



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.actasdermo.org



## I CONGRESO DE PSORIASIS-GPs

### Bloque 1: Actualización/la industria informa

J. Vilar Alejo

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

#### Actualización 1

##### Psoriasis 2015

Lluís Puig (Hospital de Sant Pau, Barcelona)

El Dr. Puig realiza una revisión de los aspectos más importantes que se han relacionado con la psoriasis durante el año 2015.

Refleja la necesidad creciente en la práctica clínica de obtener PASI 90<sup>1</sup>, al contrario de lo que se buscaba en los ensayos clínicos pivotaes, que eran más conservadores con los objetivos terapéuticos. También introduce la teoría cada vez más conocida de obtener PASI globales  $\leq 2$ , siendo el PASI  $> 5$  el que nos obligará a realizar modificaciones terapéuticas.

Otro aspecto farmacológico que será cada vez más importante es la supervivencia del fármaco<sup>2</sup>, resumida como el tiempo en el que el fármaco mantiene el control de la enfermedad a largo plazo sin pérdida de eficacia. Será en los casos en que se deba cambiar de medicamento donde el gasto se multiplica por las inducciones, por lo que se recomienda buscar alternativas a estas que no sean tan caras, como asociaciones de fármacos o solapamientos<sup>3</sup>. Cuando vayamos a elegir el fármaco debemos intentar anticiparnos para obtener los mejores resultados de control clínico desde su elección, evitando así cambios que encarezcan los tratamientos posteriores.

Otro aspecto importante a señalar es la artritis psoriásica. Los estudios actuales refieren que en la obtención del ACR 20, los anti-TNF son algo más rápidos que el ustekinumab,

pero que este consigue PASI 75 más mantenidos en el tiempo y que, probablemente, los anti-IL-17 supondrán una combinación de los mejores resultados de ambos grupos farmacológicos. El certolizumab pegilado supondrá otra alternativa en el manejo de la artritis psoriásica.

Pero, sin duda, la estrella de 2016 será secukinumab. Nestle et al<sup>4</sup> y Ryoo et al<sup>5</sup> realizaron estudios comparativos de superioridad con ustekinumab. También otro anticuerpo anti-IL-17 como ixekizumab presentará estudios comparativos con metotrexato y con ésteres del ácido fumárico.

Como dato importante, señalar que ambos fármacos se mostrarán tan efectivos en pacientes *naïve* como en los que hayan fracasado a otros fármacos biológicos.

Brodalumab, otro anticuerpo anti-IL-17, ha tenido recientemente un problema de seguridad que está en proceso de evaluación.

Otros fármacos todavía en estudio son los bloqueadores de la IL-23/p19, tildrakizumab y guselkumab.

Por último, están cobrando cada vez más importancia en el tratamiento actual de la psoriasis los bloqueadores de la transmisión de señales del ADN (bloqueadores de JAK/STAT, entre otros) como ruxolitinib y tofacitinib. Estos están mostrando eficacia en estudios preliminares en alopecia areata, vitiligo, dermatitis atópica y psoriasis, fundamentalmente<sup>6,7</sup>.

Por último, y probablemente el tema más importante del pasado año, destacar la introducción en la psoriasis de los biosimilares. En Dinamarca y Noruega han supuesto un descenso de la carga económica de un 69% respecto a los fármacos originales.

Correo electrónico: jaimevilar.dermatologo@gmail.com

## Ponencia 1

### La nueva ruta hacia la piel blanqueada

Jaime Oliver (Novartis)

El compromiso de Novartis con la investigación supone que dedica el 18% de los ingresos a I+D. Intenta desarrollar los fármacos y ponerlos a disposición de tratamiento lo antes posible, y un ejemplo de esto es haber obtenido las indicaciones de psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis con 1 año de margen.

Novartis dispone en la actualidad, en su cartera de servicios para dermatología, de secukinumab y omalizumab. En estos momentos tiene un fármaco en fase III para el carcinoma basocelular y en fase II para la urticaria crónica y la dermatitis atópica. Además, están en estudio moléculas para el tratamiento de patologías diversas como la hidradenitis, el pénfigo vulgar, la dermatomiositis, las queratosis actínicas y el pénfigoide ampolloso.

#### IL-17 y secukinumab

Secukinumab presenta altas tasas de eficacia en la psoriasis y reivindica el papel del neutrófilo en su fisiopatogenia. La obtención de PASI 90 mejora la calidad de vida de los pacientes y se incide en la necesidad de lograr PASI globales de alrededor de 2 o inferiores.

Se hizo hincapié en recordar la indicación como primera línea de tratamiento sistémico, así como que todos los estudios iniciados se están extendiendo de 2 a 5 años.

El estudio CLEAR demuestra la superioridad de secukinumab frente a ustekinumab, en la obtención de PASI 75, 90 y 100. También se está desarrollando el estudio GESTURE, para psoriasis palmoplantar, y el TRANSFIGURE, para psoriasis ungueal. Asimismo, esperan publicar próximamente los resultados de ensayos clínicos en psoriasis de cuero cabelludo y uñas, psoriasis invertida, OPTIMISE (consistente en la posibilidad de administrar el fármaco con flexibilidad en las dosis utilizadas), y cada vez tienen más interés en comprobar si la administración de tratamientos precoces podría evitar daños permanentes en la piel, a imagen de lo que se realiza en la enfermedad inflamatoria articular.

Se van a realizar estudios *head to head* también en artritis psoriásica, igual que se han desarrollado en psoriasis con etanercept y ustekinumab. Probablemente, en reumatología podría ser suficiente la dosis de 150 mg, a diferencia de la necesaria en psoriasis, de 300 mg. Esto sería más posible en pacientes que no tengan psoriasis y fueran *naïve* a fármacos anti-TNF.

## Ponencia 2

### Janssen en inmunología

Cristina Guisado (Janssen)

Janssen tiene una visión global de la inmunología, participando en España en dermatología, gastroenterología y reumatología. Está presente en más de 100 países, dispone de 8 centros de investigación a nivel mundial y dedica una inversión a la investigación de 1,5 billones de dólares/año. Está interesado en psoriasis, artritis psoriásica, enferme-

dad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumática y espondilitis.

#### Próximas novedades

- Ustekinumab. Desarrollo en enfermedad de Crohn. Búsqueda de indicación en colitis ulcerosa y en inflamación gastrointestinal asintomática. Aprobación de la indicación en psoriasis en adolescentes. Ensayos clínicos en dermatitis atópica. Búsqueda de indicación en cirrosis biliar primaria y en lupus. Búsqueda de indicación en espondilitis anquilosante.
- Guselkumab. Anti-IL23. Desarrollo clínico centrado en psoriasis. También ensayos en psoriasis pustulosa palmo-plantar.
- Sirukumab. Anti-IL6. Destinado al control de la artritis reumatoide.

Janssen, en España, participa en 32 ensayos clínicos en dermatología, 24 en reumatología y 5 en gastroenterología. Además, confirma su compromiso con la formación médica continuada.

## Ponencia 3

### Presente y futuro del compromiso de AbbVie con la dermatología

Arturo López Gil (AbbVie)

AbbVie es una compañía biofarmacéutica global comprometida con los pacientes y que invierte en el descubrimiento de terapias para el tratamiento de enfermedades complejas con necesidades médicas aún no cubiertas.

AbbVie nace formalmente en enero de 2013 de la compañía Abbott, de la que trae la capacidad financiera y la experiencia en la comercialización de grandes productos. Como AbbVie, la compañía aúna su experiencia farmacéutica de más de 150 años con la pasión por la innovación, el foco en la experiencia del paciente y la colaboración con las instituciones que garantice la sostenibilidad del sistema.

AbbVie invierte en el desarrollo de moléculas para patologías complejas como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la psoriasis o la hidradenitis supurativa, la oncología y la neurología.

El compromiso de AbbVie es con el paciente, con la innovación y con el sistema, trabajando en pro de mejorar la vida del paciente a través de productos innovadores allá donde hay más necesidades médicas no cubiertas.

Tiene más de 100.000 pacientes en ensayos clínicos. Está presente en más de 170 países, dispone de 8 instalaciones de I+D, y 13 nuevas en desarrollo. Tiene empleadas más de 6.000 personas trabajando en investigación. En España está presente desde 1950. Tiene 500 empleados y más de 100 estudios clínicos con más de 3.800 pacientes incluidos.

AbbVie entiende el TNF $\alpha$  como el centro del mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad autoinmune, y contempla la psoriasis y la hidradenitis supurativa como el paradigma de enfermedades cutáneas con componente sistémico.

Actualmente se encuentra esperando aprobación para fármacos en el campo de la inmunología, la patología hepática, la oncología, la nefrología, las neurociencias y la salud de la mujer.

Su investigación se dirige en más del 30% del presupuesto a la obtención de fármacos biológicos, y en la actualidad triplica el número de fármacos en desarrollo en comparación con los últimos años.

Otro campo del que se siente orgulloso es el de la colaboración con la formación del dermatólogo en la ecografía cutánea, que ha liderado en los últimos años.

## Ponencia 4

### Tratamiento tópico de la psoriasis en la era de los biológicos

Cristina Moros (LEO Pharma)

Cuando hablamos de innovación terapéutica en el manejo de enfermedades crónicas, siempre nos viene a la mente la síntesis de nuevas moléculas más eficaces y seguras. Pero hagamos un ejercicio holístico y contemplemos la innovación también desde el punto de vista de la cobertura de las necesidades de los pacientes. Esta innovación puede estar también basada en las modificaciones de la galénica de los fármacos, el diseño de nuevos aplicadores, las aplicaciones en dispositivos móviles, las *webs* con información educativa, etc.

LEO Pharma es una compañía farmacéutica que pertenece en su totalidad a una fundación. Esto le permite centrarse en investigación a largo plazo y en desarrollar tratamientos encaminados a cubrir necesidades de pacientes todavía no resueltas. Además, todos los beneficios que la compañía obtiene se reinvierten en investigación y en lograr el mejor beneficio para el paciente.

El tratamiento de la psoriasis también ha experimentado un auge considerable en los últimos años, irrumpiendo como innovación la terapia biológica. Sin embargo, sabemos que la indicación de estos tratamientos implica solo a las formas moderadas y graves de la enfermedad. Pero, ¿cuánto representa esto? Casi el 56% de los pacientes presenta psoriasis leve, el 38% psoriasis moderada y el 6% sufre la forma grave de la enfermedad. En este contexto, y en la era de los tratamientos biológicos, el tratamiento tópico (ya sea en monoterapia o en terapia combinada) representa una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con psoriasis de leve a moderada.

¿Cuáles son los retos del tratamiento tópico en la psoriasis? Todos los retos se pueden resumir en uno: la mejora de la adherencia. Actualmente, entre el 40 y el 70% de los pacientes confiesa no adherencia a su tratamiento tópico. Los motivos principales no están relacionados con el principio activo ni con su eficacia o seguridad. Los motivos radican en las características galénicas, cosméticas y en lo agradable o desagradable de la aplicación.

Tras lo expuesto, queda trabajar en la búsqueda de tratamientos que resulten más fáciles, más agradables, más cosméticos y que interfieran lo mínimo posible en la vida del paciente. El tratamiento de la psoriasis en el cuero cabelludo es precisamente un ejemplo de cómo pueden trabajar conjuntamente los profesionales sanitarios, los pacientes y la industria farmacéutica. La combinación de calcipotriol y betametasona en gel (Dai-vobet® gel) con aplicador surge precisamente de este trabajo conjunto. En el diseño completo del aplicador

participaron un total de 2.200 pacientes y 200 profesionales sanitarios.

Los expertos consideran que los geles y las espumas son los excipientes más cómodos de aplicar en cuerpo y cuero cabelludo. Para los pacientes es esencial disponer de tratamientos que sean no solo eficaces, sino también cosméticamente agradables y de aplicación cómoda, preferiblemente diaria. Ante esto, queda camino hacia el futuro. Y desde LEO Pharma siguen trabajando, desarrollando nuevos excipientes (gel, espuma) y nuevos aplicadores para optimizar el tratamiento en zonas difíciles como el cuero cabelludo. Todo ello con un objetivo, la mejora de la adherencia en el tratamiento tópico.

## Ponencia 5

### ¿Habrá cambios en el manejo de la psoriasis en el futuro próximo?

Santos Armenteros (Celgene)

El manejo de los pacientes con psoriasis cambiará en el futuro próximo, y este cambio está en manos de los dermatólogos. Hay una serie de razones que pueden motivarlo. Cada vez se conoce más acerca de la patogénesis de la enfermedad, existen dianas terapéuticas extracelulares basadas en la inhibición de ciertas citocinas clave en el proceso patogénico de la psoriasis (TNF $\alpha$ , IL-12/23, IL-17) y nuevas dianas que actúan a nivel intracelular, como PDE4. La inhibición de esta enzima incrementa el AMPc dentro de la célula promoviendo la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias y reduciendo citocinas antiinflamatorias como IL-10. Por lo tanto, apremilast, un inhibidor de PDE4, modula una red de citocinas pro y antiinflamatorias que actúan a nivel tisular reduciendo el proceso inflamatorio de la psoriasis.

A día de hoy, los pacientes psoriásicos continúan teniendo necesidades no cubiertas con los tratamientos actuales. Porcentajes altos de pacientes interrumpen el tratamiento sistémico y biológico por causas relacionadas con falta de eficacia o acontecimientos adversos y muchos pacientes consideran que el tratamiento es una carga mayor que la enfermedad en sí misma. Por otra parte, la mayoría de los pacientes, incluso con gran extensión de la enfermedad, no están tratados o solo reciben tratamiento tópico. Por lo tanto, nuevos tratamientos sistémicos, efectivos, bien tolerados y convenientes para el paciente pueden ser de elección.

Apremilast está ya autorizado para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en pacientes que han fallado o son intolerantes a sistémicos. También tiene indicación en artritis psoriásica, solo o en combinación con FAME, en pacientes que han fallado o son intolerantes a estos. Se administra por vía oral, con un *pack* de iniciación con escalada de dosis de 5 días hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento de 30 mg 2 veces/día.

Se presentan los datos de los estudios ESTEEM 1 y 2, que cumplieron el *endpoint* principal de PASI 75 en el 33 y el 29%, respectivamente. La respuesta se mantuvo hasta la semana 32 y los pacientes con PASI 75 en la semana 32 redujeron con apremilast la puntuación PASI basal en más del 80%. Apremilast aportó una mejoría significativa en las pso-

riasis ungueal, palmoplantar y de cuero cabelludo. Además, no tuvo un impacto negativo sobre las comorbilidades, incluso valorando positivamente el descenso de peso que podría mejorar la respuesta al tratamiento. Se considera dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, por lo que el beneficio/riesgo debe ser valorado en cada paciente embarazada. La mayoría de las definiciones de gravedad, éxito y fallo al tratamiento de la psoriasis proceden de ensayos clínicos.

### Novedades que aporta

No requiere controles analíticos, no tiene interacciones medicamentosas importantes, no presenta interacción con las comorbilidades de los pacientes y, finalmente, podría utilizarse como un tratamiento indefinido.

La individualización del tratamiento debe ser uno de los cambios en el manejo del paciente en el futuro. Los valores de corte de PASI no reflejan la verdadera carga de la psoriasis y no se correlacionan con la gravedad y la calidad de vida del paciente. En la práctica clínica se necesitan más medidas de desenlace centradas en el paciente para evaluar la carga de la psoriasis y el éxito del tratamiento.

Para el tratamiento holístico de la psoriasis se debe considerar, además de la gravedad, los aspectos psicosociales, las localizaciones difíciles de tratar, las comorbilidades, mantener la seguridad y el control a largo plazo de la enfermedad y considerar las expectativas del paciente respecto al tratamiento. Porque el paciente tiene sus creencias sobre la enfermedad (síntomas, curación, duración), sentimientos (miedo, ansiedad, autoestima reducida) y conductas (evitación social, falta de adherencia al tratamiento y abuso de sustancias) para enfrentarse a la enfermedad.

### Conclusiones

- Una realidad: nuevas dianas y nuevos tratamientos ya disponibles como apremilast pueden ayudar al cambio en el manejo del paciente con psoriasis.
- Una realidad cuestionada: necesitamos trabajar para que los pacientes cumplan el tratamiento, valorar aspectos psicosociales, incluida la frustración de los pacientes, e individualizar el tratamiento considerando gravedad, comorbilidades, preferencia del paciente, eficacia y evaluar la respuesta a nivel individual.
- Retos: utilización óptima de las terapias incluyendo coste-efectividad, seguridad y conveniencia, mejorar la calidad de vida del paciente, potenciar la comunicación con el paciente e incrementar la investigación en la historia natural y pronóstico de la psoriasis.
- Celgene es una compañía que se dedica al estudio de la inflamación e inmunología y está comprometida con la dermatología.
- Apremilast es el primer fármaco con indicación aprobada ya en España en psoriasis y artritis psoriásica. Se está desarrollando en dermatitis atópica en fase II y el futuro de la investigación de Celgene en dermatología está en un inhibidor de PKC-subtipo theta que actúa en el proceso de activación de Linf T en el lugar de unión con la célula presentadora de antígenos y en la inhibición de IL2, clave en este proceso de activación.

## Actualización 2

### ¿En qué se distingue un biosimilar de un biológico?

Fermín Sánchez de Medina (Universidad de Granada, Granada)

Hay 2 tipos de fármacos:

- Las moléculas pequeñas, que tienen una composición bien definida, son sencillas, pequeñas, con heterogeneidad nula y que pueden tener acciones farmacológicas distintas.
- Los biológicos, que tienen una composición no del todo definida, son complejos, grandes, tienen una heterogeneidad microscópica y son muy específicos. Actualmente se dividen en innovadores (originales) y biosimilares.

Los biológicos podrían obtenerse de fuentes vivas y de es clavos celulares (laboratorio).

¿Por qué se desarrollan biosimilares? Porque no hay más remedio.

¿Qué problemas hay?

- La microheterogeneidad. Son iguales pero no exactamente iguales.
- La glucosilación. La célula no puede producir la misma proteína, son variedades que son similares pero no idénticas.
- Contaminantes biológicos (virus, priones, endotoxinas, etc.).
- Proteína A.
- Otros.

Todos estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento del desarrollo del nuevo fármaco (biosimilar).

Además, a tiempos diferentes podría aparecer la variabilidad interna.

Son todos estos condicionantes los que ocasionan que el proceso sea definitivamente el producto. Es decir, el proceso de fabricación del biológico define su composición final. Idealmente, el proceso debiera permanecer inalterado, pero en la práctica es imposible (cambios del sitio de fabricación, cambios de la escala de producción, cambios de la normativa, etc.).

Entonces, ¿cómo podemos estar seguros de que son iguales en eficacia? Para responder a esta cuestión la Agencia Europea del Medicamento en 2003 desarrolló la normativa del principio de comparabilidad.

Deben realizarse ensayos, estudios clínicos que comparan los fármacos entre sí. Se compara el producto ya presente en el mercado con la indicación autorizada con la réplica del medicamento de referencia.

El principio activo nuevo será un biológico, con una molécula distinta, con microheterogeneidad, con el que se realizará una comparación global, confirmando la comparabilidad entre ambos fármacos.

El biosimilar es un producto biológico que demuestra tener biosimilitud en calidad, actividad, seguridad y eficacia con un fármaco biológico original.

Otro detalle importante de los fármacos biológicos es que el mismo fármaco no es inalterable en el tiempo. Dentro de unos márgenes, el fármaco presenta variaciones a lo largo del desarrollo de las distintas cadenas de producción y exac-

tamente en esos mismos márgenes se encuentra el fármaco biosimilar.

Es decir, tanto las réplicas originales del fármaco biológico como el biosimilar son distintos del inicial, pero se encuentran dentro de los márgenes predefinidos que se aceptan desde el principio en la cadena de producción.

En el desarrollo de un biológico innovador se siguen los siguientes pasos: generación de la molécula, estudios in vitro y preclínicos, fase I, fase II, fase III.

En el desarrollo de un biosimilar se desarrolla la molécula, la certificación molecular y la demostración de biosimilitud in vitro (esencial), preclínicos, fase I, fase III (confirmación de actividad y seguridad).

En conclusión, es posible decir que el uso del nombre biosimilar no ha sido un acierto, puesto que genera inseguridad en los médicos. El biosimilar es igual que el original, y los márgenes de variación se aceptan de la misma manera que varía el propio original.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gordon KB. Update on new and emerging therapies in the management of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(2S):S34-6.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, Ashcroft DM, Barker JN, Burden AD, et al; BADBIR Study Group. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135:2632-40.
- López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol.* 2013;169:1141-7.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the efficacy and safety of secukinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2016; pii: 1060028015626545. [Epub ahead of print].
- Isono F, Fujita-Sato S, Ito S. Inhibiting ROR $\gamma$ t/Th17 axis for autoimmune disorders. *Drug Discov Today.* 2014;19:1205-11.
- Works MG, Yin F, Yin CC, Yiu Y, Shew K, Tran TT, et al. Inhibition of TYK2 and JAK1 ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by inhibiting IL-22 and the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2014;193:3278-87.
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014;124:3191-6.