

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas

IPT, 55/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a un 1,5-3% de la población general en Europa (1). La prevalencia en España se ha estimado en un 2,3% de la población (2). En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas 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 como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Asimismo, se reconoce actualmente la asociación de la psoriasis grave con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes afectos, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual y económico.

El diagnóstico es clínico y en la mayoría de los casos no precisa confirmación histológica. La psoriasis en placas o vulgar es la forma más frecuente y representa en torno al 85-90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas sobre elevadas eritemato-descamativas, bien delimitadas, generalmente distribuidas de forma simétrica en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, a nivel palmo-plantar. Hasta en un 30% de los casos se desarrolla artropatía inflamatoria (artritis psoriásica) (3,4).

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

La psoriasis en placas se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y localización de las lesiones. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se manifiesta de forma benigna, pero hasta en un 30% de los casos puede ser moderada o grave y llegar a producir discapacidad física, psicológica o social (5). Algunos pacientes pueden presentar enfermedades concomitantes como la obesidad y enfermedades cardiovasculares (6,7).

Los objetivos del tratamiento de la psoriasis serían tanto el control mantenido de la afectación cutánea, como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas. Aunque no existe un tratamiento curativo, los tratamientos disponibles consiguen frenar su evolución, con un control adecuado de los síntomas y signos de forma duradera. Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico. Las formas moderadas a graves, que se definen por PASI >10 y/o afectación de superficie corporal (BSA) >10 y/o afectación importante de la calidad de vida (DLQI >10), suelen requerir tratamiento sistémico. La presencia de artritis psoriásica o la afectación de zonas con compromiso funcional o estético, como manos, pies y cara son también indicaciones potenciales de tratamiento sistémico (8,9).

Los tratamientos tópicos incluyen el uso de agentes emolientes, queratolíticos, retinoides tópicos, análogos de la vitamina D, corticoides e inmunomoduladores tópicos como tacrolimus/pimecrolimus. Entre los tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis

moderada/grave se incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta A [UVA], ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más UVA), acitretina, agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato y apremilast) y agentes biológicos que actúan contra el TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), las IL-12 y 23 (ustekinumab) o la IL-17 (secukinumab e ixekizumab).

BRODALUMAB (KYNTHEUM®)

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante (IgG2) que se une con alta afinidad al receptor A de la IL-17 humana y bloquea la actividad biológica de las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, lo que resulta en inhibición de la inflamación y síntomas clínicos asociados con la psoriasis.

Brodalumab está aprobado en la UE (10,11) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Brodalumab es el tercer fármaco dirigido contra la actividad de la IL-17, pero el primero cuyo mecanismo de acción es la inhibición del receptor A de la IL-17.

La dosis recomendada es de 210mg por vía subcutánea administrada en las semanas 0, 1 y 2, seguido de una dosis de mantenimiento de 210mg cada 2 semanas. Se debe considerar discontinuar el tratamiento si no se ha demostrado respuesta tras 12-16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

Eficacia

La eficacia y seguridad del brodalumab fue evaluada en 3 ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 también fueron controlados con un comparador activo: ustekinumab. Los 3 ensayos clínicos incluyeron un período de tratamiento controlado con placebo de 12 semanas (inducción), un período doble ciego de mantenimiento hasta las 52 semanas con distintas pautas de tratamiento activo, incluyendo el control activo con ustekinumab en AMAGINE 2 y 3, y una fase de extensión abierta a largo plazo.

Los pacientes fueron predominantemente hombres (69%), caucásicos (91%), con una edad media de 45 años (18 a 86 años), de los cuales el 6,1% eran mayores de 65 años y el 0,3% tenían más de 75 años. El Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) basal osciló entre 9,4 y 72 (mediana: 17,4) y el área de superficie corporal afectada (BSA) basal varió de 10 a 97 (mediana: 21). La puntuación de la Evaluación Global Médica estática (sPGA) inicial era de 3 – moderada- (58%) a 5 – muy grave- (5%).

Los pacientes reclutados eran candidatos a tratamiento sistémico, incluida fototerapia y terapia sistémica biológica y no biológica. En torno al 21% tenían historia de artritis psoriásica. Aproximadamente el 30% de los pacientes reclutados habían recibido tratamientos con biológicos previamente y el 12% habían fracasado a algún tratamiento biológico.

AMAGINE-1 se realizó en 661 pacientes. El ensayo incluyó una fase de tratamiento de inducción doble ciego, controlada con placebo de 12 semanas, seguida de una fase doble ciego de retirada y retratamiento hasta las 52 semanas. Los pacientes recibieron placebo o brodalumab 210 mg o 140 mg (1:1:1) en la semana 0 (día 1), 1 y 2 seguido de la misma dosis cada 2 semanas. En la semana 12, los pacientes inicialmente aleatorizados a brodalumab que alcanzaron el éxito, predefinido como Evaluación Global Médica estática (sPGA)

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de diciembre de 2017.

de 0 ó 1, fueron re-aleatorizados (1:1) para recibir placebo o brodalumab continuando en su dosis inicial. Los pacientes inicialmente aleatorizados a placebo y aquellos que no cumplían los criterios de éxito recibieron brodalumab 210 mg cada dos semanas a partir de la semana 12. El tratamiento de rescate estaba disponible a partir de la semana 16 con la dosis de brodalumab inicial asignada. Los pacientes con una respuesta inadecuada (sPGA \geq 3 o sPGA 2 persistente durante \geq 4 semanas) tras al menos 12 semanas de retratamiento, recibían tratamiento de rescate abierto con brodalumab 210 mg cada 2 semanas.

AMAGINE-2 y AMAGINE-3 fueron ensayos idénticos que se realizaron en 1831 y 1881 pacientes, respectivamente. Ambos ensayos incluyeron una fase de tratamiento de inducción doble ciego, controlada con placebo y ustekinumab de 12 semanas y una fase de mantenimiento doble ciego posterior de 40 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1:1 a brodalumab 210 mg o 140 mg (día 1 y a las semanas 1, 2, 4, 6, 8 y 10) o ustekinumab (45 mg para los pacientes \leq 100 kg y 90 mg para los pacientes $>$ 100 kg en las semanas 0, 4 seguido por la misma dosis cada 12 semanas) o placebo. En la semana 12, los pacientes inicialmente aleatorizados a brodalumab fueron re-aleatorizados en una proporción 2:2:1 a brodalumab 210 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 4 semanas o 140 mg cada 8 semanas. Los pacientes inicialmente aleatorizados a placebo recibieron brodalumab 210 mg cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo ustekinumab siguieron recibiendo ustekinumab hasta la semana 52 en la que cambiaron a brodalumab 210 mg cada 2 semanas. El tratamiento de rescate con brodalumab 210 mg cada 2 semanas estaba disponible a partir de la semana 16 para pacientes con respuesta inadecuada (sPGA \geq 3 o sPGA2 persistente durante al menos un período de 4 semanas). En los pacientes con una respuesta inadecuada tras al menos 12 semanas de retratamiento, se suspendía el fármaco.

Para la comparación frente a placebo, se definieron dos variables co-primarias: el porcentaje de pacientes que a las 12 semanas alcanzaban sPGA 0-1 y porcentaje de pacientes con respuesta PASI 75. Para la comparación frente a ustekinumab se propuso una hipótesis de superioridad utilizando como variable principal el porcentaje de pacientes con PASI 100 a las 12 semanas.

Principales resultados de eficacia

Sólo se especifican los resultados de brodalumab de los brazos con la pauta aprobada en ficha técnica (dosis de 210 mg). (10)

(tabla 1 y figura 1 tomadas de la ficha técnica)

Brodalumab produjo una respuesta PASI 75 a las 12 semanas del 83-86%, superior a la alcanzada con placebo (3-7%). Un 76-79% de los pacientes alcanzaron una respuesta de 0 o 1 (blanqueamiento o afectación mínima) en la sPGA frente a un 1-4% con placebo.

Tabla 1: Principales resultados de eficacia

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 y AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg C2S	Placebo	Kyntheum 210 mg C2S	Ustekinumab
n _{aleatorizados}	220	222	624	1.236	613
n _{completado hasta semana 12}	209	212	601	1.205	594
n _{en mantenimiento}	84	83	NA	339	590
n _{completado hasta semana 52}	2	74	NA	236	300
PASI					
PASI puntuación inicial (media \pm DE)	19,7 \pm 7,7	19,4 \pm 6,6	20,2 \pm 8,4	20,3 \pm 8,3	20,0 \pm 8,4
PASI 75 semana 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 semana 52 (%)	0	87*	NA	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 o 1 semana 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 o 1 semana 52	0	83*	NA	65	45
PSI					
PSI puntuación inicial (media \pm DE)	19,0 \pm 6,7	18,9 \pm 6,7	18,8 \pm 6,9	18,7 \pm 7,0	18,8 \pm 6,9
PSI respondedor semana 12 (%)	4	61*	7	64*	54*

C2S = cada 2 semanas.
PSI = Inventario de Síntomas de la Psoriasis; PSI respondedor: puntuación total \leq 8 sin ninguna puntuación individual $>$ 1; DE: desviación estándar.

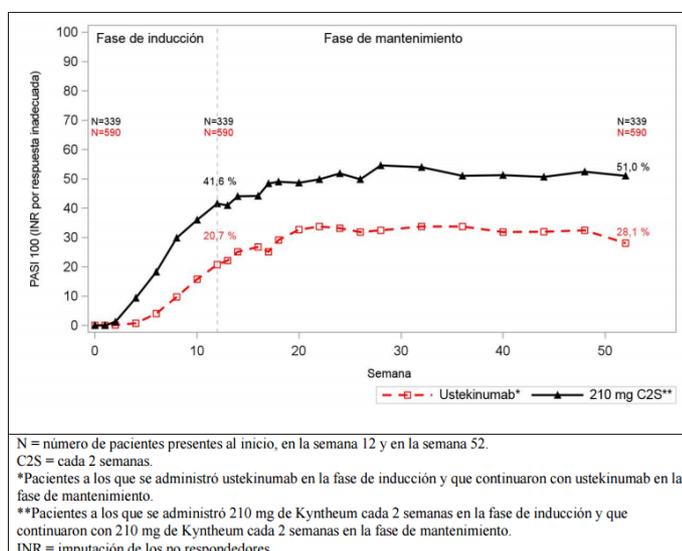
La imputación de pacientes no respondedores se utilizó para consignar los datos que faltaban. Debido a la segunda aleatorización a otras pautas posológicas estudiadas, el número de pacientes en n-en mantenimiento es considerablemente inferior al número de pacientes en n-aleatorizados en varios brazos. La fase de mantenimiento de los ensayos clínicos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 no incluía placebo.

*Valor de p frente al placebo correspondiente, ajustado según los factores de estratificación: $<$ 0,001.

Brodalumab fue superior a placebo y a ustekinumab en ambos grupos de tratamiento en las variables co primarias. A las 12 semanas, las tasas de respuesta a PASI 75 y sPGA 0 ó 1 fueron significativamente más altas con brodalumab 210 mg que con ustekinumab globalmente (AMAGINE-2 PASI 75 86 vs 70% p = 0,08; sPGA 79 vs 61% p = $<$ 0,001) (AMAGINE 3 PASI 75, 85 vs 69% p = 0,007, sPGA 80 vs 57% p = 0,001).

Por otra parte, brodalumab 210 mg fue superior a ustekinumab en el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 100 a la semana 12: AMAGINE 2 44 vs 22% p = $<$ 0,001; AMAGINE 3 37% vs 19% p = $<$ 0,001 (figura 1).

Figura 1: PASI 100 durante la fase de inducción y mantenimiento para brodalumab y ustekinumab (AMAGINE-2 y AMAGINE-3, agrupados)



La respuesta fue rápida, de modo que el PASI 75 a las 2 semanas osciló entre el 20% y el 25% con brodalumab, 0% a 0,6% con placebo y 3% a 3,5% con ustekinumab.

En los tres ensayos clínicos, el análisis de factores demográficos, el uso de la terapia sistémica previa o la fototerapia, el uso de tratamiento con biológicos previo y los fracasos con tratamientos biológicos no identificaron diferencias en la respuesta. Únicamente el peso superior a 100 kg es un factor que se asocia a una menor respuesta a brodalumab.

Junto con los criterios de valoración primarios de eficacia, se observaron mejoras clínicamente importantes en el índice de gravedad del cuero cabelludo de la psoriasis (PSSI) en la semana 12 (AMAGINE-1) y en el índice de gravedad de la psoriasis de las uñas (NAPSI) en las semanas 12 y 52 (AMAGINE-1, 2,3).

Calidad de vida / resultados informados por el paciente

La proporción de pacientes que lograron una puntuación de 0 (nada) o 1 (leve) en el inventario de síntomas de la psoriasis (Psoriasis symptom inventory –PSI–), en todos los apartados (picazón, ardor, escozor, dolor, enrojecimiento, escamas, agrietamiento y descamación) en la semana 12 se muestran en la tabla 1.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron una puntuación de DLQI (índice de calidad de vida dermatológica) de 0 o 1 en la semana 12 fue de 56%, 61%, 59% en el grupo de 210 mg de brodalumab y 5%, 5%, 7% en el grupo placebo en AMAGINE-1, 2 y 3, respectivamente (valor p ajustado <0,001) y 44% en los grupos ustekinumab (AMAGINE-2 y 3). Los estudios no estaban diseñados para realizar una comparación entre brodalumab y ustekinumab para esta variable.

Seguridad

El análisis de los pacientes tratados en estudios previos a la comercialización, que incluyen 3000 pacientes tratados durante al menos un año, sugiere una frecuencia de reacciones adversas similar al comparador ustekinumab y un perfil de reacciones adversas acorde con lo esperado de acuerdo con el mecanismo de acción y patología de base.

Los efectos adversos más comúnmente reportados entre los pacientes que recibieron brodalumab fueron artralgia, (4,6%), cefalea (4,3%), fatiga (2,6%), diarrea (2,2%) y dolor a nivel orofaríngeo (2,1%).

La incidencia de eventos adversos graves fue inferior al 2% en todos los grupos de tratamiento durante las primeras 12 semanas, sin desequilibrio entre los brazos del estudio. La incidencia de eventos adversos fatales en este periodo fue <0.1%. A lo largo de todo el periodo de estudio (hasta semana 52), la tasa de eventos adversos graves ajustada por tiempo de exposición fue ligeramente mayor en el grupo de brodalumab con dosis constante (9,6%) vs ustekinumab (8,5%), pero similar a la tasa observada en todos los grupos de brodalumab agrupados (8,3%). La incidencia de eventos fatales fue del 0.4% en ambos grupos de tratamiento. No se encontraron diferencias en las tasas de eventos fatales ajustadas por tiempo de exposición y, en todos los casos, existían factores de riesgo y/o enfermedades concomitantes que podrían explicar los eventos.

Reacciones adversas de interés

Infecciones. Durante las 12 semanas de tratamiento las tasas de incidencia de infecciones fueron de 27,5% con brodalumab 210mg/2sem, 22,8% con brodalumab 140mg/2 sem, 25,4% con ustekinumab y 23,4% con placebo. Las infecciones más frecuentes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infecciones urinarias, bronquitis e influenza.

Las infecciones por candida ocurrieron más frecuentemente en el grupo con brodalumab (0,9% con brodalumab 210 mg/2sem, 0,6% con brodalumab 140mg/2 sem) que con ustekinumab (0,0%) o

placebo (0,2%) y todas las infecciones fueron graduadas como moderadas a graves.

Neutropenia. Las tasas de incidencia de neutropenia durante las 12 semanas de tratamiento fueron de 1,0% con brodalumab 210 mg/2sem, 0,7% con brodalumab 140 mg/2sem, 0,8% con ustekinumab y 0,5% con placebo. A las 52 semanas, las tasas de eventos ajustados a la exposición fueron similares para todas las dosis de brodalumab y ustekinumab.

Conducta e ideación suicida (CIS). La aparición de algunos casos de ideación suicida y suicidio consumado en los ensayos clínicos motivó que se implantara seguimiento y análisis de estos eventos como un riesgo potencial del tratamiento. La tasa de aparición de CIS se ha estimado en 0,37 por 100 sujetos año (comparada con 0,40 en ustekinumab), aunque estas cifras se basan en un número bajo de pacientes en seguimiento.

Reacción de hipersensibilidad. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad durante el periodo de 12 semanas, excluyendo las reacciones en el lugar de la inyección, fueron 1,7% en brodalumab 210 mg cada 2 semanas, 2,6% en brodalumab 140 mg cada 2 semanas, 1,3% en ustekinumab y 3,1% en placebo. El efecto adverso más común fue prurito. Ninguna de ellas fue grave.

Inmunogenicidad. Los anticuerpos contra el brodalumab se desarrollaron en el 2,7% (122/4461) de los pacientes tratados con brodalumab durante las 52 semanas de tratamiento. De estos pacientes, ninguno tenía anticuerpos neutralizantes. No se encontró evidencia de alteración del perfil farmacocinético, de la respuesta clínica o del perfil de seguridad asociado con el desarrollo de anticuerpos anti-brodalumab.

Se ha descrito un caso de enfermedad de Crohn de nueva aparición, aunque no está claro que esté relacionado con brodalumab. Asimismo, se consideran reacciones adversas de especial interés el posible riesgo de desarrollo de neoplasias y eventos cardiovasculares mayores y serán seguidos de forma particular durante el periodo post-comercialización.

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica es alcanzar y mantener a largo plazo un blanqueamiento lo más amplio posible de las lesiones. Las guías clínicas actuales, teniendo en cuenta aspectos no sólo clínicos sino también de costes, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico. El uso de fármacos biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos, incluido terapia PUVA.

Esta aproximación por pasos parece bien justificada en el caso particular de la psoriasis, dado que en la mayoría de los sujetos puede considerarse una enfermedad relativamente benigna y el retraso en implementar un tratamiento efectivo, generalmente, no conlleva consecuencias graves para el paciente.

Brodalumab ha demostrado de forma robusta y convincente una elevada eficacia en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave previamente tratados con fototerapia, tratamiento tópico y/o terapia sistémica, incluidos fármacos biológicos.

Se ha observado un mayor aclaramiento de brodalumab con el aumento del peso corporal. Los estudios sugieren que la respuesta, aunque ha demostrado ser eficaz, puede estar reducida en los pacientes de mayor peso, esto se ha visto particularmente en los pacientes con un peso mayor de 100 kg. Dado que la prevalencia de la obesidad está aumentada en los pacientes con psoriasis en comparación con la población general y que existe una correlación entre la obesidad y la gravedad de la psoriasis, la dosificación en pacientes de mayor peso se considera muy relevante. Se realizará un

estudio post autorización para determinar la dosificación óptima en estos pacientes.

El diseño del estudio AMAGINE 1 permitió examinar la duración de la remisión y la eficacia del re-tratamiento. La tasa de respuesta disminuyó lentamente tras suspender el tratamiento en la semana 12 y a las 8 semanas tras la suspensión, alrededor de un 50% de los pacientes todavía mantenían la respuesta (medida como sPGA de 0 o 1). Al iniciar de nuevo el tratamiento, aunque la respuesta se inició en pocos días, la mediana del tiempo para alcanzar de nuevo una respuesta de sPGA <2 fue de 4 semanas, lo que motivó que las agencias europeas desestimaran instaurar un régimen de tratamiento a demanda (11).

El perfil de seguridad de Brodalumab es favorable a corto y medio plazo, y por el momento no ha mostrado ningún problema de seguridad nuevo o inesperado respecto al perfil conocido de otros fármacos antagonistas de la IL-17.

Respecto a la CIS se debe tener en cuenta que los pacientes con psoriasis tienen un riesgo incrementado de depresión y suicidio ya establecido en varios estudios. No se observaron diferencias importantes entre brodalumab y ustekinumab en la incidencia de CIS, sin embargo, estos datos se basan en un número reducido de pacientes en seguimiento a largo plazo. La comparación indirecta de la incidencia de CIS en los ensayos de brodalumab con la evidenciada en estudios con otros tratamientos para la psoriasis (incidencia de 0,109 por 100 sujetos año) sugiere una mayor incidencia de CIS para brodalumab. Sin embargo, en la mayoría de los estudios con otros medicamentos se había excluido los pacientes con antecedentes y comorbilidades psiquiátricas. Como consecuencia, no se ha establecido una relación causal entre brodalumab y CIS. En este sentido tanto la FDA de los EE.UU. como el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA consideran a la CIS como un riesgo potencial y no un riesgo establecido. De cara al seguimiento post autorización de este riesgo potencial, la FDA restringe el uso de este fármaco bajo un programa de farmacovigilancia especializado. Sin embargo, el CHMP de la EMA (11) ha considerado más adecuado no restringir la indicación a una población con respuesta insuficiente a otros agentes biológicos, en pro de un adecuado seguimiento post-autorización. En la UE, la CIS se incluye como una precaución en la ficha técnica del producto, recomendando que en los pacientes con antecedentes de depresión o ideación suicida se valore el beneficio riesgo y se alerte al paciente y a su entorno sobre la necesidad de vigilar la aparición de estos cuadros. Además, en el plan de gestión de riesgo de la EMA se describe un estudio post-autorización que evaluará este importante efecto potencial.

Debe considerarse que, al tratarse del tercer fármaco de un nuevo grupo terapéutico de reciente introducción en el mercado y con un mecanismo de acción ligeramente distinto, persisten todavía algunas incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo. Estas deberán estudiarse en el periodo post-comercialización mediante los resultados de los estudios en marcha y el registro de reacciones adversas notificadas. Debido al nivel de eficacia demostrado por brodalumab, incluso en pacientes con fallo a tratamientos sistémicos previos, incluidos fármacos biológicos, y teniendo en cuenta su perfil de seguridad, las autoridades reguladoras europeas han considerado el balance beneficio/riesgo favorable en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave en los que está indicado el tratamiento sistémico. Esta indicación coincide con la autorizada para secukinumab, ixekizumab y adalimumab (12,13).

Por lo que se refiere a la comparación directa con otros tratamientos biológicos, brodalumab comparado con ustekinumab ha demostrado superioridad mediante el porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 100 a las 12 semanas. Este efecto ha sido mantenido a lo largo de las 52 semanas de tratamiento y evaluado mediante el porcentaje de pacientes con sPGA 0-1. La superioridad de otros

fármacos anti IL-17 frente a ustekinumab ha sido también evaluada a lo largo de los últimos años. Se ha realizado un estudio de comparación entre secukinumab y ustekinumab que ha demostrado la superioridad de secukinumab mediante la evaluación del porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 90 a las 16 semanas y este efecto se ha mantenido hasta las 52 semanas (14). Respecto a ixekizumab, se ha realizado un estudio que demuestra superioridad a ustekinumab mediante la evaluación del porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 90 a las 12 semanas y este efecto se ha mantenido hasta las 24 semanas (15). Este estudio tiene una duración total de 1 año. Los datos a las 52 semanas de tratamiento aún no están disponibles.

El tratamiento con brodalumab ha demostrado una rápida reducción de los síntomas y signos de la psoriasis y el tiempo medio para alcanzar PASI 75 con la dosis estándar fue de 4 semanas, el doble de rápido en comparación con ustekinumab. Este efecto sería similar al evaluado con secukinumab e ixekizumab, con efecto a partir de las 4 semanas (PASI 75) para secukinumab y (PASI 90) para ixekizumab (14,15).

La eficacia de las distintas opciones terapéuticas se ha comparado de forma directa o indirecta en diferentes revisiones sistemáticas (16,17). Los criterios empleados con mayor frecuencia para la comparación son los porcentajes de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 50 para cada uno de los fármacos disponibles, siendo el PASI 75 a las 12-24 semanas la variable principal en la inmensa mayoría de los estudios disponibles con fármacos biológicos. A parte de las ya comentadas comparaciones directas de superioridad de brodalumab, secukinumab e ixekizumab sobre ustekinumab, se dispone de estudios de comparaciones directas que apoyan la superioridad de infliximab y adalimumab sobre metotrexato, de ustekinumab, secukinumab y ixekizumab sobre etanercept, (si bien en estos tres últimos estudios la superioridad se basa en una comparación a 12 semanas, insuficiente para observar la respuesta completa de etanercept).

En ausencia de comparaciones directas, se debe ser prudente a la hora de establecer conclusiones firmes sobre la posible superioridad de uno u otro fármaco en base a las tasas de respuesta a corto plazo; no pueden descartarse diferencias en las características basales de los sujetos de estudio e incluso del momento de evaluación de la respuesta, que expliquen al menos parcialmente algunas de las diferencias observadas. Incluso las comparaciones directas a corto plazo pueden desfavorecer a fármacos con un inicio de acción más lento, sin que esto implique necesariamente menor eficacia a largo plazo. El tratamiento de pacientes adultos con psoriasis de moderada a grave (candidatos a tratamiento sistémico de acuerdo con las guías de práctica clínica) debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad.

Atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales, el puesto en terapéutica de brodalumab, en línea con los fármacos del grupo anti IL-17 (secukinumab e ixekizumab) y otros fármacos biológicos, sería tras el tratamiento con terapia sistémica convencional, restringido a pacientes que no respondan o bien presenten contraindicaciones o intolerancia a esos fármacos (ciclosporina, metotrexato o acitretina, o PUVA). En este contexto, brodalumab se posiciona como una alternativa terapéutica con un mecanismo de acción diferente y una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, superior a algunos de los fármacos disponibles en segunda línea de tratamiento. En casos excepcionales, debido a la gravedad y extensión de la enfermedad y al impacto que la misma tenga sobre el paciente concreto, podría considerarse un abordaje con brodalumab como opción terapéutica tras un primer fracaso a tratamiento con fototerapia en pacientes candidatos a tratamiento sistémico.

CONCLUSIÓN

Brodalumab es un fármaco biológico que bloquea la actividad de la IL-17. Se considera 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.

ABREVIATURAS

PASI (psoriasis area severity index): Índice que mide superficie afectada y su gravedad. Se puntúa de 0-72. La respuesta PASI 50, 75, 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanza una mejoría (reducción) en la puntuación basal del PASI ≥ 50 , ≥ 75 , ≥ 90 . PASI 100 significaría un aclaramiento completo de las lesiones. No respuesta sería mejoría PASI < 50.

sPGA: (static physician global assessment). Escala que se utilizar para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre los cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. Se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica blanqueamiento completo y 5 indica enfermedad grave.

BSA (body Surface area): Superficie corporal afectada.

DLQI (dermatologylifequalityindex): cuestionario estándar utilizado para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

CIS: Conducta e ideación suicida

PSI: Psoriasis Symptom Inventory (PSI) Inventario de los síntomas de la psoriasis.

Es un instrumento validado de 8 apartados que fue desarrollado específicamente para evaluar la gravedad de los signos y síntomas de psoriasis. Cada apartado de PSI (picazón, enrojecimiento, escamas, ardor, escozor, agrietamiento, descamación y dolor) se evalúa en una escala que va de 0 (no del todo) a 4 (muy grave) para una puntuación total que oscila entre 0 (ninguna gravedad en absoluto) y 32 (máxima gravedad).

REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001 Jun;26(4):314-20.
2. Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M et al. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:504-509.
3. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium 2003. J Am Acad Dermatol 2003;49:S118-24.
4. Menter M. A, Griffiths C. Psoriasis: The Future. Dermatol Clin 2015;33: 161–166.
5. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin. 1996 Jul;14(3):485-96.
6. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J Am Acad Dermatol 2006;54:685-704.
7. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2001 Aug;28(8):1842-6.
8. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50.
9. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2011;65:137-74.
10. Ficha técnica de brodalumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003959/WC500232913.pdf. Acceso: 05/08/17.
11. EPAR de brodalumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf. Acceso: 05/08/17.
12. Ficha técnica secukinumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
13. Ficha técnica ixekizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf.
14. Blauvelt A, Reich M, Tsai T et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol Volume 76, Number 1 p 60-69.
15. Reich, K., Pinter, A., Lacour, J.P., Ferrándiz, C., Micali, G., French, L.E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Henneges, C., Wilhelm, S., Hartz, S., Paul, C. and on behalf of the IXORA-S investigators (2017). Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. doi:10.1111/bjd.15666.
16. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. J.E. Signorovitch, K.A. Betts, Y.S. Yan, C. LeReun, M. Sundaram, E.Q. Wu and P. Mulani. Br J Dermatol 2015; 172, pp504–516.
17. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Invest Dermatol. 2017 Aug;137(8):1646-1654.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Pola Camargo Mamani

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Arantxa Sancho López

IIS Puerta de Hierro Segovia de Arana.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.