



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dra. Viviana Domínguez, Dra. Leticia Cuñetti

Ustekinumab (Stelara®) : reportes de dermatitis exfoliativa en el Reino Unido y Canadá.

Abril de 2015

La psoriasis es una patología dermatológica inflamatoria de curso crónico y recurrente mediada inmunológicamente que afecta al 2% de la población general, cuyo resultado final es un defecto en la regulación, recambio y diferenciación epidérmica. Del punto de vista patogénico existe una regulación anormal de las interacciones entre los linfocitos T activados y las células presentadoras de antígenos con producción excesiva de citocinas proinflamatorias. Un 20 a 30% de los pacientes presenta una enfermedad moderada a severa.

El tratamiento sistémico utilizado tiene como objetivo actuar sobre la inflamación subyacente, siendo eficaces los agentes inmunosupresores como metotrexato y ciclosporina en los estadios evolucionados. Los agentes biológicos que bloquean de manera selectiva etapas de la cascada inflamatoria forman parte de las nuevas opciones terapéuticas y dentro de estos, los fármacos que bloquean selectivamente el Factor de necrosis tumoral α (TNF- α) como Etanercept o Infliximab, han demostrado eficacia en pacientes con psoriasis moderada a grave.^{1,2}

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23, inhibiendo su actividad al impedir su unión a la proteína receptora IL2R β 1, que se expresa en la superficie de las células inmunitarias. Es bien conocido que el antagonismo del receptor de IL-2 evita la activación linfocitaria lo que explicaría su mecanismo de acción inmunomodulador para el tratamiento de la psoriasis. Sería importante valorar la contribución del antagonismo del receptor IL-23 en el efecto inmunomodulador. Por otro lado llama la atención por qué se plantea una especial eficacia en psoriasis y no en otras enfermedades autoinmunes o en trasplante de órganos en donde la inhibición de la respuesta linfocitaria es primordial.

Se encuentra autorizado en la Comunidad Europea para ser indicado en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes que no responden a metotrexate, ciclosporina, o PUVA. También tiene indicación en la artritis psoriásica activa en pacientes que no responden a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Se administra en dosis inicial de 45 mg por vía subcutánea (en pacientes > 100 Kg, la dosis es de 90 mg), seguida de otra dosis 4 semanas después, y posteriormente cada 12 semanas. Se considera suspensión del tratamiento si no responden a las 28 semanas³

Si bien ustekinumab se encuentra registrado y comercializado en Uruguay, la evaluación realizada por el M.S.P **no avala** la inclusión de este fármaco en el Formulario Terapéutico de medicamentos Nacional tal y como lo explicita la ordenanza N°86/2015 de dicha entidad reguladora.⁷

Con respecto a su seguridad, los ensayos clínicos pivotaes que llevaron a su aprobación (Phoenix 1, Phoenix 2, Accept) muestran tasas de infecciones e infecciones graves similares entre ustekinumab y placebo (1.39/pac/año vs. 1.21/pac/año).⁴⁻⁶ Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios con ustekinumab de psoriasis y artritis psoriásica fueron nasofaringitis, cefalea e infección del tracto respiratorio superior y la tasa de tumores malignos notificada en pacientes tratados con ustekinumab fue similar a la esperada en la población

general. La dermatitis exfoliativa consta en la ficha técnica como una reacción adversa rara (frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).³

La agencia sanitaria del Reino Unido emite una alerta en enero de 2015⁵ recomendando el control y seguimiento de los pacientes tratados con ustekinumab por la posible aparición de dermatitis exfoliativa o eritrodermia psoriática. A partir de la recepción de notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas han evidenciado casos de dermatitis exfoliativa de los cuales algunos requirieron hospitalización.

Por otro lado, la agencia Canadiense emite un comunicado de seguridad en noviembre de 2014⁶ en el cual describe la recepción de 5 reportes de dermatitis exfoliativa (2 serios y 3 no serios) en pacientes tratados con ustekinumab e informa que está llevando a cabo la monitorización y revisión de los casos reportados. Esta agencia comunica que internacionalmente se han reportado 20 casos de dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica asociados al uso de ustekinumab y que en 12 de ellos los síntomas aparecieron inmediatamente luego de la administración. También explicitan que de los 46 casos reportados en Europa, en 15 ustekinumab tuvo relación causal con el desarrollo de dermatitis exfoliativa.⁶

No hemos encontrado otras agencias reguladoras que alerten sobre este riesgo hasta la fecha, pero creemos que es útil advertir a los médicos prescriptores este posible riesgo con el fin de continuar caracterizando el perfil de seguridad de este medicamento biotecnológico.

En suma se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-2 y contra la IL-23 siendo su mecanismo de acción principal la inhibición de la activación linfocitaria. Faltan estudios comparativos con otros anticuerpos inhibidores de la activación plaquetaria para poder establecer su lugar en la terapéutica actual. Consideramos fundamental desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica promover la realización de estudios de seguimiento de la seguridad de los medicamentos nuevos en nuestro medio, en especial de los biotecnológicos.

Referencias

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition.
2. Psoriasis. Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. Joseph Dipiro 7th edition.
3. Ficha técnica Stelara® (consultada en abril 2015)
4. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371: 1665-74.
5. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
6. Griffiths C E, Strober BE, Vande Kerkhof P et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for moderate-to-Severe Psoriasis. (ACCEPT). *N Engl J Med* 2010; 362; 14.
7. Ordenanza MSP N°86 del 27 de Febrero de 2015.
http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Ordenanza%20N%C2%B0%2086.pdf
8. Drug Safet update. Ustekinumab risk of exfoliative dermatitis. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ustekinumab-stelara-risk-of-exfoliative-dermatitis>
9. Summary Safety Review Stelara, Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/stelara-eng.php>