



Región de Murcia
Consejería de Salud



**Documento de Consenso sobre el Uso
de Fármacos de alto impacto en el
Tratamiento de Psoriasis
Versión 2.0/062021**

Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en
Dermatología

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
25 de junio de 2021

Código: CRFT/DOC/TPS/2.0/062021

Tabla de contenido

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Dermatología (GTMB-D).....	3
2. Abreviaturas.....	5
3. Introducción.....	6
3.1. Grupo De Trabajo De Medicamentos Biológicos En Dermatología (GTMBDERMA).....	6
3.2. Psoriasis.....	8
4. Criterios de selección para el uso eficiente de terapias biológicas en psoriasis.....	20
<i>4.1 Protocolo de inicio mantenimiento de terapias biológicas en psoriasis.</i>	20
<i>4.2. Posicionamiento terapéutico en la utilización de terapias biológicas en psoriasis.</i>	24
<i>4.3. Indicadores de evaluación y monitorización del tratamiento.....</i>	26
5. Marco Legal.....	27
6. Referencias bibliográficas.....	28



1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Dermatología (GTMB-D)

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Jesús Cañavate Gea

Director General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (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 Salud (Murcia).

Dña. Isabel Ayala Viguera.

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

Coordinadora del Grupo de Trabajo

Dña. María José Peñalver Jara.

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

Miembros del Grupo de Trabajo

D. Fernando Javier Allegue Gallego

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

D. Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Consejería de Salud (Murcia).

Dña. Ana Aranda García.

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



D. Antonio Raúl Corbalán Vélez

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

Dña. María Encarnación Giménez Cortés

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

Dña. Celia María González Ponce

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

D. Francisco José Martínez Cánovas

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

D. Carles Iniesta Navalón

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

Dña Beatriz Pérez Suárez.

Médico Especialista en Dermatología Hospital General Universitario Morales Meseguer (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 de la Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (en adelante, la Comisión (CRFT)), dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- Autorizar la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Salud*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El **Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Dermatología (GTMB-D)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de medicamentos de alto impacto en psoriasis utilizado en los hospitales de la Región de Murcia así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales.

Además, el GTMB-D debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento de los tratamientos empleados, lo que implica establecer indicadores para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, 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 estas terapias 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 de alto impacto y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances.

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 GTMB-D ha elaborado el presente **Documento de consenso sobre el uso de fármacos de alto impacto en el tratamiento de la psoriasis.**

Desde el Servicio Murciano de Salud y la Consejería de Salud 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.

3.2. Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea, crónica y recurrente, que afecta a 1,5-3% de la población general en Europa con una prevalencia estimada en España de un 2,3%. Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien se considera que está mediada por el sistema inmunitario. Por otro lado, la existencia de una predisposición genética, así como ciertos desencadenantes ambientales parecen intervenir en su desarrollo. Existen hasta cinco tipos distintos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas o vulgar la más frecuente y representa alrededor del 80-90% de los casos. Aproximadamente el 30% de los sujetos desarrolla artritis inflamatoria crónica (artritis psoriásica) lo que origina deformación de las articulaciones e incapacidad.

En la mayoría de los casos (70%), la enfermedad sigue un curso crónico, con actividad inflamatoria persistente que suele exacerbarse con brotes.

La psoriasis en placas se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y la localización de las lesiones. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, que pueden ser controladas con tratamientos tópicos. Sin embargo, hasta en un 30% de los casos puede ser moderada o grave y llegar a producir discapacidad física, psicológica o social. Se ha confirmado la asociación de las formas moderadas-graves de psoriasis con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que justifica que sea considerada una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. También se ha asociado a otras enfermedades concomitantes, como el síndrome metabólico o la enfermedad de Crohn. El tratamiento actual está encaminado a conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas.

El tratamiento vendrá determinado por la gravedad de la enfermedad (extensión de la enfermedad, localización de las lesiones, grado de inflamación, respuesta al tratamiento, impacto en la calidad de vida). La

psoriasis leve o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, como glucocorticoides, derivados de la vitamina D o una combinación de ambos.

Para establecer la eficacia de una terapia para la psoriasis es necesario evaluar la gravedad de la enfermedad. Para ello, se utiliza la determinación del área dañada en relación a la superficie de todo el cuerpo (Body Surface Area, BSA), el índice de área y severidad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) y el índice de calidad de vida en dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Para establecer la gravedad de la enfermedad se determina la presencia de psoriasis en cabeza, tronco y extremidades, además de síntomas como el eritema, descamación e infiltración. La mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema se puede evaluar con la escala sPGA (static Physician's Global Assessment). Las formas moderadas a graves, PASI > 10 y/o BSA > 10, DLQI > 10, suelen requerir tratamiento sistémico. Además, en aquellos casos en los que la psoriasis no pueda ser controlada con tratamientos tópicos, afecte a zonas de compromiso funcional o se asocie con artritis psoriásica, puede ser preciso también utilizar terapias sistémicas.

Entre las opciones de tratamiento sistémico se incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (ej. psoralenos más radiación ultravioleta A) acitretina, agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato y apremilast), ésteres del ácido fumárico o agentes biológicos que actúan contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α : adalimumab, etanercept, infliximab y certolizumab), las IL-12 y 23 (ustekinumab), la IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) o la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab).

En la tabla 1 se especifican los medicamentos para el tratamiento de la psoriasis, la posología, el nombre comercial, la vía de administración, si disponen de biosimilar y la diana terapéutica.

	Anti-TNF				Anti-PDE4
	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	CERTOLIZUMAB	APREMILAST
POSOLÓGIA	50 mg 2 x sem. 12 primeras sem. Luego, 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	400 mg en las semanas 0, 2 y 4. Después 200 mg cada 2 semanas (si respuesta insuficiente, aumentar dosis a 400 mg)	Escalado de dosis inicial, luego 30 mg cada 12 horas
NOMBRE COMERCIAL	ENBREL 25 mg/ 50 mg jeringas y plumas	HUMIRA 20, 40 Y 80 mg jeringas y plumas	REMICADE vial de 100 mg	CIMZIA 200 mg en pluma o jeringa precargada y cartuchos	OTENZLA 10,20,30 MG CMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BIOSIMILAR	BENEPALI, ERELZI 25 y 50 mg jeringas y plumas precargadas	AMGEVITA 20 y 40 mg jeringa y pluma precargada HYRIMOZ, IMRALDI, HULIO, IDACIO 40 mg pluma y jeringa precargada IDACIO 40 mg/0,8ml solución inyectable para uso pediátrico	FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA, ZESSLY 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión		
VIA ADMINISTRA CIÓN	Subcutánea	Subcutánea	IV en Hospital de Día	Subcutánea	Oral

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

	Anti-IL12/23	Anti-IL17			Anti-IL23		
	USTEKINUMAB	SECUKINUMAB	IXEKIZUMAB	BRODALUMAB	TILDRAKIZUMAB	GUSELKUMAB	RISANKIZUMAB
POSOLOGÍA	<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	210 mg semanas 0, 1 y 2, seguido de una dosis de mantenimiento de 210 mg cada 2 semanas	100 mg semanas 0 y 4, posteriormente cada 12 semanas	100 mg semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas	150 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas
NOMBRE COMERCIAL	STELARA 45 y 90 mg jeringas	COSENTYX 150 mg jeringas y plumas	TALTZ 160mg, 2 jeringas 80mg	KYNTHEUM, 210 mg jeringa precargada	ILUMETRI 100 mg, jeringa precargada	TREMFYA 100 mg, pluma precargada y jeringa precargada	SKYRIZI, 75 mg 2 jeringas precargadas
BIOSIMILAR							
VIA ADMINISTRACIÓN	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

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%, la semivida de unas 70 horas tras una administración única y de unas 100 horas en tratamiento de mantenimiento.

Además, cabe destacar que también tiene indicación en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis anquilosante, aspondiloartritis axial no radiográfica y en psoriasis pediátrica en placas. Existen medicamentos biosimilares de etanercept autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

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). Además, cabe destacar que también tiene indicación en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn pediátrica, colitis ulcerosa, uveítis, uveítis pediátrica, hidradenitis supurativa y psoriasis pediátrica en placas grave a partir de los 4 años de edad. Existen medicamentos biosimilares de adalimumab autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Infliximab

Infliximab 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 infliximab 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. La rapidez de su efecto sobre la acantosis epidérmica en las placas de psoriasis se ha atribuido a la apoptosis de queratinocitos. Además, cabe destacar que también tiene indicación en artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn en adultos, colitis ulcerosa, colitis ulcerosa en pediatría, espondilitis anquilosante.

Existen medicamentos biosimilares de infliximab autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

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).

Certolizumab

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG). Tiene una alta afinidad por el TNF α humano.

Certolizumab tiene indicación en artritis reumatoide, espondiloartritis axial, artritis psoriásica y psoriasis en placas.

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).

IPT Apremilast (Diciembre 2015):

Apremilast es el primer inhibidor de la PDE4 autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica y/o artritis psoriásica. En base al modesto perfil de eficacia observado hasta la fecha, apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas.

Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) 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. Tiene indicación en psoriasis en placas, psoriasis pediátrica en placas, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/ κ monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A (IL-17A).

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.

Secukinumab tiene indicación en psoriasis en placas en adultos, psoriasis en placas en pediatría, artritis psoriásica y espondiloartritis axial.

IPT Secukinumab (Noviembre 2015):

Secukinumab se considera una opción terapéutica con una elevada eficacia a corto y medio plazo y un perfil de seguridad similar a otros fármacos biológicos. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo. Es por tanto una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA. Además, en pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, secukinumab podría ser una opción adecuada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: *En la selección de secukinumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.*

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.

IPT Ixekizumab (Noviembre 2016):

Ixekizumab se considera una opción terapéutica con una elevada eficacia a corto y medio plazo y un perfil de seguridad adecuadamente caracterizado. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo. Es por tanto una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA. Además, en pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, ixekizumab podría ser una opción adecuada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: *En la selección de ixekizumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.*

Brodalumab

Anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano de tipo IgG2 que se une con gran afinidad a la IL-17RA y bloquea la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (también conocida como IL-25), por lo que inhibe la inflamación y los síntomas clínicos asociados con la psoriasis. IL-17RA es una proteína que se expresa en la superficie celular y un componente necesario de los complejos receptores que utilizan numerosas citocinas de la familia de la IL-17. Se ha descrito que, con la psoriasis, aumentan los niveles de las citocinas de la familia de la IL-17. La IL-17A, la IL-17F y el heterodímero IL-17A/F presentan efectos pleiotrópicos, incluida la inducción de los mediadores proinflamatorios, como IL-6, GRO α y G-CSF de las células epiteliales, las células endoteliales y los fibroblastos que promueven la inflamación de los tejidos. Se ha demostrado que IL-17C induce respuestas similares a las de IL-17A e IL-17F en los queratinocitos. Al bloquear IL-17RA se inhiben las respuestas inducidas por la citocina IL-17 dando como resultado la normalización de la inflamación de la piel.

Brodalumab está indicado en psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

IPT Brodalumab (Noviembre 2018):

Brodalumab es una opción terapéutica para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave con una elevada eficacia y un perfil de seguridad suficientemente caracterizado a corto y medio plazo. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo.

A partir de la información disponible no existen datos que sugieran un posicionamiento distinto al de los otros anti IL-17 ya disponibles (secukinumab e ixekizumab) y se plantea como una alternativa más en este grupo. Es por tanto una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras

respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.

Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, brodalumab podría ser una opción terapéutica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: *En la selección de brodalumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.*

Guselkumab

Anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad. La IL-23, una citocina reguladora, afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T y subgrupos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citocinas efectoras, como IL-17A, IL-17F e IL-22, que inducen enfermedad inflamatoria.

Guselkumab tiene indicación para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

IPT Guselkumab (Marzo 2019)

Guselkumab presenta una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Su perfil de seguridad es similar a otros biológicos, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. Debe tenerse en cuenta que los resultados de eficacia y seguridad obtenidos proceden de estudios a corto y medio plazo.

Guselkumab es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.

En pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, guselkumab podría ser una opción terapéutica adecuada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: *En la selección de guselkumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.*

CONDICIONES DE FINANCIACIÓN a cargo del SNS: La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Tremfya® (guselkumab) en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF.

Tildrakizumab

Anticuerpo monoclonal de tipo IgG1/ κ humanizado que se une de forma específica a la subunidad p19 de la citocina interleucina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el receptor de IL-23. La IL-23 es una citocina natural que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Tildrakizumab inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

IPT Tildrakizumab (octubre 2019):

A partir de la información disponible tildrakizumab es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.

En casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, tildrakizumab podría ser una opción terapéutica, debiendo tener en cuenta que tildrakizumab presenta un inicio de acción más lento que otros biológicos inhibidores de interleucinas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: En la selección entre tildrakizumab y sus alternativas terapéuticas, se deberán considerar criterios de eficiencia.

CONDICIONES DE FINANCIACIÓN a cargo del SNS: *Ilumetri® (tildrakizumab)* ha sido financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF.

Risankizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleuquina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Risankizumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

IPT Risankizumab (Marzo 2020):

Actualmente no existen comparaciones directas de risankizumab con otras alternativas de tratamiento más allá de la comparación con adalimumab y ustekimumab. Con respecto a los otros inhibidores de IL-23 (guselkumab y tildrakizumab), no se puede establecer la superioridad, debido, entre otros, a las diferencias en las variables principales de eficacia y posología.

Con los datos disponibles, risankizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales, o PUVA y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

En casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, risankizumab podría ser una opción terapéutica adecuada.

Particularmente en este escenario, la elección del tratamiento biológico deberá basarse fundamentalmente en la eficacia de las alternativas disponibles, el perfil de seguridad y las características propias de cada paciente.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento, si bien, algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT: En la selección entre risankizumab y sus alternativas terapéuticas, se deberán considerar criterios de eficiencia.

CONDICIONES DE FINANCIACIÓN a cargo del SNS: *Skyrizi® (risankizumab)* ha sido financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

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 (repetir posteriormente, en caso de exposición de riesgo) VIH (repetir posteriormente, en caso de exposición de riesgo) ANA, ENA
Radiología	Rx tórax en pacientes con clínica respiratoria o Mantoux/Quantiferón +
Evaluación TBC	Mantoux con <i>booster</i> o <i>IGRA</i> (<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 grave, se define con un PASI ≥ 10 o lesiones en localizaciones especiales DLQI > 10 con PASI 5 -9,90.

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. En la actualidad aún hay poca evidencia disponible, algún estudio en subgrupos de pacientes y algún ensayo clínico en

fase III con secukinumab y guselkumab. En la figura nº 1 se detalla el algoritmo de tratamiento en psoriasis.

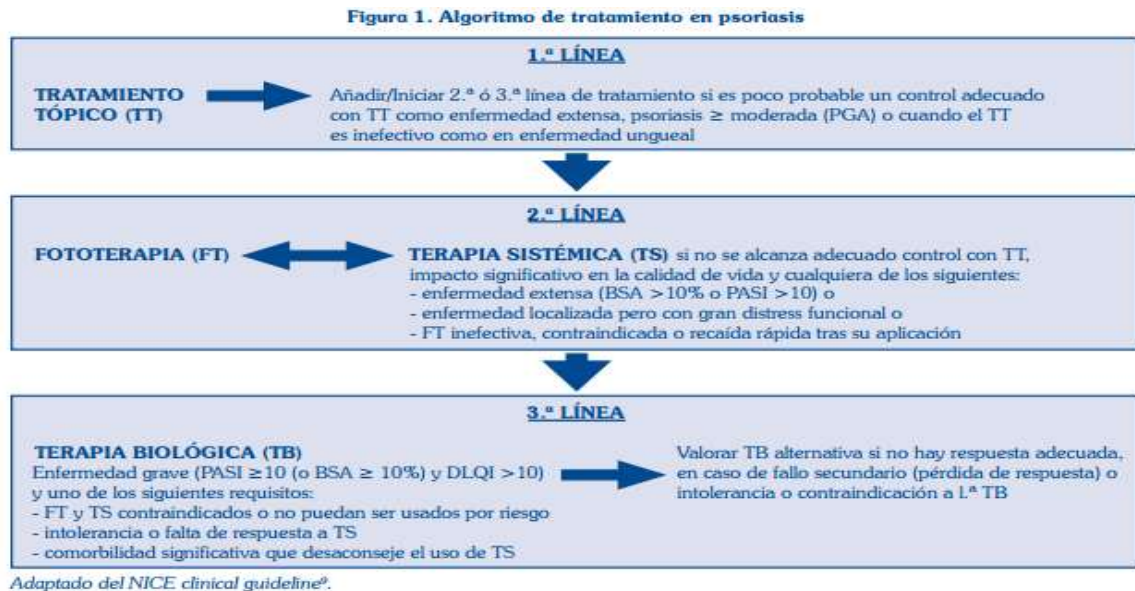


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en psoriasis

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. Los La respuesta a la inducción del fármaco será evaluada, por tanto, entre la semana 16 y 24, dependiendo del fármaco.

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 considera 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.

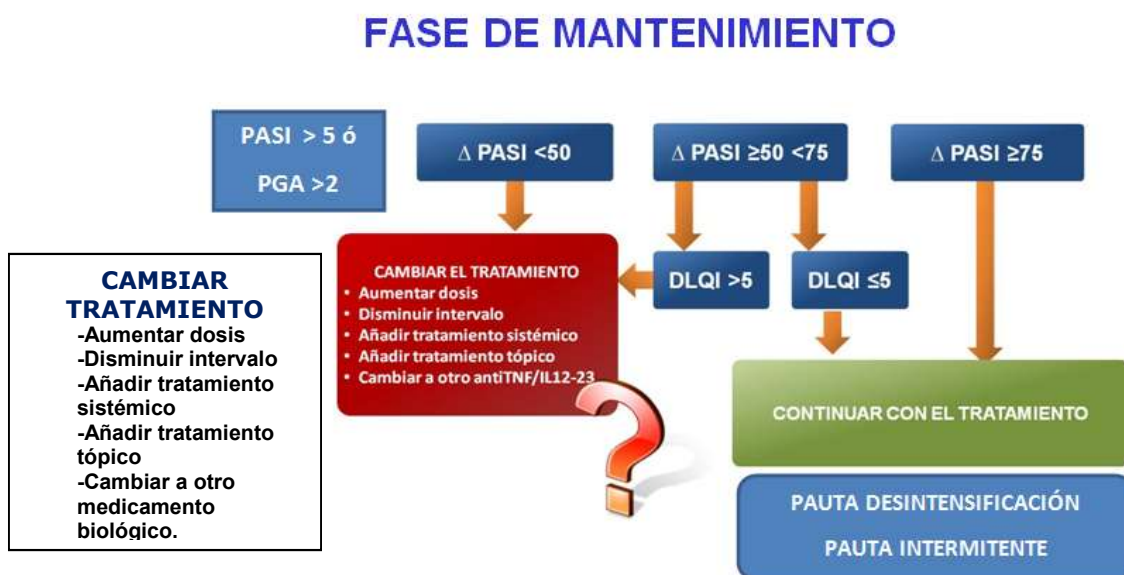


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en la fase de mantenimiento

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

1ª línea de tratamiento:

Como tratamiento de elección, salvo contraindicación expresa, se seleccionará un **fármaco biológico biosimilar** aplicando criterios de eficiencia y respetando las restricciones que los IPT dispongan.

Líneas posteriores de tratamiento

En líneas posteriores se podrá optar por cualquiera de los fármacos incorporados al documento de consenso siempre y cuando se haya utilizado anteriormente un fármaco de primera línea o esté contraindicado su uso.

La selección de estos fármacos (antTNF, anti-IL17A, anti-IL12, 23, anti-IL 23) se realizará aplicando 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, estas determinaciones están disponibles para infliximab, adalimumab, etanercept y ustekinumab.

En psoriasis en placa apremilast solo debería utilizarse en el caso de fallo o contraindicación del resto de tratamientos. En psoriasis palmoplantar podría considerarse su utilidad, incluso en primera línea. El posicionamiento en esta localización se determinará en un documento independiente.

Podrá considerarse previo consenso entre los Servicios de Farmacia y Dermatología o por decisión de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de cada Área la selección de un fármaco por grupo terapéutico para optimizar las condiciones de eficiencia y logística.

Situaciones especiales:

Situación especial	Priorizar	Evitar
Embarazo	Certolizumab	
Lactancia	Certolizumab	
Población pediátrica*	Adalimumab	
Tumor maligno activo		AntiTNF, Ustekinumab
Insuficiencia cardiaca congestiva moderada a grave (NYHA clases III/IV)		Anti TNF
Enf desmielinizante		Anti TNF
Enf autoinmune		Anti TNF
Infecciones activas clínicamente importantes	Apremilast	Biológicos
VHB positivo sin datos de actividad		Anti TNF
Depresión/ideación suicida		Apremilast, Brodalumab
Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Anti-IL17A
Candidiasis de repetición		Anti-IL17A
Artropatía Psoriasica		Tildrakizumab, Brodalumab, Risankizumab
Patología psiquiátrica &	Risankizumab, Ustekinumab, Tildrakizumab	
Eritrodermia psoriásica	Infliximab	
Pustulosis psoriásica	Guselkumab	Anti-TNF

*Solo disponen de indicación en pediatría para psoriasis: Adalimumab > 4 años y Etanercept, Ustekinumab y Secukinumab > 6 años.

&En pacientes con patología psiquiátrica grave valorar fármacos con pautas posológicas más favorables (de administración cada 12 semanas: risankizumab, ustekinumab, tildrakizumab).

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 integrará en el programa de gestión SELENE. Dicho registro de datos, permitirá valorar los indicadores consensuados, con el objetivo de valorar resultados anualmente.

1. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderada/grave en tratamiento con terapias biológicas.
2. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderada/grave que el tratamiento con terapias biológicas es exitoso.
3. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderada/grave que el tratamiento con terapias biológicas fracasa.
4. Porcentaje de pacientes con psoriasis moderada/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. Continuar el tratamiento.
- Fracaso. No conseguimos reducir la gravedad de la enfermedad de un 50 % (PASI 50 %) tras la fase de inducción. Cambiar el tratamiento
- Respuesta intermedia ($\geq 50\%$ pero $< 75\%$ del PASI). Conseguimos reducir la gravedad de la enfermedad entre 50-75 %. Modificar el tratamiento si el DLQI es > 5 , y seguir si es ≤ 5 .

5. Marco Legal

- *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 155, de 6 de julio de 2016).*
- *Corrección de error de la Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 164, de 16 de julio de 2016).*
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 177, de 25 de julio de 2015).*
- *Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 90, de 21 de abril de 2014).*
- *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 (BOE nº 98, de 24 de abril de 2012).*

6. Referencias bibliográficas

- Carrascosa JM., Galán M. et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales. *Actas Dermosifiliogr* 2011;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 (Suppl 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.*
- *Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub4. Accessed 07 May 2021.*
- *Weiguang Xue et al. Efficacy of Brodalumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Network Meta-analysis. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2020; 00(0): 1-12.*
- *Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search> Consultado 7 de febrero de 2021.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Apremilast (Otezla®) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. PT-apremilast/V1/18122015. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en psoriasis. PT-SECUKINUMAB_PSORIASIS/V1/11112015. Fecha de publicación: 11 de noviembre de 2015.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. IPT, 54/2016 Versión 1. Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.*



- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. IPT, 55/2018. V1. Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. IPT, 12/2019. V1. Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico tildrakizumab (Ilumetri®) en el tratamiento de psoriasis en placas. IPT, 45/2019. V1. Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019.*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas. IPT, 7/2020. V2. Fecha de publicación: 27 de mayo de 2020.*