

DOI:10.4464/MD.2012.40.2.5011

Ustekinumab dentro de las terapéuticas hospitalarias

Ustekinumab within the hospital therapeutic

E. González-Guerra

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. España.

Correspondencia:

Elena González-Guerra
Servicio de Dermatología
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid. España
e-mail: elenagonzalezguerra@yahoo.es

Resumen

La incorporación de medicamentos a la práctica asistencial tiene repercusiones clínicas, organizativas y económicas. Es por tanto necesaria una evaluación previa basada en criterios de evidencia. En este artículo se analizará el caso de ustekinumab, fármaco biológico indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave. En algunos hospitales está admitido como tratamiento de segunda línea en caso de falta de respuesta a agentes anti TNF, para lo que no existe ni se aporta ninguna justificación. La evaluación final acerca de la inclusión de ustekinumab en la farmacia del hospital es responsabilidad de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del mismo, pero la puesta a disposición de los datos pertinentes a la Comisión, es responsabilidad del médico peticionario, que es quien mejor conoce el fármaco en cuestión.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre una nueva diana terapéutica, las interleucinas 12 y 23, con un rápido inicio de acción, eficaz a corto plazo, que además se mantiene al cabo de tres años y con unas tasas de efectos adversos similar a la esperada en los pacientes tratados con placebo. No está contraindicado en la insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave (NYHA III/IV) ni en enfermedad desmielinizante, a diferencia de los fármacos antiTNF indicados en el tratamiento de la psoriasis. Destaca como principal ventaja de este medicamento la comodidad posológica en comparación con cualquier otro tratamiento. Todo esto sugiere que ustekinumab es un agente terapéutico importante en el tratamiento de los pacientes con psoriasis. Por razones éticas y de equidad, todos los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis deben estar disponibles para todos los pacientes candidatos a tratamiento, sin limitaciones de cualquier tipo que puedan implicar una desigualdad para el paciente, lo que justifica la elaboración de este trabajo.

(E. González-Guerra. Ustekinumab dentro de las terapéuticas hospitalarias. *Med Cutan Iber Lat Am* 2012;40(2):49-57)

Palabras clave: Psoriasis, ustekinumab, tratamiento, biológico, directrices.

Summary

The incorporation of drugs to clinical practice has numerous economic, clinical and administration consequences. Thus, before starting any treatment it is necessary a preliminary evaluation of the drug according to evidence-based medicine criteria. The present article discusses the main characteristics of ustekinumab, a biologic drug prescribed for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Although there is no justification for this strategy a number of hospitals use this agent as second-line treatment in anti-TNF monoclonal antibody unresponsive patients. The responsibility to include ustekinumab in the hospital pharmacy belongs to the Pharmacy and Therapeutics Committee. However, the person who knows best the drug is the referring clinician and in turn he is the responsible of making the relevant data available to the committee.

Ustekinumab is a monoclonal antibody that specifically targets the cytokines interleukin 12 (IL-12) and interleukin 23 (IL-23). The main advantages of ustekinumab are its rapid onset of action and short-term clinical effectiveness. The effect of ustekinumab can be found three years after the end of treatment and the rates of adverse effects of ustekinumab are similar to placebo. Compared to other prescribed medications to treat psoriasis, as anti-TNF, it is not contraindicated in patients with moderate or severe congestive heart failure (NYHA III/IV) neither in demyelinating diseases. The main advantage of ustekinumab is its easy administration and dosage in comparison with other treatments. For all this reasons, ustekinumab is a useful therapeutic agent for the treatment of patients with chronic plaque psoriasis. Due to ethical and equity reasons, all biologic agents that have been approved for the treatment of psoriasis must be available for all patients who are candidates for the treatment, without limitations that may involve inequality for the patient. This is the primary objective of this paper.

Key words: Psoriasis, ustekinumab, treatment, biologic agents, guidelines.

La incorporación de medicamentos a la práctica asistencial tiene repercusiones clínicas, organizativas y económicas, siendo por tanto necesaria una evaluación previa basada en criterios de evidencia.

La caracterización de la base inmunofisiopatológica de la psoriasis ha llevado al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que actúan de manera selectiva sobre las respuestas inmunitarias aberrantes supuestamente involucradas en la psoriasis; entre estos fármacos se encuentran los dirigidos al antígeno 3 asociado a la función leucocitaria, el CD11a y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)[1].

Las interleucinas 12 y 23 desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la psoriasis[2]. Los polimorfismos genéticos en los genes que codifican la subunidad p40 común de estas citocinas (interleucina 2B) y una de las subunidades del receptor de interleucina 23 se han relacionado con la psoriasis[3]. Además, se ha demostrado también que una variante poco frecuente de la subunidad del receptor de interleucina 23, que confiere una protección frente a la enfermedad de Crohn, protege también frente a la psoriasis[4]. La subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 está sobreexpresada en las placas de psoriasis y los estudios preclínicos involucran a las citocinas que contienen p40 en la patogenia de la psoriasis[5].

Ustekinumab es un fármaco biológico formado por un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG1k, que se produce en la línea celular del mieloma murino, obtenido por tecnología de ADN recombinante. Se une con una elevada afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las citoquinas humanas IL-12 e IL-23. Ustekinumab impide que estas citoquinas se unan a su receptor (IL-12R β 1) expreso en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos *Natural Killer* (NK), con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por IL-12 e IL-23[2].

Contexto

La decisión terapéutica debería individualizarse siempre en el contexto de una medicina personalizada y haciendo un uso racional de los recursos sanitarios. Para garantizar el cumplimiento de estos objetivos dentro del marco hospitalario, en aquellas situaciones en las que ustekinumab no está incluido en la guía farmacoterapéutica como tratamiento biológico de primera línea de la psoriasis, es necesaria la elaboración de un documento para solicitar su inclusión.

En el caso de los fármacos de dispensación hospitalaria, la evaluación final es responsabilidad de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, pero la puesta a disposición de los datos pertinentes a la comisión, es responsabilidad

dad del médico peticionario, que es quien mejor conoce el fármaco en cuestión.

Refería Tony Blair en el documento White Paper de 1997: “el nuevo SNS (Sistema Nacional de Salud) tendrá como núcleo básico la calidad. Cada paciente tratado en el SNS quiere saber que puede confiar en recibir la atención de la mejor calidad cuando la necesita. Cada parte del SNS y todos los que trabajan en él, deben aceptar la responsabilidad de trabajar para mejorar la calidad...”.

La corresponsabilización de los profesionales sanitarios en la calidad de la asistencia sanitaria se ha acompañado de un cambio en el significado de la libertad clínica y la calidad de las decisiones clínicas que de ella se derivan. El médico, además de mantener y controlar los niveles de calidad de su práctica médica, se enfrenta a otros retos importantes:

- Atención individualizada en un contexto en el que los pacientes quieren acceder a la información y participar de forma activa en su proceso asistencial (aumento de quejas, participación adecuada de los pacientes...).
- Mantenimiento de su competencia en un entorno de alta presión asistencial y con un nivel de información difícilmente manejable (aprendizaje continuado, inexperiencia de los residentes, etc.).
- Gestión del entorno de trabajo, con un nivel alto de aislamiento, que dificulta la relación con otros profesionales para contrastar criterios clínicos o pautas diagnósticas y de tratamiento.

Es en este entorno, donde el médico debe conseguir un empleo eficiente de los recursos disponibles, y al mismo tiempo tiene un compromiso ético con el paciente, haciendo de valedor para que este pueda recibir el mejor tratamiento disponible en cada caso[6].

Planteamiento

La base legal de cualquier tratamiento es la ficha técnica del producto. Las directrices basadas en la evidencia científica frecuentemente constituyen un documento de referencia para la toma de decisiones con respecto a la financiación/reembolso del coste del tratamiento o a las limitaciones en la prescripción por parte de las autoridades sanitarias o las entidades que lo costeen, aunque por razones éticas deberían primar, en último término, el beneficio individual del paciente y la libertad de prescripción aplicada a éste[6].

Ustekinumab es un fármaco biológico utilizado como primera línea terapéutica para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave en algunos hospitales de España. Sin embargo en otros, no está incluido en las Unidades de

Farmacia o está admitido como tratamiento de 2^a línea en caso de falta de respuesta a agentes anti TNF, para lo que no existe ni se aporta ninguna justificación. Las restricciones en la indicación del tratamiento, con independencia de la gravedad de la psoriasis, son atribuibles exclusivamente a motivaciones de limitación de costes, puesto que no existe ningún dato en los criterios de inclusión o en el análisis de los resultados de los ensayos clínicos presentados a las autoridades reguladoras estadounidenses y europeas que indique que así sea[6].

Por razones éticas y de equidad, todos los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis deben estar disponibles para todos los pacientes candidatos a tratamiento, sin retrasos innecesarios ni limitaciones de cualquier tipo que puedan implicar una desigualdad para el paciente.

La elección del tratamiento biológico debe ser individualizada, teniendo en cuenta factores tales como la presencia de enfermedades concomitantes, artropatía psoriásica, edad y peso del paciente y riesgo de posibles efectos adversos, así como las características de la enfermedad, desde un punto histórico (tratamientos previos) y del grado de actividad de la psoriasis en el momento de la prescripción.

Información para la elaboración de la solicitud de inclusión de ustekinumab en la guía farmacoterapéutica hospitalaria

Descripción del medicamento y su indicación

Ustekinumab aporta como novedad frente al resto de fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de psoriasis: un nuevo mecanismo de acción más específico y selectivo. Forma parte del grupo farmacoterapéutico de los inhibidores de la interleucina. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la actividad de IL12-IL23 humanas al impedir la unión de estas citocinas a su proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse a IL-12 ni a IL23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos sobre la célula que porta los receptores. La IL12 y la IL23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas. La IL12 y la IL23 participan en la función inmu-

nitaria al contribuir con la activación de los linfocitos (NK) y la activación y diferenciación de los linfocitos T CD4+ *naïve* a Th1 y Th 17. Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL12 y la IL23 se han asociado a enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis[2]. Ustekinumab impide las contribuciones de la IL12 y la IL23 a la activación de las células inmunitarias, como la señalización intracelular y la secreción de citocinas. Así, se cree que ustekinumab interrumpe las cascadas de señalización y citocinas relacionadas con la patología psoriásica.

Las indicaciones clínicas formalmente aprobadas por AEMyPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y EMA (Agencia Europea de Medicamentos): son el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) a fecha de 04/02/2009.

Según la FDA (Agencia de medicamentos y alimentos) ustekinumab es un tratamiento para pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas de moderada a grave que sean candidatos a fototerapia o terapia sistémica a fecha de 25/09/2009, sin las restricciones en cuanto al tratamiento previo que incluye la EMA en su ficha técnica.

Los casos en los que ustekinumab, debido a sus características, podrá ser utilizado como fármaco de primera elección, en caso de ser incluido por la Comisión de Farmacia en la guía farmacoterapéutica, se encuentran descritos en la Tabla 1.

Eficacia

El desarrollo clínico de ustekinumab cuenta con tres ensayos clínicos pivotales: PHOENIX 1 (controlado con placebo, doble ciego y durante 76 semanas), PHOENIX 2 (controlado con placebo, doble ciego, durante 52 semanas) y ACCEPT (comparativo con etanercept y durante 64 semanas). Se ha realizado además un seguimiento de los estudios PHOENIX 1 (152 semanas) y 2 (100 semanas) a 5 años, para obtener datos de seguridad y eficacia, existiendo publicaciones a tres y cuatro años[7]. Por tanto, los beneficios de ustekinumab están avalados por el más completo y robusto programa de desarrollo clínico con biológicos en psoriasis, que incluye el primer y único ensayo clínico de superioridad frente a otro biológico, considerado estándar de tratamiento en el tratamiento de la psoriasis.

- 1) Eficacia a corto plazo (12 semanas): Ustekinumab administrado a dosis de 45 mg o 90 mg, permite un aclaramiento rápido y significativo de las lesiones

Tabla 1. Puntos clave del protocolo de inclusión de ustekinumab en la guía farmacoterapéutica hospitalaria.

Fármaco: Ustekinumab.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas por AEM y PS y EMA (16/01/2009): Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tiene contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A).

Solicitud y datos del proceso de evaluación: Ustekinumab podrá ser utilizado como fármaco de primera elección, en caso de ser incluido por la Comisión de Farmacia en la guía farmacoterapéutica, en los siguientes supuestos:

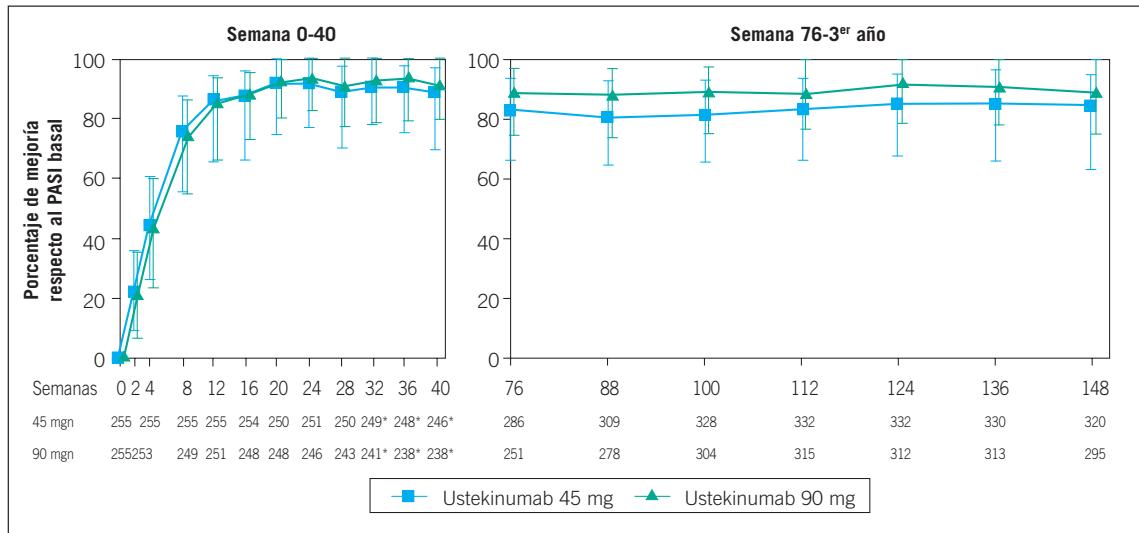
1. Formas extensas de psoriasis donde, por su rápida inducción de respuesta clínicamente aceptable, además exista:
 - a) Empeoramiento rápido.
 - b) Compromiso de áreas visibles.
 - c) Limitación funcional (palmoplantar, genital): esta limitación funcional se explora con el índice DLQ palmo-plantar o PGA o ESIFS (Erythema, Scaling, Induration, Fissuring Scale), siendo considerada la indicación de tratamiento con Ustekinumab cuando se alcance una puntuación correspondiente a una afectación moderada o grave.
 - d) Percepción de gravedad subjetiva.
 - e) Que presenta eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa.
2. Fracaso de otras terapias biológicas o pérdida de respuesta: Infliximab, Etarnecept, Adalimumab:
 - a) Definición de fracaso terapéutico: se define como no conseguir o perder la respuesta correspondiente a una disminución del 50% de la puntuación PASI basal; mantener una puntuación igual o superior a cualquiera de las que constituyen criterio de psoriasis moderada a grave según se ha definido anteriormente; o bien una respuesta insuficiente según criterio conjunto del médico y del paciente. El fracaso terapéutico constituye una indicación de sustitución del tratamiento o de tratamiento combinado.
 - b) Definición de pérdida de respuesta: se define como dejar de cumplir el objetivo del tratamiento en cualquier momento del transcurso del mismo, sobre la base de parámetros objetivos o según criterio conjunto médico-paciente. La pérdida de respuesta puede mostrar un empeoramiento transitorio susceptible de control ajustando la dosis (dosis, frecuencia de administración) o mediante tratamiento combinado (añadiendo tratamiento tópico, UVB, Acitretino, Metotrexato, Ciclosporina), especialmente en el caso de los agentes biológicos.
3. Contraindicación de administración de otras terapias biológicas:
 - a) Pacientes con inmunodeficiencias.
 - b) Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).
 - c) Enfermedades desmielinizantes.
4. Es necesario solicitar el consentimiento informado del paciente en relación con el perfil de seguridad del medicamento como expresión del principio de autonomía. La decisión para elegir un agente biológico se tomará de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la información y directrices disponibles.

Declaración de conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

causadas por la psoriasis (respuesta PASI 75) en la semana 12 después de solo 2 inyecciones en 73-74% para la dosis de 45 mg (< 100 kg) y 68-71% para la dosis de 90 mg (> 100 kg) de los pacientes. El inicio de la respuesta se observó en un plazo de 2 semanas tras la primera dosis de ustekinumab. Además ofrece una elevada eficacia en comparación con los tratamientos más habituales[8]. En los datos recogidos en un registro danés de práctica clínica, el 80% de los pacientes alcanza una respuesta PASI75 en una media de 112 días independientemente del tratamiento previo[9].

- 2) Eficacia mantenida con inyecciones cada 12 semanas: el tratamiento con dos inyecciones de 45 o 90 mg

de ustekinumab en las semanas 0 y 4, seguido de la administración cada 12 semanas, llevó a una respuesta PASI 75 en más de tres cuartas partes de los pacientes con psoriasis de moderada a grave en la semana 28, tanto en el PHOENIX 1 como en el PHOENIX 2[10]. Más del 90% de los pacientes experimentaron una mejoría clínicamente significativa[8]. Las mejorías clínicas fueron paralelas a una mejora en la evolución descrita por los propios pacientes, que se midió con el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). La respuesta de la psoriasis se mantuvo generalmente durante al menos un año y medio en los pacientes que recibieron el fármaco cada 12 semanas en el ensayo PHOENIX 1[10, 11]. Alcanza su máxima



eficacia en la semana 24, después de tan solo 3 dosis, con un 83% de los pacientes con respuesta PASI 75 con la dosis de 45 mg y con un 80% con la de 90 mg. Todos los agentes biológicos muestran una mayor eficacia en la semana 24. El 52% de los respondedores parciales en la semana 16 alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 28 beneficiándose así de la tercera dosis de ustekinumab[12].

- 3) Eficacia a largo plazo: La mayoría de los fármacos biológicos pierden eficacia a largo plazo. Ustekinumab, sin embargo mantiene la respuesta a largo plazo (hasta 3 años de tratamiento en los pacientes con psoriasis de moderada a grave que reciben dosis cada 12 semanas basadas en el peso corporal)[13] en la gran mayoría de pacientes. El 88% de los pacientes respondedores, de menos de 100 kg de peso y el 72% de los pacientes respondedores, de más de 100 kg de peso, mantienen PASI 75 a los tres años[13].

Aproximadamente un 88% de los pacientes que responden inicialmente, continúan con ustekinumab después de tres años, indicando una robusta eficacia y seguridad a largo plazo[14, 15]. Ningún paciente abandonó el tratamiento por empeoramiento de la psoriasis[15].

En el ya mencionado registro danés, se ha demostrado una mayor adherencia al tratamiento con ustekinumab (95,8%), que con los fármacos anti-TNF (73,1%), independientemente del uso previo o no de anti-TNF[9].

En el ensayo PHOENIX 1, en los pacientes en los que se interrumpió la administración de ustekinumab, la psoriasis presentó una recurrencia gradual (lo cual indicaba que el bloqueo temporal de las interleucinas 12 y 23 no revertía el mecanismo causal subyacente en la psoriasis) y se perdieron las mejoras obtenidas en la calidad de vida. El tiempo medio hasta la recaída fue de 15 semanas. Consideradas conjuntamente, estas observaciones sugieren que el mantenimiento de la respuesta y la mejora de la calidad de vida podrían requerir una administración de un mantenimiento continuado. En los pacientes en los que se suspendió la administración de ustekinumab, la respuesta se restableció generalmente en un plazo de 12 semanas al reiniciar la administración en un 85% de los pacientes. No se han descrito casos de efecto rebote.

Ustekinumab es el primer y único tratamiento biológico que ha demostrado superioridad frente a otro biológico. Los resultados del ensayo ACCEPT muestran una eficacia significativamente mayor de ustekinumab frente a etanercept después de 12 semanas de tratamiento[16].

Seguridad

La reciente incorporación de ustekinumab y la relativa falta de experiencia con respecto a la seguridad, ha hecho que en algunos centros sea un fármaco aprobado como tratamiento de rescate cuando han fracasado otros tratamientos biológicos, situación que no está justificada puesto que los ensayos clínicos efectuados con ustekinumab en pacientes con psoriasis han incluido en el seguimiento a más pacientes/año que cualquier otro biológico. En los estudios (ensayos PHOENIX 1, PHOENIX 2 y ACCEPT) se incluyeron un total de 3.117 pacientes, con 6.791 pacientes-año de seguimiento y con 1.129 pacientes tratados durante al menos 3 años (la media de seguimiento fue de 2,6 años). La tasa de abandono por efectos adversos fue menor del 5%[14].

El perfil de seguridad y tolerabilidad del fármaco es comparable con el de placebo hasta la semana 12 y se mantiene en el tratamiento a largo plazo (76 semanas) en los ensayos pivotales. Las tasas y tipos de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos causantes de un abandono del tratamiento, y anomalías de laboratorio fueron en general comparables en los pacientes tratados con placebo, ustekinumab 45 mg y ustekinumab 90 mg tanto en la fase controlada con placebo como en la fase de retirada aleatorizada del tratamiento en el ensayo PHOENIX 1.

Los acontecimientos adversos notificados frecuentemente durante un máximo de 4 años incluyeron: nasofaringitis, infección de vías respiratorias altas, cefalea, artralgia, dolor de espalda, gripe y sinusitis[14]. Se revisaron los acontecimientos adversos de especial interés, incluidas las infecciones graves, las infecciones que requirieron antibióticos, las neoplasias malignas y los acontecimientos adversos cardiovasculares importantes, en la fase controlada con placebo (semana 12 o semana 20) y en las fases controladas y no controladas hasta un máximo de cuatro años siendo estables a lo largo del tiempo sin evidencias de toxicidad acumulada, ni riesgos asociados a una exposición mayor[4, 14].

No se apreció aumento alguno de la frecuencia de acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves, incluidas las infecciones graves, los tumores malignos o los episodios cardiovasculares durante el periodo de tratamiento de mantenimiento. Son similares a la población de psoriasis[14].

- a) *Infecciones*: los individuos humanos con déficits genéticos en la vía IL12/23 tienen una mayor incidencia de infecciones por micobacterias y salmonella. Sin embargo, en los pacientes tratados con ustekinumab no se han descrito casos de TBC, salmonelosis, enfermedades micobacterianas atípicas o fúngicas

sistémicas[17, 18]. En los análisis de 4 años, las tasas de infecciones graves y de infecciones que requirieron tratamiento antimicrobiano (8%) siguieron siendo estables, con el incremento de la duración de la exposición a ustekinumab[19]. Las tasas de infecciones graves observadas en estos ensayos a los 4 años de seguimiento, fueron congruentes con las tasas esperadas en la población con psoriasis (1,4-1,7%), usando la base de datos MarketScan y fueron tratadas con medicamentos sistémicos convencionales[19]. No se ha encontrado relación entre el pico sérico del fármaco y la aparición de la infección[20]. Tampoco se han descrito variaciones en la duración de la infección con respecto a placebo[20]. El seguimiento de estos pacientes seguirá definiendo el perfil de seguridad de ustekinumab en la población que lo recibe.

- b) *Neoplasias malignas*: durante la fase controlada, el cáncer de piel no melanoma (CPNM) y otras neoplasias malignas (incluidas el melanoma y el linfoma) no se produjeron en tasas más altas con ustekinumab que con placebo. En los análisis a cuatro años, las tasas tanto de CPNM como de otras neoplasias malignas siguieron siendo bajas y fueron estables, con el incremento de la duración de la exposición a ustekinumab[14]. Las tasas y el patrón de otras neoplasias malignas observadas en estos ensayos durante 4 años fueron congruentes con las tasas esperadas en la población general de EEUU usando la base de datos SEER[14].
- c) *Enfermedades desmielinizantes*: durante los ensayos no se registró ningún caso de enfermedad desmielinizante. Incluso se inició un ensayo doble ciego que llegó hasta fase II (37 semanas) en 249 pacientes con esclerosis múltiple concluyendo[21]:
 - a) Ustekinumab no es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple, pero tampoco produce una exacerbación del proceso inflamatorio demielinizante. Ustekinumab no está contraindicado en enfermedades desmielinizantes.
 - b) Los pacientes se sometieron a dosis de ustekinumab hasta 10 veces superiores a las de los pacientes de los ensayos en psoriasis y el perfil de seguridad y tolerabilidad de ustekinumab fue bueno a lo largo de todo el ensayo.
- d) *Efectos cardiovasculares*: se ha demostrado una asociación de la psoriasis con factores de riesgo predictivos de enfermedad cardiovascular (CV) aterosclerótica[22]: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y dislipemia. Amplios estudios prospectivos

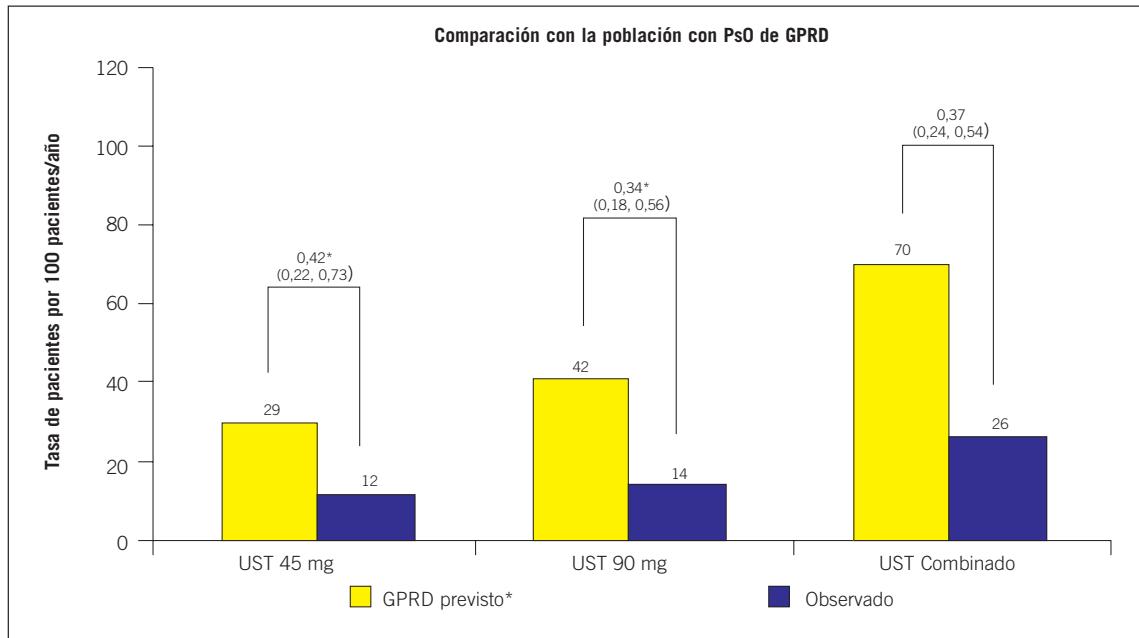


Figura 2. Seguridad a 4 años con ustekinumab. IM e Ictus en Estudios de psoriasis vs. tasas esperadas en la población psoriásica: Resultados de GPRD (Basado en las tasas notificadas en la base de datos GPRD ajustadas para la base demográfica seleccionada y comorbilidades)[25].

han demostrado que la psoriasis en sí misma podría suponer un riesgo independiente de infarto de miocardio (IM), ictus, muerte por causa CV y mortalidad general[23], sin embargo, otros estudios de casos y controles no han corroborado estos resultados[23]. Entendemos por MACEs o eventos CV graves aquellos que incluyen: muerte por causa CV, el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular. Los efectos de ustekinumab en los factores de riesgo CV en los ensayos clínicos- analíticos no son significativos en la tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso, electrocardiograma, lípidos y perfil de glucosa. Ustekinumab produce una disminución de PCR. Gordon et al. evalúa de forma global los MACEs producidos durante la administración de ustekinumab a tres años de seguimiento y concluye que[24]:

- El riesgo atribuible de MACE es bajo (0,2%) en el periodo controlado con placebo, sin diferencias significativas en metaanálisis con respecto a placebo.
- La tasa de incidencia es de 0,50/100 pacientes-año después de cuatro años de seguimiento[14].
- La mayoría de los pacientes con MACE presentaron dos factores de riesgo CV.

- Dos tercios de los pacientes presentaron tres factores de riesgo CV.
- Ninguno de los pacientes tomaba estatinas o AINES.
- Las tasas de IM y accidente cerebrovascular observadas en estos ensayos fueron congruentes con las tasas esperadas en la población general usando la base de datos de Framingham y en la población con psoriasis usando la GPRD[24].
- A largo plazo la tasa de IM y ACV observada a 4 años, es menor que la tasa esperada en la población general en base a la tasa de Framingham (SIR 0,55) y menor que la esperada en la población psoriásica en base a la tasa GPRD (0,37)[25] (Figura 2).

La monitorización estricta de la seguridad CV sigue realizándose en todos los ensayos clínicos y registros observacionales con ustekinumab.

La tasa de MACEs en pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos es más baja que en los pacientes no tratados. Además no existen diferencias significativas entre los MACEs observados con otros tratamientos biológicos y los observados con ustekinumab. Por otra parte, no se

conoce ningún mecanismo patogénico subyacente que jusifique la intervención de ustekinumab en la inducción de MACEs.

- e) *Alteraciones hematológicas*: la leucopenia y la trombocitopenia son efectos adversos conocidos de la terapia anti-TNF, si bien se desconoce el mecanismo exacto que las produce. Las guías europeas así lo ratifican y de hecho aparece reflejado en sus respectivas fichas técnicas. En el caso de ustekinumab, no se describe en su ficha técnica ninguna advertencia especial del uso en pacientes con leucopenia. Tampoco se ha descrito como efecto adverso del tratamiento de la psoriasis en placa.
- f) *Otros*: la observación de unas tasas de hiperglucemia más altas en los pacientes tratados con ustekinumab en el ensayo fase II no se reprodujo en el ensayo PHOENIX 1 más amplio[26].

El tamaño y la duración de los ensayos no permiten descartar un posible efecto de ustekinumab en cuanto a episodios infrecuentes o que se produzcan con una mayor duración de la exposición o en poblaciones de pacientes más amplias, si bien el seguimiento adicional que se obtenga con la extensión a largo plazo de estos ensayos proporcionará datos para un total de 5 años de seguimiento.

Efectividad y aplicabilidad

Ustekinumab se administra únicamente cada 12 semanas, después de 2 dosis de inducción. Esta cómoda dosificación reduce el tiempo dedicado al tratamiento, ya que se reduce de manera notable el número de inyecciones, analíticas, revisiones de los pacientes y del absentismo laboral al permitir un mayor control de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes en todas sus dimensiones.

Su administración subcutánea permite la autoadministración por parte del paciente. Estas características facilitan la adherencia al tratamiento y por tanto su cumplimiento[27, 28].

El tratamiento con este fármaco en los pacientes respondedores se aconseja que se realice de forma mantenida, pero en ninguno de los ensayos queda definida la duración óptima del tratamiento.

Evaluación económica

La psoriasis es una enfermedad crónica y por tanto, al evaluar el coste de cualquier tratamiento es importante tener en cuenta el coste de inducción y el de mantenimiento en su conjunto. Cuando se realiza una evaluación económica, se

pretende determinar cuál es el fármaco más eficiente en el tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica habitual. Ustekinumab se muestra como un tratamiento eficiente puesto que tiene un número alto de pacientes respondedores y bajo de pacientes no respondedores.

El médico, sin olvidar la responsabilidad social y de contención del gasto, para conseguir un empleo eficiente de los recursos disponibles, tiene un compromiso ético con el paciente, procurando que éste pueda recibir el mejor tratamiento disponible en cada caso[29].

Conclusiones

- Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre una nueva diana terapéutica, las interleucinas 12 y 23, que han demostrado desempeñar un importante papel en la fisiopatología de la psoriasis.
- Es eficaz a corto plazo, con un inicio rápido de acción. Además esta eficacia se mantiene al cabo de tres años a diferencia de otros fármacos biológicos.
- Las tasas y tipos de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos causantes de un abandono del tratamiento, y anomalías de laboratorio fueron en general comparables en los pacientes tratados con placebo, ustekinumab 45 mg y ustekinumab 90 mg.
- Las tasas y tipos de acontecimientos adversos en las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotales durante un máximo de cuatro años, siguen siendo estables a lo largo del tiempo sin evidencias de toxicidad acumulada, ni riesgos asociados a una exposición mayor.
- No está contraindicado en insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave (NYHA III/IV) a diferencia de los fármacos anti-TNF.
- No está contraindicado en enfermedad desmielinizante a diferencia de los otros fármacos biológicos indicados para el tratamiento de la psoriasis.
- Destaca como principal ventaja de este medicamento la baja frecuencia de administración dosis en comparación con cualquier otro tratamiento, lo cual supone un importante beneficio para el paciente en cuanto a la mayor comodidad para el mismo, así como una mayor conveniencia para los Servicios de Farmacia, al minimizar número de dispensaciones, pedidos y espacio de almacenamiento.

Estos datos sugieren que ustekinumab es un agente terapéutico importante para el tratamiento de los pacientes con psoriasis.

Bibliografía

1. Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S143-51.
2. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
3. Cargill M, Schrod SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273-90.
4. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; 122: 201-06.
5. Hong K, Chu A, Ludviksson BR, Berg EL, Ehrhardt RO. IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999; 162: 7480-91.
6. Puig L, Dauden E, Carrascosa JM. Comentarios a las directrices europeas y británicas sobre el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 285-90.
7. Gordon K, Leonardi C, Griffiths C, Szapary P, Yeilding N, Hsu M et al. Ustekinumab safety update: cumulative experience from longer term follow up of patients treated in the ustekinumab psoriasis clinical development program. Poster presentado en Psoriasis 2010: Congress of The Psoriasis International Network, 1-4 julio 2010. Paris. P 047.
8. Hawkins N, Huntley A, Eaton J. Metaanalysis weight-based of biologic therapies of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis. CPES. Sao Paulo, 27-29 Abril 2010.
9. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Nov 25. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03914.x. [Epub ahead of print].
10. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
11. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).
12. Sobell J et al. Póster presentado en Psoriasis 2010. Congress of The Psoriasis International Network, 1-4 julio 2010. Paris. P045.
13. Kimball AB et al. Efficacy of ustekinumab is sustained through 3 years of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis maintained on q12 week dosing based on body weight. Poster 044. Psoriasis 2010, Congress of the International Psoriasis Network. Paris, 1-4 de Julio de 2010.
14. Reich K, Leonardi C, Griffiths CEM, Szapary PO, Wasi Y, Hsu MC, et al. Update on the cumulative safety experience of ustekinumab: Results from the ustekinumab psoriasis clinical development program with up to 4 years of follow-up. Póster FC07-03 presentado en el World Congress of Dermatology 2011, Seoul.
15. Gordon K, Baker D, Yeilding N, Guenther L. Sustained Efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. Póster presentado en el congreso AAD2010 Congress, febrero de 2011, New Orleans (USA). P3345.
16. Griffiths CEM, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362 (2): 118-28.
17. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1461-64.
18. De Jong R, Altare F, Haagen IA et al. Severe mycobacterial and salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435-8.
19. Kimball AB, Bissonnette R, Leonardi C, Menter A, Szapary P, Wasfi Y et al. Tasas de infecciones en el programa de desarrollo clínico de ustekinumab en psoriasis: actualización con hasta 4 años de seguimiento. Póster P01151 presentado en el Congreso Europeo de Dermatología y Venereología 2011, Lisboa.
20. Leonardi C et al. Póster presentado en Psoriasis 2010. Congress of The Psoriasis International Network, 1-4 julio 2010. Paris. P049.
21. Segal J et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 796-804.
22. Schon MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *New Engl J Med* 2005; 354: 1899-912.
23. Wakkee M. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 962-7.
24. Gordon K, Szapary P, Langley RG, Reich K, Lebwohl M, Guzzo C et al. Efecto de ustekinumab en los acontecimientos cardiovasculares: Resultados de los ensayos agrupados de psoriasis de fase 2 y 3. Póster presentado en el congreso AAD2010 Congress, febrero de 2011, New Orleans (USA). P3305.
25. Reich K et al. Update on the cardiovascular safety of ustekinumab in pooled phase 2 & 3 psoriasis clinical trials with up to 4 years of follow-up. Póster P01153 presentado en el EADV 2011, Lisboa.
26. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-92.
27. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136-39.
28. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 370-79.
29. Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. Cost-Effectiveness of Biological Therapy in Remission Induction of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology* 2010. [Epub ahead of print].