



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis

**Biologic agents for the treatment of
psoriasis**

Informe de Respuesta Rápida N°397

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Marzo de 2015

A decorative graphic at the bottom of the page, featuring overlapping blue and white shapes that resemble a stylized wave or a modern architectural element. The colors range from light blue to a darker blue, with white highlights.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 397

Agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis.

Fecha de realización: Marzo de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dra. María Calderón
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco

Para Citar este informe:

Secco A, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 397, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

AGENTES BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad metodológica acerca de la eficacia a corto plazo del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa con respuesta inadecuada a terapia sistémica, fototerapia o contraindicación a alguno de estos últimos. Un solo ensayo clínico aleatorizado, que realiza comparaciones directas, y otros basados en comparaciones indirectas así como evaluaciones de tecnologías sanitarias, sugieren que el infliximab sería el agente más efectivo en la etapa de inducción del tratamiento. La evidencia a largo plazo sobre la eficacia del tratamiento con agentes biológicos tanto contra placebo como en comparación contra otros agentes sistémicos o fototerapia, es escasa y heterogénea. Las guías de práctica clínica, así como diversas políticas de coberturas coinciden en recomendar el uso de agentes biológicos en este grupo de pacientes.

BIOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS

CONCLUSIONS

There is high methodological quality evidence on the short-term efficacy of biologic agent therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis with inadequate response to systemic therapy, phototherapy or contraindication for any of the latter. Just one randomized clinical trial conducting direct comparisons and others based on indirect comparisons as well as health technology assessments suggest that infliximab would be the most effective agent during the treatment induction stage. Long-term evidence on the efficacy of biologic agent therapy versus both placebo and other systemic agents or phototherapy is scarce and heterogeneous. Clinical practice guidelines as well as several coverage policies agree on recommending the use of biologic agents in this group of patients.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La psoriasis es una enfermedad autoinmune crónica de la piel que afecta al 2-3% de la población mundial. La edad habitual de presentación es entre los 15 y 25 años. La forma más frecuente es la psoriasis en placas, también llamada psoriasis vulgar, la cual afecta sobre todo los codos, rodillas, cuero cabelludo y región sacra.^{1,2} Otras formas son la psoriasis pustulosa, en gota y la eritrodermia.³

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA, su sigla del inglés *body surface area*), considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie; o el índice PASI (por sus siglas en inglés *Psoriasis Area and Severity Index*). Este último, valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas; utilizándose el PASI 75 (mejoría igual o superior al 75% del PASI basal), como medida de eficacia en los ensayos clínicos. En función de este, se considera psoriasis grave cuando el mismo es igual o mayor a 10.²

Sin embargo, la afectación cutánea objetivable, es en muchos casos insuficiente como criterio de gravedad. De hecho se define a la psoriasis como moderada, cuando afecta entre el 5-10%, o grave si compromete más del 10% de la superficie corporal, o bien la BSA es inferior pero se encuentra localizada en áreas de alta repercusión funcional o de difícil tratamiento tópico.^{3,4}

Para el manejo de la psoriasis moderada o grave existen diversos tratamientos sistémicos aprobados como la fototerapia, la fotoquimioterapia, agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretina) y agentes biológicos. Estos tratamientos pueden ser empleados solos o en combinación.

Se postula el uso de agentes biológicos de forma individual para la psoriasis en placa moderada o grave, en pacientes que no han respondido, tienen intolerancia o contraindicación a otros tratamientos sistémicos o a la fototerapia.^{2, 4}

2. TECNOLOGÍA

Los cuatro agentes biológicos actualmente aprobados por la FDA (por su sigla en inglés: *Food and Drugs Administration*), por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina para esta indicación son: infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab.^{5, 17}

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, humano-murino, que se conjuga con gran afinidad con la forma soluble y transmembrana del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), inhibiendo su actividad funcional. Para esta patología se administra en dosis de 5 mg/kg en infusión endovenosa, repitiéndose la administración a las dos y seis semanas después de la primera administración, y luego cada ocho semanas.¹⁴

Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Para esta indicación se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg subcutáneo dos veces por semana, durante tres meses y luego continuar con 50 mg por semana.¹⁵

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana recombinante que se une con gran afinidad y especificidad al TNF α soluble y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 para el TNF de la superficie celular. Se recomienda una dosis inicial de 80 mg, seguida por 40 mg administrados semana por medio comenzando una semana después de la dosis inicial.¹⁶

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano contra la subunidad compartida p40 de la interleukina (IL)-12 e IL-23, que previene la unión de ambas IL con el receptor de la cadena IL-12Rb1. La dosis recomendada en personas de 100 kg o menos es de 45 mg subcutáneo administrado en semana cero, cuatro y luego cada 12 semanas, y en sujetos con mayor peso, de 90 mg.¹⁷

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del tratamiento con infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas modera/severa.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(Biologics[tiab] OR alefacept[Supplementary Concept] OR Amevive[tiab] OR alefacept[tiab] OR adalimumab [Supplementary Concept] OR Humira[tiab] OR adalimumab[tiab] OR Trudexa[tiab] OR etanercept[Supplementary Concept] OR etanercept[tiab] OR Enbrel[tiab] OR infliximab[Supplementary Concept] OR Remsima[tiab] OR Remicade[tiab] OR Inflectra[tiab] OR

infliximab[tiab] OR Ustekinumab[tiab] OR Ustekinumab[Supplementary Concept] OR Stelara[tiab]) AND (**Psoriasis [Mesh:NoExp]** OR Psoriasis[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el presente reporte se incluyeron un meta-análisis que comparó los agentes biológicos contra placebo, una meta-análisis y 1 ECA que los compararon contra otros agentes biológicos, una RS que comparó contra otros tratamientos sistémicos y fototerapia, tres GPC, un consenso de expertos, cuatro ETS y 29 políticas de cobertura de financiadores de servicios de salud.

En general, los pacientes incluidos en los estudios habían recibido previamente o eran candidatos al tratamiento sistémico o fototerapia. En la mayoría de los ECAs se permitía el tratamiento concomitante con preparados de uso tópico, corticoides de baja a moderada potencia o emolientes, en localizaciones específicas y en dosis estables.

Chi y colaboradores publicaron en 2014, un meta-análisis que incluyó 13 ECAs (5309 pacientes en total), que evaluó la eficacia comparativa de etanercept, adalimumab, infliximab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa por al menos seis meses. La medida de resultado primaria fue la proporción de pacientes que alcanzó el PASI 75. Se encontró una mayor proporción de pacientes que alcanzó el objetivo luego del tratamiento, en comparación con el placebo de: 72% (IC 95%: 68–75%), 71% (IC 95%: 67–76%), 67% (IC 95%: 62–73%), 63% (IC 95%: 59–67%) y 55% (IC95%: 38–72%) para ustekinumab 90 mg, infliximab, ustekinumab 45 mg, adalimumab y etanercept, respectivamente.¹⁸

Se detectó un solo ECA (903 pacientes) incluido en el meta-análisis mencionado, publicado por Griffiths y colaboradores en 2010, que comparó en forma directa agentes biológicos actualmente comercializados: etanercept 50 mg dos veces por semana versus ustekinumab 45 mg o ustekinumab 90 mg (pacientes con peso mayor a 100 kg). El seguimiento fue a 12 semanas. Se observó una respuesta PASI 75 en 67,5% de los pacientes que recibieron ustekinumab 45 mg y en el 73,8% de los pacientes que recibieron 90 mg, en comparación con 56,8% de los que recibieron etanercept ($p= 0,01$ y $p<0,001$, respectivamente).¹⁹

Signorovitch y colaboradores publicaron en 2014, un meta-análisis en red que incluyó 15 ECAs (7388 pacientes), con evaluación del PASI 75 entre las diez y 16 semanas, que comparó en forma indirecta la eficacia de los diferentes agentes biológicos. La respuesta PASI 75 en la

rama placebo se encontró entre 1,8% y 18,9%. Se observó un porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta PASI 75 de 80,5% (IC 95%: 74,8–85,7%) con infliximab 5 mg/kg, 72,5% (66,1%–78,3%) con ustekinumab 90 mg, 67,5% (60,7%–73,9%) con ustekinumab 45 mg, 66,2% (57,3%–73,3%) con adalimumab 40 mg, 51,9% (45,7%–58,4%) con etanercept 50 mg y 38,0% (31,6%–45,1%) con etanercept 25 mg. Al compararse con los otros agentes biológicos, Infliximab mostró la mayor respuesta PASI 75, seguido por ustekinumab.²⁰

Una RS de la Agencia para la Investigación y Calidad de Salud de Estados Unidos (AHRQ por sus siglas en inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) del 2012, evaluó la evidencia disponible acerca de la eficacia comparativa del tratamiento con agentes biológicos, con otros tratamientos sistémicos no biológicos o con fototerapia, concluyendo que existe escasa evidencia y de baja calidad metodológica que muestra que los agentes biológicos serían superiores a los otros tratamientos.¹

Una GPC del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica inglés (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del 2012, recomienda el uso de agentes biológicos cuando la psoriasis es severa y hubo una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico estándar, incluida la ciclosporina, el metotrexate y fototerapia; o existe intolerancia o contraindicación para estos tratamientos. Un Consenso de España, que incluye directrices para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, del 2013,⁴ una GPC de México²² del mismo año y las GPC latinoamericanas de 2009,³ recomiendan globalmente estos agentes en las mismas indicaciones sin sugerir la elección de uno por sobre otro.

Una ETS de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) del 2013, considera que el tratamiento más efectivo en la fase de inducción, en términos de PASI 75, parece ser el infliximab.²³ Una ETS de la Agencia de Drogas y Tecnología en Salud de Canadá (CADTH por sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) del 2012, concluyó que el infliximab parece ser la droga más efectiva en alcanzar la respuesta PASI 75; mientras que los resultados de las evaluaciones económicas varían según los costos y las guías de diferentes países.²⁴

Otra ETS de España, del 2012, afirma al igual que las ETS previamente mencionadas, que la evidencia acerca de la eficacia en la etapa de mantenimiento a 24 meses es escasa y heterogénea, así como la evidencia de seguridad comparativa entre las cuatro drogas.²

La mayoría de las políticas de cobertura internacionales relevadas cubren a las cuatro drogas, para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada/ grave, en pacientes que no han respondido, tienen intolerancia o contraindicación a otro tratamiento sistémico o fototerapia; sin embargo, algunas de ellas consideran la cobertura de ustekinumab solo ante contraindicación o falla al tratamiento por al menos tres meses con etanercept o adalimumab.^{25- 54}

Según el análisis realizado por AETSA, en 2013, la opción más costo- efectiva en España luego del primer año de tratamiento, sería etanercept 50 mg/semana, seguido de adalimumab 40 mg cada dos semanas.²³

El costo aproximado de las formas habituales de presentación es: cuatro autoinyectores de 50 mg de etanercept es de AR\$25000 (pesos argentinos, Diciembre 2014) ,⁵⁵ el de dos lapiceras de adalimumab 40 mg es de AR\$23000 (pesos argentinos, Diciembre 2014) ,⁵⁶ el de una ampolla de 100 mg de infliximab es de AR\$18100 (pesos argentinos, enero 2015) y el de una ampolla de 45 mg de ustekinumab es de AR\$63988 (pesos argentinos, enero 2015).⁵⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee S CC, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, Sobieraj DM. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. Comparative Effectiveness Review. *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2012.
2. Amparo Flor García LMV, María Rosa Ortiz Navarro. Informe técnico de terapias biológicas en Dermatología. *Servicio de Salud de Castilla- La Mancha*. 2012.
3. Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización 2009. *Dermatología Argentina*. 2010; XVI:Suplemento I.
4. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2013;104(8):694-709.
5. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. REMICADE (infliximab). Reference ID: 3284123. *Food and Drugs Administration*. 2013.
6. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Enbrel® (etanercept). Solution for Subcutaneous Use. Reference ID: 3228482. *Food and Drugs Administration*. 2011.
7. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. *Food and Drugs Administration*. 2014.
8. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous use. Reference ID: 3311852. *Food and Drugs Administration*. 2013.
9. Remicade. Infliximab. EMA/76495/2012. *European Medicines Agency*. 2012.
10. Inflectra. Infliximab. EMA/402688/2013. . *European Medicines Agency*. 2013.
11. Enbrel. Etanercept. EMA/398383/2014. *European Medicines Agency*. 2014.
12. Humira. Adalimumab. EMA/65420/2013. *European Medicines Agency*. 2013.
13. Stelara. Ustekinumab. EMA/CHMP/130055/2014. *European Medicines Agency*. 2014.
14. Remicade. Infliximab. Disposición N° 2093. *Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT*. 2013.
15. Enbrel. Etanercept. Disposición N° 0212 *Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT*. 2011.
16. Humira. Adalimumab. Disposición N° O 5 5 9. *Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT* 2012.
17. Stelara. Ustekinumab. Disposición N° 3275. *Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT*. 2011.
18. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed research international*. 2014;2014:862851.
19. Christopher E.M. Griffiths MD, Bruce E. Strober MD, Ph.D., Peter van de Kerkhof MD, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *The new england journal of medicine*. 2010;362:118-128.
20. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, et al. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *British Journal of Dermatology*. 2014. 10.1111/bjd.13437.
21. Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. NICE clinical guideline 153. *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2012. www.guidance.nice.org.uk/cg153. Accessed 2015 01 16.
22. Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. *México: Secretaría de Salud*. 2013. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>.
23. Galván-Banqueri M, Castillo-Muñoz MA, Beltrán-Calvo C, Molina-López T. Treatment with biological drugs in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis: relative efficacy, safety and efficiency. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)*. 2013.

24. Infliximab versus Methotrexate, Etanercept, Adalimumab, and Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Review of the Comparative Clinical Efficacy, Safety and Cost Effectiveness. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. 2012.
25. Immune Modulating Drugs. Blue Cross Blue Shield Massachusetts; 2/ 2014. Accessed 2015 01 09.
26. Infliximab (Remicade®). . HealthPartners; 02/ 2014. Policy number. R010-07: <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/infliximab/>. Accessed 2015 01 09.
27. Enbrel® (etanercept). . Rocky Mountain Health Plans; 14/08/2014: [www.rmhp.org/docs/.../enbrel_\(etanercept\).pdf?...6](http://www.rmhp.org/docs/.../enbrel_(etanercept).pdf?...6). Accessed 2015 01 09.
28. USTEKINUMAB (STELARA®). Capital Blue; Effective date: April 1, 2014: [http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Prescription%20Drugs/Standard%20Prescription%20Drugs%20Medical%20Benefit/01-14%20Stelara%20\(ustekinumab\).pdf](http://medicalpolicy.bluekc.com/MedPolicyLibrary/Prescription%20Drugs/Standard%20Prescription%20Drugs%20Medical%20Benefit/01-14%20Stelara%20(ustekinumab).pdf). Accessed 2015 01 09.
29. Infliximab, cA2 (Remicade). Mountain State Medical Policy Bulletin; Date Last Reviewed: 04/2010: <https://www.highmarkbcswv.com/medpolicy/printerfriendly/l-28-010.html>. Accessed 2015 01 09.
30. Pharmacotherapy of Autoimmune Disorders. PREMERA; Effective Date November 10, 2014. Number 5.01.550: https://www.premera.com/medicalpolicies/CMI_158400.htm. Accessed 2015 01 09.
31. Ustekinumab (Stelara®). Cigna Medical and Pharmacy Coverage Policy; Effective Date: 8/15/2014. Coverage Policy Number: 1017: www.cigna.com/.../840562_b_4T_ValuePDLwExcl. Accessed 2015 01 09.
32. Anti Tumor Necrosis Factor Therapy. Cigna Pharmacy Coverage Policy; Effective Date: 8/15/2014. Coverage Policy Number: 9014: www.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/future_coverage_positions/mm_0153_coveragepositioncriteria_plasmapheresis.pdf+&cd=2&hl=es-419&ct=clnk&gl=ar. Accessed 2015 01 09.
33. Systemic Immunomodulators. Boston Medical Center Health Net PPlan; Effective Date: 11/12/2014: <http://www.bmchp.org/~media/1e14549254394dc5b1ede82fd95f2a20.pdf>. Accessed 2015 01 09.
34. REMICADE® (infliximab). United Health Care Effective Date: 12/1/2014. Policy Number: 2014D0004M: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Drug%20Policies/Remicade_Policy_1.pdf. Accessed 2015 01 09.
35. HUMIRA® (adalimumab). . Catamaran. Pharmacy Coverage Policy; Effective Date: 18/ 11/ 2013: <https://www.azblue.com/~media/azblue/files/pharmacy%20forms%20mastery%20directory/group/prior%20authorization%20guidelines/humira%20rx%20policy.pdf>. Accessed 2015 01 09.
36. Ustekinumab (Stelara®) for Subcutaneous Injection. Independence Medical Policy Bulletin; Effective Date: 20/11/2013. Policy #: 08.00.82c: <http://medpolicy.ibx.com/policies/mpi.nsf/68a26f5fccecc09585257bb90066fc13/85256a>. Accessed 2015 01 09.
37. BIOLOGICS (INJECTION) FOR THE TREATMENT OF SKIN, JOINT AND GASTROINTESTINAL CONDITIONS. United Health Care; Effective Date: January 1, 2014. Policy Number: 028.B: https://www.uhcrivervalley.com/downloads/CPL/Biologics_Tx_Skin_Joint_GI_Conditions.pdf. Accessed 2015 01 09.
38. Enbrel®, etanercept. RegenceRx; Effective Date: June 1, 2014. Policy No: dru035: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru035.pdf>. Accessed 2015 01 09.
39. Remicade®, infliximab. RegenceRx; Effective Date: June 1, 2014. Policy No: dru036: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru036.pdf>. Accessed 2015 01 09.
40. Stelara®, ustekinumab. RegenceRx; Effective Date: June 1, 2014. Policy No: dru193: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru193.pdf>. Accessed 2015 01 09.

41. Humira. . Blue Cross Blue Shield Federal Employee Program; Effective Date: October 1, 2014. Accessed 2015 01 09.
42. Etanercept (Enbrel) Injection. . Care Source; Last Review /Revision Date: 06/15/2011. Accessed 2015 01 09.
43. Tumor Necrosis Factor Antagonists. Anthem; Last Review Date: 11/13/2014. Policy #: DRUG.00002: http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050290.htm. Accessed 2015 01 09.
44. Ustekinumab (Stelara®). Anthem; Last Review Date: 11/14/2013. Policy #: DRUG.00042: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c120021.htm. Accessed 2015 01 09.
45. Stelara (ustekinumab). . Blue Cross and Blue Shield of Kansas City; Last Review: 01/2013. Policy Number: 5.02.508. Accessed 2015 01 09.
46. Ustekinumab (Stelara®). . Blue Cross and Blue Shield of North Carolina; Last Review: 5/2014: https://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/ustekinumab_stelara.pdf. Accessed 2015 01 09.
47. TNF Antagonists and Other Biologics. Blue Cross and Blue Shield of Alabama; Latest Review Date: October 2013. Medical Policy #061: <https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/061.pdf>. Accessed 2015 01 09.
48. adalimumab (Humira). North Carolina State Health Plan; November 2014: <http://www.shpnc.org/library/pdf/pharmacy/Humira.pdf>. Accessed 2015 01 09.
49. Enbrel® (etanercept). Humana; Review Date: October 22, 2014: http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx. Accessed 2015 01 09.
50. Stelara® (ustekinumab). Humana; Review Date: October 22, 2014: http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx. Accessed 2015 01 09.
51. Remicade® (infliximab). Humana; Review Date: September 24, 2014: http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx. Accessed 2015 01 09.
52. Humira® (adalimumab). Humana; Review Date: September 24, 2014. : http://apps.humana.com/tad/tad_new/home.aspx. Accessed 2015 01 09.
53. Biologic Response Modifiers (BRMs) for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) and Other Chronic Inflammatory Diseases. Blue Cross and Blue Shield of Montana; Revised Dates: January 15, 2014: <https://www.bcbsmt.com/MedReview/Policies/BiologicResponseModifiers/v102.aspx>. Accessed 2015 01 09.
54. Humira™(Adalimumab). Coventry Health Care; Updated 03/10: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306785>. Accessed 2015 01 09.
55. ENBREL. Kairos; 18. dic. 14. Accessed 2015 01 15.
56. HUMIRA PEN. Kairos; 15.dic.14. Accessed 2015 01 15.
57. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed 2015 02 12.