INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-386/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Apremilast (Otezla®) (10) 2
Farmacología (4,10) 3
Eficacia (4,10,11) 3
Ensayo *CC-10004-PPSO-003 (PPSO-003) (SPROUT)* 3
Ensayo *CC-10004-PPSO-004 (*PPSO*-004)* 5
Seguridad 6
Discusión 8
Conclusión 17
Grupo de expertos 19
Anexo 20
Referencias 34

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente de base genética. Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien, se considera que está mediada por el sistema inmunitario (1), caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y linfocitos T infiltrantes de la piel que sobreexpresan mediadores proinflamatorios (2). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética (aproximadamente el 40 % tienen antecedentes familiares de psoriasis), así como ciertos desencadenantes ambientales relacionados (3) como el estrés, el hábito tabáquico, la obesidad, el consumo de alcohol, las infecciones víricas o bacterianas, el déficit de vitamina D y algunos fármacos, parecen intervenir en su desarrollo.

Se estima que la psoriasis afecta hasta a un 2,5 % de la población mundial, y en Europa la prevalencia de psoriasis pediátrica oscila entre el 0,17 % y el 1,5 %. Además, la población europea tiene una mayor prevalencia que las poblaciones africanas y asiáticas (4).

Existen diferentes tipos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas la más frecuente tanto en adultos como en niños, afectando aproximadamente al 80-90 % de las personas con psoriasis. La psoriasis en placas se caracteriza por placas eritematosas, bien delimitadas y con escamas nacaradas, que varían en extensión desde unos pocos parches hasta una afectación generalizada (4–8). Los síntomas incluyen, entre otros, descamación, picor, dolor y molestias en la piel, los cuales pueden tener efectos perjudiciales considerables en la calidad de vida del paciente, su capacidad para realizar actividades cotidianas e interacción social. Adicionalmente, la psoriasis tanto en adultos como en niños está asociada con múltiples comorbilidades, tales como la artritis psoriásica, obesidad, dislipemia, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (4).

La psoriasis es una enfermedad crónica y recidivante que a menudo requiere de un tratamiento a largo plazo, y las estrategias actuales tienen como objetivo aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión de la enfermedad. La elección del tratamiento depende de la gravedad y comorbilidades presentes, y los pacientes frecuentemente se categorizan en dos grupos: psoriasis leve o de moderada a grave; dependiendo de la gravedad de las lesiones, el porcentaje de superficie corporal afectada y la calidad de vida del paciente (6,9).

Las opciones terapéuticas actuales para pacientes pediátricos incluyen agentes tópicos para la psoriasis leve y localizada, fototerapia para niños más mayores y adolescentes con áreas extensas de afectación o enfermedad en placas refractaria, y tratamientos sistémicos para la enfermedad más extensa o refractaria.

Los tratamientos sistémicos utilizados en niños con psoriasis en placas de moderada a grave incluyen terapias convencionales, como metotrexato, retinoides y ciclosporina (éstos sin indicación específica en Ficha Técnica [FT]), o biológicos (ver Tabla A1 y A2 del Anexo). Sin embargo, hay menos terapias aprobadas para los pacientes pediátricos en comparación con los adultos, incluyendo las terapias con anticuerpos que abarcan distintos mecanismos de acción. Entre las terapias sistémicas aprobadas para pacientes pediátricos se incluyen fármacos biológicos, pero las reacciones en el punto de inyección, infecciones, reactivación de la tuberculosis, insuficiencia cardíaca congestiva, y la nueva aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes pueden ser motivo de preocupación en cuanto a la seguridad de estos agentes (ver sus correspondientes FT). Por ello, se recomienda el seguimiento basal y regular de estas terapias biológicas. Sumado a esto, el miedo a las agujas es común en niños, y puede contribuir a experiencias negativas con el uso de biológicos. Como resultado de las limitaciones existentes en el panorama terapéutico, muchos niños reciben tratamientos fuera de indicación con los mismos tratamientos aprobados para adultos, a pesar de la limitada información de seguridad y eficacia que apoya el uso de estas terapias en la población pediátrica. Por ello, todavía existe una necesidad de terapias sistémicas eficaces que ofrezcan una dosificación oral conveniente y una eficacia y seguridad óptimas para el tratamiento de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave (4).

Apremilast (Otezla®) (10)

Apremilast está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico. Adicionalmente, dispone de indicación autorizada en el tratamiento de la artritis psoriásica, psoriasis y enfermedad de Behçet en pacientes adultos.

Apremilast se presenta como comprimidos recubiertos con película de 10, 20 y 30 mg. La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 años o más con psoriasis en placas de moderada a grave se basa en el peso corporal. La dosis recomendada de apremilast es de 20 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de 20 kg a menos de 50 kg, y de 30 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg, siguiendo un programa inicial de escalado de dosis, recogido en su correspondiente FT (10). Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis. Apremilast se administra por vía oral dos veces al día

aproximadamente cada 12 horas (por la mañana y por la noche). Los comprimidos se deben tragar enteros con o sin alimentos.

Durante los ensayos pivotales se observó la máxima mejoría en las primeras 24 semanas de tratamiento para la psoriasis. Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico después de este período de tiempo, se debe reconsiderar el tratamiento. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma periódica.

Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes pediátricos de 6 años o más con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor de 30 ml por minuto estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). La información detallada sobre cómo debe realizarse dicho ajuste se encuentra recogida en su correspondiente FT.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apremilast en niños con psoriasis en placas de moderada a grave de menos de 6 años de edad o con un peso corporal inferior a 20 kg, ni en otras indicaciones pediátricas.

Farmacología (4,10)

Apremilast inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. PDE4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 bloquea la degradación de AMPc, lo que eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), las interleucinas (IL) IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis.

Eficacia (4,10,11)

La eficacia de apremilast en esta indicación se fundamenta en los resultados del ensayo *CC-10004-PPSO-003 (PPSO-003) (SPROUT)* (11), y se complementa con los resultados intermedios del ensayo *CC-10004-PPSO-004 (PPSO-004)* (12).

Ensayo *CC-10004-PPSO-003 (PPSO-003) (SPROUT)*

Diseño

SPROUT es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo que evalúa la eficacia y seguridad de apremilast en pacientes pediátricos de 6 a <18 años con psoriasis en placas de moderada a grave. Este ensayo comprende 4 fases:

- Fase de cribado (hasta 35 días).
- Fase de tratamiento controlado por placebo (semana 0 a 16); los pacientes fueron aleatorizados con una ratio 2 (apremilast):1 (placebo). Los pacientes de 20 a <50 kg recibieron 20 mg de apremilast 2 veces al día (BID) o placebo BID, y los pacientes de ≥50 kg recibieron 30 mg de apremilast BID o placebo BID. La asignación al tratamiento fue estratificada por grupo de edad inicial (6 a 11 años o 12 a 17 años).
- Fase de extensión de apremilast (semana 16 a 52); en la semana 16, los pacientes del brazo placebo pasaron al brazo apremilast según su peso basal, y los pacientes del brazo apremilast continuaron recibiendo su dosis original asignada hasta la semana 52.
- Fase de seguimiento observacional (14 semanas); todos los pacientes elegibles que completaron la fase de extensión de apremilast tuvieron la opción de participar en un estudio de extensión a largo plazo independiente (estudio *CC-10004-PPSO-004*). Los pacientes que optaron por no participar en este estudio de extensión a

largo plazo o que abandonaron el estudio *SPROUT* entraron de forma anticipada en la fase de seguimiento observacional con visitas en las semanas 4, 8 y 14 tras la última dosis del tratamiento en investigación.

Desde la semana 8 hasta la 16, cualquier paciente con un aumento de la puntuación total del Índice de la severidad del área de psoriasis (PASI) ≥50 % con respecto al basal fue elegible para su salida temprana, y se le permitió comenzar el tratamiento con corticosteroides tópicos de potencia moderada-alta, y podían continuar con el tratamiento en investigación aleatorizado.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de apremilast en comparación con placebo en niños y adolescentes con psoriasis en placas de moderada a grave. Como objetivos secundarios, se evaluaron la seguridad y tolerabilidad de apremilast en comparación con placebo, así como su efecto sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

Los pacientes incluidos en el ensayo debían cumplir los siguientes criterios de inclusión, entre otros: hombres y mujeres de 6 a 17 años; peso ≥20 kg; Índice de Masa Corporal (IMC) específico para su edad y sexo que no sea inferior al percentil 5 de la tabla de crecimiento para niños y adolescentes de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC); diagnóstico de psoriasis en placas crónica durante al menos 6 meses antes del cribado; psoriasis en placas de moderada a grave al inicio, definida como PASI ≥12, área de superficie corporal (BSA) ≥10 % y Evaluación global estática del médico (sPGA) ≥3; enfermedad controlada de forma inadecuada o no apto para terapia tópica; y candidato para terapia sistémica o fototerapia.

Los criterios de exclusión fueron, entre otros: antecedentes de enfermedades cardíacas, endocrinas, pulmonares, neurológicas, psiquiátricas, hepáticas, renales, hematológicas, inmunológicas u otras enfermedades graves no controladas; evidencia de afecciones cutáneas (distintas de la psoriasis) que podrían interferir con la evaluación clínica; psoriasis guttata, eritrodérmica o pustular al inicio; brote o recidiva de psoriasis en las 4 semanas previas al cribado; antígeno de superficie de hepatitis B o anticuerpo anti-hepatitis C positivo; antecedentes de infección positiva por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodeficiencias congénitas y adquiridas; tuberculosis activa o antecedentes de tuberculosis no tratada por completo; antecedentes de infecciones significativas recurrentes; infección activa o tratada con antibioterapia en las 2 semanas previas a la primera dosis; neoplasia activa o con antecedentes; deficiencias en el metabolismo de la lactosa; uso concurrente o planificado de las siguientes terapias que pueden tener un posible efecto en la psoriasis: terapia tópica en las 2 semanas previas a la aleatorización (con la excepción de corticosteroides tópicos de potencia baja o débil en la cara, axilas e ingles, y cremas hidratantes sin medicamento solo para las lesiones del cuerpo), terapia sistémica convencional y fototerapia en las 4 semanas previas a la aleatorización, terapias biológicas y tratamientos en investigación en las 4 semanas previas a la aleatorización; exposición solar prolongada; y tratamiento previo con apremilast.

En la visita inicial (semana 0), se proporcionó a los pacientes blísteres con comprimidos de 10, 20 y 30 mg de apremilast, en función del peso basal, o comprimidos de placebo de idéntica apariencia, para la titulación de dosis de 7 días. Estos blísteres contenían todo el producto en investigación necesario para 4 semanas de tratamiento y se utilizaron durante la fase de tratamiento controlada por placebo (semana 16). Las dosis para la titulación y su correspondiente placebo se proporcionaron durante los 3 primeros días para el brazo de tratamiento de 20 mg BID y durante los 5 primeros días para el brazo de tratamiento de 30 mg BID. A partir de la semana 16, todos los pacientes cambiaron a apremilast o continuaron con él (tanto 20 mg como 30 mg BID, dependiendo del peso inicial). Los pacientes aleatorizados en el brazo apremilast en la semana 0 permanecieron en el nivel de dosis de apremilast asignado. Para mantener el cegamiento, todos los sujetos recibieron tarjetas de titulación de dosis en la visita de la semana 16, aunque solo se tituló la dosis de los pacientes inicialmente aleatorizados al brazo placebo. Los pacientes fueron tratados con el producto en investigación durante un máximo de 52 semanas.

La variable principal de eficacia fue la proporción de sujetos que alcanzó una respuesta sPGA 0/1, definida como una puntuación sPGA blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto a la puntuación

basal en la semana 16. La variable secundaria clave fue la proporción de sujetos que alcanzó una respuesta PASI-75, definida como una reducción de al menos el 75 % en la puntuación PASI respecto a la puntuación basal en la semana 16.

Para la fase controlada por placebo (semana 0 a 16), los análisis de las variables de eficacia se basaron en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes que fueron aleatorizados. Las variables principal y secundaria clave de eficacia se clasificaron jerárquicamente para su análisis, a fin de controlar la tasa global de error de tipo I al afirmar la significación estadística con un nivel de significación bilateral de 0,05.

Resultados

Se aleatorizaron un total de 245 pacientes, 82 en el brazo placebo y 163 en el brazo apremilast. Dentro del brazo apremilast, 80 pacientes recibieron 20 mg BID y 83 recibieron 30 mg BID. En la fase de extensión de apremilast participaron un total de 221 pacientes, de los cuales 149 fueron originalmente aleatorizados al brazo apremilast y 72 fueron aleatorizados originalmente al brazo placebo.

La edad de los pacientes incluidos oscilaba de 6 a 17 años, con una mediana de edad de 13 años; el 41,2 % de los sujetos tenían de 6 a 11 años y el 58,8 % de los sujetos de 12 a 17 años. La mediana del peso basal fue 50,0 kg, y la mayoría de los niños de 6 a 11 años pesaban ≥20 a <50 kg (35,9 %), mientras que la mayoría de los adolescentes de 12 a 17 años pesaba ≥50 kg (45,7 %). La afectación media del BSA basal fue del 31,5 % (mediana del 26,0 %). La puntuación media en el PASI basal fue de 19,8 (mediana 17,2) y las proporciones de sujetos con una puntuación en la sPGA basal de 3 (moderada) o 4 (grave) fue del 75,5 % y del 24,5 %, respectivamente. El 82,9 % de los sujetos incluidos no habían recibido tratamiento sistémico convencional previo, el 82,4 % no habían recibido fototerapia previa, el 94,3 % no habían recibido tratamiento biológico y el 65,7 % no habían recibido tratamiento sistémico previo (terapia sistémica convencional, biológica y antihistamínicos).

Los resultados de la variable principal de eficacia demostraron una respuesta sPGA 0/1 en la semana 16 del 33,1 % (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 25,7; 40,5) para el brazo apremilast y del 11,5 % (IC 95 %: 4,2; 18,7) para el brazo placebo. La diferencia ajustada entre ambos brazos fue del 21,7 % (IC 95 %: 11,2; 32,1) (p-valor <0,0001). Durante la fase de extensión de apremilast, el 47,7 % de los pacientes del brazo apremilast (inicialmente aleatorizados al brazo apremilast y que entraron en la fase de extensión de apremilast) y 44,4 % de los pacientes del brazo placebo (inicialmente aleatorizados al brazo placebo y que entraron en la fase de extensión de apremilast) alcanzaron una respuesta sPGA 0/1 en la semana 52.

Con respecto a la variable secundaria clave, en la semana 16 el 45,4 % (IC 95 %: 37,6; 53,3) de los pacientes del brazo apremilast y 16,1 % (IC 95 %: 7,7; 24,5) de los pacientes del brazo placebo alcanzaron una respuesta PASI-75. La diferencia ajustada entre ambos tratamientos fue estadísticamente significativa a favor de apremilast (29,4 % [IC 95 %: 17,8; 40,9]; p<0,0001). Durante la fase de extensión de apremilast, el 60,4 % de los pacientes del brazo apremilast (inicialmente aleatorizados al brazo apremilast y que entraron en la fase de extensión de apremilast) y 63,9 % de los pacientes del brazo placebo (inicialmente aleatorizados al brazo placebo y que entraron en la fase de extensión de apremilast) alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 52.

Los resultados de estas variables de eficacia se presentan resumidos en el Anexo de este Informe.

Ensayo *CC-10004-PPSO-004 (*PPSO-*004)*

Diseño

Actualmente se encuentra en curso el estudio *CC-10004-PPSO-004 (PPSO-004)* (12), ensayo de fase 3b, multicéntrico, abierto y de extensión a largo plazo de apremilast en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave. Este estudio de extensión está diseñado para que los pacientes puedan seguir recibiendo

tratamiento ininterrumpido con apremilast hasta 4 años más. Los pacientes elegibles podían optar por participar en este estudio de extensión tras completar la semana 52 del estudio *SPROUT*. Los pacientes que decidieron no participar en este estudio de extensión a largo plazo, o abandonaron el estudio *SPROUT* de forma anticipada, pasaron a la fase de seguimiento observacional del estudio *SPROUT*.

Este estudio está formado por 2 fases: una fase de extensión a largo plazo (hasta 208 semanas) y una fase de seguimiento observacional (8 semanas) (duración total de 216 semanas). El tratamiento se asignó en función del peso en la visita 1. Los pacientes con un peso de 20 a <50 kg recibieron 20 mg de apremilast BID, y los pacientes con un peso ≥50 kg recibieron 30 mg de apremilast BID. Los pacientes que empezaron el estudio con una dosis de 20 mg de apremilast BID y posteriormente registraron un peso corporal ≥50 kg se cambiaron a la dosis de 30 mg BID.

El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad a largo plazo de apremilast en niños y adolescentes con psoriasis en placas de moderada a grave. El objetivo secundario es evaluar el mantenimiento del efecto medido como sPGA 0/1. La eficacia de apremilast se evaluó como variable secundaria, definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta sPGA 0/1 (puntuación sPGA blanqueada [0] o casi blanqueada [1] con al menos una reducción de 2 puntos respecto a la puntuación basal del estudio *SPROUT*).

Resultados

Se incluyeron 160 pacientes procedentes del estudio principal *SPROUT*, de los cuales 106 fueron originalmente aleatorizados al brazo apremilast y 54 que fueron originalmente aleatorizados al brazo placebo. Todos estos pacientes completaron la semana 52 del estudio principal y recibieron al menos una dosis de apremilast en el estudio de extensión a largo plazo. Ningún paciente había completado el estudio en la fecha de corte de datos (27 de marzo de 2023).

Las características demográficas de los 160 pacientes son similares a las de los 245 pacientes que se incluyeron en el estudio principal *SPROUT*. El 53,1 % son mujeres, 93,1 % son de raza blanca y 85,0 % no son hispanos o latinos. La mediana de edad (rango) al inicio del estudio fue de 13 años (7; 17); 38,8 % de 6 a 11 años y 61,3 % de 12 a 17 años. La mediana de peso fue 50,7 kg (21,7; 141,4); la mayoría de los pacientes (73,8 %) tenían un IMC apropiado para su edad. Con respecto a las características basales, la mayoría de los pacientes presentaban una puntuación sPGA basal de 0 (limpio), 1 (casi limpio) o 2 (leve) (24,4 %, 35,6 % y 26,9 %, respectivamente).

Los resultados intermedios disponibles hasta el momento mostraron que la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta sPGA 0/1 en la semana 0, 26 y 52 fue del 60,0 %, 65,7 % y 58,0 %, respectivamente.

Seguridad

El perfil de seguridad de apremilast en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave se fundamenta principalmente en los resultados del estudio de fase 3 *SPROUT*, complementado con los resultados del estudio de fase 2 *PPSO-001* y los datos de seguridad intermedios del estudio de extensión a largo plazo de fase 3b *PPSO-004*. Los datos de este estudio de extensión a largo plazo proporcionan información adicional sobre la seguridad a largo plazo de apremilast en pacientes pediátricos.

En el estudio *SPROUT*, el análisis de seguridad de la fase controlada por placebo se basa en la población de seguridad, definida como todos los pacientes que fueron aleatorizados y recibieron al menos 1 dosis del producto en investigación. Por otra parte, los análisis de seguridad de la fase de exposición a apremilast se basaron en los pacientes que recibieron al menos una dosis de apremilast (todos los pacientes que fueron inicialmente aleatorizados al brazo apremilast o que cambiaron al brazo apremilast en la semana 16 y que recibieron al menos una dosis de apremilast). En la fase controlada por placebo del estudio *SPROUT*, los pacientes recibieron el tratamiento asignado durante una media de 15,3 (desviación estándar [DE]: 3,0) semanas en el brazo apremilast y 15,2 (2,7) semanas en el brazo placebo. Con respecto a la fase de

exposición a apremilast, la duración media del tratamiento con apremilast 20 mg BID y 30 mg BID fue de 42,79 (13,42) y 41,09 (13,90) semanas, respectivamente.

Para el estudio *PPSO-004*, los datos de seguridad se presentan en dos periodos de análisis: la fase de extensión a largo plazo (que incluye datos de seguridad a partir de la primera dosis de apremilast en el estudio de extensión *PPSO-004*); y la fase de exposición a apremilast (que incluye datos de seguridad a partir de la primera dosis de apremilast en el estudio principal *SPROUT* para todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de apremilast en el estudio de extensión). En la fecha de corte de datos, en la fase de extensión a largo plazo, los pacientes recibieron el tratamiento durante una media de 48,5 (36,3) semanas. Para la fase de exposición a apremilast, los pacientes tuvieron una media de exposición de 95,4 (36,9) semanas.

En el ensayo SPROUT, el 72,5 % de los pacientes del brazo apremilast 20 mg, el 61,4 % de los pacientes del brazo apremilast 30 mg y el 41,3 % de los pacientes del brazo placebo notificaron al menos 1 evento adverso (EA) durante la fase controlada por placebo. Los EA más frecuentemente notificados en todos los brazos fueron los trastornos gastrointestinales, que incluyen diarrea (18,8 %, 20,5 % y 10,0 %, respectivamente), náuseas (18,8 %, 20,5 % y 2,5 %) y dolor abdominal (28,8 %, 10,8 % y 10,0 %).

Con respecto a la fase de exposición a apremilast, el 75,9 % de los pacientes que recibieron la dosis de 20 mg y el 67,2 % de los pacientes que recibieron 30 mg notificaron al menos 1 EA, siendo los más frecuentes trastornos gastrointestinales, que incluyen náuseas (25,0 % y 19,3 %, respectivamente), diarrea (21,6 % y 19,3 %) y dolor abdominal (27,6 % y 10,9 %).

En la fase de extensión a largo plazo del estudio *PPSO-004*, el 34,4 % de los pacientes notificaron al menos 1 EA, y un 75,6 % en la fase de exposición a apremilast, siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales.

En la fase controlada por placebo del estudio *SPROUT* se notificaron EA relacionados con el tratamiento por un 45,0 % de los pacientes del brazo apremilast 20 mg, 41,0 % del brazo apremilast 30 mg y 15,0 % de los pacientes del brazo placebo. En la fase de exposición a apremilast, estos EA se notificaron por un 38,8 % de los pacientes que recibieron 20 mg de paremilast y por un 39,5 % de los que recibieron 30 mg.

Con respecto al estudio *PPSO-004*, en la fase de exposición a apremilast se notificaron EA relacionados con el tratamiento por 34,4 % de los pacientes. No obstante, si se considera únicamente la fase de extensión a largo plazo de *PPSO-004*, los EA relacionados con el tratamiento fueron notificados por el 8,1 % de los pacientes.

Durante la fase controlada por placebo del estudio *SPROUT*, se notificaron EA graves por 1,2 % de pacientes del brazo apremilast (2,5 % de los que recibieron 20 mg, y 0,0 % de los que recibieron 30 mg) y 1,3 % del brazo placebo. Durante la fase de exposición a apremilast, los EA graves se notificaron por 1,7 % de los pacientes, incluyendo aquellos EA graves notificados en el brazo apremilast de la fase controlada por placebo. Ninguno de estos EA graves estuvo relacionado con el tratamiento ni pertenecía a los trastornos gastrointestinales.

En las fases de extensión a largo plazo y exposición a apremilast del estudio *PPSO-004*, se notificaron EA graves por 2,5 % y 3,1 % de los pacientes, respectivamente. Sumado a ello, no se notificaron fallecimientos durante el estudio *SPROUT* ni el estudio *PPSO-004*.

En el estudio *SPROUT*, durante la fase controlada por placebo se notificaron EA que llevaron a la retirada del tratamiento por un 3,1 % de los pacientes del brazo apremilast y un 1,3 % del brazo placebo, motivados principalmente por dolor abdominal en el brazo apremilast e ideación suicida en el brazo placebo. Durante la fase de exposición a apremilast, los EA que llevaron a la retirada del tratamiento se notificaron por un 3,8 % de los pacientes, siendo los más frecuentes dolor abdominal y vómitos.

En las fases de extensión a largo plazo y de exposición a apremilast del estudio *PPSO-004*, los EA que llevaron a la retirada del tratamiento se notificaron en ambas fases por 2,5 % de los pacientes.

Como se describía anteriormente, los EA más frecuentes en la fase controlada por placebo del estudio *SPROUT* fueron los trastornos gastrointestinales, notificándose por un 47,9 % de los pacientes del brazo apremilast (20 mg y 30 mg) y un 20,0 % en el brazo placebo. Dentro de estos, destacan los EA de diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior y dispepsia. El 70 % de los EA de diarrea y dolor abdominal notificados en el brazo de apremilast se resolvieron en un plazo de 3 días. La frecuencia de los EA de diarrea generalmente disminuyó a lo largo del tratamiento. A pesar de su elevada frecuencia, los EA gastrointestinales notificados en esta fase no fueron graves ni de grado ≥3. Durante la fase de exposición a apremilast, los EA gastrointestinales también fueron frecuentes y ninguno fue grave.

Con respecto a la fase de extensión a largo plazo del estudio *PPSO-004*, los EA gastrointestinales fueron leves y moderados, a excepción de 1 EA de síndrome de dolor abdominal que fue categorizado como EA grave.

Otro EA a destacar fue la pérdida de peso. Durante la fase controlada por placebo del estudio *SPROUT*, 2 pacientes del brazo apremilast y 14 pacientes en la fase de exposición a apremilast, notificaron pérdidas de peso >10 % con respecto al peso basal. Los pacientes que experimentaron esta disminución estaban distribuidos uniformemente en los brazos 20 mg y 30 mg de apremilast. En el estudio *PPSO-004*, 3 pacientes experimentaron esta pérdida de peso.

En el estudio *SPROUT*, los brotes de psoriasis (EA de psoriasis que tuvieron lugar durante el tratamiento) se notificaron por 1,2 % de los pacientes del brazo apremilast y 3,8 % del brazo placebo. Durante la fase de exposición a apremilast, los brotes de psoriasis se notificaron en 7,7 % de los pacientes. La reaparición de psoriasis, definida como un EA de psoriasis que comenzó tras la última dosis en pacientes que recibieron el tratamiento en estudio, se notificó por 9,1 % de pacientes tras el tratamiento con apremilast.

En la fase de extensión a largo plazo del estudio *PPSO-004*, los brotes de psoriasis se notificaron en el 3,1 % de los pacientes. En la fase de exposición a apremilast, se notificaron brotes en el 7,5 % de los pacientes (6,9 % psoriasis y 0,6 % psoriasis guttata), y no se notificaron reapariciones de psoriasis.

Discusión

La eficacia y seguridad de apremilast en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico se fundamentan en los resultados del estudio principal *SPROUT*, ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Este estudio se compone de una fase cegada y controlada por placebo de 16 semanas (semana 0 a 16), y una fase de extensión de apremilast de 36 semanas (semana 16 a 52) en la que los pacientes que recibieron placebo en la primera fase se titularon a las dosis adecuadas de apremilast en función de su peso corporal. El estudio *SPROUT* se complementa con los datos del estudio *PPSO-004*, ensayo de extensión a largo plazo de fase 3b, multicéntrico y abierto, todavía en curso.

Las características basales y demográficas de los pacientes estuvieron generalmente bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento. Con respecto a las terapias previas recibidas, también estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos, y la mayoría de los pacientes no había recibido terapias sistémicas o fototerapia previas. Aproximadamente el 35 % de los pacientes habían recibido previamente terapia sistémica, y en total el 12,2 % de los pacientes fracasaron en el tratamiento sistémico previo, por lo que solo un pequeño porcentaje de los pacientes incluidos en el estudio habían fracasado previamente con terapias sistémicas.

La variable principal de eficacia fue la respuesta sPGA 0/1 en la semana 16, para la cual el 33,1 % de los pacientes del brazo apremilast y el 11,5 % de los pacientes del brazo placebo alcanzaron una respuesta sPGA blanqueada (0) o casi blanqueada (1) con al menos una reducción de 2 puntos respecto a la puntuación basal. La diferencia ajustada del tratamiento fue del 21,7 % (IC 95 %: 11,2; 32,1; p<0,0001), siendo estadísticamente significativa. Durante la fase de extensión de apremilast, el 47,7 % de los pacientes aleatorizados inicialmente al brazo apremilast, y el 44,4 % de los pacientes

aleatorizados inicialmente al brazo placebo, pero que a partir de la semana 16 cambiaron al tratamiento con apremilast, alcanzaron una respuesta sPGA 0/1 en la semana 52.

La variable secundaria clave fue la respuesta PASI-75 en la semana 16, que alcanzaron el 45,4 % de los pacientes del brazo apremilast y el 16,1 % de los pacientes del brazo placebo, y la diferencia ajustada del tratamiento un 21,7 % (IC 95 %: 11,2; 32,1; p<0,0001), siendo estadísticamente significativa. En la fase de extensión de apremilast, el 60,4 % de los pacientes del brazo apremilast y el 63,9 % de los pacientes aleatorizados inicialmente al brazo placebo alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 52. Esto demuestra que las tasas de respuesta sPGA 0/1 y PASI-75 alcanzadas en la semana 16 en general se mantuvieron o aumentaron durante el tratamiento de mantenimiento.

Los pacientes que pasaron de recibir placebo a recibir apremilast en la fase de extensión de apremilast mostraron mejoras en las tasas de respuesta sPGA 0/1 y PASI-75 alcanzadas de forma similar a los pacientes que recibieron apremilast durante todo el estudio. Sin embargo, en esta población pediátrica no se evaluó la duración del efecto tras la retirada del tratamiento.

Se realizaron análisis de subgrupos en base a la edad, peso corporal y tratamientos previos para las variables sPGA 0/1 y PASI-75. Los resultados en todos los subgrupos estuvieron en general a favor de apremilast, a excepción de la respuesta sPGA 0/1 de los subgrupos de pacientes de 12 a 17 años y peso ≥20 kg e <50 kg y de pacientes que recibieron fototerapia previa. Sin embargo, el pequeño número de pacientes en los subgrupos limita la interpretación de estos resultados.

Los criterios de inclusión especificaban la inclusión de niños mayores de 6 años y un peso >20 kg. Este umbral de peso se encuentra entre los percentiles 50 y 25 para los niños de 6 años y aproximadamente el percentil 50 para las niñas de 6 años, de forma que la posología excluye a los pacientes con un peso corporal <20 kg, a pesar de que una proporción considerable de pacientes en el rango inferior de edad tiene un peso inferior a este umbral. Sin embargo, es importante señalar que estos percentiles provienen de datos de población general y podrían no reflejar con precisión las características de los niños con psoriasis, quienes a menudo presentan comorbilidades similares a las del paciente adulto, incluyendo obesidad o síndrome metabólico. Además, la prevalencia de psoriasis pediátrica aumenta progresivamente con la edad, siendo más frecuente su inicio en la adolescencia. A pesar de ello, se debe destacar que no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de apremilast en niños con psoriasis en placas de moderada a grave de menos de 6 años de edad o con un peso corporal inferior a 20 kg, ni en otras indicaciones pediátricas (4,10,13).

Con respecto a los resultados disponibles del estudio *PPSO-004*, los pacientes que continuaron recibiendo apremilast en este estudio de extensión a largo plazo muestran cierta evidencia de mantenimiento del efecto, medido a través de la respuesta sPGA 0/1. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio todavía se encuentra en curso y que la eficacia se evaluó como variable secundaria, limitando la interpretación de los resultados.

En cuanto a los datos de seguridad, en el estudio *SPROUT* el 66,9 % de los pacientes del brazo apremilast (20 mg y 30 mg) y el 41,3 % de los pacientes del brazo placebo notificaron EA en la fase controlada por placebo, y un 71,5 % de pacientes en la fase de exposición a apremilast. La mayoría de EA fueron leves o moderados, la incidencia de EA graves fue baja y ninguno de ellos relacionado con el tratamiento, los EA que llevaron a la retirada del tratamiento fueron limitados y no se notificaron fallecimientos. Los EA más frecuentemente notificados fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y cefalea. Dentro de los EA de especial interés, destacan los relacionados con trastornos gastrointestinales, que se notificaron principalmente en las primeras semanas de tratamiento. Adicionalmente, en la fase de extensión se notificó una pérdida de peso >10 % con respecto al basal en 14 pacientes, de forma que se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal y a los pacientes pediátricos con un índice de masa corporal al límite o bajo (10).

Los EA notificados en este estudio son consistentes con el perfil de seguridad conocido de apremilast en la población adulta, si bien se observó una mayor incidencia de EA relacionados con trastornos gastrointestinales y sistema nervioso (cefalea) en la población pediátrica (4,14,15). No obstante, algo que se ha observado en el estudio *SPROUT*, y que es

diferencial frente a la población adulta, es que en el brazo tratado con apremilast el 70 % de los episodios de diarrea y dolor abdominal se resolvieron en un plazo de 3 días durante el período controlado con placebo (11). Sin embargo, esta comparación debe interpretarse con cautela dado que la población adulta y pediátrica incluida en estos estudios difieren significativamente en sus características basales, especialmente en cuanto a los tratamientos previos recibidos. De la misma forma, en el estudio *SPROUT* se observaron diferencias entre los EA notificados por los pacientes tratados con 20 mg y 30 mg de apremilast, notificándose con una mayor incidencia en los pacientes que recibieron la dosis de 20 mg.

Los datos intermedios de seguridad del estudio *PPSO-004* son consistentes con los resultados del estudio *SPROUT*, siendo los EA más frecuentemente notificados vómitos, dolor abdominal, cefalea, náuseas, psoriasis e infecciones virales del tracto respiratorio. Se debe destacar que este estudio todavía se encuentra en curso, por lo que los sus resultados finales proporcionarán datos de seguridad a largo plazo adicionales.

Las opciones terapéuticas actuales para niños y adolescentes incluyen tratamientos tópicos para el tratamiento de la psoriasis leve y localizada, fototerapia para niños más mayores y adolescentes con áreas extensas de afectación o enfermedad en placas refractaria, y tratamientos sistémicos para la enfermedad más extensa o refractaria. Los tratamientos sistémicos utilizados en niños con psoriasis en placas de moderada a grave incluyen terapias convencionales, como metotrexato, retinoides, ciclosporina y fumarato de dimetilo, o terapias biológicas. Sin embargo, los tratamientos sistémicos convencionales no cuentan con indicación autorizada en niños y adolescentes, aunque sí en población adulta (16–20). En el caso de las terapias biológicas, cuentan con indicación autorizada en niños y adolescentes secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, etanercept y adalimumab (21–25).

El metotrexato se ha utilizado comúnmente como tratamiento estándar en población pediátrica (26–28). Sin embargo, no cuenta con indicación autorizada en niños y adolescentes y la evidencia disponible procede de un número limitado de pacientes y de estudios con un bajo nivel de evidencia (26), no estando disponibles estudios de fase 3 que hayan estudiado su eficacia y seguridad en esta población. En base a la evidencia disponible, metotrexato puede administrase por vía oral o subcutánea (SC), y una vez alcanzado el control terapéutico, se recomienda reducir gradualmente la dosis a una dosis de mantenimiento efectiva con el objetivo de reducir los EA. Los EA más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, fatiga, estomatitis y resultados de función hepática anormales (27).

De la misma forma, la ciclosporina se ha utilizado como tratamiento convencional de la psoriasis. Sin embargo, la eficacia de ciclosporina en población pediátrica sigue siendo incierta, los datos disponibles proceden de un número limitado de pacientes y de estudios de baja evidencia y los niños pueden requerir de dosis superiores a las recomendadas en adultos debido a diferencias farmacocinéticas y a la mayor relación superficie corporal/peso en niños. Es por ello que se deben administrar las dosis más bajas posibles y durante el periodo de tiempo más corto posible. Dentro de los EA notificados con este tratamiento se incluyen la nefrotoxicidad, hipertensión, náuseas y diarrea. Otro hecho a destacar es que se debe evitar la fototerapia concomitante para reducir el riesgo de neoplasias (18,26,27,29).

La acitretina también se utiliza fuera de indicación en población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas, y su mayor ventaja es que se trata de un fármaco no inmunosupresor que puede combinarse con fototerapia, por lo que es un tratamiento adecuado cuando los pacientes tienen contraindicaciones a los inmunosupresores (30). En un estudio de cohortes multicéntrico se incluyeron 289 niños de 9 a 14 años que recibieron tratamiento con acitretina, metotrexato o ciclosporina. Entre estos pacientes, 61 recibieron acitretina (0,3-0,5 mg/kg/día) durante una media de 15,4 meses y el 47,5 % alcanzaron una respuesta PASI-75, mientras que un 34,1 % y 40 % de los pacientes que recibieron metotrexato y ciclosporina, respectivamente, alcanzaron esta respuesta. Dentro de los EA más frecuentes destacan los eventos mucocutáneos, como sequedad de boca y queilitis, y ocasionalmente estomatitis, gingivitis y alteraciones del gusto. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de acitretina procede de estudios observacionales y series de casos (30), por lo que sería necesario disponer de un ensayo de fase 3 diseñado específicamente para evaluar este efecto en población pediátrica. Otro hecho a destacar de acitretina es su riesgo de teratogenicidad y la necesidad de

contracepción hasta 3 años después de suspender el tratamiento. Es por ello que su uso no estaría recomendado específicamente en mujeres adolescentes (27–29).

El fumarato de dimetilo está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos, pero tampoco cuenta con indicación específica en niños y adolescentes (20). Los datos de eficacia y seguridad de los ésteres de ácido fumárico (EAF) en niños y adolescentes son limitados. Un estudio retrospectivo, no intervencional y multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de los EAF en 127 pacientes de 6 a 17 años durante al menos 36 meses de tratamiento (31). Los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad media de 14,8 años, el 75,6 % de los pacientes incluidos presentaban psoriasis en placas, y sPGA y PASI medios de 2,7 y 17,3, respectivamente. Los resultados mostraron una mejora en la intensidad de las lesiones psoriásicas a lo largo del tratamiento, con una marcada mejoría después de 3 a 6 meses de tratamiento. Tras 36 meses de tratamiento con EAF se observaron las siguientes respuestas: sPGA de 2,7 a 1,3; PASI de 17,3 a 4,8 y BSA de 18,2 a 6,6. Solo la respuesta PASI mostró mejoras hasta el mes 36, mientras que los resultados de sPGA y BSA no mostraron mejoras después del mes 6. Con respecto a los EA, los notificados con mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales y el rubor facial. No obstante, estos resultados deben de interpretarse con cautela debido a la naturaleza retrospectiva y no controlada del estudio. Otro hecho a destacar es que tras 12 meses de tratamiento solo se disponía de los datos del 66 % de los pacientes, del 38,6 % tras dos años y del 23,6 % tras tres años, por lo que estos resultados de eficacia no pueden generalizarse a la población pediátrica.

Adicionalmente, la eficacia y seguridad de los EAF en niños y adolescentes con psoriasis en placas de moderada a grave se ha estudiado en un ensayo de fase IIIb multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 20 semanas de duración, seguido por una fase abierta de 40 semanas (32). Se incluyeron 91 pacientes en el brazo EAF y 43 en el brazo placebo, con edades comprendidas entre 10 y 17 años, una media de edad de 14,1 años, puntuaciones sPGA y PASI basales de 4,4 y 16,5, respectivamente, y un limitado número de pacientes había recibido previamente tratamiento sistémico. Las dosis iniciales de EAF contenían 30 mg de fumarato de dimetilo y 75 mg de sales de monoetilfumarato, con un aumento gradual de las dosis según la FT del medicamento, hasta una dosis diaria máxima de 480 mg de fumarato de dimetilo y 380 mg de sales de monoetilfumarato en función de la respuesta clínica individual y la tolerabilidad. Las variables co-principales fueron la respuesta PASI-75 y la respuesta sPGA de 0 o 1 en la semana 20. En la semana 20, el 55 % de los pacientes que recibieron EAF alcanzaron una respuesta PASI-75 vs 19 % de los pacientes del brazo placebo (diferencia absoluta del 36 %; p-valor<0,001). Con respecto a la respuesta sPGA, el 42 % de pacientes del brazo EAF vs 7 % del brazo placebo (diferencia absoluta 35 %; p-valor<0,001). Estos resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa a favor de los EAF para ambas variables. Con respecto a los EA, durante la fase controlada por placebo se notificaron EA relacionados con el tratamiento por un 76 % y 47 % de pacientes del brazo EAF y placebo, respectivamente, siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales.

No obstante, este estudio incluyó niños y adolescentes de 10 a 17 años y las variables co-principales se evaluaron a las 20 semanas. Por el contrario, el estudio *SPROUT* incluyó pacientes de 6 a <18 años y las variables principal y secundarias se evaluaron en la semana 16. Esto hace que las poblaciones y la duración de los tratamientos difieran en ambos estudios, de forma que no sería viable llevar a cabo una comparación indirecta de estos resultados.

Dentro de los tratamientos biológicos que cuentan con indicación autorizada en población pediátrica nos encontramos con adalimumab. La eficacia de adalimumab se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con metotrexato de 114 pacientes pediátricos desde los 4 años de edad con psoriasis crónica en placas grave (definida por un PGA ≥ 4 o un BSA > 20 % ó > 10% con lesiones muy gruesas o con una respuesta PASI ≥ 20 ó ≥ 10 con afectación clínica relevante en cara, genitales o manos/pies) con un control inadecuado con terapia tópica, helioterapia o fototerapia (25,33). Los pacientes incluidos en el ensayo tenían edades comprendidas entre los ≥4 y <18 años, con una edad media de 13,0 años, mediana de la puntuación PASI de 16,1 y sPGA de moderada a severa en el 93 % de los pacientes. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamientos tópicos, aproximadamente la mitad de los pacientes había recibido fototerapia previa, 10 % habían recibido previamente etanercept y 30 % tratamiento sistémico no biológico (34).

Adicionalmente, se excluyeron pacientes que habían usado previamente biológicos distintos a etanercept. Las variables co-principales fueron la respuesta PASI-75 y sPGA 0/1 en la semana 16. Se administró a los pacientes adalimumab 0,8 mg/kg (hasta 40 mg) o 0,4 mg/kg (hasta 20 mg) en semanas alternas, o metotrexato 0,1 - 0,4 mg/kg semanalmente (hasta 25 mg). En la semana 16, la respuesta PASI-75 se alcanzó por el 58 % de los pacientes del brazo adalimumab 0,8 mg/kg vs el 32 % de los pacientes del brazo metotrexato (p=0,027). La respuesta sPGA 0/1 se alcanzó por el 61 % de los pacientes del brazo adalimumab 0,8 mg/kg vs el 41 % de los pacientes del brazo metotrexato (p=0,083). Para el brazo adalimumab 0,4 mg/kg estas respuestas PASI-75 y sPGA 0/1 se alcanzaron por el 44 % y 41 % de los pacientes, respectivamente. Con respecto a los EA notificados con mayor frecuencia, estos fueron las infecciones para los tres brazos de tratamiento.

A los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-75 y sPGA 0/1 se les retiró el tratamiento durante un máximo de 36 semanas y fueron monitorizados para evaluar la pérdida del control de la enfermedad (empeoramiento de sPGA en al menos 2 grados). Tras este periodo de tiempo se reinició el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en semanas alternas durante 16 semanas. La retirada del tratamiento en los pacientes respondedores en el periodo inicial supuso la pérdida del control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, si bien el retratamiento con adalimumab recuperó la respuesta terapéutica en muchos de estos pacientes.

Estos resultados demostraron que adalimumab 0,8 mg/kg proporciona una mejora estadísticamente significativa para la respuesta PASI-75, y no significativa para la respuesta sPGA 0/1 en comparación con metotrexato. Adicionalmente, no se notificaron nuevos problemas de seguridad.

En lo que respecta a etanercept, su eficacia y seguridad se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 211 pacientes pediátricos de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definido por una puntuación sPGA ≥ 3, BSA ≥ 10% y PASI ≥ 12) (24,35). Los pacientes inicialmente se aleatorizaron en una fase cegada de 12 semanas, seguido de una fase abierta de etanercept de 24 semanas. En la semana 36, 138 pacientes se aleatorizaron por segunda vez al brazo placebo o etanercept para investigar los efectos de la retirada del tratamiento y el retratamiento (duración total de 48 semanas). Los pacientes que entraron en el estudio presentaban antecedentes de tratamiento con fototerapia o terapia sistémica (57 %), o no habían sido controlados adecuadamente con terapia tópica, una mediana de edad de 13,0 años y una mediana de puntuación PASI de 16,4. Etanercept se administró a una dosis de 0,8 mg/kg hasta una dosis máxima de 50 mg mediante inyecciones subcutáneas una vez a la semana. La variable principal fue la respuesta PASI-75 en la semana 12, momento en el que el 57 % de los pacientes del brazo etanercept alcanzaron una respuesta PASI-75, en comparación con 11 % del brazo placebo (p<0,001). En la semana 36, tras 24 semanas de fase abierta de etanercept, las respuestas PASI-75 fueron 68 % y 65 % para los pacientes inicialmente aleatorizados al brazo etanercept y placebo, respectivamente. Durante el periodo de retirada de tratamiento, experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI-75) un número significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo frente a los pacientes realeatorizados a etanercept. Con tratamiento continuado, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas. Con respecto a los datos de seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones gastrointestinales y las reacciones en el punto de inyección (36).

La seguridad y eficacia a largo plazo de etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante un periodo de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad (24,37).

Con respecto a secukinumab, se ha evaluado su eficacia y seguridad en un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y etanercept, en pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad con psoriasis en placas grave, definido por una puntuación PASI ≥20, una puntuación de la Evaluación Global del Investigador modificada (IGA mod

2011) de 4, y una BSA afectada de ≥10%, que eran candidatos a tratamiento sistémico (21,38). Los pacientes se estratificaron y aleatorizaron en función del peso (<25 kg, 25 a <50 kg, ≥50 kg) y la edad (6 a <12 años, 12 a <18 años) para recibir secukinumab SC a dosis baja (DB: 75 mg para peso corporal <50 kg o 150 mg para peso corporal ≥50 kg) o dosis alta (DA: 75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥25 kg y <50 kg, o 300 mg para peso corporal ≥50 kg), placebo o etanercept (0,8 mg/kg hasta un máximo de 50 mg). Aproximadamente el 43 % de los pacientes tuvieron una exposición previa a fototerapia, el 53 % a tratamiento sistémico convencional, el 3 % a biológicos, y el 9 % presentó artritis psoriásica concomitante. La edad media era de 13,5 años y el 77,2 % tenían ≥12 años. El peso medio era de 53,47 kg y el 92,6 % pesaba ≥25 kg. La puntuación PASI media era de 28 y todos los pacientes tenían una puntuación PASI >20 y una puntuación IGA mod 2011 de 4 (enfermedad grave), salvo 2 pacientes en el brazo secukinumab DA que presentaban una puntuación PASI <20 y puntuación IGA mod 2011 de 3, respectivamente. El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de secukinumab frente a placebo, para lo que se evaluaron como variables co-principales la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-75 y respuesta IGA mod 2011 de 0 o 1 en la semana 12. Como objetivo exploratorio, se evaluó la eficacia de secukinumab vs etanercept con respecto a las respuestas PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 a lo largo del tiempo hasta la semana 52.

Se aleatorizaron 162 pacientes (40 en el brazo secukinumab DB, 40 secukinumab DA, 41 etanercept y 41 placebo), y en la semana 12 la respuesta PASI-75 se alcanzó por el 80,0 % de los pacientes del brazo secukinumab DB, 77,5 % secukinumab DA y 14,6 % del brazo placebo (p<0,0001), y la respuesta IGA mod 2011 se alcanzó por 70 %, 60 % y 4,9 % de los pacientes, respectivamente (p<0,0001). Sumado a ello, la eficacia de ambas dosis de secukinumab aumentó hasta la semana 52. En la semana 52 secukinumab también alcanzó tasas de respuesta más altas que etanercept (PASI 75/90/100: secukinumab DB, 87,5 %/ 75,0 %/ 40,0 %; secukinumab DA, 87,5 %/ 80,0 %/ 47,5 %/; etanercept, 68,3 %/ 51,2 %/ 22,0 %; IGA mod 2011: secukinumab DB, 72,5 %; secukinumab DA, 75,0 %; etanercept, 56,1 %). Con respecto al perfil de seguridad de secukinumab, la incidencia de EA fue similar entre las dos dosis de secukinumab, los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea y faringitis, y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Ambas dosis de secukinumab demostraron una eficacia superior en comparación con placebo. Adicionalmente, se observó una eficacia numéricamente mayor frente a etanercept. Sin embargo, estos resultados se evaluaron como objetivo exploratorio y no se realizaron comparaciones estadísticas formales, por lo que deben interpretarse con cautela.

Sumado a este estudio, se realizó un segundo ensayo clínico de fase III multicéntrico, abierto, de dos brazos y brazos paralelos, que evaluó la eficacia a largo plazo, seguridad y tolerabilidad de secukinumab en pacientes pediátricos desde 6 a <18 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave, definida por una puntuación PASI ≥12, una puntuación IGA mod 2011 de ≥3, y una BSA afectada de ≥10%, que eran candidatos a tratamiento sistémico (21,39). La duración total del tratamiento fue de 208 semanas más 16 semanas de seguimiento (duración total 224 semanas). Los pacientes se estratificaron en función del peso (<25, 25 a <50, ≥50 kg) y grado de la enfermedad (moderada/grave). Las variables co-principales fueron la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI-75 y una respuesta IGA mod 2011 de 0 o 1 en la semana 12. Este estudio incluyó 84 pacientes que fueron aleatorizados para recibir secukinumab DB (75 mg para peso corporal <50 kg o 150 mg para peso corporal ≥50 kg) o secukinumab DA (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥25 kg y <50 kg, o 300 mg para peso corporal ≥50 kg). La edad media era de 12,6 años, y el 60,7 % tenían de 12 a <18 años. El 71,6 % y el 27,4 % presentaban la enfermedad moderada y grave, respectivamente. El 60,7 % tenían un peso ≥50 kg, 29,8 % de 25 a <50 kg y 9,5 % <25 kg. Las características basales de la enfermedad estaban en general bien balanceadas entre ambos grupos de dosis. El 42,9 % habían recibido previamente terapia sistémica, y el 9,5 % de los pacientes del brazo de DB y 14,3 % del brazo de DA habían recibido previamente tratamiento biológico (40).

En la semana 12, la eficacia de ambas dosis de secukinumab fue comparable (respuesta PASI-75: DB, 92,9 %; DA, 92,9 %; respuesta IGA mod 2011: DB, 78,6 %; DA, 83,3 %) y mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo histórico para las variables co-principales. La probabilidad posterior estimada de un efecto positivo del

tratamiento fue del 100%. Estas respuestas se mantuvieron a lo largo de todo el estudio. El perfil de seguridad a largo plazo también fue consistente con el perfil de seguridad ya conocido en la población adulta, siendo las infecciones los EA notificados con mayor frecuencia, pero manejables (40).

Otra de las terapias biológicas disponibles es ustekinumab. La eficacia y seguridad de ustekinumab en psoriasis pediátrica en placas se fundamenta en los resultados de dos ensayos clínicos: el estudio *CADMUS* (41), en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave; y el estudio *CADMUS Jr* (42), en niños de 6 a 12 años con psoriasis en placas de moderada a grave.

En el estudio *CADMUS*, la eficacia de ustekinumab fue estudiada en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio multicéntrico, fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 37), o la dosis recomendada de ustekinumab (ver FT) (22) (n = 36) o la mitad de la dosis recomendada de ustekinumab (n = 37) mediante inyección SC. En la semana 12, los pacientes tratados con placebo pasaron a recibir ustekinumab. La variable principal fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de 0 o 1 en la semana 12. Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 60 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 11 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a tratamientos biológicos. La edad media fue de 15,2 años y el 70,0 % de los pacientes tenían entre 15 y 17 años. El peso medio fue de 65,0 kg, el 46,4 % pesaba ≤60 kg, 50,9 % entre 60 y ≤100 kg y 2,7 % >100 kg.

En la semana 12, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PGA 0/1 fue significativamente mayor en los brazos ustekinumab (mitad de la dosis recomendada, 67,6 %; dosis recomendada 69,4 %) vs placebo (5,4 %; p<0,001 para ambas dosis). Entre otras variables secundarias, se evaluó la respuesta PASI-75 en la semana 12, que alcanzó una respuesta en 78,4 %, 80,6 % y 10,8 %, respectivamente (p<0,001). Teniendo en cuenta las respuestas PGA y PASI, las respuestas máximas se alcanzaron en la semana 12 y se mantuvieron hasta la semana 52. Durante el periodo controlado con placebo hasta la semana 12, tanto la eficacia del brazo de dosis recomendada como la del brazo a mitad de la dosis recomendada, fueron generalmente comparables en la variable principal, aunque hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta para criterios de eficacia de nivel superior (por ejemplo, la PGA 0, PASI 90). A partir de la semana 12, la eficacia fue generalmente más alta y mejor sostenida en el brazo de dosis recomendada en comparación con el brazo de mitad de la dosis recomendada, en el que se observó con mayor frecuencia una modesta pérdida de eficacia hacia el final de cada intervalo de dosificación de 12 semanas. Con respecto a la seguridad de ustekinumab, los EA más frecuentemente notificados fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y faringitis (22,41).

Por otra parte, en el estudio *CADMUS Jr* la eficacia de ustekinumab fue estudiada en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo brazo. Se trató a los pacientes con la dosis recomendada de ustekinumab (n=44) mediante inyección SC. La variable principal fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de 0 o 1 en la semana 12. Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 18 % de los pacientes habían tenido exposición previa a terapia sistémica convencional y el 34 % a fototerapia. Aproximadamente el 5 % de los pacientes habían tenido exposición previa a agentes biológicos. La edad media fue de 9,5 años y el peso medio 33,3 kg, pesando la mayoría de los pacientes <60 kg. A nivel basal, la puntuación PASI media fue de 16,1 y las puntuaciones PGA fueron moderadas (66 %), marcadas (32 %) o graves (2 %). La proporción de pacientes con una puntuación PGA 0/1 en la semana 12 fue del 77,3 %. Esta proporción aumentó hasta la semana 16 y luego se mantuvo relativamente estable hasta la semana 52. El perfil de seguridad fue consistente con el perfil ya conocido, notificándose con mayor frecuencia EA de nasofaringitis, faringitis e infecciones del tracto respiratorio superior (22,42).

Como limitaciones de este estudio, cabe destacar que fue de diseño abierto y no incluyó un brazo control. A pesar de ello, estos resultados amplían el conjunto de datos disponibles de ustekinumab en psoriasis en placas, demostrando un perfil de seguridad y eficacia favorables en el tratamiento de niños y adolescentes con psoriasis en placas de moderada a grave.

Con respecto a ixekizumab, un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (*IXORA-PEDS* (43)) incluyó 201 niños de 6 a menos de 18 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definida por una puntuación sPGA ≥3, una afectación ≥10 % de la superficie corporal, y una puntuación PASI ≥12) que eran candidatos a recibir fototerapia o tratamiento sistémico, o que no estaban controlados adecuadamente con tratamiento tópico. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo (n=56), etanercept (n=30) o ixekizumab (n=115) con una dosis estratificada según el peso: < 25 kg: 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg cada 4 semanas (Q4W) (n=4); 25 kg a 50 kg: 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg Q4W (n=50); > 50 kg: 160 mg en la semana 0 seguido de 80 mg Q4W (n=147). Los pacientes aleatorizados a etanercept (pacientes con psoriasis grave) recibieron 0,8 mg/kg, sin exceder los 50 mg por dosis, todas las semanas desde la semana 0 hasta la semana 11. El objetivo del estudio fue demostrar la superioridad de ixekizumab frente a placebo, para lo cual se evaluaron como variables co-principales la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación sPGA de 0 o 1 con una mejora de al menos 2 puntos con respecto al inicio y la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en la puntuación PASI de al menos el 75 % (PASI-75) en la semana 12 con respecto al basal. Adicionalmente, entre otros objetivos secundarios se comparó la eficacia de ixekizumab y etanercept en la semana 12 medida a través de la respuesta PASI-75 y sPGA 0/1 en pacientes con psoriasis grave y procedentes de países en los que a fecha de realización de este estudio etanercept estaba autorizado. Los pacientes tenían una mediana de puntuación PASI inicial de 17, la mediana de puntuación sPGA inicial era grave o muy grave en el 49 %. De todos los pacientes, el 22 % había recibido fototerapia previa y el 32 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo para el tratamiento de la psoriasis. La edad media fue de 13,5 años y el 75 % de los pacientes tenían 12 años o más. La mayoría de los pacientes (73 %) pesaba >50 kg.

En la semana 12, las variables co-principales se alcanzaron por un número significativamente mayor de pacientes en el brazo ixekizumab vs placebo (PASI-75: 89 % vs 25 %, respectivamente; p<0,001; sPGA 0/1: 81 % vs 11 %, respectivamente; p<0,001). Por otra parte, en los pacientes con psoriasis grave pertenecientes a países donde etanercept estaba autorizado, en la semana 12 las respuestas PASI-75 con ixekizumab fueron numéricamente mayores que las respuestas alcanzadas con etanercept (84 % vs 63 %, respectivamente; p=0,089), al igual que para las respuestas sPGA 0/1 (76 % vs 53 %, respectivamente; p=0,070). Con respecto al perfil de seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido al menos una dosis de ixekizumab fueron las infecciones, reacciones en el punto de inyección y reacciones alérgicas o hipersensibilidad.

Tras este periodo de 12 semanas, los pacientes entraron en un periodo de mantenimiento de 48 semanas donde todos los pacientes recibieron ixekizumab, en el cual se observó que las respuestas alcanzadas en la semana 12 se mantuvieron hasta la semana 48. A su vez, este periodo fue seguido por un periodo de extensión de 48 semanas (duración total de 108 semanas), donde se observó que las respuestas PASI-75 y sPGA 0/1 alcanzadas en la semana 12 se mantuvieron hasta la semana 108. En cuanto al perfil de seguridad, los resultados de seguridad de ixekizumab fueron consistentes con los notificados previamente, demostrándose así la eficacia y seguridad a largo plazo de ixekizumab en esta población (23,43,44).

Con respecto a los resultados de eficacia de ixekizumab vs etanercept, ixekizumab no ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa con respecto a etanercept para las respuestas PASI-75 y sPGA 0/1. Sumado a ello, esta no fue la comparación principal del estudio y se realizó frente a un limitado número de pacientes que recibieron etanercept (n=30) (45).

Estas terapias biológicas descritas constituyen el único grupo de fármacos que dispone de ensayos clínicos aleatorizados de calidad y datos a corto y medio-largo plazo. Este hecho, sumado a que están aprobadas de forma

específica para pacientes con psoriasis pediátrica moderada-grave, hace que se consideren como tratamientos de primera elección (46).

Por otra parte, existen otras terapias que cuentan con indicación en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos y que actualmente se está evaluando su eficacia y seguridad en psoriasis en placas pediátrica en ensayos clínicos de fase III (47). Estos tratamientos son risankizumab (48,49), guselkumab (50,51), tildrakizumab (52,53), brodalumab (54,55), deucravacitinib (56,57) y bimekizumab (58,59), entre otros. A pesar de ello, a fecha de redacción de este Informe solo están disponibles los resultados del ensayo de fase III que evalúa la eficacia y seguridad de guselkumab.

A este respecto, el estudio *PROTOSTAR* (60) es un ensayo clínico de fase III todavía en curso, aleatorizado, controlado por placebo y un comparador activo (etanercept) que evalúa la eficacia, seguridad y farmacocinética de guselkumab SC en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave (definida por una puntuación IGA ≥3, una afectación ≥ 10 % de la superficie corporal, y una puntuación PASI ≥12) en pacientes de 6 a <18 años. En la parte 1 de este estudio (semana 0 a 16), 92 pacientes se aleatorizaron para recibir guselkumab (n=41) (<70 kg: 1,3 mg/kg; ≥70 kg: 100 mg), placebo (n=25) o etanercept no cegado (n=26) (brazo de referencia activo; 0,8 mg/kg hasta un máximo de 50 mg). Tras la semana 16 y hasta la semana 52, los pacientes se incluyeron en una fase de retirada/retratamiento de guselkumab o continuaron/pasaron a recibir guselkumab. La media de edad fue de 12,9 años, el 67 % de los pacientes incluidos eran adolescentes, la puntuación PASI basal fue 18,8 y el 78 % y 22 % de los pacientes tenían puntuaciones IGA de 3 y 4, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido previamente terapia tópica y el 39 % había recibido tratamiento sistémico (32 % no biológico y 10 % biológico). Las variables co-principales fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta IGA 0/1 y una respuesta PASI-75 en la semana 16. En la semana 16, una proporción significativamente mayor de pacientes del brazo guselkumab en comparación con el brazo placebo alcanzaron una respuesta IGA 0/1 (66 % vs 16 %, respectivamente; p<0,001) y PASI-75 (76 % vs 20 %, respectivamente; p<0,001). Con respecto al perfil de seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia incluyeron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Teniendo en cuenta estos resultados, guselkumab ha demostrado una mejora estadística y clínicamente significativa frente a placebo. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en el estudio es limitado y se incluyeron más adolescentes que niños <12 años, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela. Además, etanercept se administró como tratamiento de referencia para la respuesta clínica y no se realizaron comparaciones estadísticas entre los brazos guselkumab y etanercept. Por último, se debe recordar que, a diferencia de las terapias biológicas descritas anteriormente, a fecha de redacción de este Informe guselkumab no cuenta con indicación autorizada en población pediátrica.

Con respecto a los datos comparativos, se dispone de un metaanálisis en red (NMA) frecuentista de efectos fijos donde se calcula la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA) para la clasificación de las terapias biológicas autorizadas en el tratamiento de la psoriasis pediátrica (4-18 años) de moderada a grave (adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab e ixekizumab) (61). Como variables principales se incluyeron la respuesta PASI 90 en las semanas 12-16 y la interrupción debida a EA a lo largo de las primeras 12-16 semanas. El NMA incluyó 5 ensayos clínicos (798 pacientes pediátricos), observándose que en comparación con placebo todos los regímenes biológicos mostraron una respuesta PASI 90 significativamente mayor, pero no difirieron en el riesgo de interrupción por EA. Con respecto a la SUCRA, secukinumab a dosis baja se posicionó en primer lugar en la respuesta PASI 90 alcanzada (84,7 %), seguido por ixekizumab (70,8 %), ustekinumab a dosis estándar (69,8 %), adalimumab a dosis alta (41,0 %) y etanercept (33,4 %). Con respecto a la interrupción por EA en las semanas 12-16, ningún régimen biológico difirió significativamente con respecto a placebo, y debido al limitado número de estos eventos no se calculó la SUCRA asociada.

Sin embargo, este NMA presenta múltiples limitaciones. Entre ellas, la mayoría de las comparaciones entre las diferentes terapias biológicas se basan en comparaciones indirectas que involucraron a placebo como referencia, el modelo de

efectos fijos utilizado podría subestimar la incertidumbre de los efectos de los tratamientos, las características basales de los pacientes incluidos en cada ensayo difieren entre sí y los resultados de seguridad y eficacia se compararon tras 12-16 semanas de tratamiento, por lo que no se dispone de una comparación de eficacia y seguridad a largo plazo. Es por ello que los resultados del NMA deben interpretarse con cautela.

Con respecto a apremilast, no se disponen de comparaciones directas o indirectas frente a los tratamientos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina, acitretina, EAF) ni a las terapias biológicas (adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, guselkumab) descritas con anterioridad.

Ante la ausencia de comparaciones directas o indirectas frente a apremilast, se deben tener en cuenta otras características diferenciales en la elección del tratamiento. Apremilast, al igual que las terapias sistémicas convencionales descritas (metotrexato, ciclosporina, acitretina y fumarato de dimetilo), es de administración oral, lo cual puede resultar especialmente ventajoso para la adherencia al tratamiento en esta población pediátrica, siempre que exista la posibilidad de deglutir comprimidos. No obstante, debe subrayarse que apremilast es el único tratamiento oral que cuenta con autorización específica para su uso en niños y adolescentes. Además, se debe prestar especial atención a las diferencias entre los perfiles de seguridad de estos tratamientos, destacando que los EA notificados con apremilast suelen ser de carácter leve o moderado y una baja incidencia de EA graves, mientras que para los tratamientos sistémicos convencionales existe un elevado riesgo de toxicidad. Con respecto a los tratamientos biológicos, todos ellos son de administración SC. Esto puede suponer una desventaja en esta población pediátrica ya que el miedo a las agujas es común en niños. No obstante, estas terapias presentan pautas posológicas más distanciadas en el tiempo, que van desde la administración de dosis semanal hasta cada 12 semanas (ver Tabla A2 del Anexo), hecho que también puede ser relevante según las preferencias del paciente. Con respecto al perfil de seguridad, las reacciones en el punto de inyección, infecciones, reactivación de la tuberculosis, insuficiencia cardíaca congestiva, y la nueva aparición o exacerbación de enfermedades desmielinizantes pueden ser motivo de preocupación en cuanto a la seguridad de estos agentes (para mayor detalle sobre sus perfiles de seguridad, ver sus correspondientes FT), por lo que se recomienda el seguimiento basal y regular de estas terapias (4).

Conclusión

Apremilast ha obtenido autorización en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico. La autorización de apremilast en esta indicación se fundamenta en los resultados del estudio principal *SPROUT*, ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, y se complementa con los datos del estudio *PPSO-004*, ensayo de extensión a largo plazo de fase 3b, multicéntrico y abierto, todavía en curso.

La variable principal de eficacia fue la respuesta sPGA 0/1 en la semana 16, para la cual el 33,1 % de los pacientes del brazo apremilast y el 11,5 % de los pacientes del brazo placebo alcanzaron una respuesta sPGA 0/1 ($p<0,0001$). La variable secundaria clave fue la respuesta PASI-75 en la semana 16, que alcanzaron el 45,4 % de los pacientes del brazo apremilast y el 16,1 % de los pacientes del brazo placebo ($p<0,0001$). Estas tasas de respuesta sPGA 0/1 y PASI-75 alcanzadas en la semana 16 en general se mantuvieron o aumentaron durante el tratamiento de mantenimiento hasta la semana 52.

Con respecto a los resultados disponibles del estudio *PPSO-004*, los pacientes que continuaron recibiendo apremilast en este estudio de extensión a largo plazo muestran cierta evidencia de mantenimiento del efecto, medido a través de la respuesta sPGA 0/1. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio todavía se encuentra en curso y que la eficacia se evaluó como variable secundaria, limitando la interpretación de los resultados.

En conjunto, el perfil de seguridad de apremilast en niños y adolescentes es consistente con el observado en la población adulta, y no se han identificado nuevos problemas de seguridad. A pesar de que la incidencia de EA fue elevada, la mayoría fueron de intensidad leve o moderada y la incidencia de EA graves fue baja. Los EA notificados con

mayor frecuencia fueron los trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas y dolor abdominal. No obstante, los datos de seguridad sobre el uso de apremilast durante más de un año en esta población son limitados, si bien los resultados finales del estudio de extensión *PPSO-004* proporcionarán datos adicionales sobre su seguridad a largo plazo.

Actualmente, el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes se basa en la administración de terapias sistémicas. Estos tratamientos incluyen metotrexato, ciclosporina, acitretina y fumarato de dimetilo como tratamientos sistémicos convencionales, y adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab y guselkumab como terapias biológicas. Sin embargo, los tratamientos convencionales no cuentan con autorización específica en esta indicación, y la evidencia disponible sobre su seguridad y eficacia son limitadas. Por otra parte, los tratamientos biológicos sí cuentan con indicación autorizada (a excepción de guselkumab) y han demostrado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados una tasa de aclaramiento de la piel elevada que se mantiene en el tiempo.

No se dispone de datos comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de apremilast frente a estas opciones terapéuticas. Por consiguiente, apremilast constituye una opción de tratamiento al mismo nivel que los tratamientos descritos, de forma que la elección del tratamiento deberá realizarse teniendo en cuenta la edad, el peso, otras características, comorbilidades y las preferencias del paciente y/o sus cuidadores, así como el perfil de seguridad de las terapias disponibles.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Acción Psoriasis y la Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes: terapias sistémicas convencionales.

Nombre	**Apremilast** (10)	**Metotrexato** (16,17,46)	**Ciclosporina** (18,46)	**Acitretina** (19,46)	**Ésteres de ácido fumárico (fumarato de dimetilo)** (20)
Presentación	Comp. rec. con película 10, 20 y 30 mg	Solución inyectable en jeringa precargada 7,5 mg/0,3 ml; 10 mg/0,4 ml; 12,5 mg/0,5 ml; 15 mg/0,6 ml; 17,5 mg/0,7 ml; 20 mg/0,8 ml; 22,5 mg/0,9 ml; 25 mg/1 ml Comp. 2,5 mg	Cápsulas blandas 25, 50 y 100 mg	Cápsulas duras 10 y 25 mg	Comp. gastrorresistentes 30 y 120 mg
Posología	La dosis recomendada de apremilast se basa en el peso corporal. La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de 20 kg a menos de 50 kg, y de 30 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg, siguiendo el programa inicial de escalado de dosis	Vía oral/parenteral: • Dosis inicial 10-15 mg/m^2/sem o 0,2 mg/kg/sem, con aumento hasta 20 mg/m^2/sem o 0,7 mg/kg/sem, según respuesta • Dosis máxima 25 mg/sem • Si se aumenta la dosis, control más frecuente Se recomienda ácido fólico 1-5 mg/día excepto día de MTX	Dosis inicial 2,5 mg/kg/día Si respuesta no satisfactoria 2 sem, incrementar gradualmente dosis hasta máximo 5 mg/kg/día Suspender si no respuesta tras un mes a dosis máxima Si control de psoriasis, disminuir dosis hasta mínima dosis eficaz Se recomiendan cursos intermitentes	Dosis inicial 0,3-0,5 mg/kg Aumento hasta 1 mg/kg, según respuesta y sin exceder un máximo de 35 mg/día Si control de psoriasis, se puede disminuir hasta 0,2 mg/kg Tras la remisión se continúa a esta dosis dos meses y después suspensión	Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja inicial seguida de aumentos graduales posteriores. Durante la primera semana se debe tomar una dosis de 30 mg una vez al día (un comprimido por la noche). Durante la segunda semana se debe tomar una dosis de 30 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y otro por la noche). Durante la tercera semana se debe tomar una dosis de 30 mg tres veces al día (un comprimido por la mañana, otro al mediodía y otro por la noche). A partir de la cuarta semana se cambia el tratamiento a un solo

					comprimido de 120 mg por la noche. Durante las 5 semanas siguientes, esta dosis se incrementa en un comprimido adicional de 120 mg a la semana tomado a distintas horas del día. La dosis máxima diaria permitida es de 720 mg (seis comprimidos de 120 mg)
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico	No. Indicado en formas graves de psoriasis discapacitante recalcitrante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, PUVA, y retinoides y artritis psoriásica grave en adultos	No. Indicado en el tratamiento de la psoriasis grave en pacientes (adultos) en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz	No. Tratamiento de formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias (adultos)	No. Indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico
Efectos adversos*	**Muy frecuentes:** Diarrea, náuseas. **Frecuentes:** Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, disminución del apetito, insomnio, depresión, cefalea, migraña, cefalea tensional, tos, vómitos, dispepsia, movimientos intestinales frecuentes, dolor abdominal superior, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor de espalda, fatiga.	**Muy frecuentes:** Estomatitis, dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pruebas de función hepática anormales (ALT aumentada, AST aumentada, fosfatasa alcalina y bilirrubina). **Frecuentes:** Infecciones, leucopenia, cefalea, somnolencia, mareos, fatiga, úlceras orales, diarrea, erupción eritematosa, alopecia, exantema.	**Muy frecuentes[1]:** Hiperlipidemia, temblor, cefalea, hipertensión, hirsutismo, disfunción renal. **Frecuentes[1]:** Leucopenia, hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, convulsiones, parestesia, rubor, náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica, función hepática anormal, acné, hipertricosis, mialgia,	**Muy frecuentes:** Sequedad e inflamación de las membranas mucosas que puede conducir a una intolerancia a las lentes de contacto, sequedad e inflamación de las membranas mucosas, sequedad de boca, sed, queilitis, prurito, alopecia, exfoliación de la piel (especialmente en las palmas de las manos y en las plantas de los pies), valores anormales de la función hepática (elevación generalmente reversible,	**Muy frecuentes:** Linfopenia, leucopenia, rubefacción, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas. **Frecuentes:** Eosinofilia, leucocitosis, apetito disminuido, cefalea, parestesia, vómitos, dispepsia, estreñimiento, malestar abdominal, flatulencia, eritema, sensación de ardor en la piel, prurito, fatiga, sensación de calor, astenia, incremento de enzimas hepáticas.

			calambres musculares, pirexia, fatiga.	transitoria de transaminasas y fosfatasas alcalinas), anomalías lipídicas (elevación reversible de los triglicéridos y del colesterol séricos; si estas circunstancias persisten no puede excluirse un riesgo asociado de aterogénesis), elevación del ácido úrico. **Frecuentes:** Cefalea, estomatitis, trastornos gastrointestinales, fragilidad de la piel, piel pegajosa, dermatitis, textura anormal del pelo, debilitamiento del cabello, uñas quebradizas, paroniquia, eritema, artralgia, mialgia, edema periférico.	
Conveniencia	Administración por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos	Administración oral o SC	Administración oral. Las cápsulas se deben tragar enteras	Administración oral. Las cápsulas deben tomarse enteras una vez al día, acompañadas de algún alimento o leche. Es absolutamente necesario que se respete la dosis de acitretina calculada por el médico La duración del tratamiento la determina el médico en función del tipo de enfermedad y de la tolerancia del preparado	Administración por vía oral. Los comprimidos se deben ingerir enteros con líquido durante una comida o inmediatamente después. Los comprimidos no se deben triturar, partir, disolver ni masticar

Otras características diferenciales	No se ha establecido la seguridad y eficacia de apremilast en niños con psoriasis en placas de moderada a grave de menos de 6 años de edad o con un peso corporal inferior a 20 kg, ni en otras indicaciones pediátricas. No se dispone de datos. Contraindicado en embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con apremilast. Precaución en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos; se han notificado casos de depresión, ideación y comportamiento suicida. Precaución en insuficiencia renal grave: se requiere ajuste de dosis. Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal y a los pacientes pediátricos con un índice de masa corporal al límite o bajo. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa	Contraindicado en caso de: - Insuficiencia hepática grave, si la bilirrubina sérica es > 5 mg/dl (85,5 μ mol/l). - Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). - Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa. - Inmunodeficiencia. - Infecciones graves, agudas o crónicas como la tuberculosis y el VIH. - Estomatitis, úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida. - Embarazo y lactancia. - Vacunación concurrente con vacunas con microorganismos vivos. Se debe informar claramente a los pacientes de que el tratamiento se debe administrar una vez a la semana y no cada día. La administración incorrecta de metotrexato puede causar efectos adversos graves,	Contraindicado en combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) y con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida. Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas. Se dispone de experiencia limitada con el uso de ciclosporina en niños con psoriasis. Los pacientes tratados con ciclosporina no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA. Puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.	Considerando los posibles efectos secundarios graves que pueden ir asociados a los tratamientos a largo plazo, el uso de acitretina no está recomendado en niños y adolescentes a menos que, a juicio del médico, los beneficios superen significativamente los riesgos. Acitretina sólo debe utilizarse cuando todos los tratamientos alternativos hayan resultado inadecuados. Acitretina es altamente teratogénica y no debe ser utilizada por mujeres que estén embarazadas. Por la misma razón, las mujeres tratadas con acitretina deben seguir una estricta anticoncepción 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y 3 años después de interrumpirlo, y cumplan con todas las condiciones requeridas del Plan de Prevención de Embarazos. Contraindicado en: insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave, hipervitaminosis, valores de lípidos en sangre anormalmente elevados de	Contraindicado en trastornos gastrointestinales graves, insuficiencia renal o hepática grave, embarazo y lactancia. Se debe emplear con precaución cuando se administra concomitantemente con otro tratamiento antipsoriásico sistémico (p. ej., metotrexato, retinoides, psoralenos, ciclosporina, inmunosupresores o citostáticos). Durante el tratamiento, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos). No se ha estudiado en que forma la administración de vacunas puede afectar durante el tratamiento con fumarato de dimetilo. La inmunosupresión es un factor de riesgo para el uso de vacunas atenuadas. Se deben evaluar los riesgos y beneficios de la vacunación. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

	desconocida, el médico general debe evaluar a estos pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Sin contraindicaciones para administrarse con vacunas vivas. La exposición de apremilast se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) y puede dar lugar a una respuesta clínica reducida.	incluidos efectos adversos potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben recibir instrucciones claras. No se recomienda su uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad en esta población son insuficientes.	Contiene 25, 50, 100 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 25, 50, 100 mg de ciclosporina, respectivamente, que se corresponde con 11,8 % v/v. Una dosis de 500 mg de ciclosporina contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 13 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible.	forma crónica, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hipersensibilidad a otros retinoides y uso combinado con tetraciclinas, metotrexato, anticonceptivos de baja dosis de progesterona y vitamina A u otros retinoides. El consumo de alcohol (bebidas, alimentos, medicamentos) no está permitido en mujeres en edad fértil durante toda la duración del tratamiento y durante los 2 meses siguientes a su interrupción, debido al riesgo de malformaciones. Tras el tratamiento prolongado con etretinato en niños, existen informes ocasionales de cambios óseos, incluyendo cierre epifisario prematuro, hiperostosis esquelética y calcificación extraósea. Estos efectos pueden también esperarse tras el uso de acitretina. Por consiguiente, se deben controlar estrechamente los parámetros de crecimiento y el desarrollo óseo del niño. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o	

				galactosa no deben tomar este medicamento. Acitretina sólo debe utilizarse como último recurso terapéutico.	

* Dado que metotrexato, ciclosporina, acitretina y fumarato de dimetilo no cuentan con indicación autorizada en psoriasis pediátrica, los efectos incluidos en la tabla reflejan los efectos adversos recogidos en Ficha Técnica para sus indicaciones autorizadas.

1. Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

Tabla A2. Características diferenciales entre los comparadores relevantes: terapias biológicas.

Nombre	**Apremilast** (10)	**Adalimumab** (25)	**Etanercept** (24)	**Secukinumab** (21)	**Ustekinumab** (22)	**Ixekizumab** (23)
Presentación	Comp. rec. con película 10, 20 y 30 mg	Solución inyectable en jeringa precargada 20 y 40 mg Solución inyectable en pluma precargada 40	Polvo y disolvente para solución inyectable 10, 25 mg Solución inyectable en pluma o jeringas precargadas 25 y 50 mg	Solución inyectable en jeringa precargada 75, 150 y 300 mg Solución inyectable en pluma precargada 150 y 300 mg	Solución inyectable 45 mg Solución inyectable en jeringa precargada 45 y 90 mg	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada 80 mg
Posología	La dosis recomendada de apremilast se basa en el peso corporal. La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de 20 kg a menos de 50 kg, y de 30 mg por vía oral dos veces al día para pacientes pediátricos con un peso de al menos 50 kg, siguiendo el programa inicial de escalado de dosis	La dosis recomendada de adalimumab se basa en el peso corporal: - 15 kg hasta < 30 kg: dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial. - ≥ 30 kg: dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial.	La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas	La dosis recomendada está basada en el peso corporal y se administra en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento: - <25 kg: 75 mg - 25 a <50 kg: 75 mg - ≥50 kg: 150 mg (se puede aumentar a 300 mg)	La dosis recomendada está basada en el peso corporal: - < 60 kg: 0,75 mg/kg - ≥ 60-≤ 100 kg: 45 mg - > 100 kg: 90 mg Se debe administrar en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.	La dosis recomendada en niños se basa en las siguientes categorías de peso: - Más de 50 kg: dosis de inicio 160 mg; dosis cada 4 semanas 80 mg - 25 a 50 kg:dosis de inicio 80 mg; dosis cada 4 semanas 40 mg
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4	Sí. Indicado en el tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y	Sí. Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años de

	partir de 6 años y un peso de al menos 20 kg que son candidatos a recibir tratamiento sistémico	años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias	no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias	partir de 6 años de edad candidatos a tratamientos sistémicos	adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias	edad y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Diarrea, náuseas. **Frecuentes:** Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, disminución del apetito, insomnio, depresión, cefalea, migraña, cefalea tensional, tos, vómitos, dispepsia, movimientos intestinales frecuentes, dolor abdominal superior, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor de espalda, fatiga.	**Muy frecuentes:** Infecciones del tracto respiratorio (inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonia por herpesvirus), leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia, incremento de lípidos, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, incremento de enzimas hepáticas, rash, dolor musculoesquelético, reacción en el lugar de inyección. **Frecuentes:** Infecciones sistémicas, infecciones intestinales, infecciones de la piel y tejidos blandos, infección de oídos, infecciones orales, infecciones del tracto reproductor, infecciones del tracto urinario, infecciones	**Muy frecuentes:** Infecciones, cefalea, reacciones en la zona de inyección. **Frecuentes:** Reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, prurito, erupción, pirexia.	**Muy frecuentes:** Infecciones de las vías respiratorias altas. **Frecuentes:** Herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náusea, eccema, fatiga.	**Frecuentes:** Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, mareo, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor de espalda, mialgias, artralgia, cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección	**Muy frecuentes:** Infección del tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección. **Frecuentes:** Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas.

		fúngicas, infecciones de las articulaciones, cáncer de piel excluido el melanoma, neoplasia benigna, leucocitosis, trombocitopenia, hipersensibilidad, alergias, hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación, cambios de humor, ansiedad, insomnio, parestesias, migraña, compresión de la raíz nerviosa, alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos, vértigo, taquicardia, hipertensión, rubor, hematomas, asma, disnea, tos, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco, empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición, urticaria, aumento de moratones, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia, prurito, espasmos				

		musculares, insuficiencia renal, hematuria, dolor de pecho, edema, pirexia, alteraciones en la coagulación y el sangrado, presencia de autoanticuerpos, incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática, alteraciones de la cicatrización.				
Conveniencia	Administración por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos	Administración SC	Administración SC. El polvo para solución inyectable de etanercept ha de ser reconstituido con 1ml de disolvente antes de su uso	Administración SC	Administración SC	Administración SC. Si la jeringa precargada de 40 mg no está disponible, las dosis inferiores a 80 mg que requieren preparación de la dosis solo se deben administrar por un profesional sanitario
Otras características diferenciales	No se ha establecido la seguridad y eficacia de apremilast en niños con psoriasis en placas de moderada a grave de menos de 6 años de edad o con un peso corporal inferior a 20 kg, ni en otras indicaciones pediátricas. No se dispone de datos. Contraindicado en embarazo. Las mujeres con capacidad de	Contraindicado en tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas e insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). En pacientes pediátricos se recomienda, si es posible, una actualización del calendario de vacunaciones de acuerdo con las guías actuales de	Contraindicado en sepsis o riesgo de sepsis. En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con etanercept. No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con etanercept. Se recomienda que, si es	Contraindicado en infecciones activas y clínicamente importantes. No se deben administrar simultáneamente las vacunas elaboradas con microorganismos vivos con secukinumab. Los pacientes tratados con secukinumab pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con	Contraindicado en infecciones activas clínicamente importantes. Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas al mismo tiempo que ustekinumab Los pacientes tratados con ustekinumab pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos. El tratamiento a largo	No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años. Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg. Contraindicado en infecciones activas clínicamente importantes. Ixekizumab no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con

	gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con apremilast. Precaución en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos; se han notificado casos de depresión, ideación y comportamiento suicida. Precaución en insuficiencia renal grave: se requiere ajuste de dosis Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal y a los pacientes pediátricos con un índice de masa corporal al límite o bajo. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico general debe evaluar a estos pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia	vacunación antes de iniciar el tratamiento con adalimumab.	posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con etanercept. No se ha estudiado el uso de etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.	microorganismos vivos. Antes de iniciar el tratamiento con secukinumab, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas apropiadas para la edad según las pautas de vacunación actuales.	plazo con ustekinumab no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos. Contiene 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) o 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polisorbato 80 (E433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia.	microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas. Contiene 0,3 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada de 80 mg equivalente a 0,30 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de ixekizumab en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

	total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Sin contraindicaciones para administrarse con vacunas vivas. La exposición de apremilast se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) y puede dar lugar a una respuesta clínica reducida.					

Tabla A3. Estudio *SPROUT*: resultados de eficacia en la semana 16 en sujetos pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave (población ITT)

	Placebo (N=82)	Apremilast (N=163)	Diferencia ajustada de tratamiento (Apremilast – Placebo)
Variable principal: respuesta sPGA en la semana 16			
n (%)	9,4 (11,5)	53,9 (33,1)	-
IC 95 % (%)	4,2; 18,7	25,7; 40,5	-
EE (%)	3,69	3,78	-
Diferencia (%) (IC 95 %)	-	-	21,7 (11,2; 32,1)
p-valor bilateral	-	-	<0,0001
Variable secundaria clave: respuesta PASI-75 en la semana 16			
n (%)	13,2 (16,1)	74,1 (45,4)	-
IC 95 % (%)	7,7; 24,5	37,6; 53,3	-
EE (%)	4,30	4,01	
Diferencia (%) (IC 95 %)	-	-	29,4 (17,8; 40,9)
p-valor bilateral	-	-	<0,0001

EE: error estándar; IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %; ITT: población por intención de tratar; sPGA: evaluación global estática del médico; PASI: índice de gravedad y área de la psoriasis.

Figura A1. Estudio *SPROUT*: Respuesta sPGA hasta la semana 52 (población ITT, imputación de no respondedor)

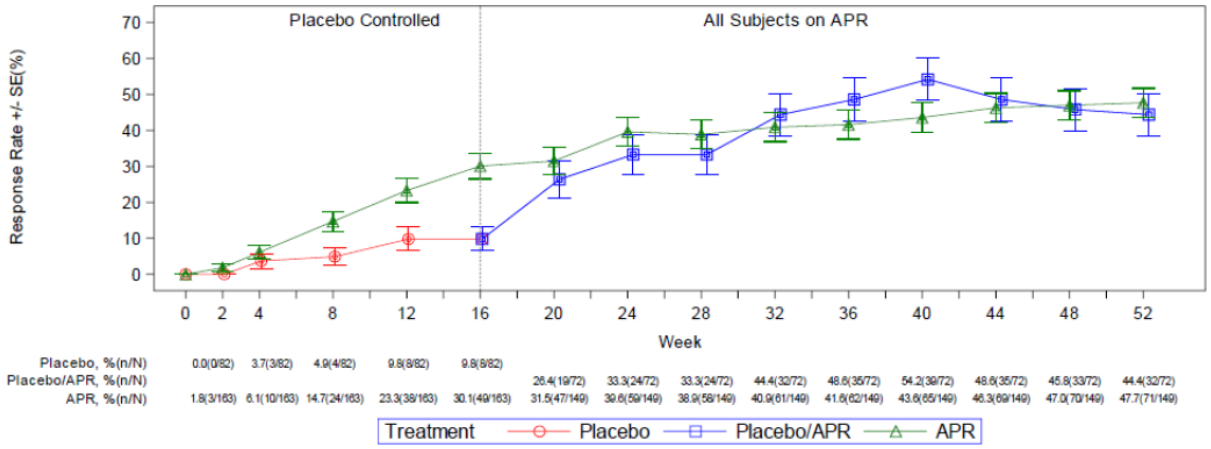
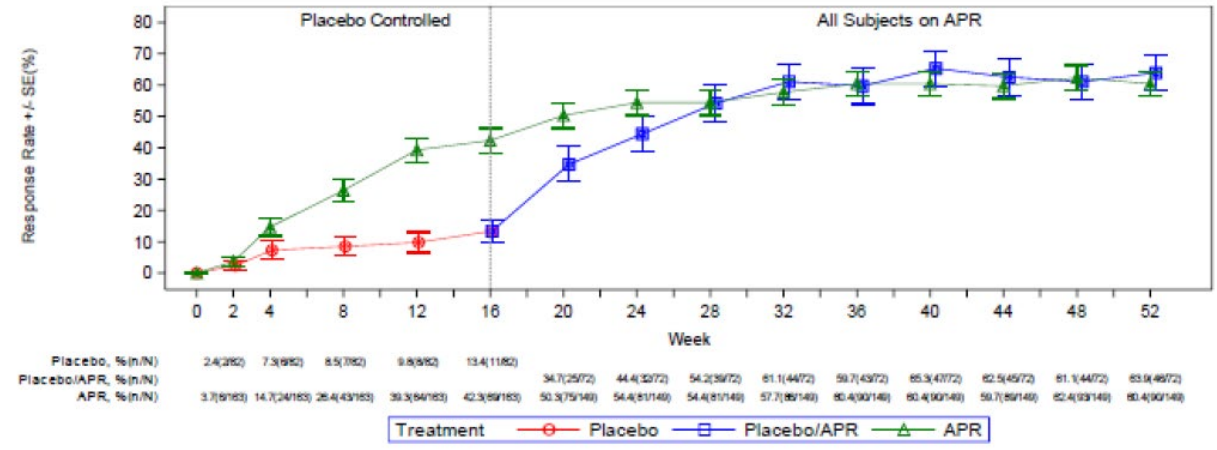


Figura A2. Estudio *SPROUT*: Respuesta PASI-75 hasta la semana 52 (población ITT, imputación de no respondedor)



Referencias

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. The Lancet. 5 de septiembre de 2015;386(9997):983-94.

2. European Public Assessment Report (EPAR) Sotyktu® (deucravacitinib) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sotyktu-epar-public-assessment-report_en.pdf

3. Harden JL, Krueger JG, Bowcock A. The Immunogenetics of Psoriasis: A Comprehensive Review. J Autoimmun. 2015;64:66-73.

4. European Public Assessment Report (EPAR) Otezla® (apremilast) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/otezla-h-c-003746-ii-0044-g-epar-assessment-report_en.pdf

5. Guía para pacientes con psoriasis. Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). 2020;1-25.

6. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. International Journal of Molecular Sciences. enero de 2019;20(6):1475.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. NICE; 2012 [citado 17 de marzo de 2025]. Psoriasis: assessment and management. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg153

8. American Academy of Dermatology (AAD) [Internet]. [citado 18 de marzo de 2025]. Psoriasis: Overview. Disponible en: https://www.aad.org/public/diseases/psoriasis/what/overview

9. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. International Journal of Molecular Sciences. enero de 2023;24(17):13313.

10. Ficha Técnica Otezla® (apremilast) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114981001/FT_114981001.html

11. Fiorillo L, Becker E, de Lucas R, Belloni-Fortina A, Armesto S, Elewski B, et al. Efficacy and safety of apremilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from SPROUT, a randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 de junio de 2024;90(6):1232-9.

12. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine [Internet]. 2024 [citado 21 de marzo de 2025]. A Phase 3b, Multi Center, Open-label, Long-term Extension Study of Apremilast (CC-10004) in Pediatric Subjects From 6 Through 17 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04175613

13. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. British Journal of Dermatology. 1 de marzo de 2010;162(3):633-6.

14. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. julio de 2015;73(1):37-49.

15. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). Br J Dermatol. diciembre de 2015;173(6):1387-99.

16. Ficha Técnica metotrexato semanal Cipla [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79758/FT_79758.html

17. Ficha Técnica Imeth® (metotrexato) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79580/FT_79580.html

18. Ficha Tecnica Sandimmun Neoral® (ciclosporina) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT_60320.html

19. Ficha Técnica Neotigason® (acitretina) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60303/FT_60303.html

20. Ficha Técnica Skilarence® (fumarato de dimetilo) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171201004/FT_1171201004.html

21. Ficha Técnica Cosentyx® (secukinumab) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980003/FT_114980003.html

22. Ficha Técnica Stelara® (ustekinumab) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08494001/FT_08494001.html

23. Ficha Técnica Taltz® (ixekizumab) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151085004/FT_1151085004.html

24. Ficha Técnica Enbrel® (etanercept) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126022/FT_99126022.html

25. Ficha Técnica Humira® (adalimumab) [Internet]. [citado 15 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256022/FT_103256022.html

26. van Geel M j., Mul K, de Jager M e. a., van de Kerkhof P c. m., de Jong E m. g. j., Seyger M m. b. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29(3):425-37.

27. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Pediatr Drugs. 1 de octubre de 2015;17(5):373-84.

28. Hebert AA, Browning ,J., Kwong ,P. C., Duarte ,A. M., Price ,H. N., and Siegfried E. Managing pediatric psoriasis: update on treatments and challenges—a review. Journal of Dermatological Treatment. 4 de julio de 2022;33(5):2433-42.

29. Lambert J l. w., Segaert S, Ghislain P d., Hillary T, Nikkels A, Willaert F, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(8):1654-65.

30. Sadowska M, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Pros and cons of using systemic acitretin in the paediatric population. Postepy Dermatol Alergol. febrero de 2022;39(1):34-8.

31. Reich K, Hartl C, Gambichler T, Zschocke I. Retrospective data collection of psoriasis treatment with fumaric acid esters in children and adolescents in Germany (KIDS FUTURE study). JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016;14(1):50-7.

32. Hamm H, Wilsmann-Theis D, Tsianakas A, Gambichler T, Taipale K, Lauterbach J, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in young patients aged 10–17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. British Journal of Dermatology. 1 de julio de 2021;185(1):62-73.

33. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 1 de julio de 2017;390(10089):40-9.

34. European Public Assessment Report (EPAR) Humira® (adalimumab) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0134-epar-assessment-report-extension_en.pdf

35. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 17 de enero de 2008;358(3):241-51.

36. European Public Assessment Report (EPAR) Enbrel® (etanercept) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enbrel-h-c-262-ii-94-epar-assessment-report-variation_en.pdf

37. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 de febrero de 2016;74(2):280-287.e3.

38. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianakas A, Morita A, Rivas E, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. abril de 2021;35(4):938-47.

39. Magnolo N, Kingo K, Laquer V, Browning J, Reich A, Szepietowski JC, et al. Efficacy of Secukinumab Across Subgroups and Overall Safety in Pediatric Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Week 52 Results from a Phase III Randomized Study. Pediatr Drugs. 1 de julio de 2022;24(4):377-87.

40. European Public Assessment Report (EPAR) Cosentyx® (secukinumab) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-p46-016-epar-assessment-report_en.pdf

41. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol. octubre de 2015;73(4):594-603.

42. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. British Journal of Dermatology. 1 de octubre de 2020;183(4):664-72.

43. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, Bagel J, Pinter A, Cather J, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). Br J Dermatol. agosto de 2020;183(2):231-41.

44. Paller AS, Seyger MMB, Magariños GA, Pinter A, Cather JC, Rodriguez-Capriles C, et al. Long-term Efficacy and Safety of Up to 108 Weeks of Ixekizumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: The IXORA-PEDS Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatology. 1 de mayo de 2022;158(5):533-41.

45. European Assessment Report (EPAR) Taltz® (ixekizumab) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf

46. Vicente A, Pérez-Ferriols A, Batalla A, García-Fernandez L, Pérez B, Eiris N, et al. Documento de consenso del Grupo Español de Psoriasis (GPS) y del grupo Español de Dermatología Pediátrica (GEDP) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) sobre el manejo de la psoriasis pediátrica. Actas Dermosifiliogr. 1 de marzo de 2025;116(3):254-80.

47. Yi RC, Moran SK, Gantz HY, Strowd LC, Feldman SR. Biologics and Small Molecule Targeted Therapies for Pediatric Alopecia Areata, Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Hidradenitis Suppurativa in the US: A Narrative Review. Children. agosto de 2024;11(8):892.

48. Ficha Técnica Skyrizi® (risankizumab) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361003/FT_1191361003.html

49. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. A Study of Subcutaneous Risankizumab Injection for Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Change in Disease Symptoms (OptIMMize-1). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435600

50. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Guselkumab for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Pediatric Participants (PROTOSTAR). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03451851

51. Ficha Técnica Tremfya® (guselkumab) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171234001/FT_1171234001.html

52. Ficha Técnica Ilumetri® (tildrakizumab) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181323001/FT_1181323001.html

53. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. A Study of Tildrakizumab in Pediatric Subjects With Chronic Plaque Psoriasis. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997786

54. Ficha Técnica Kyntheum® (brodalumab) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161155001/FT_1161155001.html

55. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. Efficacy and Safety of Brodalumab in Adolescents From 12 to 17 Years of Age With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis (EMBRACE 1). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305327

56. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. A Study to Evaluate the Drug Levels, Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772079

57. Ficha Técnica Sotyktu® (deucravacitinib) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231718006/FT_1231718006.html

58. Ficha Técnica Bimzelx® (bimekizumab) [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211575002/FT_1211575002.html

59. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 19 de mayo de 2025]. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to Ustekinumab in Children and Adolescents From 6 Years to Less Than 18 Years of Age With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (BE TOGETHER). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06425549

60. Prajapati VH, Seyger MMB, Wilsmann-Theis D, Szakos E, Kaszuba A, van Hartingsveldt B, et al. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients: results of the phase III randomized placebo-controlled PROTOSTAR study. Br J Dermatol. 18 de marzo de 2025;192(4):618-28.

61. Huang IH, Yu CL, Tai CC, Tu YK, Chi CC. Biologics for pediatric moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. septiembre de 2022;20(9):1201-9.