

Anàlisi de la dispensació d'ustekinumab des del Servei de Farmàcia per a pacients externs amb psoriasi o artritis psoriàsica.

Análisis de la dispensación de ustekinumab desde el Servicio de Farmacia para pacientes externos con psoriasis o artritis psoriásica.

Analysis of ustekinumab dispensing from the Pharmacy Department for outpatients with psoriasis or psoriatic arthritis.

Andrea García Lario^a, Elvira Ramió^b, Pilar Modamio^a, Montse Ponsa^b, Eduard Mariño^a

^a Facultat de Farmàcia. Unitat de Farmàcia Clínica y Farmacoteràpia. Universitat de Barcelona

^b Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Sagrat Cor

RESUM

Objectiu: Els biològics han revolucionat la teràpia de l'espectre de les malalties psoriàsiques. L'objectiu d'aquest estudi és analitzar l'administració d'ustekinumab a pacients ambulatoris amb psoriasi o artritis psoriàsica.

Mètodes: Estudi retrospectiu, observacional realitzat al Departament de Farmàcia del 2009 al 2017. Es van recollir: dades demogràfiques, informació sobre si la inducció era correcta, sobre les dosis, les línies de tractament, la primera i darrera data i temps total de tractament, les altres teràpies, PASI, DLQI i el temps mitjà de dispensació.

Resultats: Dels 115 pacients analitzats, 61 encara estaven en tractament el març de 2017. En general, el 90% tenia psoriasi i 10% artritis psoriàsica. Un 98% va utilitzar Ustekinumab després del fracàs de la teràpia convencional, més de la meitat com a primera línia i el 83 a 87% en monoteràpia. La inducció, les dosis i el temps d'administració van ser correctes i no va haver-hi diferències significatives ni per sexe ni per grups de diagnòstic; el temps mitjà de dispensació va mostrar una tendència significativa en pacients amb teràpia concomitant (3,26 mesos (DE 0,17) en comparació amb monoteràpia (3,06 mesos (DE 0,25) (F = 2,01; p = 0,096). Al darrer control, 42,8% pacients PASI = 1 i 53,6% DLQI = 0.

Conclusió: l'ustekinumab és un tractament efectiu enfront de la psoriasi, ja que ajuda a controlar la simptomatologia i millora remarcablement la qualitat de vida dels pacients.

RESUMEN

Objetivo: Los productos biológicos han revolucionado la terapia del espectro de la enfermedad psoriásica. El objetivo de este estudio es analizar la administración de ustekinumab en pacientes ambulatorios con psoriasis o artritis psoriásica.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional llevado a cabo en el Departamento de Farmacia de 2009 a 2017. Se recogieron los datos demográficos, la inducción correcta, las dosis, la línea de tratamiento, la primera y la última fecha y el tiempo total del tratamiento, otras terapias, PASI, DLQI y el tiempo promedio de dispensación.

Resultados: De los 115 pacientes analizados, 61 permanecieron en tratamiento en marzo de 2017. En general, el 90% sufría de psoriasis y el 10% de la artritis psoriásica. Alrededor del 98% utilizó ustekinumab como primera línea de tratamiento después del fracaso de la terapia convencional, más de la mitad lo utilizó como primera línea y el 83 a 87% en monoterapia. La inducción, las dosis y el tiempo de administración fueron correctos y no hubo diferencias significativas entre los grupos de diagnóstico, ni los grupos de sexo; el tiempo promedio de dispensación mostró una tendencia hacia la significación en pacientes con terapia concomitante (3,26 meses (DE 0,17) en comparación con monoterapia (3,06 meses (DE 0,25) (F = 2,01; p = 0,096). En el último control, 42,8% pacientes PASI = 1 y 53,6% DLQI = 0.

Conclusiones: El ustekinumab es un tratamiento efectivo frente a la psoriasis y artritis psoriática, ya que ayuda a controlar la sintomatología y mejora remarcablemente la calidad de vida de los pacientes.

ABSTRACT

Biologics have revolutionized the therapy of the psoriatic disease spectrum. This study aims to analyze the administration of ustekinumab in outpatients with psoriasis or psoriatic arthritis.

Methods: Observational, retrospective study; data were obtained from the Pharmacy Department from 2009 to 2017. Demographics, correct induction, doses, treatment line, first and last date and total treatment time, other therapies, PASI, DLQI, and average time of dispensing were collected.

Results: Of 115 patients analyzed, 61 stayed in treatment in March 2017. Overall, 90% suffered from psoriasis and

10% from psoriatic arthritis. Circa 98% used ustekinumab as first line of treatment after the failure of conventional therapy, more than a half used it as first line, and 83 to 87% in monotherapy. Induction, doses, and time of dispensing were correct and there were no significant differences between diagnostic groups, nor sex groups; average time of dispensing showed a trend towards significance in patients with concomitant therapy (3.26 months (SD 0.17) compared to monotherapy (3.06 months (SD 0.25) ($F=2,01$; $p=0.096$). At end of study, 42,8% patients PASI = 1 and 53,6% DLQI = 0.

Conclusions: Ustekinumab is an effective treatment against psoriatic diseases since it helps to control symptomatology and significantly improves the quality of life of patients.

Paraules clau: Artritis psoriàsica/tractament farmacològic; Fàrmacs dermatològics/ús terapèutic; Psoriasis/ tractament farmacològic; Ustekinumab/ús terapèutic.

Palabras clave: Artritis psoriàsica/tratamiento farmacológico; Fármacos dermatológicos/uso terapéutico; Psoriasis/tratamiento farmacológico; Ustekinumab/uso terapéutico.

Keywords: Arthritis, psoriatic/drug therapy; Dermatologic agents/therapeutic use; Psoriasis/drug therapy; Ustekinumab /therapeutic use.

Rebut: 15-gener-2017

Acceptat: 8-març-2018

Correspondència: mpons@hscor.com

García A, Ramió E, Modamio P, Ponsa M, Mariño E. Anàlisi de la dispensació d'ustekinumab des del Servei de Farmàcia per a pacients externs amb psoriasis o artritis psoriàsica. *Ann Sagrat Cor* 2017; 24(4): 172-84.

Es tracta d'una malaltia cutània molt freqüent a la població mundial, afectant un 2-3% de la població. Amb una distribució ètnica variable, i afectant igual a homes i dones, s'observa una menor incidència en persones de pell fosca i que viuen als tròpics. Pel que fa a l'edat, la malaltia apareix en totes les edats [1].

Les manifestacions clíniques pròpies de la malaltia, la regió de la pell afectada dependrà del tipus de psoriasis que pateixi el pacient: psoriasis crònica estacionària o psoriasis en plaques (Psoriasis vulgaris), en gotes (Gutata), invertida, pustulosa, eritrodèrmica, del cuir cabellut, inguinal i artritis psoriàsica. De vegades es pot produir una afectació ocular.

És una malaltia de llarga evolució que cursa amb recaigudes i remissions, però el més comú és que persisteixi durant tota la vida. A més, es tracta d'una malaltia que redueix significativament la qualitat de vida, ja que té repercussions en l'estat físic, emocional, sexual i econòmic dels pacients.

La psoriasis sembla estar associada a diverses malalties sistèmiques com la malaltia de Crohn, diabetis mellitus, síndrome metabòlic, depressió i càncer. Els pacients amb psoriasis moderada o greu tenen un risc relatiu de malalties cardiovasculars quasi tres vegades superior al de la població general. I fins a un terç dels pacients diagnosticats de psoriasis acaben desenvolupant artritis [1].

L'artritis psoriàsica (AP) és una artritis inflamatòria erosiva habitualment seronegativa (sense factor reumatoide) associada a la psoriasis. S'estima una prevalença de la malaltia que varia del 0,04-0,1% en la població general, amb una incidència de 3,4-8 casos per cada 100.000 habitants. Acostuma a debutar a la dècada dels 40 anys amb un lleuger predomini en homes, sobretot la forma axial; mentre que a les dones són més comunes les formes articulars perifèriques [2].

INTRODUCCIÓ

La psoriasis és una malaltia autoimmunitària crònica sistèmica amb manifestacions predominantment cutànies. Generalment, s'observen plaques de descamació causades per un procés inflamatori i una posterior descamació de la pell, però té una simptomatologia molt variable [1].

L'etiologia no és molt coneguda però se sap que en el desenvolupament de la psoriasis participen tant factors genètics com ambientals. Aproximadament el 30% dels pacients tenen antecedents familiars. Entre els factors ambientals que poden afavorir l'aparició o exacerbació de la psoriasis figuren: l'estrès, infeccions bacterianes i víriques, consum d'alcohol i certs fàrmacs com el liti, els AINES (indometacina), antihipertensius (IECAs, betabloquejadors i calcioantagonistes) [1].

L'AP es caracteritza per presentar manifestacions clíniques osteoarticulars, cutànies i extraarticulars (oculars, limfedema). Uns dels seus símptomes més típics són la rigidesa i la inflamació de les articulacions del cos, sent els dits de les mans i dels peus els més afectats [2].

El número de les articulacions inflamades s'utilitza com a valor predictiu en l'evolució de la progressió de la malaltia. Trobem 4 formes de manifestació de la malaltia [2]:

- Forma oligoarticular asimètrica: <5 articulacions petites i/o grans es veuen afectades en distribució asimètrica. És el patró més freqüent.
- Poliartritis simètrica: forma similar a l'artritis reumatoide seronegativa.
- Forma mutilant: una mica menys del 5% dels pacients presenten aquesta forma d'artritis especialment greu i destructiva que afecta sobretot a les petites articulacions dels peus i les mans, amb osteòlisi epifisiària i disminució de la longitud del dit.
- Forma interfalàngica distal: quasi exclusiva de la psoriasi, és molt poc freqüent. Està molt associada a la psoriasi de les ungles.
- Espondilartritis.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de la psoriasi és fonamentalment clínic, per visualització de les lesions. Davant d'un pacient amb psoriasi s'ha d'avaluar la gravetat de la malaltia, l'impacte sobre el benestar físic, psicològic i social, l'existència d'artritis psoriàsica i la presència de comorbiditats. Els paràmetres que s'utilitzen pel diagnòstic són:

- Body Surface Area (BSA, àrea de superfície corporal afectada).
- Physician's Global Assessment (PGA, avaluació global del metge). És una escala simple que proporciona una valoració subjectiva de la gravetat de la malaltia.
- Dermatology Life Quality Index (DLQI, índex de qualitat de vida dermatològic)

Pel que fa a l'atenció especialitzada i en els assajos clínics s'utilitzen altres índexs, com ara, Psoriasis Area and Severity Index (PASI, índex de gravetat i àrea afectada de psoriasi).

De manera similar, l'artritis psoriàsica és normalment diagnosticada per l'afectació de les articulacions i la rigidesa i la inflamació d'aquestes, que són símptomes propis de la malaltia.

A part d'avaluar la simptomatologia física, existeixen qüestionaris de revisió que faciliten el diagnòstic de la psoriasi i de l'artritis psoriàsica. Aquests qüestionaris es passen tant a les consultes dermatològiques com en les consultes d'atenció primària.

Actualment, es troben tres qüestionaris diferents d'utilització internacional, l'objectiu dels quals és el d'identificar des d'un inici el procés de la malaltia, per tal d'evitar el desenvolupament d'aquesta.

Aquests qüestionaris són (Taula 1):

- Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (TOPES).
- Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST).
- Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation (PASE).

Taula 1.- Aspectes diferencials dels qüestionaris de screening [5]

	PASE	TOPES	PEST
Nº de preguntes	15	12	5
Població	Amb psoriasi (*)	General	Amb psoriasi (*)
Sensibilitat	82%	94%	97%
Especificitat	73%	92%	79%

(*) Pacients que pateixen psoriasis i als que volem detectar la possible aparició d'artritis psoriàsica.

Són eines molt útils però presenten dos inconvenients: excepte el PEST, els altres dos qüestionaris són complicats per a la pràctica clínica; i a més són qüestionaris bons per a detectar les formes poliarticulars de l'AP però amb una baixa sensibilitat per a detectar altres formes clíniques de la malaltia.

TRACTAMENT

Es recomana iniciar el tractament el més abans possible per tal d'aconseguir una remissió de la clínica més ràpida. L'objectiu principal és la remissió total de la malaltia, per tal de poder reduir -en el cas de la psoriasi- l'afectació de la pell, i -en el cas

de l'AP- la inflamació articular, i obtenir una millora significativa dels símptomes i signes preservant la capacitat funcional.

És prioritari intentar garantir una bona qualitat de vida i controlar el dany estructural propi de la malaltia.

El tractament propi de la psoriasis consta de 4 teràpies [1]:

- Teràpia tòpica: emol·lients i queratolítics (contraïndicats en psoriasis invertida), i corticoides (antiinflamatoris, antiproliferatius i immunosupressors), a la zona de la lesió. A més, si l'afectació és molt intensa, s'administren anàlegs de la Vitamina D, Brees o Quitrà i Retinoids tòpics.
- Fototeràpia: utilització de radiació ultraviolada B (UVB) i A (UVA). Teràpia no efectiva en les formes pustuloses i eritrodèrmiques. Precaucions: càncer de pell, melanoma. Una de les alternatives és el PUVA (psoralens[2] +UVA).
- Teràpia sistèmica: s'utilitza en pacients amb > 10% de la superfície corporal afectada o pacients que pateixen una malaltia greu independentment del percentatge d'afectació.
- Teràpia biològica: quan ha fracassat la resposta o bé apareixen contraïndicacions o intoleràncies a altres tractaments sistèmics. S'administrarà a pacients amb un PASI ≥10, BSA >10% o DLQI >10 o PGA ≥3 (escala 0-5).

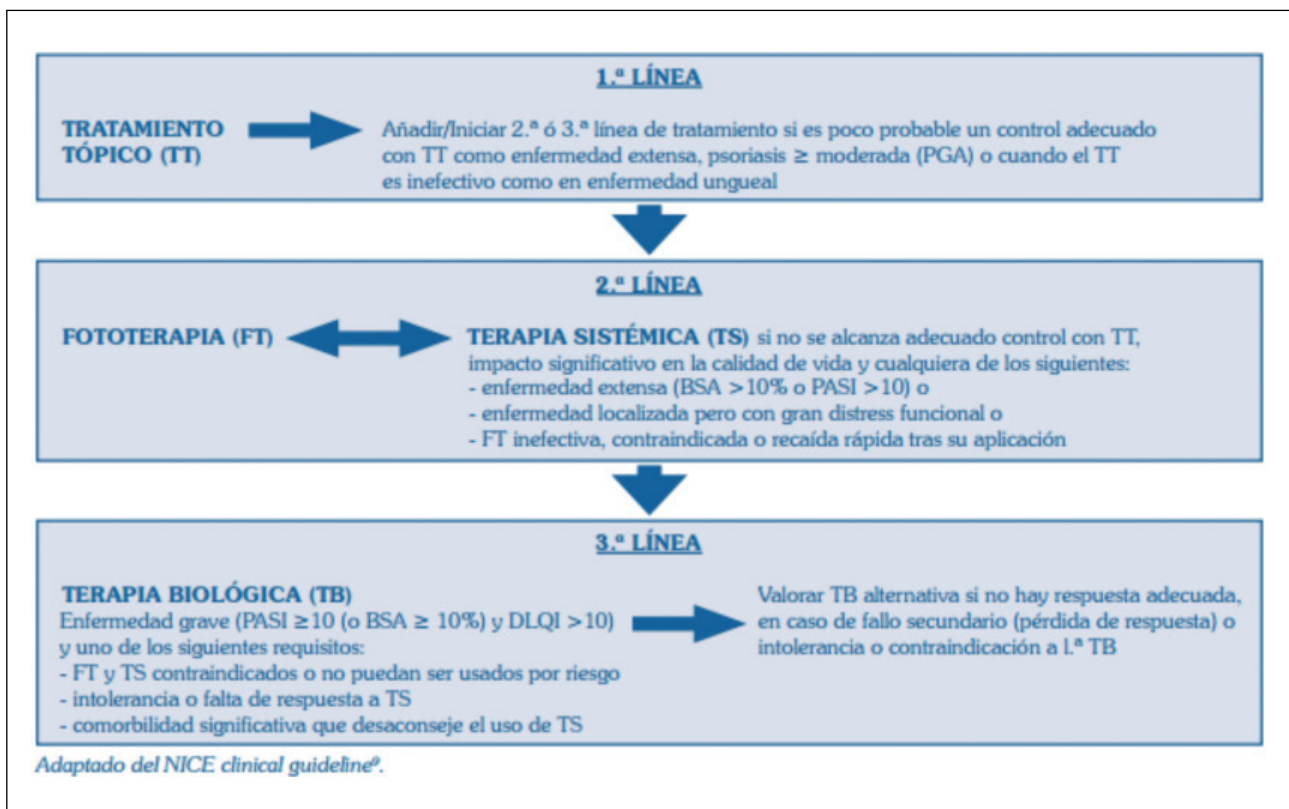
Abans de començar el tractament, s'han de tenir en compte els tractaments sistèmics aplicats amb anterioritat, ja que acostuma a ser un tractament de 3a línia, i la història clínica per tal de detectar contraïndicacions com ara: infeccions (tuberculosi, VHB, VHC, VIH), embaràs, malalties neurològiques desmielinitzants, neoplàsies malignes i ICC de grau III-IV). I s'acostuma a seguir l'algoritme que recull la Taula 2.

Pel que fa a l'artritis psoriàsica, actualment no disposem de cap tractament curatiu, però sí de medicaments i altres intervencions que poden produir una millora important.

Primer, s'ha de tenir en compte la simptomatologia del pacient, la gravetat en la qual es presenta la malaltia, i la localització de les lesions. Pel tractament farmacològic s'utilitzen:

- Analgèsics: (1a línia) es recomana per controlar els símptomes dels pacients.
- Glucocorticoides (GC): sistèmics en casos greus d'afectació articulars greus i infiltracions de GC en pacients amb mono, oligoartritis o poliartritis amb articulacions especialment simptomàtiques.
- Fàrmacs Antireumàtics Modificadors de la Malaltia (FAMEs) en pacients amb afectació perifèrica predominant. Es poden combinar amb AINEs.

Taula 2. Algoritme del tractament en psoriasis [2]



- Metotrexat: 7,5 mg durant el primer mes, podent augmentar la dosi fins a 15 mg/setmana si no és efectiu. Si després de dos mesos no s'ha vist cap efecte, es recomana canviar el FAME.
 - Sulfasalazina: 2-3 g diaris durant almenys 3-4 mesos.
 - Leflunomida; 20 mg/dia durant tres mesos.
 - Altres FAMES; Azatioprina.
- Teràpia biològica: està indicada si durant més de 3 mesos amb FAMES, els símptomes segueixen persistent. [2]

USTEKINUMAB

L'ustekinumab és un fàrmac d'elecció de segona línia, receptat quan ha fallat la teràpia convencional. Es tracta d'un anticòs monoclonal IgGk1 humà obtingut per la tecnologia d'ADN recombinant, que actua inhibint l'activació limfocitària, pròpia de la malaltia. La seva diana terapèutica (target) és la subunitat p40 de les interleucines (IL) IL-12 i IL-23.

La subunitat p40 és una subunitat compartida per aquestes dues IL, i es considera una diana terapèutica interessant, ja que influeix en dos importants factors inflamatoris: NK (natural killer) i Th17 (T helper). La síntesi de les cèl·lules NK i Th17 està regulada per IL-12 i IL-13, respectivament. És a dir, que modulant l'activació de les IL-12 i IL-23 amb l'ustekinumab aconseguim reduir la síntesi de NK i Th17. [6,7]

L'ustekinumab està indicat pel tractament de la psoriasi i també per a l'AP, moderada-greu, en adults els quals no responen, tenen contraindicats o bé no toleren els altres tractaments sistèmics. Es pot donar sol, o bé en combinació amb el metotrexat. Actualment no es troba autoritzat per a l'administració pediàtrica a la UE, ni als EEUU. [7]

Posologia: Normalment, s'administra una dosi inicial de 45 mg per via subcutània, i una segona dosi (45 mg) després de 4 setmanes. Posteriorment s'administra cada 12 setmanes. Amb pacients >100 kg, s'acostumen a administrar 90 mg.

S'ha d'evitar injectar-lo en zones de la pell que estiguin afectades per la psoriasi.

El pacient es podrà autoadministrar el medicament un cop conegui bé la tècnica, el metge però seguirà controlant que l'administració sigui la correcta.

En comparació als altres agents biològics, l'ustekinumab necessita menys administracions, tret que el diferencia positivament de tots els altres.

Segons la fitxa tècnica s'ha de considerar la suspensió del tractament si el pacient no ha respost després de 28 setmanes, és a dir, no ha arri-

bat a reduir l'índex de PASI en un 75% (PASI 75) o en un 50% (PASI 50). [7]

Contraindicacions: No es pot administrar ustekinumab a aquells pacients que presentin una hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients, ni a aquells que presentin unes infeccions actives clínicament importants, com ara la tuberculosi. Es faran proves abans i durant el tractament.

Abans d'administrar el medicament és important descartar l'existència d'infeccions, ja que l'ustekinumab augmenta el risc de patir-ne, i a més, reactiva totes aquelles que es troben en estat latent.

Aquest fàrmac, també augmenta el risc de patir tumors malignes, tant cutanis com no cutanis. [7]

Interaccions amb medicaments: No es recomana l'administració paral·lela de l'ustekinumab amb vacunes de microorganismes vius atenuats. S'haurà d'aturar el tractament durant 15 setmanes abans de l'administració de la vacuna i reprendre'l 2 setmanes després de la vacunació. Les dones en edat fèrtil hauran d'utilitzar anticonceptius durant el tractament i durant 15 setmanes després. [7]

Seguretat: A la taula 3 es presenten les reaccions adverses descrites d'ustekinumab.

Tot i que els assajos clínics van posar en evidència l'eficàcia de l'ustekinumab, una de les principals precaucions és la seguretat a llarg termini, ja que la seva utilització està relacionada amb l'aparició de tumors malignes (aparició d'un cas de tumor no cutani i un altre de cutani a l'estudi PHOENIX-1) [8]. I és per això que es recomana fer un seguiment exhaustiu als pacients durant més d'un any. Les dades obtingudes als estudis PHOENIX 1 i 2 [8,10] van demostrar però que els valors de les taxes de mortalitat i dels tumors són comparables a les de la població en general i que a partir dels tres anys, els valors de les taxes es mantenen estables al llarg del temps. [9]

En els estudis clínics també es va observar l'aparició d'episodis cardiovasculars, com ara l'aparició d'infarts del miocardi o accidents cerebrovasculars. Durant els tres anys de seguiment, la taxa d'aquestes dues patologies es va mantenir estable i amb un valor igual o menor a la taxa corresponent a la població en general. [9]

Al voltant del 5% dels pacients tractats amb ustekinumab desenvolupen anticossos sobre el fàrmac, fent que l'eficàcia disminueixi, encara que mantenint una mínima resposta clínica.

Pel que fa a l'ús de l'ustekinumab en els nens, es va veure que apareixien els mateixos efectes adversos que en adults, i no es va reportar cap cas de malalties malignes, ni infeccions oportunistes, ni activació de la tuberculosi, ni una anafilaxi.[9]

Taula 3. Reaccions adverses de l'ustekinumab [7]

Classe d'òrgan i sistema	Freqüència de la reacció adversa
Infeccions i infestacions.	Freqüents: Inf. dental, inf. vies respiratòries altes, nasofaringitis. Poc freqüents: Cel·lulitis, herpes zòster, inf. vírica de les vies respiratòries altes.
Trastorns del sistema immunològic.	Poc freqüents: reaccions d'hipersensibilitat. Rares: reaccions d'hipersensibilitat greus.
Trastorn psiquiàtric	Poc freqüents: depressió.
Trastorns del sistema nerviós	Freqüents: mareig, cefalea. Poc freqüents: paràlisis facial.
Trastorns respiratoris, toràcics.	Freqüents: dolor orofaringe. Poc freqüents: congestió nasal.
Trastorns gastrointestinals.	Freqüents: diarrea, nàusees.
Trastorns de la pell.	Freqüents: Prurit. Poc freqüents: Psoriasis postular, exfoliació de la pell.
Trastorn musculoesquelètic.	Freqüents: dolor d'esquena, miàlgies.
Trastorns generals.	Freqüents; cansament, eritema al lloc de la injecció, hemorràgia, hematoma, induració, tumefacció.

Eficàcia: L'evolució de l'eficàcia clínica de l'ustekinumab es basa en tres assajos clínics. [8,10-11]. La Fase III del desenvolupament del fàrmac es va dur a terme als estudis PHOENIX 1 [8] i PHOENIX 2 [10]. Dos estudis multicèntrics, aleatoris, doble-cecs i amb grup control al qual li administraven placebo. Entre els dos estudis, varen participar 1.996 pacients majors d'edat (>18 anys) amb psoriasis de placa. Ambdós estudis es varen dur a terme per tal de comparar l'eficàcia de dues dosis d'ustekinumab i el placebo.

Tots els pacients presentaven psoriasi en plaques moderada-greu, amb un PASI ≥ 12 i una superfície d'àrea afectada BSA $\geq 10\%$, i eren candidats per a tractaments de fototeràpia o per teràpia sistèmica.

Els pacients varen rebre de 45-90 mg d'ustekinumab durant les setmanes 0,4 i 12. A la setmana 12 es varen analitzar els resultats. Per l'estudi PHOENIX 1 [8]: entre el 66-67% dels pacients varen arribar a una remissió de la malaltia del 75% (PASI-75), respecte a un 3% dels pacients del grup control que també hi varen arribar. Per l'estudi PHOENIX 2 [10], un percentatge lleugerament superior de pacients (67-76%) van aconseguir PASI-75, respecte al 4% dels pacients tractats amb placebo. [9]

Aquests estudis es varen allargar per tal d'analitzar l'eficàcia a llarg termini, i es varen veure uns resultats similars als anteriors, i fins i tot una quasi remissió completa de la malaltia en el 21,6-26,4% dels pacients en el grup de l'ustekinumab.

Els assajos de PHOENIX van demostrar:

- la superioritat de l'ustekinumab davant del placebo, tenint en compte les variables escollides per valorar.
- Un ràpid inici de l'acció amb ambdues dosis de l'ustekinumab.

- Els pacients de > 100kg tenien menys resposta a la menor dosi d'ustekinumab (45 mg) que els de pes més baix. [9]
- A part d'aquests es varen dur a terme altres estudis com ara el TRANSIT [12,13], l'ACCEPT [14] i el CADMUS [15], tots ells en la Fase III del desenvolupament del fàrmac. En el cas de l'estudi ACCEPT [14] es pretenia comparar l'eficàcia de l'ustekinumab amb l'etanercept. L'estudi ACCEPT va demostrar:
- l'ustekinumab té una eficàcia superior a l'etanercept en pacients amb psoriasi moderada-greu.
- L'inici d'acció del ustekinumab és molt més ràpid que el de l'etanercept.[9]

L'eficàcia també es va avaluar per a pacients amb artritis psoriàsica, demostrant la millora dels signes i símptomes de la malaltia, la funció física i la millora en qualitat de vida. [16]

Tant la seguretat com l'eficàcia de l'ustekinumab va ser avaluada en 927 pacients de dos assajos aleatoris doble cec controlats amb placebo en pacients amb AP activa (≥ 5 articulacions adolorides) i utilitzant AINE o medicaments antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMEs). Tots els pacients de l'estudi tenien diagnosticada l'AP des d'almenys 6 mesos; i es varen incloure pacients de tots els subtipus d'AP com ara: artritis perifèrica (28%), artritis perifèrica asimètrica (21%), afectació interfalangia distal (12%) i artritis mutilans (0,5). Més del 70% i el 40% dels pacients d'ambdós assajos patien entesitis i dactilitis en el moment basal, respectivament. Als pacients se'ls va donar aleatòriament tractament amb 45 mg, 90mg o placebo per via subcutània en les setmanes 0 i 4 seguida d'una dosi cada 12

setmanes. Aproximadament, el 50% dels pacients va continuar amb dosis estables de metotrexat (≤ 25 mg/setmana).

En els assajos d'AP 1 (PSUMMIT I) i en l'assaig AP 2 (PSUMMIT II), el 80% i 86% dels pacients havien estat tractats amb FAME. Al primer estudi no es va permetre l'ús previ de cap agent anti-TNF; en el segon, un 58% dels pacients havien pres prèviament un d'aquests fàrmacs. [16]

Finalment, el tractament amb ustekinumab va mostrar millores significatives en les mesures de l'activitat de la malaltia, en comparació al placebo a la setmana 24 que es va mantenir fins al final de les setmanes 52 i 100. A més també es va observar una disminució estadísticament significativa en la taxa de progressió del dany estructural en comparació amb el placebo. Els pacients van mostrar una millora significativa en la seva funció física segons la valoració de l'Índex de Discapacitat del Qüestionari d'Avaluació de la Salut (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*: HAQ-DI).

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

Aquest treball pretén analitzar la dispensació d'ustekinumab des del Servei de Farmàcia Hospitalària de l'Hospital Sagrat Cor per a pacients externs que pateixen psoriasi o AP.

L'ustekinumab té un alt impacte econòmic en el pressupost dels medicaments de l'hospital, i per això des del Servei de Farmàcia s'ha pensat a obtenir el perfil de la seva utilització. En tractar-se d'un medicament biològic i relativament nou, resultaria interessant disposar d'informació de prescripció en la pràctica clínica.

L'objectiu principal d'aquest treball és descriure les característiques de la utilització de l'ustekinumab en els pacients als quals se'ls hi ha dispensat el medicament, des de la seva comercialització (any 2009) fins a l'actualitat.

L'objectiu secundari és analitzar en els pacients que estan en tractament actualment, el temps que separa les administracions en la pràctica clínica i comprovar l'eficàcia del tractament valorada pel PASI i el DLQI.

MATERIAL I MÈTODE

L'estructura del treball està dividida en una part teòrica, que es fonamenta en descriure la psoriasi i l'artritis psoriàsica, i l'ustekinumab del qual se n'explica el mecanisme d'acció, posologia, la indicació terapèutica, els efectes adversos relacionats, la seguretat i l'eficàcia.

La segona part del treball és un estudi dut a terme a la unitat de pacients externs de l'Hospital

Sagrat Cor de Barcelona, mitjançant el registre informàtic de dispensacions d'aquest.

Tipus d'estudi

Es tracta d'un estudi observacional, no intervencionista de cohorts. L'estudi presenta un disseny retrospectiu i longitudinal, on s'han recollit les dades dels pacients amb dispensació d'ustekinumab des de l'any 2009-2017.

Àmbit d'estudi

L'estudi s'ha dut a terme a l'Hospital Sagrat Cor de Barcelona, concretament en la unitat de pacients externs del Servei de Farmàcia, que és on es dispensen diàriament medicaments d'ús hospitalari.

Població i mostra

La població diana de l'estudi han estat tots aquells pacients en tractament amb ustekinumab que es troben afectats per la psoriasi o l'artritis psoriàsica i se'ls ha dispensat ustekinumab en el Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Sagrat Cor des de la comercialització del fàrmac, el 2009 i fins a l'actualitat.

Els criteris d'inclusió han estat: pacients ≥ 18 anys, diagnosticats de psoriasi o artritis psoriàsica, als quals se'ls ha dispensat més d'un cop la medicació des del Servei de Farmàcia.

Els criteris d'exclusió han estat: pacients als quals se'ls ha dispensat un sol cop ustekinumab des del Servei de Farmàcia de l'hospital, i aquells pacients als quals mai se'ls havia prescrit aquest medicament biològic.

Variables

Dades demogràfiques: data de naixement, sexe i edat d'inici de la medicació.

Dades clíniques: Diagnòstic (psoriasi i artritis psoriàsica),

- Inducció si/no: pacients amb una inducció correcta, respectant la posologia indicada pel medicament: començar administrant cada 4 setmanes, i després de la segona administració, cada 12 setmanes.
- Dosi: existeixen dues dosis possibles segons el pes del pacient, 45 mg equivalent a una dosi per aquells que pesin < 90 kg, i 90 mg equivalents a 2 dosis per pacients ≥ 90 kg.
- Línia de tractament: línia de medicament biològic en què es troba l'ustekinumab per a cada pacient. És equivalent a la posició en què s'administra respecte els biològics administrats en un mateix pacient.

- Data d'inici tractament: en el que es dispensa per primer cop l'ustekinumab des del Servei de Farmàcia del Sagrat Cor.
- Última data de dispensació: des del Servei de Farmàcia de l'hospital.
- Temps total del tractament: diferència entre l'última dispensació del tractament i la data d'inici. Valor expressat en anys.
- Actiu/no actiu: pacients que mantenen el tractament amb ustekinumab en el present.
- Biteràpia si/no: teràpia combinada d'ustekinumab amb qualsevol altre FAME.
- Tractament convencional: tractament convencional (FAMES) que se li ha administrat al pacient abans de començar amb la teràpia biològica.
- Fàrmacs: relacionat amb el tractament convencionals. Medicaments que ha pres cada pacient abans de començar un tractament biològic.
- PASI: valor de PASI que presenta el pacient en l'última revisió.
- DLQI: valor de la qualitat de vida (DLQI) que presenta el pacient a la darrera revisió.
- Data anàlisi: Data de l'última revisió per a obtenir els valors de PASI i DLQI.
- Nombre de mesos: nombre de mesos totals que ha durat el tractament de cada pacient, sense el mes d'inducció que separa les dues primeres dosis.
- Nombre de dispensacions: número de vials d'ustekinumab dispensats a cada pacient al llarg de tot el tractament.
- Mitjana de dispensacions: temps mitjà entre les dispensacions per cada pacient.

Procediment d'obtenció de les dades

La recollida de dades s'ha realitzat de setembre-desembre de 2016 i s'ha pogut dur a terme gràcies a la informació disponible en el programa de dispensació de pacients externs utilitzat al Servei de Farmàcia de l'Hospital.

Del programa informàtic IMDH, s'han extret les dades de tots els pacients als quals se'ls hi ha dispensat l'ustekinumab durant aquest període i compleixen els criteris d'exclusió i inclusió. S'han recollit totes les variables descrites en un Excel, per tal de poder tractar les dades durant l'estudi.

Uns altres dels documents consultats han estat els registres en paper de l'Atenció Farmacèutica que realitzen els farmacèutics a l'entrevistar-se amb els pacients al fer la formació a l'inici, o per resoldre dubtes que puguin sorgir. Allà s'ha pogut trobar informació relacionada amb els tractaments previs a l'ustekinumab de cada pacient, i la medicació concomitant. Els primers documents escrits dels que es disposa daten de l'any 2013, de manera que sobre aquestes variables de medicació concomitant, només en disposem d'aquells pa-

cients als que se'ls hi va dispensar el medicament a partir d'aquesta data.

Anàlisi estadístic

S'ha realitzat una anàlisi quantitativa mitjançant el càlcul de les mitjanes, desviacions estàndard i rang per les variables quantitatives i el percentatge, per les variables qualitatives (nominals i ordinals).

Per la comparació d'una variable quantitativa per dos o més subgrups es va utilitzar la T de Student. Per les variables qualitatives es va utilitzar el test de χ^2 quadrat i el test exacte de Fisher.

Es va considerar un valor de $p < 0.05$ com estadísticament significatiu.

En el tractament estadístic de les dades s'ha utilitzat l'aplicació estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

Aspectes ètics

En tot moment s'ha garantit la confidencialitat dels pacients, i en la recollida de la informació no consta cap dada que es pugui relacionar amb cap dels pacients.

A més, es respectarà en tot moment la confidencialitat i secret de la informació de caràcter personal, d'acord amb la llei de protecció de dades 15/1999.

El tractament de les dades demogràfiques, clíniques i referents a l'estudi es realitza d'acord amb la legislació vigent, mantenint la confidencialitat de la informació mèdica recaptada a través de l'assignació de codis (números correlatius començant per l'un) als casos. S'utilitzarà el programa Excel amb una password i una sola contrasenya que serà nominativa de l'investigador. Si es publiquen els resultats de l'estudi, la identitat del pacient serà confidencial en tot moment.

RESULTATS

Per la primera part, es van recollir dades de 115 pacients, les característiques dels quals es troben a la taula 4. Bàsicament el 49,6% eren homes, i l'edat mitjana d'inici de la medicació va ser de 48,5 anys (DE15,8), en un rang d'entre 18 i 82 anys. Per patologies, el 90% tenia psoriasi i la mitjana de tractament és de 34,7 mesos. L'anàlisi dels resultats de la segona part del treball es va dur a terme analitzant només els pacients que a partir de l'abril 2017 seguien amb el tractament en actiu i es van analitzar 61 pacients. Pel que fa al temps de tractament, la mitjana de duració dels pacients que ja no estaven en actiu va ser de 27,98 mesos (DE 36,69) i pels que continuaven amb el tractament va ser de 39,69 mesos (DE 27,04).

Taula 4.

Variable	TOTAL 115 pacients	PACIENTS ACTIUS 61 pacients
Sexe n(%)		
Homes	49,6%	45,9%
Dones	50,4%	54,1%
Edat (anys)	48,5 anys	
Diagnòstic		
Psoriasis	90%	91,8%
Artritis psoriàsica	10%	8,2%
Temps tractament (mesos)	34,7 (DE 24,98) Rang (1 - 86)	39,69 (DE 27,04).

Pel que fa a les dades clíniques, recollides a la taula 5, veiem que la inducció ha estat correcta, el 79% dels casos, només un 21,3% no se'ls va administrar les dues primeres dosis d'ustekinumab separades en un mes.

En relació a la dosi, el 91% dels pacients utilitzaren una sola xeringa precarregada per administració amb una dosi de 45 mg, i només un 8% s'administra dues xeringues precarregades (90 mg). Aquest segon grup correspon als pacients amb un pes ≥ 100 kg, ja que aquesta és la dosi pautaada com efectiva. En els pacients que continuen en actiu, la dosi de 45 mg continua sent la més comuna. Tots els que rebien dos vials estaven diagnosticats de psoriasis, mentre que no hi va haver cap pacient amb artritis psoriàsica a qui es receptessin dos vials.

A més, malgrat que quasi tots els pacients havien pres un FACME com a tractament convencional abans de començar amb l'ustekinumab, el 83% dels pacients es mantenien amb monoteràpia d'ustekinumab, mentre que només el 17% ho combinaven amb altres fàrmacs, majoritàriament metotrexat.

En un 53% dels casos l'ustekinumab va ser el biològic d'elecció després del tractament conven-

cional, percentatge que arribava al 60,7% en el cas dels que seguien en tractament. En el total de pacients, dins del 98% que van rebre tractament convencional previ, el 46% només havia pres un fàrmac, i tot seguit va passar a la teràpia biològica. El 29% i 25% dels casos van provar un segon i tercer FAME com a tractament convencional, respectivament. Aquests percentatges van ser similars en el subgrup dels que continuaven el tractament.

Pel que fa al valor de PASI, dels pacients estudiats en tractament actiu, un 42,9% presenten una recuperació de la malaltia en l'última revisió. En un 12,5% dels casos els pacients es valoraven en un PASI d'1, el 23,2% de pacients presentaven un PASI = 2 i, en menor percentatge (10,7%), s'observa PASI = 3. El valor de PASI observat té una mitja d'1,32 (DE 1,58), rang 0-7. Figura 1.

Pel que fa al valor de DLQI, 53,6% dels pacients presentaven DLQI = 0 en l'última revisió mèdica establerta; 16,1% presentaven un DLQI = 1 i 19,6% un valor de DLQI = 2. Pel que fa al càlcul de la mitja del valor DLQI és de 0,85 (DE 1,2) i es troba dins d'un rang de 0-6, i amb una desviació estàndard d'1,204. Figura 2.

Taula 5

	TOTAL		PACIENTS ACTIUS
	SÍ	NO	SÍ
Inducció correcta	79%	21%	78,7%
Dosi			
45 mg	91%		95,1%
90 mg	8%		4,9%
Monoteràpia (ustekinumab)	83%	17%	86,8%
Línia de tractament			
Primera	53%		60,7%
Segona	30%		27,9%
Tercera	12%		6,6%
Següents	5%		
Tractament previ			
1 fàrmac	98%	2%	97,1%
2 fàrmacs	46%		51,6%
3 fàrmacs	29,3%		22,6%
	24,4%		25,8%

Figura 1. Valor de PASI que s’observa en l’última revisió mèdica dels pacients

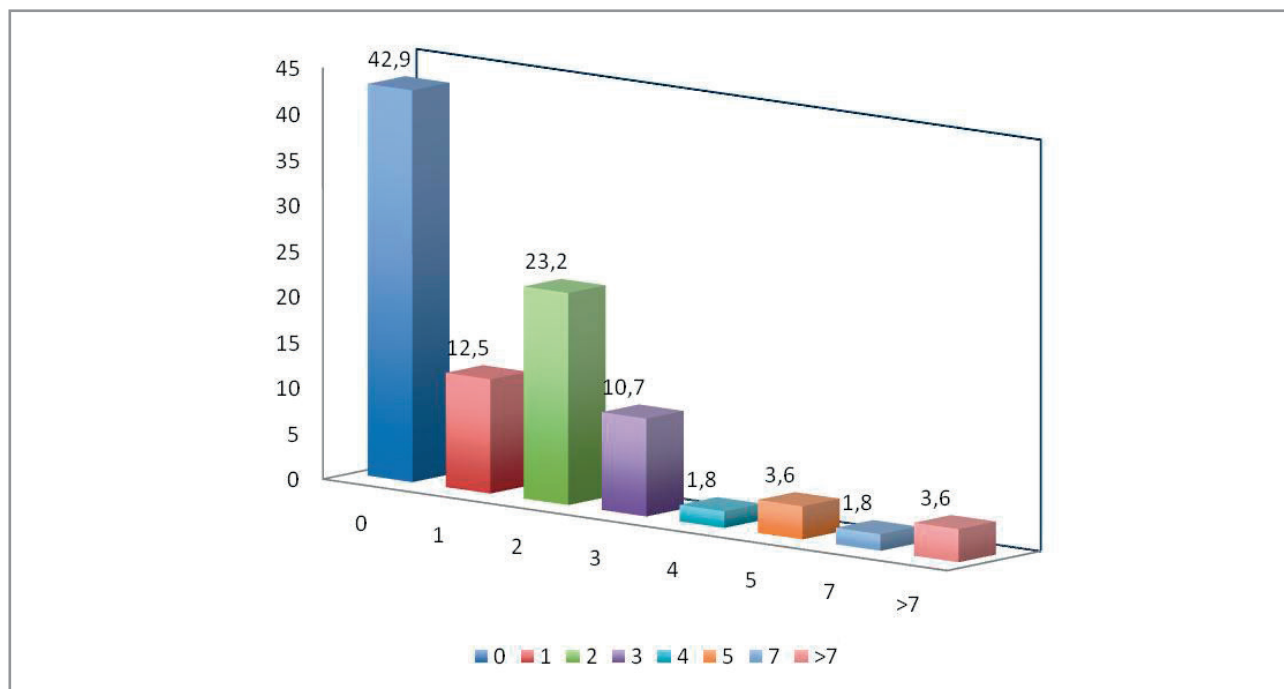
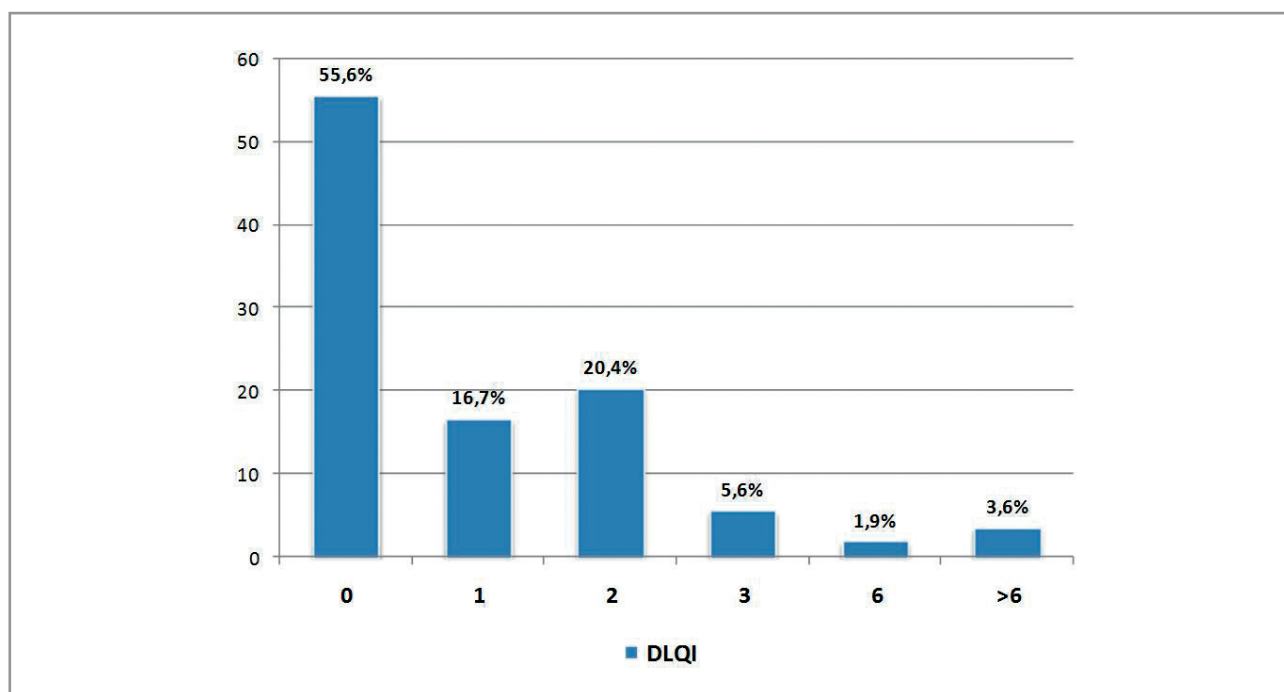


Figura 2. Valor de DLQI que s’observa en l’última revisió mèdica dels pacients



Els resultats mostren que un 67,2%, de la població analitzada en aquest estudi, té un temps de separació entre dispensacions de més de 3 mesos, mentre que el 32,8% restant una separació menor als 3 mesos.

Pel que fa al temps transcorregut entre dispensació, s’observa que no hi ha diferències significatives en l’interval de dispensacions entre els pacients amb psoriasis i els pacients amb artritis psoriàtica (3,22 mesos (DE 0,41) i 3,24 mesos (DE 0,38), respectivament), ($F=0,17$; $p=0,89$).

En analitzar l’interval d’administració segons el sexe, tampoc hi ha diferències estadístiques sig-

nificatives en l’interval de dispensació entre els homes i dones (3,25 (DE 0,40) versus 3,19 (DE 0,40) mesos), ($F=0,26$; $p=0,61$).

Tot i que no hi ha diferències estadísticament significatives en el temps transcorregut entre dispensacions en els pacients amb biteràpia, sí que s’observa que els pacients, que tenen un tractament concomitant amb un altre fàrmac, tenen un temps entre dispensacions superior (3,26 (DE 0,17) mesos) que els que només prenen ustekinumab (3,06 DE 0,25 mesos) ($F=2,01$; $p=0,096$).

DISCUSSIÓ

En el dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'ustekinumab per al tractament de la psoriasi en placa moderada a greu en adults, diuen que en pacients amb un pes corporal > 100 kg la dosi inicial és de 90 mg administrat per via subcutània, seguida d'una dosi de 90 mg 4 setmanes després i posteriorment cada 12 setmanes. L'eficàcia amb la dosi de 90 mg (PASI, 74%) és superior a l'obtinguda amb la dosi de 45 mg (PASI, 56%) [7]. Aquesta dada confirma que la dosificació dels pacients de l'estudi és correcta, ja que dels pacients analitzats, només un 8% té un pes ≥ 100 kg i per tant només aquests se'ls hi administra una dosi de 90 mg repartida en dos vials.

L'u per cent restant és un pacient el qual ha començat el tractament amb una dosi de 45 mg, però a causa del seu elevat pes corporal (encara que menor a 100 kg) no ha obtingut cap resposta farmacològica i se l'hi ha hagut d'augmentar la dosi. Aquesta actuació no estaria justificada, ja que segons el dictamen prèviament mencionat dels estudis s'extreu que l'eficàcia de la dosi de 45 mg és semblant a la de 90 mg, excepte pels pacients de més de 100 kg [7]. En el nostre cas només tenim un pacient al qui hauríem de dispensar una dosi més alta a causa del seu pes.

El tractament de l'ustekinumab consta d'un període d'inducció molt característic, durant el qual les dues primeres dosis es troben separades només per un mes de diferència. Després es segueix amb una posologia de 3 mesos de diferència. En un 79% dels casos, la inducció ha sigut la correcta, mentre que en el 20,9% restant no s'ha seguit la pauta recomanada. Coincideix que aquests pacients es troben a l'inici de la comercialització del medicament, de manera que podria ser que els metges fossin cautelosos amb la seva prescripció i provessin el medicament sense inducció en tractar-se d'un fàrmac immunosupressor nou.

La Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria recomana en l'àmbit del CatSalut: Posicionar el tractament amb ustekinumab com a alternativa terapèutica similar a adalimumab i infliximab pel tractament de la psoriasi greu en plaques en adults que no responguin, tinguin contraindicacions o no tolerin altres teràpies sistèmiques (incloses ciclosporina A, metotrexat i PUVA) [17]. En l'hospital junt amb l'adalimumab, l'ustekinumab és un dels immunosupressors més utilitzats per a la psoriasi i l'artritis psoriàsica, ja que presenta molts bons resultats en els pacients [18]. És per això que acostuma a ser el fàrmac de primera elecció (53% dels casos), un cop el pacient ha passat per un tractament convencional. A més, s'acostuma a prendre en monoteràpia. En un 30% dels casos és el segon immuno-

supressor que es recepta després del tractament convencional.

La durada òptima del tractament amb ustekinumab no està definida a la fitxa tècnica. Durant els assajos clínics, els pacients van ser tractats un màxim de 76 setmanes (PHOENIX 1) [9]. Actualment, els pacients a estudis actius porten una mitjana de tractament de 40 mesos, amb un rang de fins a 86 mesos -25,8% més de 60 mesos- el que proporcionarà dades d'utilització a llarg termini.

Com s'esperava, 98% dels pacients han pres FAMEs abans de començar amb l'ustekinumab. La teràpia biològica acostuma a ser un tractament de segona línia a causa de tots els problemes d'immunosupressió associats i al seu elevat cost econòmic.

Pel que fa al percentatge de recuperació dels pacients que pateixen psoriasi, en aquest estudi ens hem centrat a analitzar el percentatge de recuperació PASI [7] i el DLQI de l'última visita de cadascun dels pacients.

L'Índex de Severitat de l'àrea de psoriasis (PASI) és l'eina més utilitzada per mesurar la severitat de la psoriasi. Combina l'avaluació de la severitat de les lesions amb l'àrea afectada en una sola xifra. En general, un valor de PASI <3 es considera òptim, demostrant un control absolut de la simptomatologia pròpia de la malaltia, i que un PASI <5 representa un percentatge de recuperació "adequat" [18]. Els nostres resultats ens mostren que en un 80,1% dels casos, el valor del PASI és <2, la qual cosa suposa un percentatge de recuperació de la malaltia del 75%. Això reforça la idea de l'efectivitat del tractament.

El Dermatology Life Quality Index (DLQI), índex de qualitat de vida en Dermatologia és un altre dels indicadors que s'ha estudiat per avaluar la recuperació dels pacients psoriàsics. El DLQI es calcula anotant la resposta de cada pregunta, mínim de 0 punts i màxim de 30. A més puntuació, més afectació, és a dir, pitjor qualitat de vida. Els resultats de l'estudi ofereixen un 56,3% de pacients amb DLQI de 0, és a dir, lliures d'afectació de la malaltia en la seva qualitat de vida.

La resposta al tractament combina ambdós índexs, de manera que una resposta adequada al tractament seria una reducció de fins al 75% del valor de PASI inicial, relacionada amb una millora del DLQI <5 punts [18].

Els valors observats de DLQI demostren que la meitat dels pacients, després de començar el tractament amb ustekinumab, tenen una qualitat de vida remarcablement superior. En menor percentatge s'observa que els pacients són avaluats amb un DLQI d'1 fins a 6, que tot i ser superiors a 0 es pot afirmar que són valors baixos i que per tant demostren un percentatge de recuperació de qualitat de vida alt.

Un dels altres valors estudiats és el temps transcorregut entre dispensacions. Els resultats

demostraren que un 67,2% de la mostra estudiada té un temps de separació entre dispensacions de més de 3 mesos enfront el 32,8% restant. La bibliografia consultada diu que entre dispensacions hi ha d'haver 12 setmanes de diferència [19] i, com demostra l'estudi, tant pacients com metges respecten la posologia del fàrmac.

Les guies espanyoles recomanen que si el pacient manté uns valors òptims durant més d'un any, es consideri fer una reducció de la dosi, o bé espaiar les dosis entre elles o fins i tot discontinuar-les [20]. És per això, que en certs casos de l'estudi, s'observa com la separació entre dosis és major a 3 mesos en casos que ja tinguin un PASI de valor 0 durant almenys 1 any. Si el pacient torna a tenir un valor de PASI augmentat, es torna a recuperar la pauta inicial [19].

Després d'analitzar el temps mitjà entre dispensacions, s'observa que la mitjana de temps entre dispensacions en els pacients amb monoteràpia és inferior als pacients amb biteràpia. Això és degut al fet que, tot i que els pacients amb biteràpia necessiten els dos fàrmacs per tal de controlar la malaltia, sovint se'ls permet espaiar l'interval d'administracions, ja que els efectes de la medicació concomitant controlen millor la simptomatologia.

La principal limitació d'aquests estudis és el seu caràcter retrospectiu, ja que poden tenir problemes quant a la recollida de la informació; a més donat que aquestes dades són les registrades pel farmacèutic -i a vegades el pacient no recorda la medicació que ha pres- així que no es poden considerar 100% reals perquè hi podria haver una manca d'informació.

L'ustekinumab és un fàrmac que també s'utilitza per a la malaltia de Crohn, tot i que no trobem cap pacient amb aquests tractaments dins de l'Hospital Sagrat Cor. La posologia que se segueix és molt diferent de l'utilitzada per la psoriasi i l'AP; sent d'entre 260mg-520 mg la dosi intravenosa inicial, seguida de dosis de 90 mg (injecció subcutània) 8 setmanes després i, posteriorment, cada 12 setmanes [7].

CONCLUSIONS

L'objectiu terapèutic en l'espectre de la malaltia psoriàsica és minimitzar l'impacte físic i emocional de la malaltia en els pacients. Els nostres resultats ens permeten afirmar que l'ustekinumab és un tractament efectiu enfront de la psoriasi, ja que ajuda a controlar la simptomatologia i millora remarcablement la qualitat de vida dels pacients.

Des del punt de vista de la dispensació, es pot confirmar l'adequació de la pràctica clínica -correcta inducció, dosi, temps entre dispensacions- amb el que es troba recomanat a les guies de pràctica clínica, i que aquesta adequació sem-

bla correcta des del punt de vista de l'eficàcia del tractament.

Malgrat els bons resultats, encara hi ha pacients que no responen o no toleren l'ustekinumab. Per tant, és necessària la recerca de nous tractaments alternatius per aquest tipus de pacients.

BIBLIOGRAFIA

1. Palomo Palomo C, Alegre del Rey EJ. Secukinumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. MADRID: SEFH, [2015]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
2. Bravo Lázaro C. Apremilast en artritis psoriásica. Informe GENESIS-SEFH. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2015.
3. Raychaudhuri SK, Wilkin R, Sukhov AC, et al. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun* 2017; 76: 21-37.
4. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP, et al. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 490-5.
5. Romaní X. Terapèutica inmulògica/biològica en dermatologia, VIII curso, Servicio de Dermatología Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Noviembre 2013.
6. Manuel Agud J, Aizpurua Imaz I, Aranegi Lasuen P, et al. Ustekinumab: Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario (informe número 12: ustekinumab). *Osakidetza*. 2010,1-21.
7. Stelara, INN-ustekinumab. Ficha técnica. Base de datos de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [base de datos en internet]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf. Noviembre 2016.
8. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, 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). *Lancet* 2008; 371(9625): 1665-74.
9. Silverg N, Lebwohl M, Kellen R. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. *Pediatr Health Med Ther* 2016; 7: 109-20.

10. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, 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). *Lancet* 2008; 371(9625): 1675-84.
11. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27: 1535-45.
12. Reich K, Puig L, Paul C, et al. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: the TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 435-44.
13. Paul C, Puig L, Kragballe K, et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol* 2014; 170: 425-34.
14. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-28.
15. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients aged 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 594-603.
16. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1000-6.
17. Ficha técnica Bertanel 1,6mg/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Base de datos de medicamentos de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [base de datos en internet]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78730/FichaTecnica_78730.html.
18. Dictament del CatSalut per a l'Ustekinumab. [Base de dades d'internet]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ustekinumab>. Accés: Gener 2017.
19. Rosa JE, Soriano ER. Ustekinumab en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. *Rev Arg Reumatol* 2015; 26: 48-56.
20. Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Baniandrés Rodríguez O, et al. Efficiency of biological therapies in patients with moderate to severe psoriasis: impact of pharmacotherapeutic protocol. *J Dermatol Treat* 2016; 27: 198-202.

