

# **REDEFINIENDO ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS Y DE LA ARTRITIS PSORIASICA**

**Dr Jesús Luelmo**  
**Servicio de Dermatología**  
**Hospital Universitari Parc taulí**

# Conflicto de intereses

- Proyectos multidisciplinares, consultorías, asesores
- Formación: Celgene , Pfizer, ABBbie Jansen, Novartis

# EPIDEMIOLOGÍA

**Prevalencia psoriasis: 1-3% (6-40% desarrollo de artritis)<sup>1</sup>**

**La artritis inflamatoria afecta 2-3% población general**

**Prevalencia APs: 0,04-0,1%<sup>2</sup>**

**Incidencia : 4-8 casos 100.000 hab/año<sup>3</sup>**

**Igual sexo**

**Cualquier edad (algo mayor cuarta década)**

1. Stern Rs et al J Investig dermatol symp proc 2004
2. O'neill T et al Balleries Clin Rheumatol 1994
3. Soderlin MK et al Ann Rheum Dis 2002

# La fisiopatología de PsO es compleja<sup>1,2</sup>

Factores ambientales	Factores Genéticos
Infecciones	Antecedentes familiares de psoriasis
Trauma	Genes asociados a la enfermedad
Estrés	(PSORS1, HLA-C, IL-23R, IL-12B)
Medicamentos, tabaquismo	



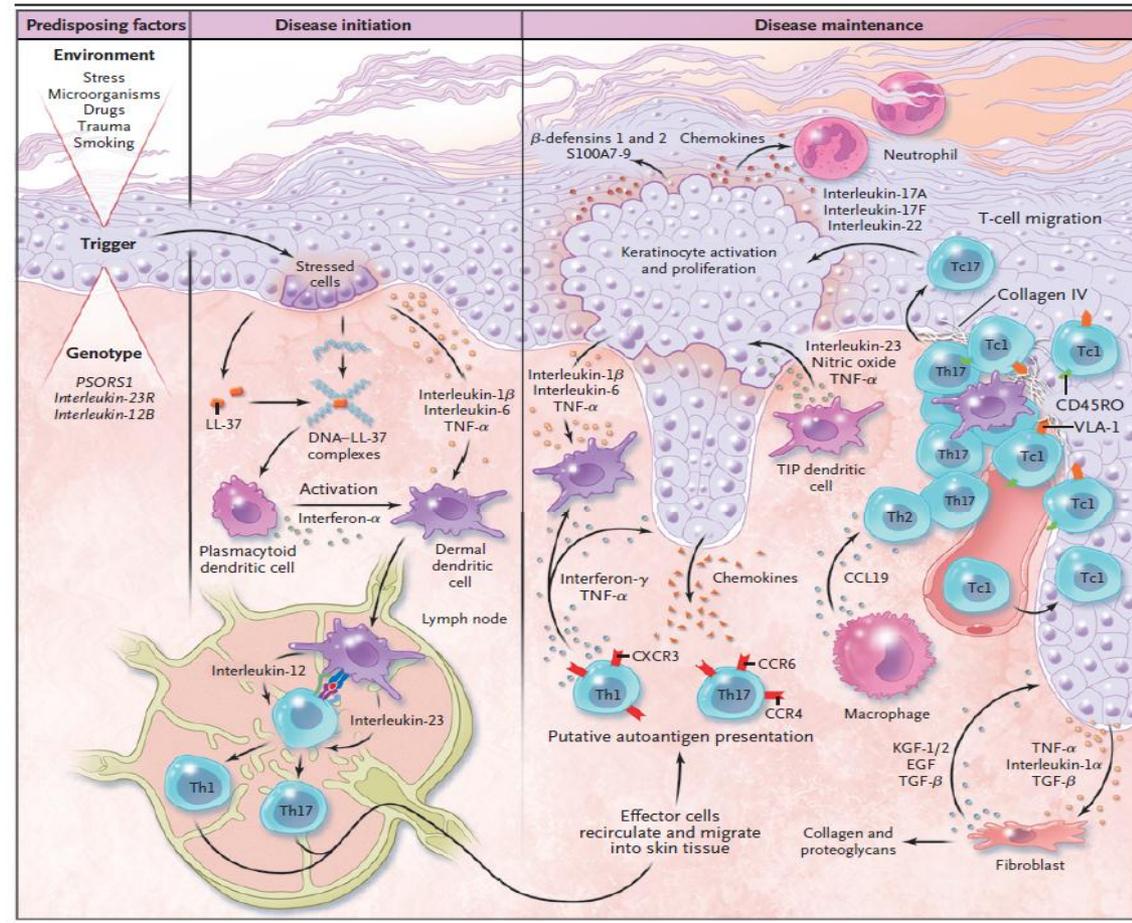
Activación de células inmunes	
Células Th1	Células dendríticas
Células T asesinas naturales	Neutrófilos
Macrófagos	Células Th17



Liberación de mediadores pro-inflamatorios	
IL-17	TNF- $\alpha$
IL-1	IL-6
Óxido nítrico	IFN- $\gamma$



Manifestación de síntomas clínicos	
Hiperqueratosis	Inflamación
Acantosis	Angiogénesis



Nota: Información basada en evidencia preclínica.

1. Adaptado de Nestle FO, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509. 2. Schon MP, et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-1912.

# Presentación clínica de la psoriasis

La psoriasis en placas es la forma más común de psoriasis, que afecta a aproximadamente el 80% - 90% de los pacientes<sup>1</sup>

A. Psoriasis en placas pequeñas



B. Psoriasis en placas gruesas localizadas



C. Psoriasis en placas grandes



D. Psoriasis inflamatoria localizada



E. Psoriasis ungueal (izquierda) y cuero cabelludo (derecha)<sup>2,3</sup>



F. Psoriasis artritis psoriásica



Tomado de *J Am Acad Dermatol*, 58, Menter A, et al, 826-850, ©2008, con permiso de Elsevier; y de *JEADV*, 23, Ortonne JP, et al, 1435-1444, ©2009, los autores y la Academia Europea de Dermatología y Venereología, con permiso de John Wiley e hijos.

# Psoriasis eritrodérmica





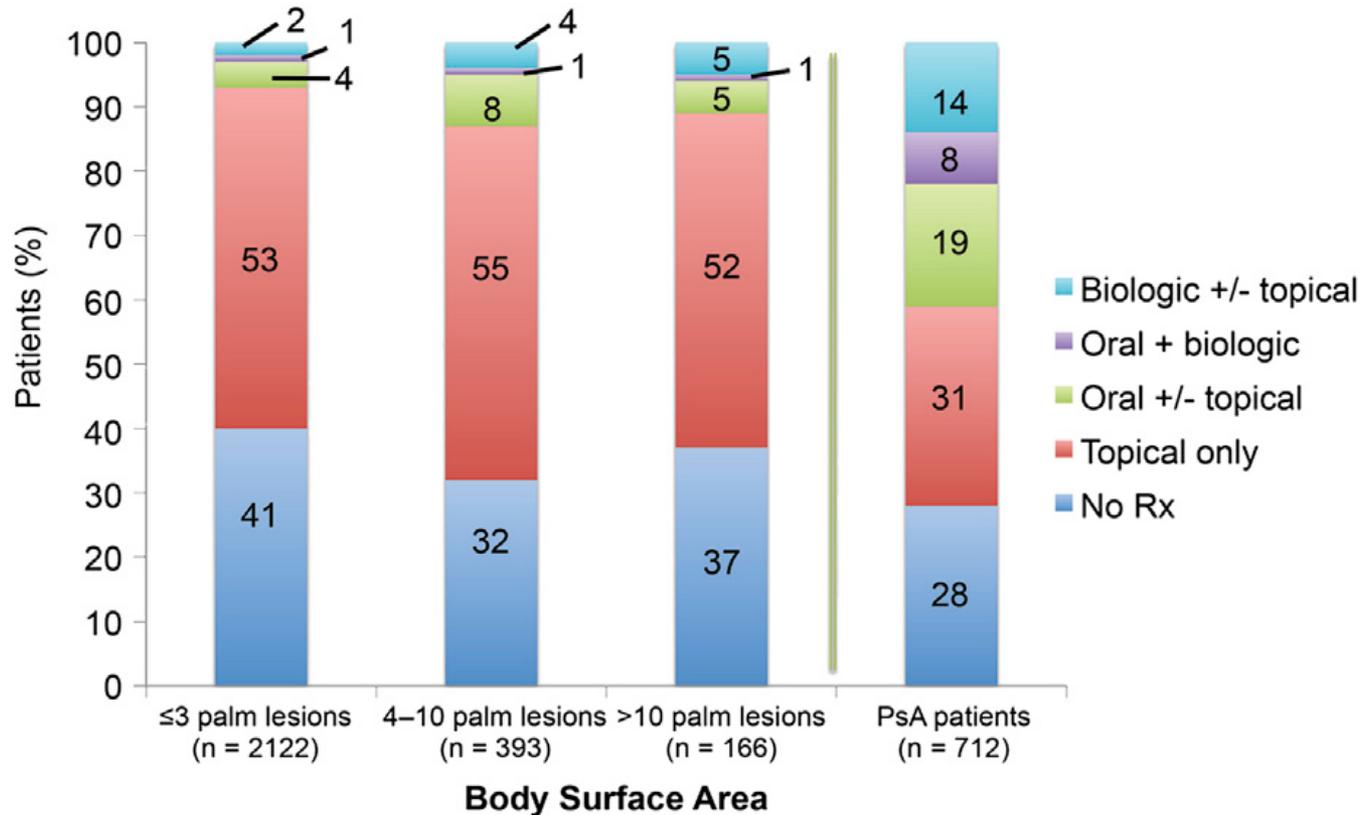






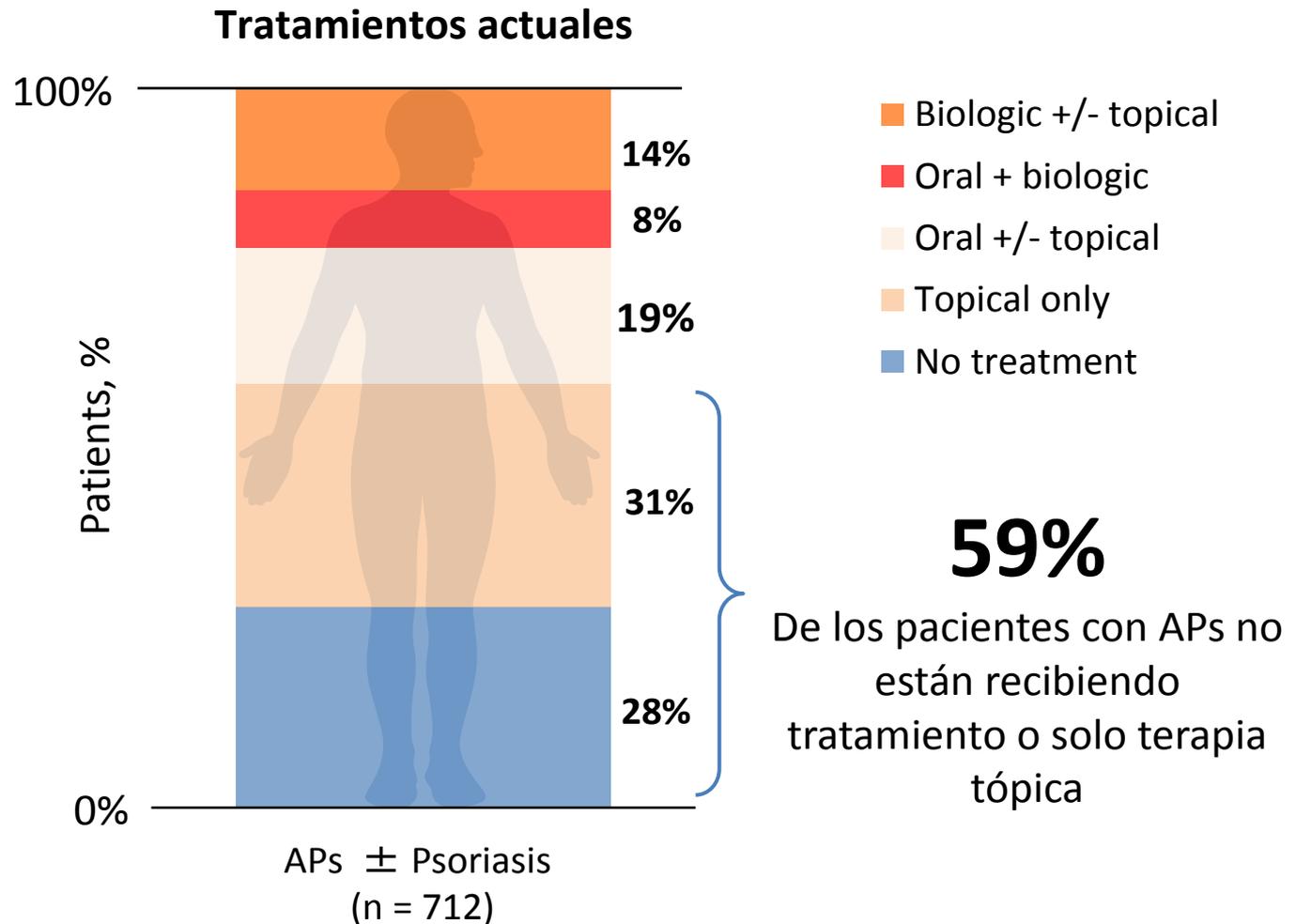
# La mayoría de los pacientes con Pso no están recibiendo tratamiento o sólo tto tópico, independientemente de la gravedad de la Pso

Tratamiento según la superficie corporal afectada en pacientes con psoriasis



• La mayoría de pacientes con psoriasis moderada a grave son tratados solo con terapia tópica o no reciben ningún tratamiento en absoluto

# La mayoría de los pacientes no están recibiendo ningún tratamiento o sólo tratamiento tópico



# Recomendaciones de tratamiento para PsA moderada a severa

	SIR <sup>1</sup>	AAD <sup>2</sup>	GRAPPA <sup>3</sup>	SIGN <sup>4</sup>	BSR <sup>5</sup>	EULAR <sup>6</sup>
First-line therapy	<b>Systemic DMARD</b> Leflunomide (A) Sulfasalazine (A) Methotrexate (B)	<b>Systemic DMARD AND/OR Biologic</b>	<b>Systemic DMARD</b> Leflunomide Sulfasalazine Methotrexate  <b>OR Biologic</b> Adalimumab Etanercept Infliximab	<b>Intra-articular steroids OR Systemic DMARD</b> Leflunomide (A) Sulfasalazine (C) Methotrexate (C)	<b>1<sup>st</sup> Systemic DMARD</b>	<b>Systemic DMARD</b> Leflunomide (B) Sulfasalazine (B) Methotrexate (B)
Second-line therapy	<b>Biologic</b> Adalimumab Etanercept Infliximab		Ustekinumab Secukinumab  <b>OR PDE4-inhibitor</b> Apremilast	<b>Biologic</b> Adalimumab Etanercept Infliximab	<b>2<sup>nd</sup> Systemic DMARD</b>	<b>Biologic OR 2<sup>nd</sup> Systemic DMARD</b>
Third-line therapy					<b>Biologic</b>	<b>PDE4-inhibitor</b>

No hay ningún algoritmo de tratamiento universalmente aceptado PsA

Grade of evidence indicated in parentheses.

1. Salvarani et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:70; 2. Gottlieb et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851; 3. Coates L. et al *Arthritis & Rheumatology* Vol. 68, No. 5, May 2016, pp 1060–1071 .4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/index.html>. Accessed June, 2016; 5. Kyle S et al *Rheumatology* 2005;44:390–397 6.-Gossec L, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–12.

■ **Table 1. Biologic Treatments for Psoriasis and PsA**<sup>17-26</sup>

Drug	Target	FDA Approved Indication(s)	Usual Adult Dose
<b>Adalimumab</b> Approved in 2005 for PsA and 2008 for psoriasis	TNF- $\alpha$	Reducing signs and symptoms, inhibiting structural damage, and improving physical function in adults with active PsA Plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy, and when other therapies are medically less appropriate	PsA: SC 40 mg starting dose administered every other week Psoriasis: SC 80 mg initial dose, then 40 mg every other week starting 1 week after the initial dose
<b>Certolizumab pegol</b> Approved in 2013 for PsA	TNF- $\alpha$	Adults with active PsA	SC 400 mg starting dose at weeks 2 and 4, followed by 200 mg every other week; 400 mg every 4 weeks can be considered for maintenance dosing
<b>Etanercept</b> Approved in 2002 for PsA and 2004 for psoriasis	TNF- $\alpha$	PsA with or without MTX Moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy	PsA: SC 50 mg weekly starting dose with or without MTX Psoriasis: SC 50 mg twice weekly starting dose for 3 months, followed by 50 mg once weekly
<b>Golimumab</b> Approved in 2009 for PsA	TNF- $\alpha$	Adult patients with PsA used alone or in combination with MTX	SC 50 mg once per month; may be given with or without MTX or other nonbiologic DMARDs
<b>Infliximab</b> Approved in 2005 for PsA and 2006 for psoriasis	TNF- $\alpha$	Reducing signs and symptoms of active PsA, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function Chronic severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy and when other systemic therapies are medically less appropriate	For PsA and psoriasis: IV 5 mg/kg over $\geq 2$ hours at 0, 2, and 6 weeks, followed by 5 mg/kg every 8 weeks thereafter
<b>Ustekinumab</b> Approved in 2009 for psoriasis and 2013 for PsA	IL-12/ IL-23	Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy PsA alone or in combination with MTX	PsA: SC 45 mg at week 0 and 4, then 45 mg every 12 weeks PsA and moderate to severe psoriasis: SC 90 mg at week 0 and 4, then 90 mg every 12 weeks in patients weighing >100 kg (>220 lbs) Psoriasis: SC 45 mg at week 0 and 4, then 45 mg every 12 weeks for patients weighing $\leq 100$ kg ( $\leq 200$ lbs); 90 mg at week 0 and 4, then 90 mg every 12 weeks for patients weighing >100 kg (>220 lbs)
<b>Secukinumab</b> Approved in 2015 for psoriasis and in 2016 for PsA	IL-17A	Adults with active PsA Adults with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy	PsA: SC with loading dose: 150 mg at weeks 0, 1, 2, 3, 4 and every 4 weeks thereafter; without loading dose: 150 mg every 4 weeks; consider 300 mg for patients who continue to have active PsA Use psoriasis dosing for patients with PsA and comorbid moderate to severe psoriasis Psoriasis: SC 300 mg at weeks 0, 1, 2, 3, and 4 followed by 300 mg every 4 weeks. For some patients.

# Biologic treatments PS and PsA

<b>Ixekizumab</b> Approved in 2016 for psoriasis	IL-17A	Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy	SC 160 mg (two 80 mg injections) at week 0, followed by 80 mg at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then 80 mg every 4 weeks
<b>Apremilast</b> Approved in 2014 for psoriasis and PsA	PDE4	Adults with active PsA Patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy	Oral 10 mg/day starting dose titrated to 30 mg twice daily Reduced dose of 30 mg once daily in severe renal impairment

# Otezla: Nuevo Fármaco oral para el tratamiento de los pacientes con psoriasis & artritis psoriásica

- Otezla es una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4),
- Otezla actúa intracelularmente modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.

## Psoriasis

Otezla está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

## Artritis psoriásica

Otezla, solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME

# PERFILES

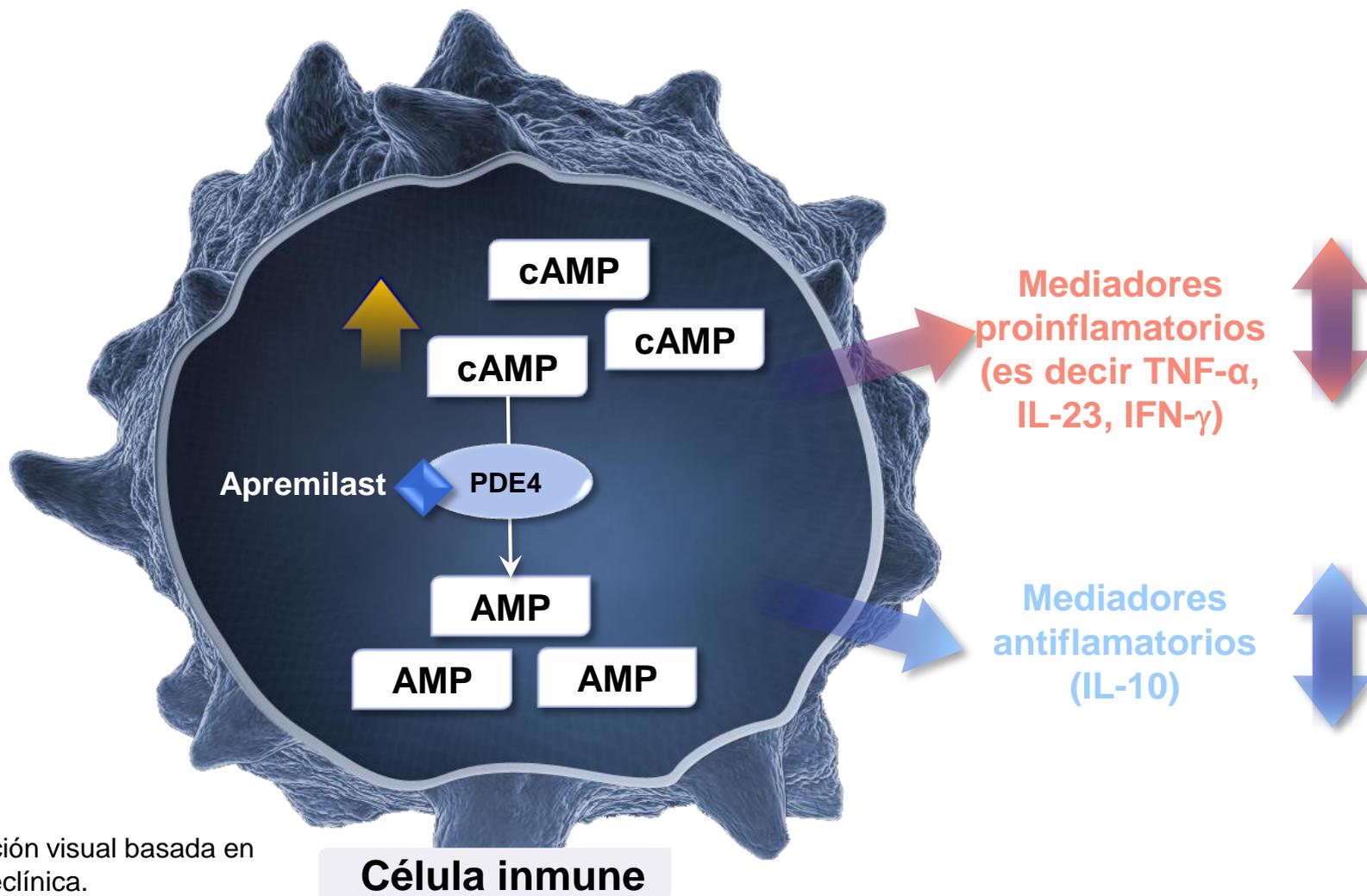
<sup>1)</sup> **Ficha técnica: Dos indicaciones en PSA y PSO. Apremilast (Otezla<sup>®</sup>) está indicado después de sistémicos, por lo que en ningún caso puede sustituir a los sistémicos**

- Perfil entesítico: datos MASES 0. Es el dato más restrictivo que hay en el análisis y en el caso de apremilast tiene los datos.
- Perfil Dactilítico: Apremilast obtiene datos = 0. Huelga recordar que la dactilitis esta asociada con progresión radiológica.
- Palmo-plantar: 2 of 3 pacientes (67%) con PPPGA 0-1. Dato de apremilast en esta localización tan difícil de tratar y compleja.
- Cuero cabelludo: casi 1 of 2 pacientes (50%) con PGA 0-1. Esta localización es muy frecuente y sobre todo en PSA (Artritis Psoriásica) (80%) aunque con distinta severidad.
- Uñas: Apremilast dispone de datos de NAPSI 50.
- Prurito: Apremilast se muestra eficaz y rápido.
- Comorbilidades: Infecciones, hepatopatias, Sd. Metabólico

# Perspectiva de los pacientes y necesidades no cubiertas en Artritis

- Estudios recientes han puesto de relieve una serie de problemas en el manejo de pacientes con artritis psoriásica<sup>1,2</sup>
  - Retraso en el diagnóstico
  - Escaso conocimiento de la importante repercusión que el APs tiene en los aspectos físico, emocional y social de la vida de los pacientes
  - Infratratamiento en pacientes con APs
  - Preocupación de los pacientes y reumatólogos con los tratamientos sistémicos orales existentes, tanto a nivel de eficacia como seguridad
    - Limitada o falta de evidencia de la efectividad de los FAMEs actuales para el tratamiento de la APs así como en manifestaciones claves en esta enfermedad como dactilitis y entesitis<sup>3,4</sup>

# Apremilast: Una pequeña molécula oral inhibidora de PDE4 que actúa intracelularmente para regular los mediadores inflamatorios\*



\*Representación visual basada en evidencia preclínica.

# APREMILAST – Seguridad del estudio ESTEEM 1

## Perfil de Seguridad

- En el periodo A, el 69,3% de los pacientes con APR 30 y el 55,7% con placebo presentaron 1 o más EA. En el 2,1% de los pacientes con APR 30 los EA fueron graves.
- Menos del 8% de los AE condujeron a la discontinuación del fármaco en ambos grupos de tratamiento.
- Los efectos secundarios más frecuentes en ambos grupos fueron diarrea, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea.
- Durante el año de seguimiento, la incidencia de efectos secundarios no se incrementó con el tiempo, y los EA más comunes fueron similares a los reportados en el periodo A. El 4,2% de los pacientes con APR 30 reportaron EA graves.
- En el estudio no se reportaron casos de reactivación de TB o vasculitis sistémicas. Las alteraciones de laboratorio fueron transitorias y no clínicamente significativas

**Table III.** Adverse events and laboratory abnormalities during the placebo-controlled period (wk 0-16) and the apremilast-exposure period (wk 0-52)

Patients	Placebo-controlled period wk 0-16				Apremilast-exposure period wk 0-52	
	Placebo n = 282	EAIR/100 patient-y	Apremilast 30 mg BID n = 560	EAIR/100 patient-y	Apremilast 30 mg BID n = 804	EAIR/100 patient-y
Overview, n (%)						
≥1 AE	157 (55.7)	322.6	388 (69.3)	534.3	633 (78.7)	329.2
≥1 Severe AE	9 (3.2)	11.3	20 (3.6)	12.6	48 (6.0)	8.6
≥1 Serious AE	8 (2.8)	10.1	12 (2.1)	7.5	34 (4.2)	6.1
≥1 AE leading to drug withdrawal	9 (3.2)	11.4	29 (5.2)	18.3	59 (7.3)	10.5
≥1 AE leading to death	1 (0.4)*	1.3	1 (0.2) <sup>†</sup>	0.6	1 (0.1) <sup>†</sup>	0.2

# Un número significativo de pacientes desarrollan APs

- La APs es una artropatía progresiva que puede dar lugar a un daño articular irreversible.
- Estudio PREPARE (N=949)
  - 30 % de los pacientes con psoriasis atendidos en centros de dermatología tenía APs.
  - Mas de 1/3 de los pacientes con APs no habían sido diagnosticados previamente.

# Punto de partida

- 3-4% población desarrolla psoriasis (Pso)
- Psoriasis enfermedad multiorgánica. Piel y aparato locomotor + posibles comorbilidades
- 20%-30% de PSo desarrollan APS. Inicio como PSO 75% casos. 30% pacientes DRM tienen APS no diagnosticada<sup>1</sup>.
- Retraso diagnóstico consecuencias a largo plazo
- 20-50% de pacientes con APS participación cutánea infravalorada.
- Experiencias previas :
  - **Center for Skin and Related Musculoskeletal Disease (SARM) de Harvard (2)**
  - **Diamant Thaçi y Frank Behrens de la Universidad Goethe de Frankfurt**

1. Haroon M et al Ann Rheum Dis 2013

2. Velez NF, et al grupo ME, Mody EA, Qureshi AA. Arch Dermatol Res. 2012;304:7-13.



# ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR ES CLAVE PARA UNA GESTIÓN ÓPTIMA DE LA APS

- **Los dermatólogos están en una posición ideal para evaluar y detectar tempranamente la APS<sup>1</sup>**
  - **Las lesiones cutáneas por psoriasis de piel por lo general preceden a la aparición de los síntomas articulares en 10 años<sup>2</sup>**
- **La consulta dermatología/reumatología proporcionan un entorno ideal para la detección de la APS en personas con psoriasis<sup>1,3</sup>**

# DEFINICIÓN DE OBJETIVOS DE LA UNIDAD

- **Unidad de soporte**
- **Mejorar** la actividad asistencial en base a la práctica clínica
- **Solución** de dudas diagnósticas y /o terapéuticas
- **Herramienta de detección precoz** : artropatía sin diagnóstico claro y lesiones cutáneas. Psoriasis sin diagnóstico de APso pero con síntomas articulares
- Facilitar el manejo global de los pacientes con Psoriasis (Aps y cutánea)
- Establecer protocolos de trabajo/ terapéuticos que permitan la monitorización y manejo más adecuado del paciente
- Fomentar la colaboración entre servicios Dermatología - Reumatología para un abordaje global del paciente
- Control respuesta
- Alta : control Dermatología / Reumatología
- NO ES UNA CONSULTA CAPTADORA DE PACIENTES



# VISIÓN PRÁCTICA: CLÍNICA DIARIA

- Solución de problemas
- Satisfacción servicios: Dermato / Reumato
- Satisfacción pacientes
- Ahorro de visitas
- Ahorro de pruebas
- Ahorro medicación
- Tratamientos consensuados

■ **Table 2. Considerations for Systemic Therapy in Psoriasis and PsA<sup>16</sup>**

<b>Patient Characteristic</b>	<b>Considerations</b>
Extent or severity of psoriasis	Systemic therapy typically reserved for patients with >10% BSA, or with skin involvement in areas that significantly decrease quality of life
Presence of PsA	Consider systemic therapy, regardless of skin involvement
Woman of childbearing potential	Poor candidate for most oral psoriasis medications
Man attempting to conceive a child	Poor candidate for methotrexate
Chronic or binge alcohol use	Avoid therapies with significant risk of hepatotoxicity
History of hepatitis	Avoid therapies with significant risk of hepatotoxicity
History of hematologic malignancy	Use immunosuppressant therapy with caution
Immunodeficiency	Avoid immunosuppressant therapy
Smoker	Counsel on quitting and refer for smoking cessation

BSA indicates body surface area; PsA, psoriatic arthritis.

Reprinted from *Dermatol Clin*, 33(1), Kelly JB III, Foley P, Strober BE, Current and future oral systemic therapies for psoriasis. 91-109. Copyright (2015). with permission from Elsevier.

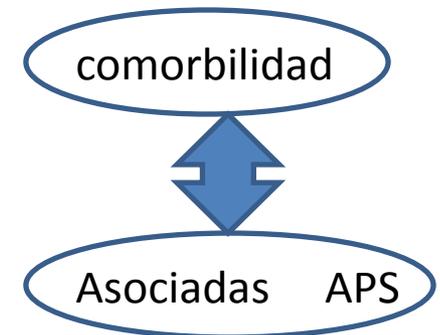
# Indicaciones apremilast en APS

## Indicaciones recomendadas desde RMT

- Pacientes Frágiles, con problemas de seguridad (infecciones, oncogenicidad, problemas quimioprofilaxis TBC)
- Pacientes con toxicidad o contraindicaciones a TNF
- Pacientes con perfil predominantemente dactilítico y/o entesítico.
- Pacientes con patrón articular periférico no invalidante. Especialmente aquellos con respuesta insuficiente.

## • Indicaciones recomendadas desde DER

- Pacientes con psoriasis moderada-leve
- Afectación palmo-plantar
- Afectación cuero cabelludo
- Prurito
- Ungueal



# indicaciones apremilast en aps : dactilitis / entesitis

- Posología ORAL
- Única alternativa fallo AINES / corticoides
- Carece de efectos secundarios importantes

# Consulta Reuma-Derma

