

Documento de Consenso sobre el Uso de Terapias Biológicas en el Tratamiento de la Psoriasis

Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos
en Dermatología

Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud
Región de Murcia
12 de mayo de 2017

Código: CRFT/DOC/TBPS/1.1/032017

Tabla de contenido

1. Integrantes del grupo de trabajo de medicamentos biológicos en psoriasis	3
2. Abreviaturas.....	6
3. Introducción.....	7
3.1. Grupo de trabajo de medicamentos biológicos en dermatología (GTMBDERMA).....	7
3.2. Psoriasis.....	9
4. Criterios de selección para el uso eficiente de terapias biológicas en psoriasis	18
4.1 Protocolo de inicio mantenimiento de terapias biológicas en psoriasis.....	18
4.2. Posicionamiento terapéutico en la utilización de terapias biológicas en psoriasis.....	22
4.3. Indicadores de evaluación y monitorización del tratamiento	24
5. Conclusiones	25
6. Marco legal.....	26
7. Bibliografía	27

1. Integrantes del grupo de trabajo de medicamentos biológicos en psoriasis

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Dña. María Teresa Martínez Ros.

Directora General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

D. Casimiro Jiménez Guillén.

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Dña. Mercedes Martínez-Novillo González.

Directora General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Dermatología.

Dña. María Belén Aguilera Musso.

Farmacéutica. Subdirección de Farmacia e Investigación . Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos.

Dña. María José Peñalver Jara.

Farmacéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad. Región de Murcia

Miembros del Grupo de Trabajo

D. Vicente Arocas Casañ.

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. Carmen Brufau Redondo.

Médico Especialista en Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

D. José Frías Iniesta.

Médico Especialista en Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Dña. María García Coronel.

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Dña. Consuelo García Motos.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer. (Murcia)

Dña. María Sergia García Simón.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. (Cartagena-Murcia).

D. Ángel López Ávila.

Médico Especialista en Dermatología. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

D. Francisco José Martínez Cánovas

Farmacéutico. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Sanidad.

D. Pedro Mercader Garcia

Médico Especialista en Dermatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

D. Josep Pastor Cano.

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud.

D. José Pardo Sánchez.

Médico Especialista en Dermatología. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

Dña Beatriz Pérez Suárez.

Médico Especialista en Dermatología Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

Dña. M^a Caridad Soria Martínez.

Médico Especialista en Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

2. Abreviaturas

ADA: Anticuerpos antifármaco, del inglés Anti-Drug Antibodies.

AEDV: Academia Española de Dermatología y Venereología.

ALIG: Análisis de liberación de interferón-gamma.

AEMPS Agencia española del medicamento y productos sanitarios

Anti-TNF: Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral.

BSA: Área de la superficie corporal afectada, del inglés Body Surface Área.

DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología, del inglés Dermatology Life and Quality Index.

EMA: European Medicines Agency.

GEP Grupo Español de Psoriasis.

ITBL: Infección tuberculosa latente.

NAPSI: Índice de gravedad de la psoriasis del inglés Psoriasis Severity Index.

PASI: Índice de área afectada y de gravedad de la psoriasis, del inglés Psoriasis Area and Severity Index.

PCT: Prueba cutánea de la tuberculina.

PGA: Valoración global del médico, del inglés Physician's Global Assessment.

PPD: Prueba del derivado proteico purificado.

PsA: Artropatía psoriásica.

TBC: Tuberculosis.

3. Introducción

3.1. Grupo de trabajo de medicamentos biológicos en dermatología (GTMBDERMA)

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT), dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Definir los procesos sobre los que es necesario aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración, priorizando aquellas patologías que, por su impacto sanitario, social, económico o por la variabilidad en la utilización de medicamentos hacen necesario su especial supervisión y seguimiento.
- Consensuar y proponer el proceso de selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos coordinados entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se formen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos. El Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Dermatología (GTMBDERMA) se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos biológicos en psoriasis utilizado en los hospitales de la Región de Murcia así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos biológicos en dichos hospitales.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de permitir su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

El objetivo de este protocolo es el de contribuir al mejor uso de las terapias biológicas en los hospitales de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, atendiendo a criterios de rigor científico, seguridad, eficiencia y coste-efectividad, lo cual debe proporcionar el máximo beneficio terapéutico a los pacientes y optimizar la prescripción eficaz y segura por parte del dermatólogo.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave con medicamentos biológicos y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances.

La actualización de este documento de consenso está prevista anualmente, excepto que la aparición de conocimiento científico relevante obligue a realizarla previamente a esa fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos o preguntas concretas en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los *Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica*, el GTMBDERMA ha elaborado el presente documento sobre el uso consensuado de determinados medicamentos biológicos en el tratamiento.

Desde el Servicio Murciano de Salud y la Consejería de Sanidad se remitirán a las direcciones, gerencias y servicios implicados directrices de eficiencia, estableciéndose mecanismos de información y seguimiento sobre las terapias en psoriasis analizándose, posteriormente las posibles desviaciones.

La irrupción en el mercado de las nuevas moléculas biosimilares han supuesto un nuevo escenario en el análisis de la eficiencia de los tratamientos biológicos disponibles para la psoriasis, por ello en pacientes susceptibles de iniciar tratamiento con alguna de las terapias biológicas para las que esté disponible el biosimilar, resultará de elección la molécula más eficiente. Así mismo, para los pacientes en tratamiento se valorará el cambio al biosimilar (*switching*), aplicando criterios de eficiencia, en estos casos será necesario el consentimiento informado del paciente.

3.2. Psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea, crónica y recurrente, que afecta a un 1,4% de la población española. La cuarta parte aproximadamente de los pacientes presentan una afectación moderada-grave (Ferrándiz, 2001). En los últimos años ha cambiado el concepto de la enfermedad, debido al reconocimiento de su asociación con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre la morbimortalidad, sobre todo en las formas graves, y que justifican que la psoriasis pueda ser considerada como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas (Daudén, 2012).

Algunas de estas asociaciones, como el síndrome metabólico y el aumento de riesgo cardiovascular, se correlacionan con la gravedad de la psoriasis, y conducen a una disminución de la esperanza de vida de los pacientes. En un 5-42% de los casos la psoriasis se acompaña de afectación articular, que con frecuencia se caracteriza por una artritis destructiva localizada preferentemente en las articulaciones interfalángicas y sacroilíacas (Daudén, 2012). Además, esta enfermedad determina una significativa reducción de la calidad de vida, y conlleva importantes repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y económico de los pacientes (Krueger, 2001). El impacto negativo de la psoriasis sobre la calidad de vida relacionada con la salud se considera comparable al de otras patologías como la enfermedad isquémica crónica, la diabetes *mellitus*, la depresión o el cáncer (Rapp, 1999).

Hasta hace pocos años su tratamiento se ha basado en terapias tópicas, o en tratamientos sistémicos convencionales aprobados para su uso en los casos más graves, y que incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta A [UVA], ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos + radiación UVA [PUVA]) y agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretino). Estos fármacos son eficaces para el control de la psoriasis, pero no están exentos de efectos secundarios y toxicidad. Puesto que los tratamientos actualmente disponibles tienen un efecto supresor, y no curativo, el control adecuado de los síntomas y signos de la enfermedad requiere un tratamiento continuado a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en el caso de los tratamientos sistémicos tradicionales y en la foto(quimio)terapia, existe un riesgo significativo de toxicidad acumulativa incluyendo neoplasias (ciclosporina, fotoquimioterapia), teratogenicidad (metotrexato, acitretino), o daño hepático o renal. Además, dichos tratamientos están contraindicados en determinadas subpoblaciones de pacientes, en algunos casos son caros, su empleo no es factible por razones logísticas (disponibilidad de centros de fototerapia, o pérdida de horas de trabajo), y un porcentaje significativo de pacientes presenta enfermedad refractaria a estos tratamientos (Vanaclocha, 2006). Aunque la tasa de respuesta a las 8-16 semanas es en algunos casos comparable a la de diversos tratamientos biológicos, la experiencia clínica indica que el mantenimiento a largo plazo de una respuesta aceptable mediante fototerapia o tratamientos sistémicos clásicos requiere a menudo el empleo de dosis que se asocian a una toxicidad acumulada significativa. Este conjunto de factores contribuye a explicar que en encuestas efectuadas antes de la implantación de los tratamientos biológicos en la práctica cotidiana, aproximadamente un 70% de los pacientes se declaren poco o moderadamente satisfechos con el tratamiento prescrito, y casi un 40% refieran tasas elevadas de falta de cumplimiento del mismo (Dubertret, 2006).

Los recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis han permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas. Así, los tratamientos biológicos han sido confeccionados para bloquear específicamente dianas moleculares relevantes en la patogenia de la enfermedad, como moléculas de superficie o mediadores implicados en la activación o migración de las células inflamatorias. A lo largo de estos años se ha podido constatar que los fármacos biológicos presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado tanto en ensayos clínicos como en la práctica médica habitual. En España los agentes biológicos están disponibles desde 2005 y, a diferencia de los tratamientos

sistémicos clásicos, no conllevan la toxicidad órgano-específica que se produce con el uso prolongado.

Actualmente están disponible 6 medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Tres de ellos son inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF, del inglés *Tumour Necrosis Factor- α*) (adalimumab, etanercept e infliximab), uno de ellos se une a la subunidad p40 presente en las interleucinas (IL)-12 y 23 (ustekinumab) y otros son selectivos de la interleuquina 17A (Secukinumab e Ixekizumab)

Todos ellos han sido aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicación, o presentan intolerancia, a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato y/o fototerapia

En la tabla 1 se especifican los medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento del psoriasis, la posología, nombre comercial, vía de administración y diana terapéutica a la que van dirigidos.

	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	USTEKINUMAB	SECUKINUMAB	IXEKIZUMAB
POSOLOGIA	50 mg 2 x sem. 12 primeras sem. Luego, 50 mg/ sem. Niños: 0,8 mg/kg/sem. (máximo 50 mg/sem)	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después, 40 mg cada 2 semanas	5 mg/ kg Semanas 0, 2 y 6 Después, cada 8 semanas	<100 Kg: 45 mg >100 Kg: 90 mg Semanas 0 y 4 Después, cada 12 semanas	300 mg semanas 0, 1, 2, 3, después 300 mg mensuales empezando en la semana 4	160 mg Semana 0 80 mg Semana 2, 4, 6, 8, 10, 12 80 mg/4 Semanas a partir de semana 16
NOMBRE COMERCIAL	ENBREL 25 mg/ 50 mg jeringas y plumas	HUMIRA 40 mg jeringas y plumas	REMICADE vial de 100 mg	STELARA 45 mg jeringas	COSENTYX 150 mg jeringas y plumas	TALTZ 160mg, 2 jeringas 80mg
VIA ADMON.	SC	SC	Perfusión IV en Hospital de Día	SC	SC	SC
DIANA TERAPEUTICA	TNF-alfa	TNF-alfa	TNF-alfa	IL-12/IL-23	IL-17A	IL-17A

Tabla 1. Medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis, posología recomendada, nombre comercial, vía de administración y diana terapéutica a la que van dirigidos.

En general, la seguridad de los fármacos biológicos es buena siempre que se respeten sus contraindicaciones absolutas.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con anti-TNF (aparte de las reacciones en el lugar de inyección) son cefaleas, náuseas e infecciones respiratorias de vías altas.

Las reacciones en el lugar de la inyección subcutánea (etanercept y adalimumab) son el efecto secundario más frecuente. Ocurren en hasta el 37% de los pacientes con etanercept, y en el 14% según los ensayos clínicos controlados pivotaes con adalimumab.

En cualquier caso, son reacciones generalmente leves a moderadas y no requieren la retirada del tratamiento.

El principal efecto adverso de infliximab son las reacciones durante la infusión, que se han descrito en un 3,8 a un 27 % de los pacientes. Estas reacciones son habitualmente agudas y de intensidad leve a moderada, y tienen un tratamiento estandarizado. Además, pueden intentar prevenirse disminuyendo el ritmo de infusión, administrando premedicación o con dosis bajas de metotrexato.

Etanercept

Etanercept es una proteína humana dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (RTNF2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana, y producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de células de ovario de hámster chino. A diferencia de infliximab y adalimumab, etanercept se une no sólo al TNF- α , sino también a la linfoxina- α (TNF- β). No activa el complemento y probablemente no produce citotoxicidad. Cuando se administra por vía subcutánea, la biodisponibilidad de etanercept es de un 76%, y la semivida de unas 70 horas tras una administración única, y de unas 100 horas en tratamiento de mantenimiento.

La dosis recomendada para el tratamiento de la psoriasis es de 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguido de 50 mg a la semana. Alternativamente, puede administrarse una dosis de 50 mg a la semana desde el principio, ya sea en dosis única o en dos dosis de 25 mg. Etanercept puede ser utilizado de forma

continua o intermitente, aunque en este caso se recomiendan periodos de al menos 24 semanas. Si está indicada la repetición del tratamiento con etanercept deben seguirse las pautas sobre la duración y dosificación anteriormente indicadas. La dosis recomendada en niños es de 0,8 mg/kg hasta un máximo de 50 mg, siguiendo las pautas de duración similares a los adultos.

Actualmente, se ha autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) una nueva presentación de etanercept biosimilar.

Etanercept junto con otros medicamentos biológicos anti-TNF, (infiximab y adalimumab) son susceptibles de monitorización farmacocinética (kits determinación fármaco-anticuerpo). Esta determinación, permite valorar la respuesta clínica del medicamento, a través de la determinación de las concentraciones plasmática de fármaco-anti-TNF y la determinación de anticuerpos anti-fármaco

Infiximab

Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana y la región variable de origen murino específica para TNF- α . El infiximab neutraliza la actividad del TNF- α y se une con alta afinidad a todas las formas de TNF- α , tanto solubles como transmembrana, produciendo apoptosis, lisis mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células que producen TNF, lo que podría contribuir a su eficacia clínica. Provoca apoptosis de linfocitos en la enfermedad de Crohn, que podría explicar su acción terapéutica. Asimismo, la rapidez de su efecto sobre la acantosis epidérmica en las placas de psoriasis se ha atribuido también a la apoptosis de queratinocitos.

El mantenimiento de la respuesta clínica en el tratamiento a largo plazo parece depender del mantenimiento de concentraciones estables previas a la infusión en la mayoría de los pacientes. La semivida media de infiximab es de aproximadamente 8,5-9 días, aunque dependiendo de la dosis y duración del tratamiento puede detectarse

infiximab en el suero hasta 28 semanas después de la infusión; no se conocen completamente las vías de eliminación del infliximab, pero no se han detectado diferencias relativas a la edad o el peso en estudios en pacientes con artritis reumatoide.

La pauta posológica en el tratamiento de la psoriasis son 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis) no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Infliximab junto con otros medicamentos biológicos anti-TNF, (adalimumab y etanercept) son susceptibles de monitorización farmacocinética (kits determinación fármaco-anticuerpo. Esta determinación, permite valorar la respuesta clínica del medicamento, a través de la determinación de las concentraciones plasmática de fármaco-anti-TNF y la determinación de anticuerpos anti-fármaco.

Actualmente, se han autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) dos nuevas presentaciones de infliximab biosimilar.

Infliximab es un tratamiento idóneo en pacientes que presentan psoriasis grave, en particular si se asocia con onicopatía o artritis, en pacientes que requieren urgente blanqueamiento de la enfermedad y en aquellos pacientes con baja adherencia terapéutica (Puig, 2013).

Adalimumab

Adalimumab es el primer anticuerpo IgG₁ anti-TNF de naturaleza totalmente humana. El mecanismo de acción y las propiedades de unión de adalimumab son similares a las de infliximab. La biodisponibilidad estimada de adalimumab tras una dosis única de 40 mg subcutánea, es del 64%, y la semivida aproximada es de 2 semanas (rango, 10-20 días).

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis moderada a grave es de una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial.

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias. La dosis recomendada es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada mediante inyección subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y en semanas alternas en adelante. La continuación de la terapia tras 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo. No existe una recomendación de uso específica para Humira en niños menores de 4 años.

Adalimumab junto con otros medicamentos biológicos anti-TNF, (infliximab y etanercept) son susceptibles de monitorización farmacocinética (kits determinación fármaco-anticuerpo). Esta determinación permite valorar la respuesta clínica del medicamento, a través de la determinación de las concentraciones plasmática de fármaco anti-TNF y la determinación de anticuerpos anti-fármaco.

Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) es el único fármaco biológico para el tratamiento de la psoriasis que actúa sobre las interleucinas IL-12 e IL-23. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1-kappa totalmente humano, obtenido por tecnología de ADN recombinante, que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Ustekinumab impide que estas citocinas se unan a su receptor (IL-12R β -1), expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos *natural killer* (NK), con lo que modula así la respuesta inmunitaria mediada por IL-12 e IL-23.

Ustekinumab se administra por vía subcutánea y puede ser administrado por el mismo paciente. Tras la administración subcutánea, el tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima es de 8,5 días, y su biodisponibilidad absoluta del 57,2%. La vida media es de aproximadamente 21 días.

Alrededor del 5 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollan anticuerpos frente al mismo, generalmente a títulos bajos. La positividad de los anticuerpos no impide la respuesta clínica.

La posología de ustekinumab en pacientes de menos de 100 kg es una dosis inicial de 45 mg, administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg a las 4 semanas (fase de inducción), y posteriormente cada 12 semanas (fase de mantenimiento). En pacientes de más de 100 kg la dosis recomendada es de 90 mg con la misma pauta posológica.

En el análisis farmacocinético hay una tendencia hacia una eliminación más rápida de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos anti-ustekinumab, y el peso corporal es la covariable más significativa que afecta a su farmacocinética, siendo la mediana de aclaramiento mayor en pacientes con peso >100 kg que en pacientes con menor peso. No se dispone de datos farmacocinéticos específicos de pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes con más de 65 años.

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo de tipolgG1/k monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A (IL17A).

Antagonista de la IL-17A está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia.

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3 y, luego mensualmente, comenzando en la semana 4, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no muestren una respuesta hasta las 16 semanas de tratamiento.

Ixekizumab

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) contra la IL-17A, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de las enfermedades inflamatorias sistémicas como la psoriasis.

Ixekizumab está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. La dosis recomendada es de 160mg por vía subcutánea (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, y posteriormente tratamiento de mantenimiento 80mg (una inyección) cada 4 semanas. De acuerdo con su ficha técnica, el tratamiento debe discontinuarse en caso de ausencia de respuesta entre las semanas 16-20 de tratamiento.

Otros medicamentos para el tratamiento de la psoriasis moderada grave:

Apremilast

Inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

En noviembre de 2016, el laboratorio de acuerdo con La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y AEMPS, ha emitido un informe sobre cuestiones, relacionada con el riesgo de ideación y conducta suicida en pacientes en tratamiento con apremilast.

4. Criterios de selección para el uso eficiente de terapias biológicas en psoriasis

4.1 Protocolo de inicio mantenimiento de terapias biológicas en psoriasis.

Antes de iniciar tratamiento con cualquiera de los medicamentos biológicos disponibles es necesario realizar un protocolo de actuación que incluye anamnesis, exploración del paciente y pruebas complementarias, con el fin de asegurar al máximo la idoneidad del paciente para recibir dicho tratamiento y así evitar las complicaciones que se pueden derivar de su utilización. En la tabla 2 se especifican dichas actuaciones.

Antes del tratamiento	
Valoración psoriasis	PASI, BSA, PGA
	DLQI
Estado general de salud (síntomas y exploración física)	Infección
	Desmielinización
	Insuficiencia cardíaca
	Cáncer
	Embarazo
Análisis de sangre	Hemograma completo
	Función hepática, renal y electrolitos
	Hepatitis B y C
	VIH
	ANA, ENA
Orina	Anormales y sedimento
Radiología	Rx tórax
Evaluación TBC	Mantoux con <i>booster</i> o IGRA (<i>Quantiferon</i>)
Otras infecciones oportunistas	Según área endémica

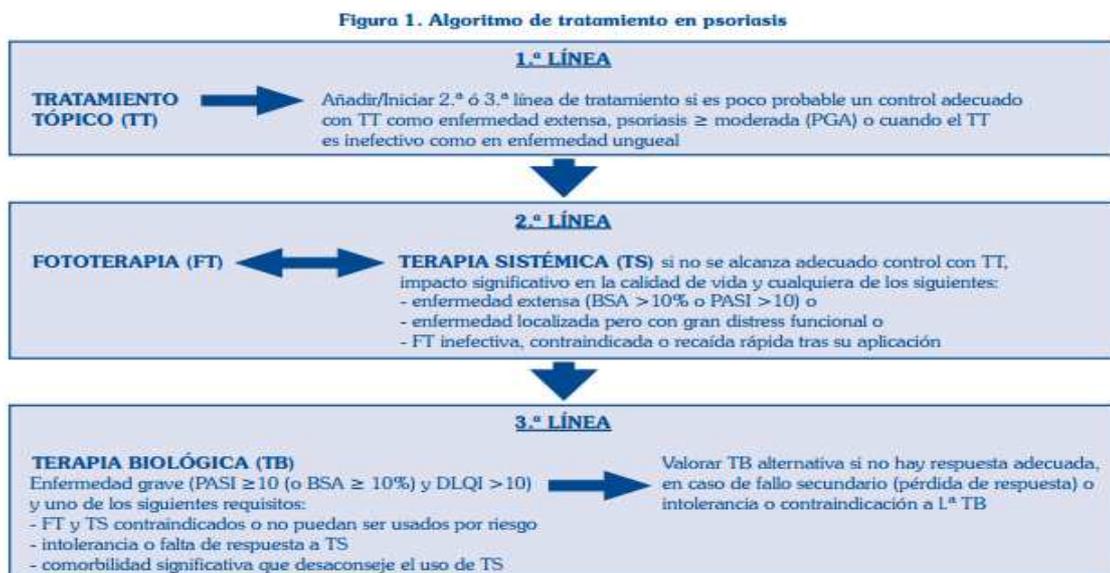
Tabla 2. Protocolo previo a tratamiento biológico (Huang, 2008; Lebwohl, 2008; Papp, 2012). PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), ANA (anticuerpos antinucleares), ENA (anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), TBC (tuberculosis).

Definición de psoriasis moderada-grave

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el PASI (índice de área afectada y de gravedad de la psoriasis, del inglés Psoriasis Area and Severity Index), el BSA (área de la superficie corporal afecta, del inglés Body Surface Area), el PGA (valoración global del médico, del inglés Physician's Global Assessment) o el DLQI (índice de calidad de vida en dermatología, del inglés Dermatology Life and Quality Index).

A efecto de este documento la psoriasis en placas moderada \geq grave, se define con un PASI \geq 10.

En relación con la psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento, como cuero cabelludo, palmas/plantas y uñas, esta requiere una consideración especial debido a que, con frecuencia, genera un importante impacto físico, emocional y, en ocasiones, funcional. La psoriasis en estas localizaciones necesita un tratamiento diferenciado, ya que los medicamentos tópicos suelen resultar ineficaces e incómodos, por lo que se suele indicar una terapia sistémica. Recientemente el Grupo Español de Psoriasis de la AEDV ha publicado unas directrices basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil. En la figura nº 1 se detalla el algoritmo de tratamiento en psoriasis



Adaptado del NICE clinical guideline®.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en psoriasis

Fases del tratamiento

El tratamiento sistémico de la psoriasis con agentes biológicos puede definirse dos fases: la fase de inducción y la fase de mantenimiento. La fase de inducción, de forma general, corresponde al periodo de tratamiento hasta la semana 16, aunque dependiendo del fármaco y la dosis este periodo puede extenderse hasta la semana 24, momento en que se alcanza la meseta de eficacia para todos los fármacos biológicos. (Puig, 2013)

Los momentos para valorar el fracaso son diferentes en cada biológico. Así, según las correspondientes fichas técnicas habría que valorar adalimumab a las 16 semanas, etanercept a las 12 semanas, infliximab a las 14 o 22 semanas y ustekinumab a la semana 28 antes de la 4ª dosis, secukinumab a las 16 semanas e ixekizumab a las 16-20 semanas. La respuesta a la inducción del fármaco será evaluada entre la semana 16 y 24.

El éxito de una terapia biológica viene definida por alcanzar un PASI 75 (mejoría del 75% respecto al valor del PASI inicial).



Figura 2. Algoritmo de tratamiento en la fase de inducción (16-24 semanas)

Se entiende por fallo primario la incapacidad para alcanzar un PASI 50 (mejoría del 50% respecto al valor del PASI basal) tras el periodo de inducción del fármaco. En la figura 2 se describe el algoritmo de tratamiento en la fase de inducción.

Se habla de fallo secundario cuando se pierde la respuesta PASI 50 durante la fase de mantenimiento del fármaco. También se puede considerar éste en base a valores absolutos de PASI >5, PGA >2 o a la combinación del PASI con escalas de calidad de vida. En la figura 3 se describe el algoritmo de tratamiento en la fase de mantenimiento.

FASE DE MANTENIMIENTO



.Figura 3. Algoritmo de tratamiento en la fase de mantenimiento.

Ante un fracaso del tratamiento **se pueden plantear tres estrategias: asociaciones terapéuticas, sustitución por otro biológico e intensificación.** La decisión de cuándo y cómo hacer cada una de estas opciones va a depender de diversas variables, y para la toma de decisiones podría utilizarse los kit de determinación fármaco-anticuerpo para la medición de niveles del fármaco y de los anticuerpos específicos

4.2. Posicionamiento terapéutico en la utilización de terapias biológicas en psoriasis.

1ª línea de tratamiento:

Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Secukinumab/Ixekinumab y Ustekinumab. La selección de uno u otro deberá basarse en criterios de seguridad, eficiencia y conveniencia.

- INFLIXIMAB (anti-TNF)

Es el fármaco más eficiente, resultando de elección en pacientes con psoriasis muy severa, en particular si se asocia con onicopatía o artritis, cuando es urgente el blanqueamiento de la enfermedad y cuando se prevé un tratamiento continuado a largo plazo. Pacientes con mala adherencia al tratamiento.

- ETANERCEPT (anti-TNF):

Se considera el fármaco biológico menos eficaz y el que presenta menos riesgo de ocasionar infecciones graves por lo que solamente podría resultar de interés en pacientes con riesgo de reactivación de tuberculosis latente y de reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis C y de la hepatitis B (Carrascosa JM et al, 2016, pacientes con psoriasis moderada mayores de 65 años (recomendado por la Grupo Español de Psoriasis), pacientes adolescentes y tratamientos intermitentes.

- ADALIMUMAB (anti-TNF):

Puede resultar de especial elección en Pacientes que presenten artropatía psoriásica.

- SECUKINUMAB/IXEKIZUMAB (IL-17A)

Han demostrado alta eficacia resultando de elección en pacientes con contraindicación de medicamentos anti TNF (pacientes con enfermedad desmielinizante y pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA.

La selección de secukinumab o ixekizumab, se basará en criterios de eficiencia.

- USTEKINUMAB (IL-12/IL-23):

Ha demostrado menos eficacia que los medicamentos IL-17A, pudiendo ser de elección en pacientes con contraindicación de anti TNF.

2ª línea de tratamiento

Tras fracaso terapéutico del primer biológico, se seleccionará otros medicamentos de los anteriores manteniendo los criterios de seguridad, eficiencia y conveniencia. Para esta decisión será útil realizar la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y en aquellos pacientes que se considere necesario la determinación de anticuerpos neutralizantes. La selección dependerá de que se trate de un fallo primario o secundario

- Fallo primario: Cuando el primer tratamiento con biológico no sea eficaz por ausencia de respuesta se debería considerar el cambio a otro medicamento biológico de diferente diana terapéutica.
- Fallo secundario: Cuando el primer tratamiento biológico no sea eficaz por pérdida de respuesta o efecto adverso, se puede considerar mantener el tratamiento con otro de la misma diana terapéutica.

En el caso de tener niveles de fármaco bajos y ADA elevados no sería necesario cambiar de diana terapéutica, si los niveles de ADA son bajos se pueden hacer tres alternativas, intensificar, asociar otro tratamiento o cambiar de diana.

Cuando hay un fracaso terapéutico y los niveles de fármaco son elevados, hay que cambiar de diana.

3ª línea de tratamiento

El tratamiento con infliximab resultará de elección, salvo que se haya utilizado anteriormente o contraindicación expresa. Actualmente están comercializadas distintas presentaciones biosimilares de este fármaco, por ello para estos pacientes resultará de elección aquella que resulte más eficiente.

4ª línea de tratamiento

Apremilast es fármaco de menor eficacia. Solo debería utilizarse en el caso de fallo o contraindicación a los anteriores tratamientos.

4.3. Indicadores de evaluación y monitorización del tratamiento

La recogida de datos clínicos y farmacológicos del paciente se realizará en un formulario que se integrara en el programa de gestión SELENE (Anexo 1.) Dicho registro de datos, permitirá valorar los indicadores consensuados, con el objetivo de valorar resultados anualmente.

1. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderado/grave en tratamiento con terapias biológicas.
2. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderado/grave que el tratamiento con terapias biológicas es exitoso.
3. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderado/grave que el tratamiento con terapias biológicas fracasa.
4. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderado/grave que el tratamiento con terapias biológicas consigue una respuesta intermedia.

Considerando eficacia de tratamiento:

- Éxito Conseguimos una mejoría de la gravedad de la enfermedad **de un 75 %** (PASI 75 %) tras la fase de inducción.
- Fracaso No conseguimos reducir la gravedad de la enfermedad de un 50 % (PASI 50 %) tras la fase de inducción.
- Respuesta intermedia Conseguimos reducir la gravedad de la enfermedad entre 50-75 %.

5. Conclusiones

- El presente “Documento de Consenso para el uso de Terapia Biológicas en Psoriasis” será de aplicación para el manejo de la terapia biológica en pacientes con psoriasis en todos los hospitales públicos de la Región de Murcia.
- El Grupo de Trabajo se compromete, en la medida de su ámbito, a facilitar el cumplimiento del protocolo.
- Se valorará en cada hospital la creación de un equipo interdisciplinar que supervise el inicio, modificación, seguimiento y retirada de los tratamientos con medicamentos biológicos. Este equipo incorporará profesionales de las unidades de Dermatología y Farmacia Hospitalaria.

6. Marco legal

- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
- Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT/REG/02/112013). Aprobado: Noviembre 2013.

7. Bibliografía

- Carrascosa JM., Galán M. et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(9):712-729.
- Daudén E, Castañeda S, Suárez C et al, en representación del Grupo de Trabajo en Comorbilidades asociadas a la Psoriasis. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103 (Supl 1):1-64.
- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155(4):729-736.
- Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):20-23.
- Huang W, Cordoro KM, Taylor SL et al. To test or not to test? An evidence based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):970-977.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(7):280-284.
- Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologic for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):94-105.
- Papp KA et al.: Biologic Therapy in psoriasis: perspectives on associated risk and patient management. *J Cutan Med Surg* 2012;16(3):153-168.
- Puig L, López A., Vilarrasa E et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Aug 19. doi: 10.1111/jdv.12238.
- Puig L. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave con fármacos biológicos: análisis del sobrecoste de la intensificación temporal frente a cambio a otro biológico en caso de fracaso secundario. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(4):401-412.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401-407.
- Vanaclocha F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Madrid: Farmalia Comunicación; 2006

NEXO I

FORMULARIO DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PSORIASIS.

1. ANAMNESIS (RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA)

- | | | |
|--|----|----|
| ¿Historia familiar o personal de Lupus, Esclerosis Múltiple u otras enfermedades degenerativas neurológicas? | SI | NO |
| ¿Insuficiencia Cardíaca grado 3-4? | SI | NO |
| • ¿Historia de infección activa actual o reciente? | SI | NO |
| • ¿Tumores malignos en los últimos 5 años (excluyendo CPNM)? | SI | NO |
| • Artropatía psoriásica | SI | NO |
| • Tratamiento tópico | SI | NO |
| • FAME/Fototerapia | SI | NO |
| • Terapia biológica anterior | SI | NO |
| • Firma de Consentimiento informado | SI | NO |

2. EXÁMENES PRE-TRATAMIENTO:

- | | | | | |
|---|--------|----------|----------------|-------|
| • Mantoux: | SI | NO | Fecha Mantoux: | |
| | | | IGRA/Booster: | SI NO |
| • Contacto reciente con enfermo con TBC activa: | SI | NO | | |
| • Rx Tórax: | Normal | Anormal: | | |
| • Serologías: | VHB: | + | - | |
| | VHC: | + | - | |
| | VIH: | + | - | |
| • Hemograma y Bioquímica: | | Normal | Anormal: | |
| • ANA: | + | - | | |
| • Test embarazo (mujer edad fértil): | + | - | | |

3. VACUNACIONES:

- | | | |
|---|----|----|
| • Calendario vacunal actualizado: | SI | NO |
| • Tétanos/difteria (recuerdo cada 10 años): | SI | NO |
| • Vacuna antigripal | SI | NO |
| • Vacuna anti- neumococo 23-valente | SI | NO |

- Otras vacunas:
- - VHB: toxicomanía, promiscuidad, homosexualidad, hemodiálisis, sanitarios
 - - VHA: toxicomanía, viajero a zona endémicas, manipulador alimentos, sanitarios, contactos
 - - H. influenza b: neumonías de repetición, inmunodeficiencia o EPOC
- VACUNAS A EVITAR: esperar 3 meses de finalizar tratamiento
- triple vírica, varicela, polio oral, tifoidea oral, fiebre amarilla y BCG

4. TRATAMIENTO BIOLÓGICO

DIAGNOSTICO

- PASI BASAL
- PASI MODIFICADO: (PASI BASAL - PASI ACTUAL).
- DLQI
- BAS

FÁRMACOS

Campo obligatorio y excluyente con las siguientes opciones: Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab.

DOSIS

Listado de posibles dosis de los distintos biológicos. Campo obligatorio y excluyente.

- Infliximab (5 mg/ kg Semanas 0, 2 y 6: 5 mg/ kg cada 8 semanas),
- Adalimumab (80 mg Semana 0 : 40 mg Semana 1 : 40 mg cada 2 semanas),
- Etanercept (50 mg 2 veces semana 12 semanas : 50 mg semanal: 0,8 mg/kg/sem),
- Ustekinumab(45mg semana 0 y 4 ; 45mg cada 12h)
- Secukinumab (300mg semana 0,1,2,3 ; 300mg mes)
- Ixekizumab 160mg semana 0 ;80mg semana 2 ; 80mg cada 4 semanas

RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

Campo obligatorio y excluyente que contempla las distintas fases en las que puede estar siendo administrado el tratamiento: inducción a la remisión, mantenimiento, en régimen de intensificación, tras haber sido desintensificado, tras un cambio (Switch).

FÁRMACOS ASOCIADOS

Campo obligatorio y excluyente registra si el tratamiento va en monoterapia o combinado

ANTICUERPOS

Niveles de anticuerpos

<p>NIVELES PLASMATICOS</p> <p>Niveles plasmáticos de medicamento</p>
<p>EFFECTOS SECUNDARIOS</p> <p>Campo abierto Efectos adversos significativos</p>
<p>OBSERVACIONES</p> <p>Campo abierto: Especificar el motivo del tratamiento, control analítico.....</p>
<p>PARA INFLIXIMAB</p>
<p>PESO (kg). (en infliximab</p>
<p>DOSIS TOTAL</p>
<p>VELOCIDAD DE INFUSIÓN</p> <p>Según protocolo o según observaciones del médico prescriptor.</p>
<p>PREMEDICACIÓN.</p> <p>Campo donde se puede seleccionar más de un medicamento administrables como premeditación</p>
<p>FECHAS DE LAS PRÓXIMAS INFUSIONES</p>
<p>13. FECHA DE PRÓXIMA REVISIÓN</p> <p>Coordinación con farmacia de las dosis de inyectables necesarias para llegar a la fecha y renovar el tratamiento.</p>