Anti-TNF en ARTRITIS PSORIÁSICA

Evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes

Autoría: Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 29.11.2006.

1.- Introducción

La Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital ha trabajado sobre los factores TNF tomando los siguientes acuerdos en orden cronológico:

- Año 2002.- Aprobación del uso de Infliximab en artritis reumatoide y Chron
- Año 2003.- Aprobación de Etanercept en artritis reumatoide
- Junio 2004.- Declaración de Adalimumab y Etanercept como alternativas terapéuticas equivalentes en pacientes naive con artritis reumatoide que toleren el uso de metotrexate
- Enero 2005.- Aprobación de Etanercept durante 24 semanas en pacientes con psoriasis de moderada a grave, que hayan sido refractarios o no toleren las modalidades convencionales de tratamiento.

La continua evolución en la investigación con estos fármacos y las nuevas indicaciones aprobadas hacen necesaria nuevas evaluaciones de la comisión. Por tanto **el objetivo de este informe** es analizar las evidencias disponibles sobre el uso de los distintos anti TNF en la artritis psoriásica y, así mismo, evaluar una posible declaración de los mismos como alternativas terapéuticas equivalentes.

2.- Farmacoterapia de la artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una rara manifestación que se origina entre la tercera y quinta década de la vida entre los pacientes con psoriasis de larga evolución, aunque puede presentarse sin afectación cutánea

El tratamiento tradicional de esta situación clínica ha evolucionado a semejanza de la artritis reumatoide. Sin embargo, la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad y al metotrexato es mucho más pobre que en la AR. Un metaanálisis sólo encontró eficacia para el metotrexato parenteral y la sulfasalazina.

Por ello los anti TNF se han ensayado en esta indicación, obteniéndose en general buenos resultados. Los trabajos de calidad más antiguos fueron con etanercept, luego con adalimumab y los más recientes con infliximab.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS anti-TNF **EN GENERAL**

	Adalimumab	Infliximab	Etanercept
Nombre	Humira®/ jeringas precargadas con 40 mg de Adalimumab en 0.8 ml	Remicade® Vial de 100 mg polvo liofilizado	Enbrel® Vial inyectable de 25mg (polvo estéril liofilizado)
Acción:	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, que actúa neutralizando el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) Comienzo:	Anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNFalfa)	Dímero de una proteína quimérica construida genéticamente inhibidora del TNF.
Ventajas/ Desventajas	Administración Subcutánea, la frecuencia de la administración, teóricamente menor potencial inmunogénico	Frecuencia de administración menor/ anticuerpo monoclonal quimérico, administración IV, Solamente se ha demostrado la eficacia y seguridad en combinación con metotrexate.	Administración subcutánea/ frecuencia de administración, anticuerpo monoclonal quimérico

CARACTERÍSTICAS DE LOS anti-TNF Y LA **ARTRITIS PSORIASICA**

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
Indicación aprobada	Indicación EMEA <i>En combinación con metotrexate</i> , artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad haya sido negativa	Indicación EMEA Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad haya sido negativa	Indicación EMEA Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad haya sido negativa
Dosis	5 mg/Kg. Repetir a las 2 y 6 semanas. Luego cada 8 semanas	25 mg/2 veces en semana 50 mg/semana	40 mg/cada 2 semanas
Marca	Remicade®	Enbrel®	Humira®

2.- Trabajos sobre el uso de los distintos antiTNF en la artritis psoriásica

Se realiza una búsqueda en Medline el 22 de diciembre de 2005 con la siguiente estrategia: "psoriatic arthritis" AND (adalimumab OR etanercept)

A.- Ensayos comparativos entre los distintos fármacos:

No hay

B.- Ensayos frente a placebo

1. Etanercept.

- **Mease & Gofe et al.** Lancet 2000. 60 pac
- **Mease & Kivitz et al.** Arthr Rheum 2004. 205 pac

2. Adalimumab

- **Mease & Gladman et al.** Arth & Rheu 2005. 315 pac

3. Infliximab:

- **Antoni et al.** Arthr Rheum 2005. 104 pac
- **IMPACT-2. Antoni et al.** Ann Rheum Dis 2005. 200 pac. Este trabajo tiene otra publicación donde miden calidad de vida (**Kavanaugh et al.** Ann Rheum Dis 2005. 200 pac)

Para el presente informe se analizará de forma comparativa cada uno de los ensayos pivotaes de cada uno de los fármacos. Se han considerado tales en base al número de pacientes y a la metodología:

Etanercept: **Mease & Kivitz et al.** Arthr Rheum 2004. 205 pac

Adalimumab: **Mease & Gladman et al.** Arth & Rheu 2005. 315 pac

Infliximab: **IMPACT-2. Antoni et al.** Ann Rheum Dis 2005. 200 pac

Seguidamente se analizan cada uno por separado y posteriormente se compara la metodología (como base para poder establecer equivalencia) y resultados (para establecer equivalencia).

ENSAYO ADALIMUMAB.- Mease & Gladman 2005

Diseño	<p>Nº pacientes = 315</p> <ul style="list-style-type: none"> Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINEs <p>Randomizado, doble ciego, frente a placebo</p> <p>Tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab: 40 mg/2 semanas Placebo <p>Seguimiento: 24 semanas (aproximadamente 6 meses)</p> <p>Pérdidas: 8%</p> <p>Características basales: comparables entre los dos grupos</p> <p>Análisis: por intención de tratar</p>		
Resultados			
	Placebo	Adalimumab	RRA% (95%CI)
Principales			
• ACR20 en la semana 12	14%	58%	44% (34%-53%) p< 0.001
• Variable compuesta de PsARC			
Semana 12	26	62	36% (26%-46%)
Semana 24	23	60	37% (27%-47%)
• Puntuación Sharp de la radiología de manos y pies en la semana 24	+ 1.0	- 0.2	p< 0.001
Secundarias			
• ACR 20 a la semana 24	15%	57%	42% (32%-51%) p< 0,001
• ACR 50 a la semana 24	6%	39%	33% (24%-41%) p< 0.001
• ACR 70 a la semana 24	1%	23%	22% (15%-29%) p< 0.001
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 50%	12	75	63% (54%-71%)
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 75%	1	59	53% (45%-61%)
• Índice de discapacidad HAO	- 0.1	- 0.4	p< 0,001
• Encuesta de salud SF36	1.4	9.3	p< 0,001
Problemas de diseño y/o comentarios:			
<ul style="list-style-type: none"> Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ya desde la 2ª semana No hay diferencias entre el subgrupo de los que tomaban metotrexato y los que no lo tomaban Sólo el 50% de los pacientes (en ambos grupos) tomaba metotrexate en el inicio del tratamiento 			

ENSAYO ETANERCEPT.- Mease & Kivitz 2004

Diseño	<p>Nº pacientes = 205</p> <ul style="list-style-type: none"> Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINEs <p>Randomizado, doble ciego, frente a placebo</p> <p>Tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Etanercept 25 mg/ 2 veces en semana Placebo <p>Seguimiento: 24 semanas (aproximadamente 6 meses)</p> <p>Pérdidas: 0%</p> <p>Características basales: comparables entre los dos grupos, excepto que radiologicamente los del grupo tratamiento estaban algo peor</p> <p>Análisis: por intención de tratar</p>
---------------	--

Resultados

Variables	Placebo	Etanercept	RRA% (95%CI)
Principales			
• ACR20 en la semana 12	15%	59%	44% (32%-55%)
• Puntuación Sharp de la radiología de manos y pies a los 12 meses	+ 1	-0.03	P< 0.0001
• Variable compuesta de PsARC Semana 12	31%	72%	41% (28%-53%)
Semana 24	23%	70%	47% (35%-59%)
Secundarias	No datos	No datos	
• ACR 20 a la semana 24	# 20	# 60	-----
• ACR 50 a la semana 24	# 5	# 40	-----
• ACR 70 a la semana 24	# 3	# 15	-----
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 50%	18%	47%	29% (17%-41%)
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 75%	3%	23%	20% (11% -29%)
• Porcentaje de pacientes que cambian su índice de discapacidad HAQ	6%	54%	48%
• Encuesta de salud SF36	No datos	No datos	p< 0,0001 Mejora

Problemas de diseño y/o comentarios:

- Es una lástima que no se den los datos numéricos de muchos resultados cuando en las gráficas se ve una gran eficacia.
- Realiza una randomización separada para los pacientes que tomaban y no tomaban metotrexate para asegurarse una buena representación de ambos, pero luego no analiza los resultados de forma separada en los dos estratos.

ENSAYO INFLIXIMAB.- IMPACT-2. Antoni et al. 2005

Diseño	<p>Nº pacientes = 200</p> <ul style="list-style-type: none"> Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINES <p>Randomizado, doble ciego, frente a placebo</p> <p>Tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliximab 5 mg/Kg semanas 0,2 y 6 y mantenimiento semanas 14 y 22 Placebo <p>Seguimiento: 24 semanas (aproximadamente 6 meses)</p> <p>Pérdidas: en torno al 8% (ver nota abajo)</p> <p>Características basales: comparables entre los dos grupos</p> <p>Análisis: por intención de tratar</p>
---------------	--

Resultados

Variables	Placebo	Infliximab	RRA% (95%CI) NNT (95%CI)
Principales			
• ACR20 en la semana 12	11%	58%	47% (35%-58%)
• Variable compuesta de PsARC			
Semana 12	27%	77%	50% (38%-62%)
Semana 24	32%	70%	38% (25%-50%)
Secundarias			
• ACR 20 a la semana 24	16	54	38% (26%-50%)
• ACR 50 a la semana 24	4	41	37% (27%-43%)
• ACR 70 a la semana 24	2	27	25% (16%-34%)
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 50%	8%	75%	67% (57%-77%)
• Porcentaje de pacientes con mejora en el PASI > 75%	1%	60%	59% (49%-69%)
• Cambio en índiceHAQ	-19%	+46%	
• Encuesta de salud SF36			Mejora mucho más el componente físico que el mental

Problemas de diseño y/o comentarios:

- Pérdidas.-** El estudio establecía, por motivos éticos, un rescate temprano, a la semana 16, de aquellos pacientes con placebo que no hubieran alcanzado un determinado nivel de mejoría. De esta manera casi la mitad de los pacientes con el placebo abandonaban el estudio recibiendo infliximab. De todas maneras como el análisis es por intención de tratar este efecto iría en contra de la magnitud del efecto del fármaco. Por otro lado los análisis a la semana 12 no se verían afectados (sólo los realizados en la semana 24)

RESUMEN COMPARATIVO DEL DISEÑO DE LOS ENSAYOS

Items	ADALIMUMAB Mease & Gladman	ETANERCEPT Mease & Kivitz	INFLIXIMAB IMPACT-2 Antonioni
Nº pacientes Tipo pacientes	315 Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINEs	205 Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINEs	200 Artritis psoriásica de moderada a severa y o bien psoriasis activa o bien historia de psoriasis y con falta de respuesta o intolerancia a AINEs
Dosis/pauta	Estándar	Estanadrad	Estandard
Seguimiento	24 semanas	24 semanas	24 semanas
Intención de tratar	SI	SI	SI
Perdidas aceptables	SI (8%)	SI (0%)	SI (#8%)
Linea basal comparable	SI	SI	SI
Buen ciego	SI	SI	SI
Buena aleatorización	SI	SI	SI

EFICACIA COMPARADA ENTRE LOS DISTINTOS FÁRMACOS

VALORACION ACR SEMANA 12

Fármaco	%Eficacia fármaco	%Eficacia control	Dif.AbsR	DifAbsR (IC95%)	NNT	NNT (IC 95%)
ACR 20%						
Adalimumab	58	14	44	34-53	2	2-3
Etanercept	59	15	44	32-55	2	2-3
Infliximab	58	11	47	35-58	2	2-3

VALORACION ACR SEMANA 24

Fármaco	%Eficacia fármaco	%Eficacia control	Dif.AbsR	DifAbsR (IC95%)	NNT	NNT (IC 95%)
ACR 20%						
Adalimumab	57	15	42	32-51	2	2-3
Etanercept	#60	#20	#40	----	-----	-----
Infliximab	54	16	38	26-50	3	2-4
ACR 50%						
Adalimumab	39	6	33	24-41	3	2-4
Etanercept	#40	#5	#35	----	-----	-----
Infliximab	41	4	37	27-43	3	2-4
ACR 70%						
Adalimumab	23	1	22	15-29	5	3-7
Etanercept	#15	#3	#12	----	-----	-----
Infliximab	27	2	25	16-34	4	3-6

VALORACION PASI (SEMANA 24)

Fármaco	%Eficacia fármaco	%Eficacia control	Dif.AbsR	DifAbsR (IC95%)	NNT	NNT (IC 95%)
% Pacientes con mejoría en el PASI > 50%						
Adalimumab	75	12	63	54-71	2	1-2
Etanercept	47	18	29	17-41	3	2-6
Infliximab	75	8	67	57-77	1	1-2
% Pacientes con mejoría en el PASI > 75%						
Adalimumab	59	1	53	45-61	2	2-2
Etanercept	23	3	20	11-29	3	5-9
Infliximab	60	1	59	49-69	2	1-2

NOTA.- Excepto para Adalimumab que el trabajo daba en nº de pacientes a los que se les midió PASI, se han calculado los intervalos con el numero total de pacientes

VARIABLE COMPUESTA PsARC (% pacientes)

Fármaco	%Eficacia fármaco	%Eficacia control	Dif.AbsR	DifAbsR (IC95%)	NNT	NNT (IC 95%)
SEMANA 12						
Adalimumab	62	26	36	26-46	3	2-4
Etanercept	72	31	41	28-53	2	2-4
Infliximab	77	27	50	38-62	2	2-3
SEMANA 24						
Adalimumab	60	23	37	27-47	3	2-4
Etanercept	70	23	47	35-59	2	2-3
Infliximab	70	32	38	25-50	3	2-4

3.- Conclusiones y propuesta

- No existen trabajos comparativos directos entre los distintos anti-TNF en artritis psoriásica.
- Existen trabajos de cada uno de ellos comparados con placebo (comparador común). De los trabajos existentes se puede elegir un trabajo pivotal
- La metodología, tamaño, calidad y tipo de variables son similares en todos los trabajos, es decir los resultados de los trabajos se pueden comparar entre sí. Quizás el trabajo con etanercept, aunque bien diseñado, falla en la expresión de los resultados, de manera que algunos no son valorables numéricamente.
- La magnitud de todas las variables de eficacia medidas es similar para cada uno de los fármacos puesto que las medidas centrales prácticamente coinciden y los intervalos de confianza se solapan ampliamente
- Para Infliximab se detecta una tendencia superior en la supresión de los síntomas cutáneos de la psoriasis medido por el índice PASI
- Conclusión: se puede afirmar que los tres fármacos son alternativas terapéuticas equivalentes no existiendo ninguna prueba que pueda aducirse para la selección de uno u otro en determinados tipos de pacientes

Conclusión: declaración de alternativas terapéuticas equivalentes para los tres fármacos en artritis psoriásica.