PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 39-2021

LEFLUNOMIDA

20 mg Tableta

TRATAMIENTO DE ADULTOS CON ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA CON FALLA O INTOLERANTES A METOTREXATE, SULFASALAZINA O CICLOSPORINA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, Setiembre de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso ***- DFAU***
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - E**URM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Leflunomida 20 mg Tableta para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 39-2021. Lima, Perú. Setiembre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 3

II. DATOS DE LA SOLICITUD 3

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 3

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3

a. PREGUNTA CLÍNICA 3

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 4

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 4

5.2. EPIDEMIOLOGÍA 5

5.3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN EL PERÚ 5

5.4. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 6

a. FARMACODINAMIA 6

b. FARMACOCINÉTICA 6

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN 7

VI. TRATAMIENTO 8

a. SUMARIOS 8

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 13

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 20

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20

a. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS 20

b. ESTUDIOS CLÍNICOS 24

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 24

a. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS 24

b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS 24

IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 27

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS 28

10.1. Información de precios reportados del medicamento 28

10.2. Información de Consumo del Medicamento 29

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 30

a. AGENCIAS REGULADORAS 30

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS 31

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS 31

XIII. CONCLUSIÓN 32

I. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión de Leflunomida 20 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Leflunomida 20 mg Tableta
Indicación específica:	Artritis psoriásica con falla o intolerante a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina
Institución que lo solicita:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - EsSalud
Número de casos anuales:	No reporta

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Leflunomida
Formulación propuesta:	Leflunomida 20 mg Tableta
Verificación de Registro Sanitario[1] :	23 registros sanitarios vigentes: - 17 RS Leflunomida 20 mg Tab - 05 RS Leflunomida 100 mg Tab - 01 RS Leflunomida 10 mg Tab
Alternativas en el PNUME[2]:	No disponible

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Leflunomida 20 mg Tab será eficaz y seguro en pacientes adultos con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina?

Descripción de la pregunta:

P	Población adultos con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina
I	Leflunomida 20 mg Tableta

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Set 19]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2021 Set 19]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

C	Metotrexato 2.5 mg, Sulfasalazina 500 mg, Ciclosporina 25/50 mg
O	- Eficacia: Criterios de respuesta modificados del American College of Rheumatology (ACR), Criterios de respuesta de la Aps (PsARC) - Seguridad: Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró principalmente los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés y español.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés y español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años. Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta clínica. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria musculoesquelética asociada con la psoriasis. Inicialmente se consideró una variante de la artritis reumatoide, pero posteriormente emergió como una entidad clínica distinta. Históricamente, la seronegatividad del factor reumatoide (FR) había sido un requisito para el diagnóstico; sin embargo, más del

[3] DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2

10% de los pacientes con psoriasis no complicada y hasta el 15% de la población normal tienen FR presente en su suero. Varios informes documentaron anticuerpos de péptido citrulinado cíclico (CCP) positivos también en pacientes con APs. Como resultado, el término artritis "generalmente seronegativa" es más adecuado para la APs. [4]

5.2. EPIDEMIOLOGÍA[5]

Entre los pacientes con psoriasis, la prevalencia registrada de artritis psoriásica ha variado ampliamente debido al diseño del estudio. La mayor prevalencia se ha observado en pacientes de clínicas hospitalarias, lo que refleja un sesgo de derivación de los casos más graves. En las cohortes de psoriasis de base comunitaria, la prevalencia es mucho menor (<10%). En un estudio reciente, basado en la comunidad, que utilizó los nuevos criterios CASPAR (Clasificación de la artritis psoriásica), la incidencia acumulada de artritis psoriásica a los 20 años es del 7,5%. El 41|% de los casos de artritis se identificaron al mismo tiempo que la enfermedad de la piel. El resto desarrolló artritis en una media de 7 años después del inicio de la psoriasis.

La incidencia de artritis psoriásica puede estar aumentando. En un estudio de población general, la incidencia ajustada por sexo y edad por 100.000 aumentó de 3,6 (IC del 95%: 2,9 a 5,2) entre 1970 y 1979 a 9,8 (IC del 95%: 7,7 a 11,9) entre 1990 y 2000. Esta observación puede reflejar un aumento real de la enfermedad psoriásica o una mejor determinación de las formas más leves de artritis psoriásica.

La artritis psoriásica ocurre por igual en hombres y mujeres, aunque se observa un inicio más temprano de la enfermedad en los hombres. La incidencia de artritis psoriásica en mujeres alcanza su punto máximo en la sexta década, lo que refleja un aumento específico de la edad en la incidencia de la enfermedad de la piel en las mujeres. Se plantea la hipótesis de que los factores hormonales influyen en esta diferencia de sexo.

5.3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN EL PERÚ[6]

De acuerdo a la información brindada por el Atlas Mundial de Psoriasis, proyecto colaborativo entre tres organizaciones líderes en dermatología mundial (Federación de Asociaciones de Psoriasis – IFPA, Liga Internacional de Sociedades Dermatológicas - ILDS y el Consejo Internacional de Psoriasis - IPC), proporciona datos sobre la cantidad de casos de psoriasis en adultos y niños en todos los países del mundo, la información de prevalencia en Perú es la siguiente:

- Personas afectadas = 175.05 mil
- Prevalencia general: 0.54 % (0.13 – 2.37 %)
- Prevalencia en adultos: 0.69 % (0.13 – 2.37 %)
- Prevalencia en niños: 0.08 % (0.02 – 0.33 %)

Un estudio trasversal realizado en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú (PNP), durante el periodo 2010 y 2011, informa que la artritis psoriásica es una condición frecuente en los pacientes con psoriasis que afecta a 9.1% de los pacientes de

[4] Gladman, D., & Ritchlin, C. (2021, August). Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. UpToDate. [cited Set 2021]. https://www.uptodate.com
[5] Michet, C. (2018, August 12). Psoriatic arthritis. BMJ Best Practice. [cited Set 2021]. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524
[6] Global Psoriasis Atlas. (2017). Prevalence Data: Psoriasis in Peru. [cited Set 2021]. https://www.globalpsoriasisatlas.org/prevalence-data-pdf?country=PER

dicho hospital; porcentaje inferior a lo reportado en la literatura internacional en la que se describe que afecta entre 25% y 34% de los pacientes. Una posibilidad es que el manejo oportuno reduzca o retarde la aparición de la artritis psoriásica, otra posibilidad es que exista un subregistro de los casos lo cual debe ser investigado, ya que la artritis psoriásica constituye un indicador de enfermedad cardiovascular cuando se presenta.[7]

5.4. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO[8]

Indicación:
Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:
- artritis reumatoide activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME),
- artritis psoriásica activa.

Código ATC: L04AA13 – Inmunosupresores selectivos

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción
El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Artritis psoriásica
La eficacia de leflunomida se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, aleatorizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59 % de los pacientes en el grupo de leflunomida respondió al tratamiento, frente al 29,7 % en grupo placebo ($p<0,0001$). El efecto de la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

b. FARMACOCINÉTICA

Leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, mediante un metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es mayoritariamente el responsable de la actividad total *in vivo* de leflunomida.

<u>Absorción</u>
Los datos de excreción del ensayo con 14C, indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95% de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. Leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable si se administra en ayunas o con las comidas.

[7] Ponce-Rodríguez, M. S., & Mendoza, R. (2012). Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. Dermatol Peru, 22(3), 144–150. https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_VuL6_a02v22n3.pdf
[8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Laboratorios Cinfa, S. A. (2019). Ficha Técnica Leflunomida Cinfa 20 Mg Comprimidos Recubiertos con pelicula EFG. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT_80685.html

Distribución
En el plasma humano, A771726 se une extensamente a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771276 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados.

Biotransformación
Leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsecuente de A771726 no están controlados por una única enzima y se ha visto que ocurre en las fracciones celulares citosólicas y microsomales.

Eliminación
La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 mL/h. La semivida de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN[9]

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica. Los niveles de alanina transaminasa (ALT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia en las siguientes situaciones:

- antes de iniciar el tratamiento con leflunomida,
- cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- posteriormente, cada ocho semanas

Posología:
En artritis psoriásica, el tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg de leflunomida una vez al día. El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 o 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 o 6 meses.
No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con insuficiencia renal leve.
No se requiere realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años.

Forma de administración:
Los comprimidos de leflunomida se administran por vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

[9] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Laboratorios Cinfa, S. A. (2019). Ficha Técnica Leflunomida Cinfa 20 Mg Comprimidos Recubiertos con pelicula EFG. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT_80685.html

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

- **UPTODATE**[10]
  Revisión de literatura actual hasta: agosto 2021
  Última actualización: 25 de noviembre 2020

  Artritis moderada a severa o resistente a AINE
  Elección de FARME no biológicos y otros agentes: *adoptamos el siguiente enfoque:*
  En pacientes que son intolerantes al MTX, que no están dispuestos a usar este agente (p. ej., porque lo perciben como "quimioterapia") o que no responden al MTX, usamos LEF (20 mg al día). Sin embargo, a diferencia del MTX, que también es eficaz para la psoriasis en algunos pacientes, la LEF generalmente no es beneficiosa para la enfermedad de la piel.

  Leflunomida: utilizamos LEF (20 mg al día, por vía oral) en pacientes que tienen inflamación articular persistente a pesar de tres meses de tratamiento con MTX (en dosis máximas de hasta 25 mg semanales por vía subcutánea) y en pacientes que no pueden tolerar MTX debido a reacciones adversas, como toxicidad hepática. LEF también se puede prescribir como FARME de primera línea para pacientes con una carga cutánea baja de psoriasis. Además, algunas aseguradoras o agencias reguladoras pueden requerir el uso de LEF después de una respuesta inadecuada al MTX antes de la aprobación de un FARME biológico. No utilizamos una dosis de carga, como se informa en algunos estudios, debido a la mayor tasa de efectos secundarios gastrointestinales con este enfoque.

  Los beneficios de la LEF en pacientes con APs se han demostrado en un pequeño número de ensayos aleatorizados y estudios observacionales. En nuestra experiencia, LEF es eficaz en aproximadamente el 40% de los pacientes. También mejora las enfermedades de la piel, pero puede ser menos eficaz para los cambios cutáneos que el MTX. El tratamiento durante un total de tres meses suele ser adecuado para determinar el grado máximo de beneficio. No se han demostrado efectos sobre la progresión del daño articular radiológico.

  En un ensayo aleatorio representativo que incluyó a 190 pacientes con APs, en el que se comparó la eficacia de LEF con placebo, una proporción significativamente mayor de LEF tratados (dosis de carga de 100 mg/día durante tres días seguida de 20 mg al día), se clasificó como respondedores a las 24 semanas, según las puntuaciones de los Criterios de respuesta de PsA (PsARC) (59% vs 30%). LEF también fue eficaz en el control de enfermedades de la piel, según lo medido por una mayor mejora en las puntuaciones del índice de gravedad y área de psoriasis (PASI) (22% vs 2%). La diarrea y el aumento de los niveles séricos de aminotransferasas fueron más frecuentes en el grupo que recibió LEF, como se ha observado en la AR. En este ensayo no se evaluaron los efectos sobre la progresión del daño articular.

  Resistente a los FARME no biológicos: en pacientes cuyos recuentos articulares no mejoran sustancialmente después de tres meses de tratamiento con un FARME no biológico convencional (por ejemplo, MTX) o que todavía tienen más de tres articulaciones sensibles e inflamadas, recomendamos un inhibidor del TNF, en lugar de ensayos secuenciales de otros FARME convencionales, a menos que sea necesario usar otro FARME sintético convencional (por ejemplo, LEF) antes de obtener la aprobación para el uso de un agente biológico. Se prefiere un inhibidor del TNF en este contexto debido a la mayor experiencia

[10] Gladman, D. (2021, August). Treatment of psoriatic arthritis. UpToDate. https://www.uptodate.com

que existe con estos agentes, así como al mayor número de ensayos que proporcionan evidencia de beneficio.

Por lo general, los pacientes requieren hasta tres meses de terapia para lograr una respuesta máxima, pero muchos responden antes, como se ilustra en múltiples ensayos aleatorios con estos medicamentos. La evaluación de la respuesta al tratamiento debe individualizarse para incorporar otros dominios de la actividad de la enfermedad además de la artritis, como la afectación psoriásica de la piel, la dactilitis y la entesitis, particularmente en pacientes con afectación moderada a grave en estos otros dominios. Con respecto a las manifestaciones musculoesqueléticas, es deseable un objetivo de actividad mínima de la enfermedad (MDA), pero estas manifestaciones pueden no ser los aspectos más prominentes de la enfermedad en algunos pacientes.

Otros inhibidores de JAK: otros inhibidores de JAK, incluido el inhibidor selectivo de JAK1, filgotinib, están bajo investigación.

- **DYNAMED[11]**
  Última actualización: noviembre 2018

ARTRITIS PSORIÁSICA

MANEJO

- El manejo de la enfermedad de la piel es el mismo que para los pacientes con psoriasis que no está asociada con problemas musculoesqueléticos.
- Tratamiento de la artritis psoriásica periférica:
  - medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
    - considerar los AINE antes del metotrexato en pacientes sin tratamiento previo con enfermedad menos activa y después de considerar los riesgos cardiovasculares y renales de los AINE (recomendación condicional de ACR/NPF, evidencia de calidad muy baja)
    - Los AINE se pueden usar para tratar los signos y síntomas musculoesqueléticos si la remisión clínica se logra con el uso en 3-6 meses (EULAR Grado A, Nivel 1b)
    - todos los AINE tendrán advertencias en recuadro que destacarán los eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales
  - corticosteroides
    - considerar los corticosteroides sistémicos, pero usar con precaución y a la dosis efectiva más baja (< equivalente de prednisona de 7,5 mg/día) y durante períodos cortos de tiempo para minimizar los efectos adversos, incluido el brote de psoriasis al retirarse (EULAR Grado C, Nivel 4; GRAPPA Recomendación condicional)
    - considerar los corticosteroides intraarticulares (GRAPPA Recomendación condicional)
      - para el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica leve
      - para el tratamiento de la sinovitis persistente o para la terapia puente hasta que la terapia sistémica sea efectiva (SIGN Good Practice Point)
      - como terapia complementaria (EULAR Grado C, Nivel 3b), especialmente en pacientes con monoartritis u oligoartritis

[11] Siva, C. (2018). Psoriatic Arthritis. Dynamed. https://www.dynamed.com/condition/psoriatic-arthritis#GUID-FB3C78BB-07B0-4DFB-94D5-A7FA023F8E8D

- fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)
  - las directrices varían con respecto a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad iniciales (FARME) utilizados
    - las guías recientes recomiendan los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) como una opción para el tratamiento de primera línea (recomendación condicional de ACR/NPF, evidencia de nivel bajo a muy bajo; GRAPPA Fuerte recomendación)
    - todas las organizaciones recomiendan los FARME no biológicos (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) como opción para el tratamiento inicial (recomendación condicional de ACR/NPF, evidencia de nivel bajo a muy bajo; GRAPPA Fuerte recomendación; EULAR Grado B, Nivel 1b; SIGNO Grado A)
    - EULAR sugiere iniciar el tratamiento con FARME en pacientes con enfermedad activa y características pronósticas adversas o en pacientes que no han respondido a los AINE después de 3-6 meses (EULAR Grado A, Nivel 1b)
    - La mayoría de las guías recomiendan cambiar a la terapia biológica en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a los FARME no biológicos
    - otros FARME biológicos recomendados en el tratamiento de la artritis psoriásica incluyen inhibidores del TNF, IL-12/23i (ustekinumab) e IL-17i (ixekizumab o secukinumab) y abatacept
    - Los FARME específicos del objetivo utilizados para la artritis psoriásica incluyen aquellos dirigidos a la PDE-4i (apremilast) y al inhibidor de la janus quinasa (JAK) (tofacitinib) (para pacientes con preferencia por la terapia oral)

- Enfermedad de la piel:
  - considerar las preferencias del paciente y la capacidad de adherirse al tratamiento al prescribir la terapia
  - para la psoriasis en placas
    - los medicamentos tópicos son de primera línea para enfermedades limitadas
      - aconsejar emolientes para todos los pacientes para restaurar la función de barrera cutánea
      - varios tópicos parecen ser efectivos para la psoriasis, incluidos los corticosteroides (tratamiento de primera línea para la enfermedad limitada) y los análogos de la vitamina D (como el calcipotrieno), así como el tazaroteno, la antralina y el alquitrán de hulla
    - la fototerapia es una opción para la psoriasis en placas de moderada a grave que no responde completamente a los tópicos
    - considerar los FARME sistémicos no biológicas para la psoriasis en placas de moderada a grave que no responde completamente a los tópicos o la fototerapia, con opciones que incluyen
      - metotrexato
      - ciclosporina
      - acitretina
      - ésteres de ácido fumárico
      - apremilast
    - considerar los FARME biológicos para la psoriasis de tipo placa de moderada a grave no controlada por terapia tópica o fototerapia, con opciones que incluyen

        - adalimumab
        - etanercept
        - infliximab
        - ustekinumab
        - secukinumab
        - ixekizumab
        - brodalumab
        - guselkumab
    - para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo, el tratamiento tópico puede incluir esteroides, calcipotrieno, retinoides o ácido salicílico
    - para el tratamiento de la psoriasis intertriginosa
        - considere el esteroide tópico de latencia baja a media a corto plazo (< 2-4 semanas) como primera línea
        - para uso a largo plazo, las terapias de primera línea incluyen calcipotrieno (calcipotriol), inmunomoduladores tópicos (pimecrolimus, tacrolimus) o terapia combinada con esteroides tópicos de latencia baja a media más calcipotrieno, inmunomoduladores tópicos o terapia antimicrobiana (como imidazol tópico)
    - para la psoriasis eritrodérmica, considere el tratamiento sistémico con ciclosporina, infliximab, acitretina o metotrexato
    - para la psoriasis pustulosa, las terapias de primera línea pueden incluir acitretina (contraindicada en mujeres en edad fértil), ciclosporina, metotrexato o infliximab
    - para la psoriasis en el embarazo
        - considerar los emolientes y los esteroides tópicos como tratamiento de primera línea
        - para el tratamiento de segunda línea, considere la fototerapia NBUVB
        - las opciones de tercera línea incluyen inhibidores del TNF (adalimumab, etanercept o infliximab), ciclosporina y esteroides sistémicos (esteroides solo para el 2º o 3º trimestre)
    - evidencia limitada para guiar el tratamiento de la psoriasis guttata
        - fototerapia reportada para mejorar la psoriasis guttata
        - se informó que la amigdalectomía mejora la psoriasis guttata
    - evidencia limitada de que los glucocorticoides causan brotes en la piel en pacientes con artritis psoriásica

- **BEST PRACTICE BMJ**[12]
  Última actualización: 24 de Junio de 2021

  Artritis Psoriásica – Algoritmo de tratamiento

  Agudo
  Enfermedad articular periférica limitada
  - ***Primera línea – medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)***

    Opciones primarias
    naproxeno: 500 mg por vía oral dos veces al día, máximo 1250 mg / día

[12] Michet, C. (2018). Psoriatic arthritis Straight to the point of care. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524/pdf/524/Psoriatic arthritis.pdf

O
indometacina: 25 mg por vía oral dos o tres veces al día, máximo, 200 mg / día
O
ibuprofeno: 300-400 mg por vía oral tres veces al día, máximo 2400 mg / día
O
diclofenaco potásico: 50 mg por vía oral (liberación inmediata) tres veces al día

El tratamiento inicial con un AINE es apropiado. Para aquellos pacientes con enfermedad limitada (monoartritis u oligoartritis y sin evidencia de erosión articular), un AINE puede ser suficiente. Si la respuesta es inadecuada, se puede iniciar otro AINE. El alivio de los síntomas, en su mayor parte, es solo parcial con los AINE.

Adjunto: Fisioterapia

Adjunto: Inyección de corticoesteroides intraarticular
Tratamiento recomendado para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionado

Opciones primarias
acetato de metilprednisolona: articulaciones pequeñas: 4-10 mg por vía intraarticular como dosis única; articulaciones medianas: 10-40 mg por vía intraarticular como dosis única; articulaciones grandes: 20-80 mg por vía intraarticular como dosis única

Los agentes de acción prolongada como la hexacetónido de triamcinolona deben evitarse en las articulaciones superficiales donde existe un alto riesgo de atrofia subcutánea. En esta situación, se prefiere el acetato de metilprednisolona.

Deben evitarse los corticosteroides sistémicos, ya que existe el riesgo de un brote de psoriasis posterior a la exposición. La inyección de corticosteroides se administra una vez y luego se reevalúa. Puede repetirse 3 veces al año si es necesario.

Enfermedad progresiva de las articulaciones periféricas

- **Primera línea – medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Opciones primarias
metotrexato: 7.5 a 25 mg por vía oral/subcutánea/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana
O
ciclosporina: 2,5 a 4 mg/kg/día administrados por vía oral en dosis divididas cada 12 horas

Opciones secundarias
sulfasalazina: 0,5 a 1 g/día por vía oral (con cubierta entérica) durante 7 días inicialmente, aumentar en incrementos de 500 mg / día a intervalos semanales según la respuesta, máximo 2 g/día administrado en 2-3 dosis divididas
O
leflunomida: 10-20 mg por vía oral una vez al día

Opciones terciarias
metotrexato: 7.5 a 25 mg por vía oral/subcutánea/intramuscular una vez a la semana el mismo día cada semana

Y
ciclosporina: 2,5 a 4 mg/kg/día administrados por vía oral en dosis divididas cada 12 horas

Los AINE, la fisioterapia y los corticosteroides intraarticulares pueden mejorar los síntomas en pacientes con enfermedad progresiva (poliartritis, erosiones articulares u oligoartritis refractaria a AINE y/o corticosteroides intraarticulares), pero el tratamiento combinado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) es necesarios para detener o modificar el proceso de la enfermedad.

Se ha demostrado que la sulfasalazina y la leflunomida reducen los síntomas de la artritis periférica.

Los pacientes que no responden a los AINE, las inyecciones de corticosteroides intraarticulares y los FARME de agente único han experimentado una mejoría de las articulaciones y la piel cuando se les trata con ciclosporina combinada con metotrexato. Además, la combinación de ciclosporina y metotrexato reduce la progresión radiográfica en comparación con metotrexato o ciclosporina solos.

Más
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Más: Fisioterapia

Más: Inyección de corticoesteroides intraarticular

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONAL

- **Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)**

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis - (2016)[13]
El objetivo de esta guía fue actualizar las recomendaciones de tratamiento del Grupo de Investigación y Evaluación de la Psoriasis y Artritis Psoriásica (GRAPPA) de 2009 para el espectro de manifestaciones que afectan a los pacientes con artritis psoriásica (APs).

Resultados
Recomendaciones GRADE para terapias
Cada grupo produjo una serie de preguntas que abordan la eficacia y seguridad de las diferentes terapias, desarrollando una recomendación fuerte/condicional basada en GRADE para cada terapia dentro del dominio del grupo. Estas se resumen en la Tabla 2, que muestra qué terapias se recomendaron fuerte o condicionalmente dentro de los dominios. En una encuesta de miembros de GRAPPA, el 87,2% de los 176 encuestados apoyaron esta tabla resumen, incluido el 83,3% de los socios de investigación de pacientes (n = 6).

[13] Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Acosta-Felquer, M. L., Armstrong, A. W., et al (2016). Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatology, 68(5), 1060–1071. https://doi.org/10.1002/ART.39573

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones GRADE para las terapias de PsA, por dominio de la enfermedad

Indicación	Recomendado (fuerte)	Recomendado (condicional)	No recomendado (fuerte)	Sin recomendaciones por falta de evidencia
Artritis periférica, sin tratamiento previo con FARME	DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	AINE, CS oral, CS IA, PDE-4i		IL-12 / 23i, IL-17
Artritis periférica, respuesta inadecuada a los FAME	TNFi, IL-12 / 23i, PDE-4i	AINE, CS oral, CS IA, IL-17i		
Artritis periférica, respuesta inadecuada al tratamiento biológico	TNFi	AINE, CS oral, CS IA, IL-12 / 23i, IL-17i, PDE-4i		

GRADE = Calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación; PsA = artritis psoriásica; FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; MTX = metotrexato; SSZ = sulfasalazina; LEF = leflunomida; TNFi = inhibidor del factor de necrosis tumoral; AINE = fármacos antiinflamatorios no esteroideos; CS = corticosteroides; IA = intraarticular; PDE-4i = inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (apremilast); IL-12 / 23i = inhibidor de interleucina-12/23

No se listan los medicamentos dentro del grupo recomendado, ni se hace referencia al orden de terapia en caso de pacientes con falla o intolerancia a metotrexate.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

- **American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation**

2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis - (2019)[14]

El objetivo de esta guía fue desarrollar una guía basada en evidencia para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de artritis psoriásica (PsA), como una colaboración entre el American College of Rheumatology (ACR) y el National Psoriasis Fundation (NPF).

Se inicia mencionando que tanto el tratamiento farmacológico y no farmacológico puede mejorar los síntomas de PsA y ocasionalmente puede resultar en la remisión de la enfermedad. Las terapias farmacológicas se muestran en los recuadros azules e incluyen moléculas pequeñas orales (OSM), biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi), biológicos inhibidores de la interleucina-17 (IL-17i), un biológico IL-12/23i, inmunoglobulina CTLA4 y un inhibidor de JAK. Las terapias sintomáticas incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides sistémicos e inyecciones de glucocorticoides.

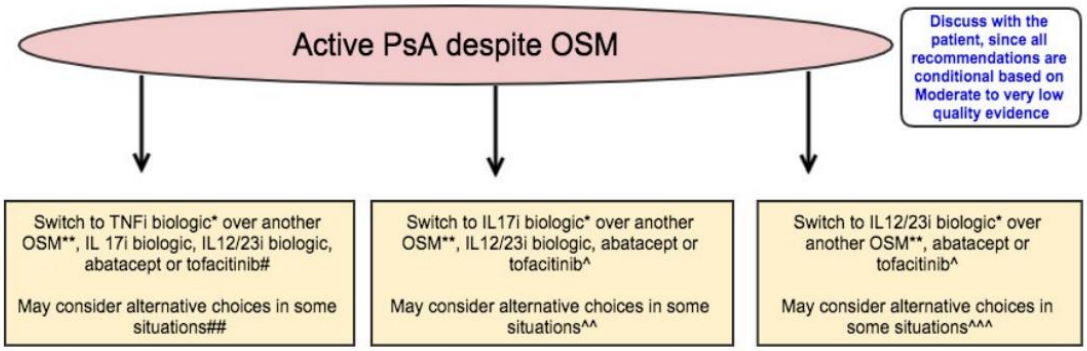
[14] Singh, J. A., Guyatt, G., Ogdie, A., Gladman, D. D., Deal, C., Deodhar, A, et al (2019). 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatology, 71(1), 5–32. https://doi.org/10.1002/art.40726

Non-pharmacologic therapies	• physical therapy, occupational therapy, smoking cessation, weight loss, massage therapy, exercise
Symptomatic treatments	• nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, local glucocorticoid injections
OSM	• methotrexate, sulfasalazine, cyclosporine, leflunomide, apremilast
TNFi	• etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
IL12/23i	• ustekinumab
IL17i	• secukinumab, ixekizumab, brodalumab
CTLA4-Ig	• abatacept
JAK inhibitor	• tofacitinib

Recomendaciones para intervenciones farmacológicas

APs activa a pesar del tratamiento con OSM

Todas las recomendaciones para los pacientes con PsA activa a pesar del tratamiento con un OSM están condicionadas y se basan principalmente en pruebas de calidad baja a muy baja y, en algunos casos, pruebas de calidad moderada.



* For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.
** Add apremilast over switching to apremilast; Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM
\# Please see Figure 5 for details and treatment options if patient has active PsA despite TNFi biologic.
^ please see Figure 6 for details and treatment options if patient has active PsA despite IL17i or IL12/23i biologic
May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has severe psoriasis (IL17i or IL12/23i biologic); has contraindications to TNFi including recurrent infections, congestive heart failure, or demyelinating disease (OSM, IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept or tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
^^ May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has concomitant active IBD (IL12/23i biologic); absence of severe psoriasis or PsA (OSM); has recurrent serious infections (abatacept); has recurrent candida infections (tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
^^^ May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has absence of severe psoriasis or severe PsA (OSM); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers oral medications (OSM, tofacitinib).
The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

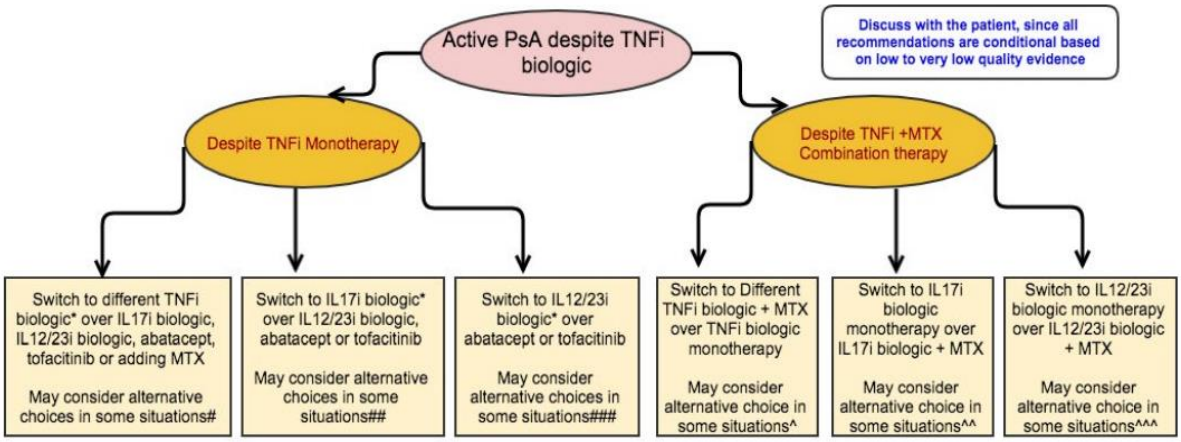
Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica activa a pesar del tratamiento con OSM

	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
In adult patients with active PsA despite treatment with an OSM,	
1. **Switch to a TNFi biologic over a different OSM** (PICO 23) **Conditional recommendation** based on moderate-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, if the patient prefers an oral versus parenteral therapy, or in patients without evidence of severe PsA‡ or severe psoriasis.§	Moderate (62–66, 69–86)
2. **Switch to a TNFi biologic over an IL-17i biologic** (PICO 17) **Conditional recommendation** based on moderate-quality evidence; may consider an IL-17i if the patient has severe psoriasis and/or has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, and/or a family history of demyelinating disease such as multiple sclerosis.	Moderate (62–66, 72–78, 87–97)
3. **Switch to a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic** (PICO 16) **Conditional recommendation** based on moderate-quality evidence; may consider an IL-12/23i if the patient has severe psoriasis and/or contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or prefers less frequent drug administration.	Moderate (62–66, 72–78, 97–102)
4. **Switch to a TNFi biologic over abatacept** (PICO 67) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider abatacept if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Low (62–66, 72–78, 103, 104)
5. **Switch to a TNFi biologic over tofacitinib** (PICO 76) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or prefers oral medication.	Low (62–66, 72–78, 105)
6. **Switch to an IL-17i over a different OSM** (PICO 25) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient prefers an oral versus parenteral therapy or in patients without evidence of severe PsA or severe psoriasis.	Low (79–87, 89–95)
7. **Switch to an IL-17i biologic over an IL-12/23i biologic** (PICO 18) **Conditional recommendation** based on moderate-quality evidence; may consider an IL-12/23i biologic if the patient has concomitant IBD or prefers less frequent drug administration.	Moderate (87, 89–95, 98–100, 106, 107)
8. **Switch to an IL-17i biologic over abatacept** (PICO 69) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider abatacept in patients with recurrent or serious infections.	Low (89–95, 103, 104)
9. **Switch to an IL-17i biologic over tofacitinib** (PICO 78) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy or has a history of recurrent *Candida* infections.	Low (89–95, 105)
10. **Switch to an IL-12/23i biologic over a different OSM** (PICO 24) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient prefers an oral versus parenteral therapy or in patients without evidence of severe PsA or severe psoriasis.	Low (79–86, 98–100)
11. **Switch to an IL-12/23i biologic over abatacept** (PICO 68) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider abatacept in patients with recurrent or serious infections.	Low (98–100, 103, 104)
12. **Switch to an IL-12/23i biologic over tofacitinib** (PICO 77) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy.	Low (98–100, 105)
13. **Add apremilast to current OSM therapy over switching to apremilast** (PICO 22b) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider switching to apremilast if the patient has intolerable side effects with the current OSM.	Low (83, 84, 108)
14. **Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM (except apremilast) to current treatment** (PICO 22a) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider adding another OSM (except apremilast) to current treatment if the patient has demonstrated partial response to the current OSM.	Low (83, 84, 108)

	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
15. **Switch to a TNFi biologic monotherapy over MTX and a TNFi biologic combination therapy** (PICO 19) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider MTX and TNFi biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy), and if the current TNFi biologic is infliximab or adalimumab.	Low (109–111)
16. **Switch to an IL-17i biologic monotherapy over MTX and an IL-17i biologic combination therapy** (PICO 21) **Conditional recommendation** based on very-low-quality evidence; may consider MTX and an IL-17i biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, or has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy).	Very low
17. **Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy** (PICO 20) **Conditional recommendation** based on very-low-quality evidence; may consider MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, or has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy).	Very low

PsA activa a pesar del tratamiento con un agente biológico TNFi como monoterapia o en terapia de combinación

Todas las recomendaciones para pacientes con PsA activa a pesar del tratamiento biológico con TNFi están condicionadas por evidencia de baja a muy baja calidad.



* For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.
# May consider alternatives, if patient has primary TNFi biologic efficacy failure (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); has TNFi biologic-associated serious adverse event (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); patients have demonstrated partial response to the current TNFi biologic therapy, especially if the TNFi biologic is a monoclonal antibody (adding MTX); prefers an oral therapy (tofacitinib); has severe psoriasis (IL17i); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).
May consider alternatives (indicated in parentheses), if the patient has inflammatory bowel disease (IL12/23i biologic, tofacitinib); prefers IV dosing (abatacept); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers an oral therapy (tofacitinib); a history of recurrent candida infections (tofacitinib); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).
May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient prefers IV dosing (abatacept); has had recurrent or serious infections (abatacept); or prefers oral therapy (tofacitinib).
^ May consider the alternative, TNFi biologic monotherapy, if patient has demonstrated MTX-associated adverse events, prefers fewer medications or perceives MTX as a burden.
^^ May consider the alternative, IL17i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL17i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.
^^^ May consider the alternative, IL12/23i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL12/23i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.
The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

EUROPA

- **EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update - 2020[15]**

Objetivo

Actualizar las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para el tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica (PsA).

Recomendaciones EULAR 2019 para el manejo farmacológico de la artritis psoriásica, con niveles de evidencia, grado de recomendaciones y nivel de acuerdo:

	Overarching principles	Level of agreement, mean (SD)
A	Psoriatic arthritis is a heterogeneous and potentially severe disease, which may require multidisciplinary treatment.	9.9 (0.4)
B	Treatment of psoriatic arthritis patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist, considering efficacy, safety and costs.	9.8 (0.5)
C	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for the musculoskeletal manifestations of patients with psoriatic arthritis; in the presence of clinically significant skin involvement, a rheumatologist and a dermatologist should collaborate in diagnosis and management.	9.8 (0.7)
D	The primary goal of treating patients with psoriatic arthritis is to maximise health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation; abrogation of inflammation is an important component to achieve these goals.	9.9 (0.4)
E	In managing patients with psoriatic arthritis, consideration should be given to each musculoskeletal manifestation and treatment decisions made accordingly.	9.9 (0.3)
F	When managing patients with psoriatic arthritis, non-musculoskeletal manifestations (skin, eye and gastrointestinal tract) should be taken into account; comorbidities such as metabolic syndrome, cardiovascular disease or depression should also be considered.	9.8 (0.6)

	Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement, mean (SD)
1	Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, low disease activity, by regular disease activity assessment and appropriate adjustment of therapy.	1b	A	9.4 (1.0)
2	Non-steroidal anti-inflammatory drugs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms.	1b	A	9.6 (0.8)
3	Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in psoriatic arthritis*; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose†.	3b* 4†	C	9.5 (1.1)
4	In patients with polyarthritis, a csDMARD should be initiated* rapidly†, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement*.	1b* 5†	B	9.5 (0.8)
5	In patients with monoarthritis or oligoarthritis, particularly with poor prognostic factors such as structural damage, high erythrocyte sedimentation rate/C reactive protein, dactylitis or nail involvement, a csDMARD should be considered.	4	C	9.3 (1.0)
6	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced; when there is relevant skin involvement, an IL-17 inhibitor or IL-12/23 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.4 (1.1)
7	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD and at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAK inhibitor may be considered.	1b	B	9.2 (1.3)
8	In patients with mild disease* and an inadequate response to at least one csDMARD†, in whom neither a bDMARD nor a JAK inhibitor is appropriate*, a PDE4 inhibitor may be considered.	5* 1b†	B	8.5 (1.9)
9	In patients with unequivocal enthesitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered.	1b	B	9.3 (0.9)
10	In patients with predominantly axial disease which is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor; when there is relevant skin involvement, IL-17 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.7 (0.6)
11	In patients who fail to respond adequately to, or are intolerant of a bDMARD, switching to another bDMARD or tsDMARD should be considered*, including one switch within a class†.	1b* 4†	C	9.5 (1.2)
12	In patients in sustained remission, cautious tapering of DMARDs may be considered.	4	C	9.5 (0.9)

The level of agreement was computed on a 0–10 scale.
csDMARDs include methotrexate, sulfasalazine or leflunomide; bDMARDs include here TNF inhibitors (both original and biosimilars) and drugs targeting the IL-17 and IL-12/23 pathways.
bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4, phosphodiesterase-4; TNF, tumour necrosis factor.

Recomendación 4: ***En pacientes con poliartritis, se debe iniciar rápidamente un csDMARD, prefiriéndose el metotrexato en aquellos con afectación cutánea importante.***

[15] Gossec, L., Baraliakos, X., Kerschbaumer, A., Wit, M. de, McInnes, I., Dougados, M., et al (2020). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases, 79(6), 700–712. https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-217159

El MTX produce hepatotoxicidad y los datos sobre los efectos beneficiosos del MTX sobre la enfermedad cardiovascular en la PsA son contradictorios. Teniendo en cuenta todos estos elementos, el grupo de trabajo consideró que un enfoque gradual para intensificar el tratamiento de la PsA era más apropiado y propuso un csDMARD (generalmente MTX) como el primer FARME. Se debe prescribir MTX intentando alcanzar los 25 mg por semana como dosis óptima y con suplementos de folato. Otros sDMARD también han demostrado eficacia en la PsA y también pueden considerarse en esta etapa (aunque con menor eficacia en la piel): estos incluyen leflunomida y sulfasalazina. No se recomienda la ciclosporina para la PsA.

No se responde específicamente la pregunta clínica planteada sobre la eficacia de leflunomida 20 mg para artritis psoriásica activa con falla o intolerancia a metotrexate.

REINO UNIDO

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

- **Psoriasis: assessment and management - 2012[16]**

El Grupo Formulador no examinó la evidencia de ningún aspecto del uso de leflunomida.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

- **Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults - 2010[17]**

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Se identificaron varias revisiones sistemáticas de buena calidad relacionadas con los tratamientos modificadores de la enfermedad en la APs. Estas revisiones cubren principalmente los mismos estudios. Aunque la mayoría de estas revisiones sistemáticas fueron de buena calidad, muchos de los estudios que se capturaron fueron de peor calidad y esto se refleja en la solidez de las recomendaciones dadas para medicamentos individuales. Aunque muchos de los FARME de uso clínico común para la APs no tienen una base sólida de evidencia publicada, se utilizan ampliamente. No se identificaron revisiones sistemáticas o ECA de buena calidad que aborden el tratamiento de la entesitis o la enfermedad axial, por lo que no se hacen recomendaciones. Todas las recomendaciones relativas a los fármacos individuales se relacionan con la PsA periférica.

Leflunomida

Un ECA doble ciego de leflunomida 20 mg/día en PsA (n = 190) encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes que lograron una respuesta de mejora ACR 20 (leflunomida 36% versus placebo 20%, p = 0.0138) y en el número logrando una respuesta PsARC (58,9% v 29,7%, p <0,0001). La proporción de pacientes que recibieron corticosteroides concomitantes fue mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo (15% versus 9%). Los retiros debido a la toxicidad también fueron más altos en el grupo de tratamiento (10/98 versus 2/92).

Se recomienda la leflunomida para el tratamiento de la artritis psoriásica periférica activa.

[16] UK National Institute for Health and Care Excellence. (2012). Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline. https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701
[17] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. (2010). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. https://www.sign.ac.uk/media/1059/sign121.pdf

No se responde específicamente la pregunta clínica planteada sobre la eficacia de leflunomida 20 mg para artritis psoriásica activa con falla o intolerancia a metotrexate.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias que respondan la pregunta clínica planteada.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

- **Mekhail C et al (2020)[18]**
  El tratamiento de la artritis psoriásica (APs) ha evolucionado en la última década con un aumento significativo en las opciones de tratamiento que dificultan la elección de los médicos. Así, en esta revisión se presentan los diferentes factores de buen pronóstico para cada tratamiento.

  La dactilitis y la afectación axial se asocian con una mala respuesta al metotrexato. La leflunomida ha demostrado una mejor eficacia en presencia de afectación poliarticular establecida. Los inhibidores de TNF deben preferirse en hombres jóvenes con una PCR elevada, mientras que la obesidad, la alta actividad de la enfermedad y la larga duración de la enfermedad son factores asociados con una respuesta deficiente. Apremilast y ustekinumab son más eficaces en la enfermedad monoarticular y oligoarticular. El abatacept es más eficaz en pacientes con PCR elevada, alta actividad de la enfermedad y afectación poliarticular. Finalmente, no hay datos disponibles con el anti IL17. Estos factores son algunos argumentos para ayudar a los médicos, pero se necesita un estudio comparativo para concluir.

Detalle del artículo seleccionado para la revisión de la literatura

N°	Título	Diseño de estudio	Criterio y fenotipo	Referencia	Tratamiento	Población de estudio
1	La efectividad de leflunomida en artritis psoriásica	Estudio observacional (cohorte)	CASPAR (65% poliarticular)	Asiri et al, 2014	Leflunomida	85 pacientes: 43 pacientes con leflunomida sola y 42 pacientes con leflunomida en combinación con MTX

Leflunomida:
Un estudio de cohorte observacional evaluó prospectivamente a 85 pacientes con APs: 43 con leflunomida en monoterapia y 42 en combinación con MTX.[19] La duración de la APs (OR = 1,09 IC del 95%: 1,00-1,8, p = 0,03) y el número de articulaciones inflamadas (OR 1,35, IC del 95% 1,00-1,83, p = 0,003) al inicio del estudio predijo la mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas a los 3 meses. El número de articulaciones inflamadas al inicio del estudio también predijo una mejoría a los 12 meses (OR 2,01 IC

[18] Mekhail, C., Chouk, M., Prati, C., Wendling, D., & Verhoeven, F. (2020). Prognostic factors of good response to DMARDs in psoriatic arthritis: a narrative review. Expert Review of Clinical Pharmacology, 13(5), 505–519. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1758556

[19] Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V et al. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(5):728–7321.

del 95%: 1,23-3,27, p = 0,005). El uso de MTX concomitante fue predictivo de lograr un PASI50 (mejoría de la piel) (OR 6,19; IC del 95%: 0,20-31,97) a los 12 meses.

- **Dai Q et al (2019)[20]**
  Evaluaron sistemáticamente la eficacia clínica y la seguridad de la leflunomida para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs). Incluyeron 6 estudios (2 ECA, 3 ensayos clínicos y 1 estudio observacional prospectivo) que reportaron datos de 743 participantes, y seguimiento de 6 a 24 meses.

  Resultados

  - ***Interrupción del tratamiento***
    Todos los estudios incluidos mostraron datos sobre la interrupción del tratamiento. Sin embargo, se produjo una heterogeneidad significativa entre estos datos (P <0,01, I^2 = 84,19%). Por lo tanto, se utilizó el modelo de efectos aleatorios para evaluar la interrupción del tratamiento en los estudios individuales. En general, el 15% de los pacientes (IC95%: 0,07-0,26) interrumpieron el tratamiento con leflunomida debido a la falta de eficacia y la incidencia de eventos adversos.

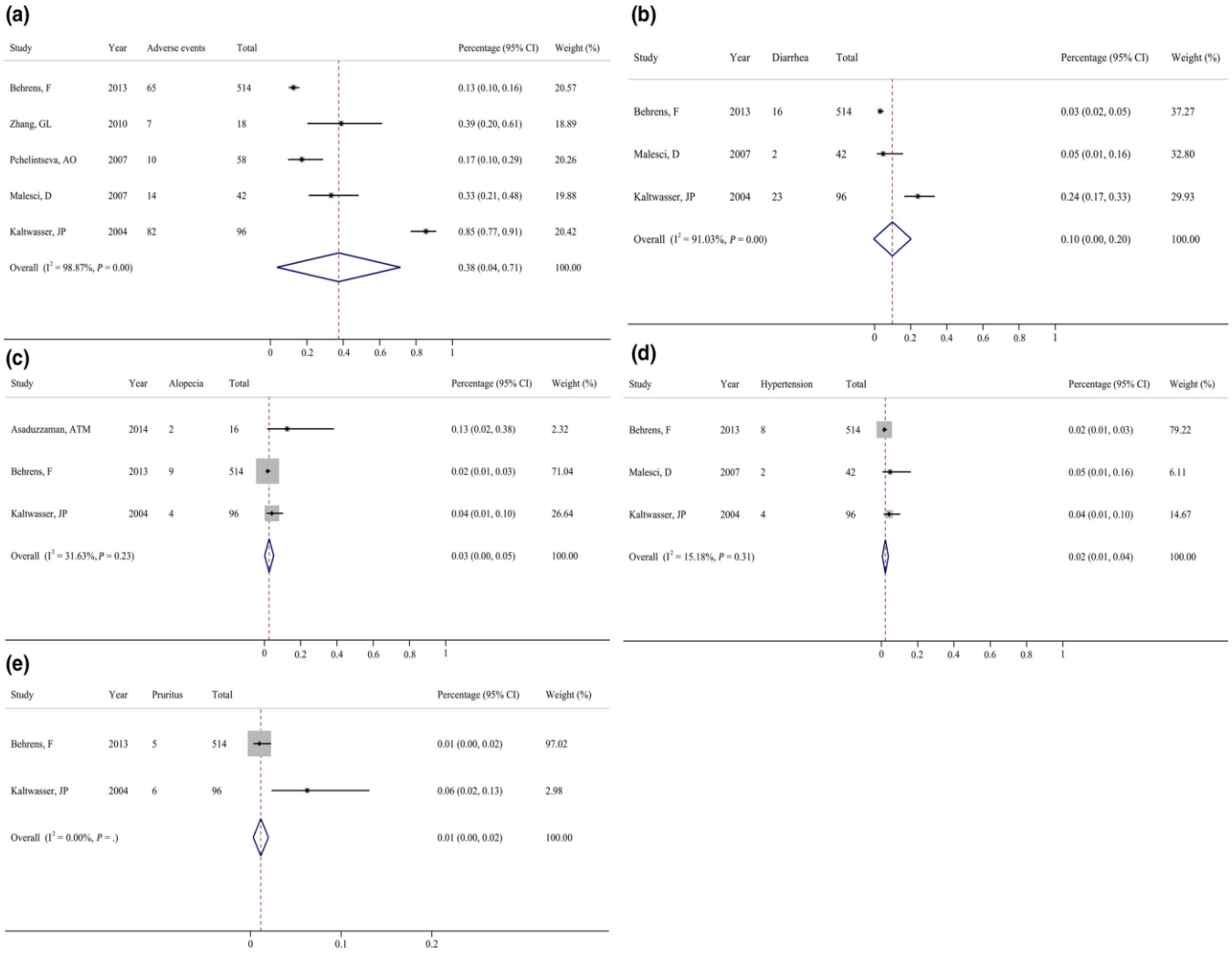
  - ***Índice de gravedad y área de psoriasis (PASI)***
    Las puntuaciones del índice de gravedad y el área de la psoriasis se informaron en tres estudios. En este estudio, se encontró heterogeneidad significativa en ≥50% de reducción en los puntajes PASI (PASI 50; P<0.01, I^2 = 82.47%) y no se observó heterogeneidad obvia en PASI 75 (P = 0,15, I^2 = 47,26%). Encontramos que el 48% de los pacientes del grupo de leflunomida experimentaron una reducción ≥50% en las puntuaciones PASI (IC 95%: 0,22-0,73) y el 25% de los pacientes del grupo de leflunomida experimentaron PASI 75 (IC 95%: 0,11-0,38).

  - **Tasa de *respuesta***
    Se obtuvieron los datos agrupados sobre la tasa de respuesta. Se observó una heterogeneidad significativa tanto en la combinación de la tasa de respuesta basada en PsARC (P<0.01, I^2 = 92.23%) y ACR20 (P <0.01, I^2 = 91.72%). Las tasas de *respuesta* según PsARC y ACR20 fueron 0,77 (IC 95%: 0,59-0,92) y 0,64 (IC 95%: 0,35-0,89), respectivamente.

  - **Efectos *adversos***
    La proporción de ocurrencia de eventos adversos totales, diarrea, alopecia, hipertensión y prurito se muestra en la Figura 15. Sin embargo, se encontró una heterogeneidad obvia cuando se agruparon los datos sobre los eventos adversos totales (P<0,01, I^2 = 98,87%) y diarrea (P<0,01, I^2 = 91,03%). No se encontró heterogeneidad significativa en los datos sobre alopecia (P= 0,23, I^2 = 31,63%) e hipertensión (P= 0,31, I^2 = 15,18%). Los eventos adversos ocurrieron en el 38% de los pacientes (IC 95%: 0.04-0.71). Se notificó diarrea en el 10% de los pacientes (IC 95%: 0,00-0,20), alopecia en el 3% (IC 95%: 0,00-0,05), hipertensión en el 2% (IC 95%: 0,01-0,04) y prurito en 1% (IC 95%: 0,00-0,02).

[20] Dai, Q., Xu, L., & Yu, X. (2019). Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis treatment: A single-arm meta-analysis. International Journal of Rheumatic Diseases, 22(8), 1498–1505. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13599

Figura 1. Razones de ocurrencia de eventos adversos totales, diarrea, alopecia, hipertensión y prurito. A, eventos adversos totales; B, diarrea; C, alopecia; D, hipertensión; E, prurito



- **Calidad *de* vida**
  No se observó heterogeneidad significativa en los datos sobre la puntuación total HAQ (P=0,961, I^2=0,0%) y la puntuación total DLQI (P=0,518, I^2=0,0%). La media ± DE del porcentaje de mejora de la puntuación PASI fue -4,88 (IC 95%: -8,92, -0,85). El DLQI agrupado fue -2,02 (IC 5%: -3,01, -1,03). Además, el valor de HAQ fue −0,19 (IC95%: −0,29, −0,09). Después del tratamiento, hubo mejoras significativas en las puntuaciones PASI (P=0,018), DLQI (P<0,001) y HAQ (P<0,001).

Conclusiones

La leflunomida es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la PsA y sería una opción segura y conveniente. Sin embargo, se debe considerar que los resultados del meta-análisis se basan en estudios de metodología heterogénea, hecho que resta la certeza estadística de las conclusiones halladas.

- **Dressler C et al (2019)[21]**

El 20% de los pacientes con psoriasis en placas también tienen artritis psoriásica, una enfermedad que afecta las articulaciones y las entesis. Existen diferentes opciones de tratamiento, pero actualmente no existe una descripción sistemática sucinta. Se realizó una revisión sistemática de los tratamientos sistémicos aprobados para la artritis psoriásica.

Tres ensayos compararon dos principios activos. Los resultados para ACR20 fueron infliximab + metotrexato versus metotrexato: RR 1,40 (IC 95%: 1,07 a 1,84) evidencia de muy baja calidad; ixekizumab Q2W frente a adalimumab Q2W: RR 1,08 (IC 95%: 0,86-1,36) de muy baja calidad, leflunomida frente a metotrexato: RR 1,01, (IC 95% 0.84-1.21) baja calidad. Se incluyeron dieciocho comparaciones de fármaco versus placebo. Para ACR20/50, HAQ-DI y SF-36, el tratamiento activo fue eficaz y la calidad de las pruebas fue en su mayoría de moderada a baja (15 de 18 comparaciones).

La calidad de las pruebas para los eventos adversos (graves) fue en su mayoría baja; las diferencias eran raras. En tres comparaciones controladas con placebo, leflunomida, MTX y sulfasalazina no demostraron superioridad estadística para ACR. Además del tratamiento establecido de anticuerpos anti-TNF y ustekinumab para la artritis psoriásica, las opciones de tratamiento más nuevas de anticuerpos IL17 y apremilast también son eficaces para el tratamiento de la artritis psoriásica. Con base en un solo ensayo comparativo y un fármaco cada uno, la nueva clase de anticuerpos anti-IL 17 parece ser tan eficaz como el grupo de anticuerpos anti-TNF.

Calidad de la evidencia para ACR20 (16-24 semanas) y proporción de pacientes con al menos un evento adverso (orden alfabético)

	Patients achieving ARC20			Patients with at least one adverse event		
Outcome	RR	95% CI	Quality of the evidence (GRADE)	RR	95% CI	Quality of the evidence (GRADE)
Placebo comparisons						
SEC 150 mg vs. PBO	**3.01**	**2.29–3.97**	HIGH	1.07	0.94–1.22	HIGH
UST 45 mg vs. PBO	**1.95**	**1.52–2.50**	HIGH	n.d.	–	–
UST 90 mg vs. PBO	**2.17**	**1.71–2.76**	HIGH	n.d.		
APR 30 mg BID vs. PBO	**1.98**	**1.48–2.66**	MODERATE	**1.28**	**1.13–1.44**	LOW
ETA 25 mg BIW vs. PBO	**2.58**	**1.57–4.25**	MODERATE	n.d.		
CZP 400 mg vs. PBO	**2.36**	**1.68–3.31**	MODERATE	1.05	0.90–1.23	MODERATE
CZP 200 mg vs. PBO	**2.71**	**1.95–3.76**	MODERATE	1.01	0.86–1.19	MODERATE
GOL 50 mg vs. PBO	**4.20**	**2.51–7.03**	MODERATE	1.14	0.95–1.38	LOW
GOL 100 mg vs. PBO	**4.92**	**2.96–8.17**	MODERATE	1.10	0.90–1.33	LOW
INF 5 mg/kg vs. PBO	**4.38**	**2.24–8.56**	MODERATE	1.13	0.87–1.47	LOW
IXE 80 mg Q2W vs. PBO	**2.21**	**1.71–2.86**	MODERATE	**1.39**	**1.09–1.78**	LOW
IXE 80 mg Q4W vs. PBO	**2.25**	**1.59–3.18**	MODERATE	**1.41**	**1.10–1.79**	LOW
SEC 300 mg vs. PBO	**3.53**	**2.14–5.81**	MODERATE	0.96	0.76–1.23	MODERATE
ADA 40 mg EOW vs. PBO	**3.79**	**2.56–5.63**	LOW	n.d.	–	–
APR 20 mg BID vs. PBO	**1.89**	**1.47–2.44**	LOW	**1.29**	**1.15–1.45**	MODERATE
LEF 100 mg vs. PBO	1.70	0.99–2.92	LOW	1.12	0.97–1.29	LOW
MTX 7.5 mg vs. PBO	1.81	0.97–3.40	LOW	n.d.	–	–
SSZ 0.2 mg QD vs. PBO	1.29	0.90–1.86	VERY LOW	1.29	0.90–1.86	VERY LOW
Head-to-head comparisons						
INF 5 mg/kg + MTX vs. MTX 15 mg/kg	**1.40**	**1.07–1.84**	VERY LOW	**1.65**	**1.08–2.52**	VERY LOW
IXE 80 mg Q2W vs. ADA 40 mg Q2W	1.08	0.86–1.36	VERY LOW	1.02	0.83–1.25	MODERATE
LEF 100 mg vs. MTX 10 mg	1.01	0.84–1.21	LOW	n.d.	–	–

CI, confidence interval; n.d., no data; RR, risk ratio; Bold, difference between treatments.

[21] Dressler, C., Eisert, L., Pham, P. A., & Nast, A. (2019). Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 33(7), 1249–1260. https://doi.org/10.1111/JDV.15482

b. ESTUDIOS CLÍNICOS

- **Mulder MLM et al (2020)[22]**
  Tanto el metotrexato (MTX) como la leflunomida (LEF) están registrados y se prescriben regularmente como tratamientos de primera línea para su uso en pacientes con artritis psoriásica (APs) y ocasionalmente se utilizan en combinación. Sin embargo, faltan pruebas sobre su eficacia individual, y especialmente combinada, en la APs.

  El objetivo de este estudio es investigar si la eficacia de la terapia de combinación de MTX y LEF en dosis óptimas es superior a la monoterapia de MTX en dosis óptima en pacientes con APs activa. Si la terapia de combinación de MTX y LEF es más eficaz y segura en la APs, esto proporcionará una opción de tratamiento valiosa y de bajo costo para los pacientes con APs.

  Trial status
  Abierto a la inclusión. El reclutamiento comenzó en febrero de 2019 y probablemente se completará en septiembre de 2021.
  Versión del protocolo: 1.3.
  1 de octubre de 2019.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas de seguridad que respondan la pregunta clínica planteada, adicional al estudio de Dai Q et al (2019) incluido en este informe (ver sección VII).

b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS

- **LEXICOMP[23]**
  Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto a menos que se especifique lo contrario.

  > 10%:

  - Sistema nervioso central: dolor de cabeza (7% a 13%)
  - Dermatológico: alopecia (9% a 17%), erupción cutánea (10% a 12%)
  - Gastrointestinal: diarrea (17% a 27%), náuseas (9% a 13%)

  1% a 10%:

  - Cardiovascular: hipertensión (9% a 10%)
  - Sistema nervioso central: mareos (4% a 7%)
  - Dermatológico: prurito (4% a 6%)

[22] Mulder, M. L. M., Vriezekolk, J. E., Den Broeder, N., Mahler, E. A. M., Helliwell, P. S., Van Den Hoogen, F. H. J., Den Broeder, A. A., & Wenink, M. H. (n.d.). Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis: protocol of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial (COMPLETE-PsA). https://doi.org/10.1186/s13063-020-4097-6
[23] Lexicomp. UpToDate. (2021). Leflunomide: Drug information. https://www.uptodate.com

- Gastrointestinal: dolor gastrointestinal (5% a 8%), dolor abdominal (5% a 6%), úlcera de la mucosa oral (3% a 5%), vómitos (3% a 5%)
- Hepático: pruebas de función hepática anormales (5% a 10%), aumento de ALT sérica (> 3 x LSN: 2% a 4%; reversible)
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (1% a 5%)
- Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (5% a 8%), debilidad (3% a 6%), tenosinovitis (2% a 5%)
- Respiratorio: bronquitis (5% a 8%), rinitis (2% a 5%)

Frecuencia no definida:

- Cardiovascular: dolor de pecho, aumento de la presión arterial, tromboflebitis en las piernas, palpitaciones, varices
- Sistema nervioso central: somnolencia, malestar
- Endocrino y metabólico: aumento de gamma-glutamil transferasa
- Gastrointestinal: anorexia, agrandamiento de las glándulas salivales, flatulencia, dolor de garganta, xerostomía.
- Genitourinario: candidiasis vulvovaginal
- Hematológico y oncológico: leucocitosis, trombocitopenia
- Hepático: hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la AST sérica
- Hipersensibilidad: anafilaxia
- Infección: Absceso
- Oftálmico: visión borrosa, enfermedad ocular, papiledema, hemorragia retiniana, retinopatía
- Respiratorio: disnea, síntomas similares a los de la gripe

<1%, postcomercialización y/o informes de casos: agranulocitosis, angioedema, colestasis, colitis (incluida colitis microscópica), lupus eritematoso cutáneo, síndrome DRESS, eritema multiforme, exacerbación de la psoriasis, hepatitis, hepatotoxicidad (rara, incluyendo necrosis hepática e insuficiencia hepática).), neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, ictericia, leucopenia, angiítis necrotizante (cutánea), neutropenia, infección oportunista, pancreatitis, pancitopenia, neuropatía periférica, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, psoriasis pustulosa, sepsis (incluida neumocistitis jirope), infección grave, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis.

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**[24]

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

[24] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Laboratorios Cinfa, S. A. (2019). Ficha Técnica Leflunomida Cinfa 20 Mg Comprimidos Recubiertos con pelicula EFG. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT_80685.html

Clasificación de las frecuencias esperadas:
Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones
Raras: infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal.
Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Por tanto, la incidencia total de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).
El riesgo de malignidad, particularmente los trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 2 G/L)
Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/L)
Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos < 2 G/L), eosinofilia
Muy raras: agranulocitosis
El uso reciente, concomitante o consecutivo de medicamentos potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un mayor riesgo de reacciones hematológicas.

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: reacciones alérgicas leves
Muy raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: incremento de CPK
Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Raras: incremento de LDH
Frecuencia no conocida: hipouricemia

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: ansiedad

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica

Trastornos cardiacos
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial
Raras: aumento pronunciado de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal

Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: colitis, incluyendo colitis microscópica como colitis linfocítica, colitis colágena, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal
Poco frecuentes: alteraciones del gusto
Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)
Raras: hepatitis, ictericia/colestasis
Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel
Poco frecuentes: urticaria
Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: tenosinovitis
Poco frecuentes: rotura de tendón

Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: fallo renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: leve disminución (reversible) de la concentración de esperma, recuento total de esperma y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia

IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Leflunomida 20 mg Tableta es un medicamento no incluido en el PNUME 2018.[25]
Leflunomida 20 mg Tableta es un medicamento que cuenta con registros sanitarios vigente sen el país.[26]

[25] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2021 Aug 04]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf
[26] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 04]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

Para determinar la disponibilidad de Leflunomida 20 mg Tableta en el mercado nacional se realizó la búsqueda en la página web del Registro de Productos Farmacéuticos encontrándose disponible en el mercado peruano.[27]

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

10.1. Información de precios reportados del medicamento

a. Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID

En la página web del Sistema Nacional de Información de Precios del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud se buscó el precio de leflunomida en el mercado peruano.[27] Se obtuvo las siguientes medidas de tendencia central sobre ello:

Medidas de tendencia central para precio de Leflunomida 20 mg Tab.

Medidas de Tendencia Central	Leflunomida	Precio
		20 mg tab
	Promedio	S/ 12.16
	Mediana	S/ 8.97
	Moda	S/ 8.97
	Límite Superior	S/ 688.18
	Límite Inferior	S/ 2.00

Fuente: MINSA-DIGEMID, 2021

b. SISMED web

Se realizó una búsqueda a través de la aplicación web del SISMED, no encontrándose registro.[28]

c. SEACE 3.0

Se realizó la búsqueda en el SEACE[29], no encontrándose registro de compra de leflunomida.

d. Seguro Integral de Salud

Se revisó los precios de compra reportados por las Unidades Ejecutoras en el CATPREC (Catálogo de Precios) a 2016 y los precios de operación SIS. Se obtuvo los siguiente:

Medicamento	Precio	Precio de Operación SIS
Leflunomida	S/ 1.20	S/ 1.50

[27] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Oncotice: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 17]. Available from: http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto
[28] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. (2021). Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgico. Consulta sobre Disponibilidad de Medicamentos. https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx
[29] Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado. (2019). Buscador Público SE@CE 3.0. Buscador de Procedimientos de Selección. Bien: Adalimumab. https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml#

e. ESSALUD

Respecto al precio reportado por el Seguro Social ESSALUD se tiene:

Precio promedio de Leflunomida. 2019

Medicamento	Presentación	Costo unitario
Leflunomida	Tab.	S/ 0.81

10.2. Información de Consumo del Medicamento

a. Ministerio de Salud a través de la DIGEMID

Se revisó información disponible de consumo entre el periodo febrero 2020 y enero 2021.
Se encontró la siguiente información de consumo.

ESTABLECIMIENTO	CATEGORIA	CÓDIGO DE MEDICAMENTO	NOMBRE DEL MEDICAMENTO	FORMATO	TOTAL DE CONSUMO
HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO	III-1	04346	LEFLUNOMIDA 20 MG TABLETA	TABLETA	5356

b. Ministerio de Salud a través del Seguro Integral de Salud

Se revisó información disponible de consumo entre los años 2019 y 2021.
Se presenta el reporte:

Consumo de leflunomida 20 mg tab por IPRESS, CIE-10 y año.

	MEDICAMENTO	AÑO		
		2019	2020	2021
LEFLUNOMIDA 20 mg TAB (COD. 4346)				
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE SANTIAGO ARRIOLA IGLESIAS"		III NIVEL		
DIAGNÓSTICO	M051 ENFERMEDAD REUMATOIDE DEL PULMON (J99.0*)	34	s.d.	s.d.
	M052 VASCULITIS REUMATOIDE	51	s.d.	s.d.
	M059 ARTRITIS REUMATOIDEA SEROPOSITIVA, SIN OTRA ESPECIFICACION	2,690	s.d.	s.d.
	M060 ARTRITIS REUMATOIDE SERONEGATIVA	90	s.d.	s.d.
	M069 ARTRITIS REUMATOIDE, NO ESPECIFICADA	1,140	s.d.	s.d.
	M321 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COMPROMISO DE ORGANOS O SISTEMAS	30	s.d.	s.d.
	M353 POLIMIALGIA REUMATICA	90	s.d.	s.d.
	M45X ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	30	s.d.	s.d.
	M810 OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, SIN FRACTURA PATOLOGICA	60	s.d.	s.d.
	M819 OSTEOPOROSIS NO ESPECIFICADA, SIN FRACTURA PATOLOGICA	150	s.d.	s.d.
	N059 SINDROME NEFRITICO NO ESPECIFICADO, NO ESPECIFICADA	90	s.d.	s.d.
	N390 INFECCION DE VIAS URINARIAS, SITIO NO ESPECIFICADO	10	s.d.	s.d.
HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO (COD. 2289)		III NIVEL		
DIAGNÓSTICO	K291 OTRAS GASTRITIS AGUDAS	s.d.	60	s.d.
	L031 CELULITIS DE OTRAS PARTES DE LOS MIEMBROS	s.d.	s.d.	30
	M009 ARTRITIS PIOGENA, NO ESPECIFICADA	s.d.	60	s.d.
	M050 SINDROME DE FELTY	90	s.d.	s.d.
	M058 OTRAS ARTRITIS REUMATOIDEAS SEROPOSITIVAS	60	60	s.d.
	M059 ARTRITIS REUMATOIDEA SEROPOSITIVA, SIN OTRA ESPECIFICACION	10,148	4,410	2,743
	M061 ENFERMEDAD DE STIII DE COMIENZO EN EL ADULTO	90	s.d.	s.d.
	M069 ARTRITIS REUMATOIDE, NO ESPECIFICADA	594	140	330
	M080 ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	60	s.d.	120
	M150 (OSTEO)ARTROSIS PRIMARIA GENERALIZADA	60	250	s.d.
	M159 POLIARTROSIS, NO ESPECIFICADA	15	s.d.	s.d.
	M199 ARTROSIS, NO ESPECIFICADA	s.d.	s.d.	40
	M329 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SIN OTRA ESPECIFICACION	30	210	324
	M340 ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	270	s.d.	s.d.
	M543 CIATICA	42	s.d.	s.d.
	M545 LUMBAGO NO ESPECIFICADO	90	s.d.	s.d.
	M659 SINOVITIS Y TENOSINOVITIS, NO ESPECIFICADA	s.d.	60	s.d.
	N390 INFECCION DE VIAS URINARIAS, SITIO NO ESPECIFICADO	120	s.d.	s.d.
	Z108 OTROS CONTROLES GENERALES DE SALUD DE RUTINA DE OTRAS SUBPOBLACIONES DEFINIDAS	180	s.d.	s.d.
TOTAL GENERAL		16,314	5,250	3,587

Fuente: MINSA-SIS, 2021

c. ESSALUD

Respecto al consumo del Seguro Social ESSALUD se tiene:

Consumo de Leflunomida

Medicamento	2018	2019	2020	Jun 2021
Leflunomida 20 mg	1,638,042	1,923,345	1,753,650	938,270

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS			
	Foods and Drugs Administration[30]	Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [31]	UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency[32]	Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration[33]
Leflunomida 20 mg Tableta	Indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa.	Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: - artritis reumatoide activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME), - artritis psoriásica activa.	La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: - artritis reumatoide activa como "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FAME), - artritis psoriásica activa. El tratamiento reciente o simultáneo con FARME hepatotóxicos o hematotóxicos (p. ej., metotrexato) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves; por lo tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse cuidadosamente con respecto a estos aspectos beneficio/riesgo. Además, el cambio de leflunomida a otro FARME sin seguir el procedimiento de lavado también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves incluso durante mucho tiempo después del cambio.	Tratamiento de la artritis reumatoide activa, tratamiento de la artritis psoriásica activa. La leflunomida no está indicada para el tratamiento de la psoriasis que no está asociada con manifestaciones de enfermedad artrítica. El uso combinado de leflunomida con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no se ha estudiado adecuadamente.

[30] U.S. Food and Drug Administration. (1998). ARAVA (leflunomide). Package Insert. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020905s027lbl.pdf
[31] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Laboratorios Cinfa, S. A. (2019). Ficha Técnica Leflunomida Cinfa 20 Mg Comprimidos Recubiertos con pelicula EFG. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80685/FT_80685.html
[32] UK Electronic Medicines Compendium (EMC). (2020, July). Leflunomide 20 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) . https://www.medicines.org.uk/emc/product/12763/smpc
[33] Australian Healthdirect. (2021, August). Leflunomide (Sandoz). Healthdirect Australia. https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,676771000168100/leflunomide-sandoz

- Mencionar que la **Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud del Perú**[34] emitió el año 2014, dentro del proceso de revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), un pronunciamiento sobre la solicitud de leflunomida para artritis reumatoide, que concluye: "*Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Leflunomida tableta para la artritis reumatoide, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que su perfil de eficacia y seguridad es similar, y su costo de tratamiento es mayor a las alternativas disponibles en el PNUME*".

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

Leflunomida 20 mg Tableta no se encuentra en la 21ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.[35, 36]

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión de Leflunomida 20 mg Tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina. En la solicitud no reporta la cantidad de casos por año.
2. Leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina que pertenece a la clase de fármacos FAME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad), que son química y farmacológicamente muy heterogéneos.
3. En el sumario UpToDate (Julio 2021) se considera la utilización de leflunomida en pacientes con artritis moderada a severa o resistente a AINE, y que no pueden tolerar MTX. Leflunomida también se puede prescribir como FAME de primera línea para pacientes con una carga cutánea baja de psoriasis. DynaMed (Noviembre 2018) considera a la leflunomida como alternativa en el manejo inicial de artritis psoriásica. En BMJ Best Practice (Junio 2021) se considera a leflunomida dentro del algoritmo de tratamiento de artritis psoriásica fase aguda como medicamento de primera línea en enfermedad progresiva de las articulaciones periféricas.
4. Las Guías de Práctica Clínica revisadas no se hacen referencia específica sobre el uso de leflunomida 20 mg para artritis psoriásica activa con falla o intolerancia a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina.
5. No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias que respondan la pregunta clínica planteada.
6. De los meta-análisis/revisiones sistemáticas de eficacia/efectividad
    a. Dai Q et al (2019): Leflunomida es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la PsA y sería una opción segura y conveniente. Se debe considerar que los resultados del

[34] Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2015). Informe técnico leflunomida tableta. In Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos. ETES. http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/79325
[35] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1
[36] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1

meta-análisis se basan en estudios de metodología heterogénea, hecho que resta la certeza estadística de las conclusiones halladas.

b. Mekhail C et al (2020): Leflunomida ha demostrado una mejor efectividad en presencia de afectación poliarticular establecida. Resultado carente de robustez, por basarse en un solo estudio observacional de poca población.

c. Dressler C et al (2019): Comparación de leflunomida frente a metotrexato en el logro de ACR20: RR 1,01, (95% CI 0.84-1.21), resultado de baja calidad.

7. En los reportes de reacciones adversas, se presentan como frecuentes: dolor de cabeza, alopecia, erupción cutánea, diarrea y náuseas.
8. Leflunomida 20 mg Tableta no se encuentra en la 21ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.
9. Leflunomida 20 mg Tableta es un medicamento que cuenta con registros sanitarios vigentes en el país.

XIII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a la utilización del medicamento Leflunomida 20 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica con falla o intolerantes a metotrexate, sulfasalazina o ciclosporina; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado	Seleccionados
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	Search: leflunomide psoriatic arthritis Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years Sort by: Most Recent (("leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide s"[All Fields]) AND ("arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])) Translations leflunomide: "leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide's"[All Fields] psoriatic arthritis: "arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])	5	3
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	Search: health technology assessment leflunomide Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years Sort by: Most Recent (("technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR ("technology"[All Fields] AND "assessment"[All Fields] AND "biomedical"[All Fields]) OR "biomedical technology assessment"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "technology"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "health technology assessment"[All Fields]) AND ("leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide s"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])) Translations health technology assessment: "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR ("technology"[All Fields] AND "assessment"[All Fields] AND "biomedical"[All Fields]) OR "biomedical technology assessment"[All Fields] OR ("health"[All Fields] AND "technology"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "health technology assessment"[All Fields] leflunomide: "leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide's"[All Fields]	1	1
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	Search: leflunomida therapy combinated Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, in the last 5 years, Humans Sort by: Most Recent (("leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomida"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms]	39	0

	OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields]) AND ("combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter]) AND (humans[Filter])) Translations leflunomida: "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomida"[All Fields] therapy: "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy's"[All Fields] OR "therapys"[All Fields] combinated: "combinable"[All Fields] OR "combinated"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]		
Medline/Pubmed/OVID Cochrane	Search: Leflunomide combination therapy psoriatic arthritis Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years, Humans Sort by: Most Recent (("leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide s"[All Fields]) AND ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields]) AND ("arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter])) Translations Leflunomide: "leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide's"[All Fields] combination therapy: "combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[All Fields] psoriatic arthritis: "arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "psoriatic"[All Fields]) OR "psoriatic arthritis"[All Fields] OR ("psoriatic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])	2	1