.

La CFT acuerda incluirlo en los supuestos previstos por la solicitante.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMPS y EMA. Solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada.

Mecanismo de acción

Inhibición de la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.

Posología

APs: dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso > a 100 kilogramos.

Farmacocinética.

La biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis. No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab. La mediana de la semivida (t1/2) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas

5.- Evaluación de la eficacia:

Tabla 1.1: "McInnes I B. et al. PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013; 382: 780-89"(33)

-Nº de pacientes: 615 (206 grupo control, 205 grupo experimental (45mg), 204 en grupo experimental (90mg)
 -Diseño: Estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo control con placebo subcutáneo (SC). Grupo activo 1 con ustekinumab 45 mg SC o Grupo activo 2 ustekinumab 90 mg SC en semana 0, 4 y después cada 12 semanas. En la semana 16, los pacientes con menos de 5% de mejoría cambiaron del grupo control al grupo con ustekinumab 45 mg y éstos al grupo de ustekinumab 90 mg. Los pacientes que recibían ustekinumab 90 mg continuaron con su tratamiento. Los pacientes del grupo placebo
 -Criterios de inclusión: Artritis psoriásica activa (al menos cinco articulaciones inflamadas o cinco articulaciones dolorosas) durante 6 meses o más a pesar de 3 meses o más de tratamiento con FAME o 4 semanas o más de tratamiento con AINE o ambos o con intolerancia a estos tratamientos. Se permitió metotrexato concomitante (MTX) si se inicia ≥ 3 meses antes del comienzo del estudio y si se toma en una dosis estable (≤ 25 mg / semana) durante ≥ 4semanas. Se permitió regimenes estables (≥ 2semanas) de medicamentos concomitantes: AINE y / o corticosteroides orales (≤ 10 mg prednisona / día
 -Criterios de exclusión: Tratamiento con anti- TNF, anti-interleukin-12/23 o abatacept. Tratamiento con FAME (excepto MTX). Tratamiento con alefacept 3 meses y/o rituximab, efalizumab, natalizumab o dentro de los 12 meses de la inclusión en estudio.
 -Tipo de análisis: Intención de tratar

Resultados									
Variante evaluada en el estudio	Ustekinumab 45mg N (205)*	Ustekinumab 90 mg N (204)*	Placebo N (206)*	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%) **Diferencia RiesgoAbsoluto	Ustekinumab 90mg RAR(IC95%) **Diferencia Riesgo Absoluto	p	p	NNT (IC 95%)***	NNT (IC 95%)***
Resultado principal -ACR20 semana 24	42.4%	49.5%	22.8%	20% (11,8 a 28,5)	27% (-17.8 a 35.6)	<0.05	<0.05	6 (4 a 10)	4 (3 a 6)
Resultados secundarios									
-ACR50 semana 24	24.9%	27,9%	8.7%	16% (9.1 a 23.2)	19% (11.9 a 26.5)	<0.05	<0.05	7 (5 a 11)	6 (4 a 9)
-ACR70 semana 24	12.2%	14.2%	2.4%	10% (4.8 a 14.7)	12% (6.6 a 17)	<0.05	<0.05	11 (7 a 21)	9 (6 a 16)
-PAS175 semana 24	57.2%	62.4%	11.0%	46.3% (36.8 a 55.8)	52% (42.2 a 60.7)	<0.05	<0.05	3 (2 a 3)	2 (2 a 3)
-SF-36 (semana 24) Componente físico	3.9 (-1.3-10.7)	5.8 (0.6-10.9)	1.2 (-2.3- 5.2)			<0.05	<0.05		
Componente mental	2.7 (-2.7- 9.5)	4.4 (-1.4-11.0)	0.3 (-3.3- 7.2)			NS	<0.05		
Resultados por subgrupos	Ustekinumab más MTX		Ustekinumab monoterapia		RAR(IC95%)** DiferenciaRiesgo Absoluto Ustekinumab 45mg	RAR(IC95%)** DiferenciaRiesgo Absoluto Ustekinumab 90mg	P	NNT (IC 95%)***	
	45mg N(99)	90mg N(101)	45mg N(106)	90 mg N(103)					
Pacientes en tratamiento con/sin MTX	43.4%	45.5%	41.5%	53.4%	-1.9% (-15.5 a 11.6)	7.9% (-5.8 a 21.5)	NS		

El fármaco evaluado aporta una eficacia superior frente a placebo, siendo ésta de relevancia clínica ya que las variables elegidas para medir la magnitud del efecto son ACR 20, ACR 50 y ACR 70, las cuales miden de forma objetiva la mejoría de la enfermedad.

El resto de alternativas disponibles tiene un ensayo clínico pivotal frente a placebo. Revisando los requisitos es posible llevar a cabo una comparación indirecta entre ellas. La variable elegida para ello es el ACR50, por ser un resultado de mejora clínica más objetiva y relevante que el ACR20. Se debe buscar un margen de equivalencia, ante la ausencia de un criterio clínico consensado sobre la magnitud de dicho valor y, teniendo en cuenta, que el fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado con una segunda línea de tratamiento, se escoge como valor delta un 16% para ACR 50 el publicado por Fenix S. et al.

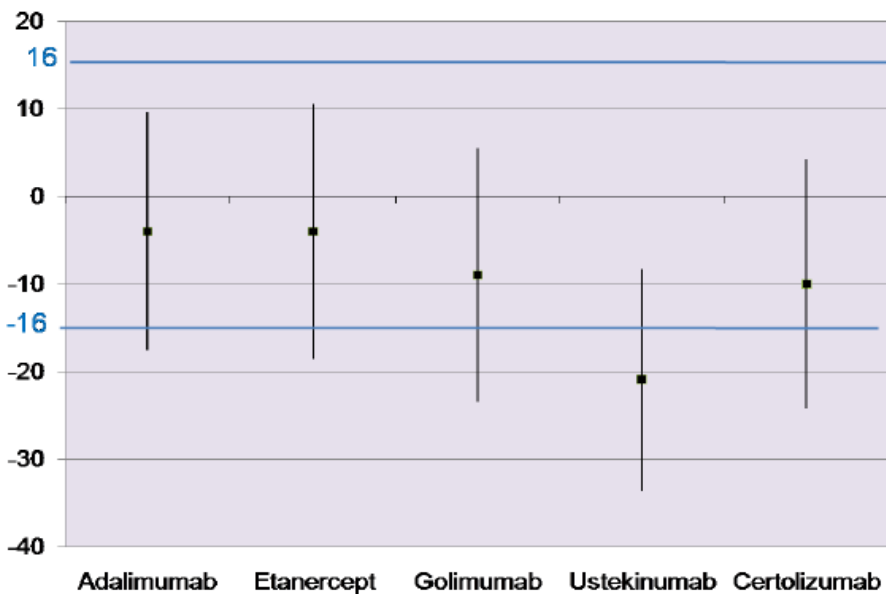
Los resultados son los siguientes:

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA					
ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB Y ETANERCEPT FRENTE A INFlixIMAB					
Variable evaluada (semana 24)	Adalimumab RAR(IC 95%)	Etanercept RAR(IC 95%)	Golimumab 50mg RAR(IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR(IC 95%)	Certolizumab RAR(IC 95%)
Resultado principal					
ACR50	4 (-9.5 a 17.5)*	4 (-10.5 a 18.5)*	9 (-5.4 a 23.4)*	21 (8.4 a 33.6)	10 (-4.2 a 24.2)*
Resultado secundarios de interés					
ACR20	-4 (-19.4 a 11.4)	1 (-15.8 a 17.8)	-2 (-17.8 a 13.8)	18 (3.3 a 32.7)*	4.1(-11.9 a 20.1)
ACR70	3 (-8.4 a 14.4)	17 (6.2 a 27.8)*	7 (-5.4 a 23.4)	15 (4.6 a 25.4)*	3.5(-8.0 a 15.0)
PsACR	1 (-15.3 a 17.5)	-9 (-26.6 a 8.6)	--	--	--
PASI75	9 (-3.2 a 21.2)	47 (33.7 a 60.3)*	12 (-0.9 a 24.9)	20.7 (6.9 a 34.5)*	--
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a infliximab					
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.					

*No diferencias estadísticamente significativas respecto a infliximab.

*Diferencia estadísticamente significativa favorable a infliximab.

Representación gráfica de la eficacia relativa (ACR50) de los fármacos frente al fármaco que obtuvo mejor resultado de eficacia (infliximab).



Según el algoritmo, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol obtendrían el posicionamiento C en el algoritmo. No presentan diferencias estadísticamente significativas. En el caso de ustekinumab obtendría el posicionamiento F en el algoritmo. Existe diferencias estadísticamente significativas y el IC excede el intervalo de equivalencia. De acuerdo con el algoritmo, esta diferencia encontrada será probablemente relevante, por tanto ustekinumab no es considerado ATE.

Puesto que el valor delta podría tomar otros valores, podemos realizar un análisis de sensibilidad tomando un valor delta mayor o menor, dentro de lo razonable. Considerando el ACR50 a las 24 semanas, si tomáramos un valor delta inferior, del 10%, se mantendría idéntica la valoración relativa de los cinco fármacos frente a infliximab. Si, por el contrario, tomáramos un valor delta mayor (es decir, más permisivo), del 20%, aumentaría aún más la certeza de equivalencia de adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab frente a infliximab, y serían considerados estadística y clínicamente equivalentes

Evaluación del NICE

Considera a los antTNF opciones adecuadas para el tratamiento, sin establecer preferencia de uno sobre otro, por lo que recomienda que el tratamiento comience por el menos costoso.

Respecto a Ustekinumab, lo recomiendo como una opción ante el fracaso de los antiTNF. Para pacientes de 100kg, sólo en el caso de que el laboratorio deje al mismo precio la dosis de 90 que la de 45mg

6.- Evaluación de la seguridad

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del ustekinumab 45mg y 90 mg en 614 pacientes para la indicación artritis psoriásica activa al menos expuestos durante 24 semanas en estudios controlados.

Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: dolor de cabeza (4.4%), náuseas (2.9%) y diarrea (5.4%).

Referencia: 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. McInnes I B. et al. Lancet 2013; 382: 780–89					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ustekinumab 45mg N (205)	Placebo N (205)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Efectos adversos comunes (>2%)					
-Nasofaringitis	6,3%(13)	4,4%(9)	2,0% (-2,4% a 6,3%)	p>0,05	NS
-Infecciones tracto respiratorio superior	4,4%(9)	5,4%(11)	-1,0% (-5,1% a 3,2%)	p>0,05	NS
-Dolor de cabeza	5,4%(11)	1,0%(2)	4,4% (1,0 % a 7,8%)	p<0,05	23 (13 a 101)
- Artralgia	3,4%(7)	1,5%(3)	2% (-1% a 4,1%)	p>0,05	NS
-Nausea	2,9%(6)	0,0%(0)	2,9% (0,6 % a 5,2 %)	p<0,05	35 (20 a 167)
-Diarrea	5,4%(11)	0,0%(0)	5,4% (2,3% a 8,5%)	p<0,05	19(12 a 44)
Efecto adverso grave					
<u>Discontinuación por efecto adverso</u>	2,9%(6)	2,4%(5)	0,5% (-2,6% a 3,6%)	p>0,05	NS
	1,5%(3)	3,4%(7)	-2,0%(-4,9% a 1,0%)	p>0,05	NS
	Ustekinumab 90mg N (204)	Placebo N (205)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Nasofaringitis	7,4 % (15)	4,4%(9)	2,9% (-1,6% a 7,5%)	p>0,05	NS
-Infecciones tracto respiratorio superior	5,9%(12)	5,4%(11)	0,5% (-4,1% a 4,9%)	p>0,05	NS
-Dolor de cabeza	2,5%(5)	1,0%(2)	1,5% (-1,0 % a 4,0%)	p>0,05	NS
- Artralgia	3,9%(8)	1,5%(3)	2,4% (-0,7% a 5,6%)	p>0,05	NS
-Nausea	2,9%(6)	0,0%(0)	2,9% (0,6 % a 5,2 %)	p<0,05	35 (20 a 167)
-Diarrea	2,0%(4)	0,0%(0)	2,0% (0,1% a 3,8%)	p<0,05	52 (27 a 1001)
Efecto adverso grave					
<u>Discontinuación por efecto adverso</u>	1,5%(3)	2,4%(5)	-1%(-3,7% a 1,7%)	p>0,05	NS
	1,5%(3)	3,4%(7)	-2%(-4,9% a 1%)	p>0,05	NS

Comparación indirecta de datos de seguridad

COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, CERTOLIZUMAB Y ETANERCEPT FRENTE A INFLIXIMAB					
Resultados					
	Adalimumab RAR(IC 95%)	Etanercept RAR(IC 95%)	Golimumab 50mg RAR(IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR(IC 95%)	Certolizumab pegol 200mg RAR(IC 95%)
Infección tracto respiratorio superior	-1.8% (-13.1 a 9.5)	-2% (-16.1 a 12.1)	-10% (-20.6 a 0.6)	-3% (-12.4 a 6.4)	-6.5%(-16.2 a 3.2)
Dolor de cabeza	1.6% (-6.5 a 9.7)	-4% (-12.9 a 4.9)	1% (-7.3 a 9.3)	-5% (-11.7 a 1.7)	-1.2%(-7.7 a 5.3)
Reacción en lugar de inyección	-2.5% (-10.3 a 5.3)	-26% (-38.5 a -13.5)	0% (-7.2 a 7.2)	No se muestra	-3.8%(-11.2 a 3.5)
Nasofaringitis	0.4% (-7.9 a 8.7)	No se muestra	-2% (-9.6 a 5.6)	-1% (-7.8 a 5.8)	-2.6%(-9.8 a 4.6)

-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

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

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

Contraindicaciones: Ustekinumab no tendría las contraindicaciones de los antiTNF respecto a : Hipersensibilidad al principio activo o excipientes o insuficiencia cardíaca moderada a grave.

7.- Evaluación del coste

Coste tratamiento

	Adalimumab pluma 40mg	Etanercept jer 50mg	Infliximab (BS) Vial 100mg	Golimumab pluma 50mg	Certolizumab jer 200mg	Ustekinumab jer 45mg
P HURS (€)	465	227,8	271,48	796	364,81	2642,96
Posología	40mg/2 sem	50mg/2 sem	5mg/k sem 0,2 y 6. Post cada 8 sem	50/mes	400 mg sem 0 y 2. Post 200mg/2 sem	45mg sem 0 y 4 y post cada 12 sem
Coste tto año 1	12.090 €	11.845 €	60kg: 6.515 € 70kg: 7.601€ 80kg: 8.687 €	9.552 €	9.849 €**	15.857 €
Coste tto año 2	12.090 €	11.845 €	60kg: 5.701 € 70kg: 6.651 € 80kg: 7.601 €	9.552 €	9.485 €	11.444 €

Estimación del número de pacientes e impacto.

Se estiman entre 0-1 pacientes/año.

8.- Conclusiones

- **Eficacia:**

En la comparación indirecta entre los fármacos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Según aplicación del algoritmo, podrían considerarse infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab como ATE en cuanto a la eficacia medida según ACR50 a las 24 semanas. Sin embargo, Ustekinumab sería algo inferior a ello.

▪ **Seguridad**

No presenta diferencias frente al resto pero no posee la contraindicación de hipersensibilidad cruzada con ellos ni está contraindicado en insuficiencia cardíaca.

▪ **Coste**

El coste es superior al resto de alternativas en el primer año, y mayoritariamente en el segundo año. La estimación es de 1 paciente/año.

8.- Bibliografía.

M^a Dolores Cantudo Cuenca/Emilio Alegre del Rey. TERAPIA BIOLÓGICA en artritis psoriásica (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, ustekinumab y certolizumab). Evaluación de alternativas terapéuticas.

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 Aug 31;382(9894):780–9.

Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biol Targets Ther*. 2012;6:417–27.

Kirson NY, Rao S, Birnbaum HG, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Med Econ*. 2013;16(4):479–89.

Ficha técnica de ustekinumab [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 2]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf