

TRABAJOS ORIGINALES

Eficacia y seguridad del apremilast en pacientes con psoriasis moderada-severa

Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-severe psoriasis

María Inés Giustozzi¹, María Julia Cura², Ayelén Ko Ery¹, Bárbara Agustina Hernández²,
María Laura Galimberti² y Luis Daniel Mazzuocolo³

RESUMEN

Antecedentes: el apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4, aprobado en nuestro país desde 2017 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-severa y artritis psoriásica. Los datos sobre su eficacia y tolerabilidad en el mundo real son limitados.

Objetivos: evaluar la eficacia mediante la respuesta PASI 75 en la semana 16 y la seguridad en el mundo real del apremilast en un hospital de tercer nivel de argentina.

Diseño: prospectivamente se incluyeron todos los pacientes atendidos en la Sección de Psoriasis del Hospital Italiano de Buenos Aires, a los que se les indicó apremilast entre el 1 de junio de 2019 y el 30 de junio de 2022.

Materiales y métodos: los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y se incorporaron en una base de-identificada diseñada a los fines de este trabajo, con acceso restringido a los investigadores.

Resultados: se incluyeron 19 pacientes con psoriasis en placas. Seis presentaban enfermedad leve y 12 moderada-severa. 5/18 pacientes alcanzaron el objetivo primario (respuesta PASI 75). Debieron suspender el tratamiento 11/19 debido a efectos adversos o fallas en el mismo.

Conclusiones: en nuestro estudio la eficacia del apremilast en contexto de vida real fue inferior a la comunicada en los estudios pivotales.

Palabras clave: apremilast, psoriasis.

Dermatol. Argent. 2022; 28(4): 164-169

ABSTRACT

Background: apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, has been approved in our country to treat moderate to severe plaque psoriasis and psoriasis arthritis since 2017. Data on the efficacy and safety of apremilast in clinical practice are limited.

Objectives: review the efficacy considering PASI-75 response rate at week 16 and security in real-world clinical practice of apremilast at a third-level hospital in Argentina.

Design: all patients treated in the Hospital Italiano de Buenos Aires psoriasis department, who were prescribed apremilast between June 1 2019, and June 30 2022, were included.

Materials and methods: data were obtained from the electronic medical record and incorporated into a de-identified database designed for this work, with access restricted only to researchers.

Results: nineteen patients with plaque psoriasis were included. Six had mild disease and 12 had moderate-severe disease. 5/18 patients achieved the primary outcome (PASI 75 response). Treatment had to be discontinued on 11/19 due to adverse effects or treatment failure.

Conclusions: in our study, the efficacy of apremilast in real life was lower than reported in the pivotal studies.

Key words: psoriasis, apremilast.

Dermatol. Argent. 2022; 28(4): 164-169

¹ Médica Residente, Servicio de Dermatología

² Médica Asociada, Sección Psoriasis, Servicio de Dermatología

³ Jefe del Servicio de Dermatología, Jefe de la Sección Psoriasis Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Inés Giustozzi

E-mail: minesgiusto@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/10/2022

Fecha de trabajo aceptado: 26/12/2022

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, que compromete la piel y las articulaciones, y se asocia a diversas comorbilidades. La prevalencia mundial es del 1-3% y se estima que en Argentina afecta a alrededor de 800.000 personas^{1,2}.

Se considera que los pacientes con psoriasis leve son los que requieren únicamente tratamientos tópicos, mientras que aquellos con psoriasis moderada-severa son los que presentan un área de superficie corporal (ASC) afectada mayor del 10%, no responden a los tratamientos tópicos, o tienen compromiso de las palmas y las plantas, los genitales o el cuero cabelludo, y requieren tratamientos sistémicos³.

Los avances científicos en el conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad hicieron posible el desarrollo de medicamentos cada vez más específicos y seguros contra la psoriasis. El apremilast está aprobado en Argentina desde 2017 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-severa y de la artritis psoriásica periférica en pacientes mayores de 18 años⁴. Es un inmunomodulador que tiene un mecanismo de acción intracelular a través del cual inhibe la fosfodiesterasa 4, con el consiguiente aumento en los niveles de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP). Esto conduce a la disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias implicadas en la psoriasis, entre ellas el TNF-alfa, la IL-23 y la IL-17, y también al incremento de los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10⁵.

ESTEEM 1 y 2 son los ensayos clínicos de fase III realizados para la evaluación de la eficacia y la seguridad del apremilast en los pacientes con psoriasis en placas moderada-severa en comparación con el placebo. Se logró una respuesta PASI 75 a las 16 semanas de tratamiento en el 33,1% y el 28,8% de los tratados con el fármaco en comparación con el 5,3% y el 5,8% de los que recibieron el placebo ($p < 0,0001$)⁶⁻⁸.

En cuanto a la evidencia proveniente de la práctica en el mundo real, los datos en relación con la eficacia y la tolerabilidad son limitados^{9,10}.

El apremilast tiene algunas ventajas de consideración como la administración oral, no ser inmunosupresor, la flexibilidad en los controles de laboratorio, su eficacia en la artritis periférica, la posibilidad de uso en pacientes polimedicados, entre otras.

En algunas guías de práctica clínica se lo considera la primera línea de tratamiento para los pacientes con psoriasis en placas moderada-severa^{11,12}. Otras lo postulan como una alternativa de segunda línea¹³. Más allá de estas discrepancias en los consensos, es importante destacar que dadas las circunstancias so-

cioeconómicas de países como el nuestro, su empleo suele reservarse para los pacientes que no responden al tratamiento, tienen contraindicaciones o son intolerantes a otros tratamientos sistémicos convencionales, a la fototerapia o a los agentes biológicos¹⁴.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia del apremilast mediante la respuesta PASI 75 en la semana 16 y su perfil de seguridad en pacientes tratados en condiciones del mundo real.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se comunica una serie de pacientes mayores de 18 años con psoriasis tratados con apremilast, atendidos en la Sección de Psoriasis del Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 1 de junio de 2019 y el 30 de junio de 2022.

Las variables para analizar fueron predefinidas, estandarizadas y operacionalizadas con anterioridad a la realización del estudio.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y se incorporaron en una base de datos diseñada para este estudio, con acceso permitido solo a los investigadores.

Las variables categóricas se presentaron en números absolutos y porcentajes. Las variables continuas se comunicaron como mediana e intervalo intercuartílico 25-75% (RIC). Se utilizó el *software* STATA (StataCorp. versión 14.2) para el análisis estadístico.

Tanto la recolección como el análisis se realizaron teniendo en cuenta lo detallado en la Ley 25326 de protección de datos personales (Ley de hábeas data). Además, este estudio se realizó respetando la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación y en concordancia con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, 19 pacientes recibieron tratamiento con apremilast por psoriasis. Once eran hombres (58%), con una mediana de edad de 53 años en el momento del inicio del fármaco (RIC 42-68).

Todos los pacientes presentaban psoriasis en placas. Cabe destacar que 15/19 (84%) tenían afectación del cuero cabelludo y 13/19 (68%) afectación ungueal. Solo 4 pacientes presentaron compromiso articular periférico.

Únicamente 3 pacientes no presentaban comorbilidades. Entre aquellos que las tenían, las más fre-

cuentas fueron dislipidemia (42%), hipertensión arterial (32%) y extabaquismo (32%). Tres pacientes tenían antecedentes de neoplasias y uno tenía un carcinoma urotelial activo (Tabla).

La información con respecto a la gravedad estimada por PASI absoluto se encontraba disponible en 18/19. Cuatro tenían enfermedad leve y 14 moderada-severa.

En cuanto a los tratamientos previos, 16/19 recibieron tratamientos sistémicos convencionales; el metotrexato fue el más prescripto en 15/19. Un solo paciente había recibido tratamientos biológicos con anterioridad al apremilast (Gráfico).

La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad hasta la indicación del apremilast fue de 23 años (RIC 16-23).

En relación con la respuesta al tratamiento, 5/18 alcanzaron un PASI-75 en la semana 16, de los cuales 3 sufrieron una recaída posterior. Todos presentaron un PASI basal menor de 10. A estos pacientes se les indicaron corticosteroides tópicos y se les reali-

zaron infiltraciones de triamcinolona, con lo que se pudo controlar la enfermedad y evitar el cambio de tratamiento sistémico.

Se registraron efectos adversos en 13/19; de estos 6/13 presentaron cefalea y 10/13 trastornos gastrointestinales (náuseas 6/10 y diarrea 8/10), los cuales se observaron durante el primer mes de tratamiento en 8/13 pacientes. Una paciente fue atendida en el departamento de emergencias, pero ningún paciente requirió internación por los efectos adversos.

Finalmente, 11/19 suspendieron el apremilast con una mediana de duración del tratamiento de 8 meses (RIC 1-12). Al año solo el 26% de los pacientes continuaban recibiendo el fármaco (5/19). Al suspenderlo 5 pacientes presentaron un PASI superior al inicial. Las causas de la discontinuación del tratamiento fueron efectos adversos en 5/11, falla primaria en 4/11, falla secundaria en 1/11 y preferencia del paciente en 2/11. La decisión de suspensión en un paciente fue por presentar efectos adversos y falla primaria de forma concomitante.

Características generales			
Edad al iniciar el apremilast (años) ¹	53 (42-68)		
Sexo masculino ²	11 (57,9)		
Peso (kg) ¹	73,5 (64,6-94)		
IMC ¹	27,75 (24-27,7)		
Comorbilidades			
Neurológicas ²	1 (5,3)		
Depresión ²	1 (5,3)		
Hipertensión arterial ²	6 (31,6)		
Enfermedad coronaria ²	2 (10,5)		
Dislipidemia ²	8 (42,1)		
Diabetes mellitus ²	1 (5,3)		
Enfermedad renal crónica ²	3 (15,8)		
Tabaquismo activo ²	5 (26,3)		
Extabaquismo ²	6 (31,6)		
Neoplasia libre de enfermedad ²	3 (15,8)		
Neoplasia activa ²	1 (5,3)		
Hipotiroidismo ²	3 (15,8)		
Características relacionadas con la psoriasis			
Compromiso			
Cuero cabelludo ²	15 (78,9)		
Palmoplantar ²	0 (0)		
Ungueal ²	13 (68,4)		
Articular ²	4 (21,1)		
Tiempo de evolución de enfermedad (años) ¹	23 (16-36)		
Severidad al inicio			
PASI al iniciar el apremilast ¹	9 (5,45-11,85)		
Severidad según PASI			
Leve (PASI < 5) ²	4 (22,2)		
Moderada/severa (PASI > 5) ²	14 (77,8)	Moderada (PASI 5-9,9)	7
		Severa (PASI > 10)	7
¹ Mediana (RIC); ² No (%).			

TABLA: Características basales de la población en estudio.

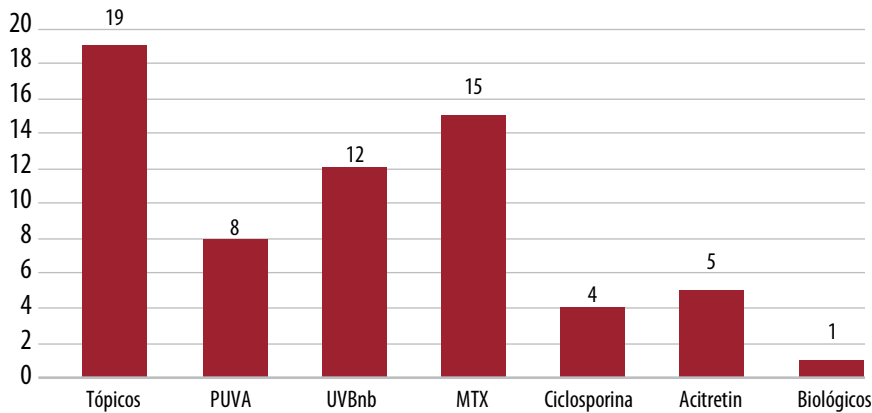


GRÁFICO: Tratamientos realizados por los pacientes antes del inicio del apremilast.



FOTO 1: Iconografía del dorso de un paciente al inicio del tratamiento con apremilast.



FOTO 2: Iconografía luego de 5 meses de tratamiento con apremilast sin respuesta.

COMENTARIOS

Los dos hallazgos principales de nuestro trabajo fueron que en menos de un tercio de los pacientes tratados con el apremilast se obtuvo una respuesta PASI 75 y que 11/19 suspendieron el tratamiento dentro de los 8 meses de su inicio.

La mediana de duración del tratamiento fue de 8 meses y solo el 26% de los pacientes al año del inicio del fármaco continuaban recibiéndolo. Ambos valores son inferiores a los informados en otros trabajos en la vida real. En un estudio de 104 pacientes la mediana fue de 12 meses, con una tasa de supervivencia de 51% al año, mientras que en otros trabajos osciló entre el 30% y el 75%^{15,16}.

Uno de los aspectos más importantes para considerar en el momento de prescribir un fármaco es su seguridad. En los ensayos clínicos fundamentales, los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (17,3%), náuseas (15,7%), infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), nasofaringitis (14,4%) y cefalea tensional (9,0%), entre otros^{6,7}. En nuestro estudio se observaron efectos adversos en

13/19, con los gastrointestinales y la cefalea como los más relevantes, hallazgos concordantes con los descritos previamente. Esto tiene una repercusión directa en la adherencia de los pacientes al tratamiento por el impacto en la calidad de vida. Los efectos adversos fueron la principal causa de suspensión en este estudio.

Con respecto a la eficacia, se han desarrollado fármacos que han permitido alcanzar objetivos terapéuticos cada vez más exigentes como la respuesta PASI 90, PASI absoluto menor de 3, PGA 0-1 y DLQI 0-1¹⁷. Los ensayos clínicos de fase III fueron contra placebo y mostraron una respuesta PASI 75 en la semana 16 del 33,1% y el 28,8% en los tratados con el apremilast^{6,7}. Asimismo, la ausencia de estudios que comparen de forma directa la eficacia del apremilast contra otros tratamientos sistémicos convencionales o biológicos dificulta encontrar su verdadero papel en el tratamiento de la psoriasis¹⁸. Las comparaciones indirectas sugieren que tendría una eficacia similar al metotrexato, con una respues-

ta PASI 75 en la semana 16 del 36,4% y del 36,6%, respectivamente, aunque inferior a los tratamientos biológicos y, por lo tanto, alejada de los objetivos terapéuticos vigentes^{10,18}.

El PASI basal promedio de los tratados con el apremilast fue de 18,7 y 18,9 en los estudios ESTEEM 1 y 2^{6,7}. Las investigaciones recientes señalan que el apremilast tendría mayor eficacia en los pacientes con PASI basal cercano a 10, es decir, en aquellos con psoriasis de menor gravedad que la de los participantes en los ensayos fundamentales^{18,19}.

Conocer el perfil de los pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento, así como cuáles podrían ser los predictores de la falla terapéutica, tendría un gran impacto en la toma de decisiones durante la práctica clínica.

Algunos expertos consideran que el apremilast debe prescribirse preferentemente en una instancia previa a la indicación de un tratamiento biológico¹⁶. En esa línea, en España suele prescribirse luego del fracaso con los tratamientos sistémicos convencionales o cuando hay contraindicaciones para su uso²⁰.

Otro factor para tener en cuenta al indicar un fármaco es el costo para el sistema de salud. Los análisis farmacoeconómicos de los agentes sistémicos favorecen al apremilast como una opción rentable en Estados Unidos¹⁹.

Un estudio estadounidense encontró que quienes iniciaban el tratamiento sistémico con el apremilast requerían la terapia biológica en un plazo más prolongado que aquellos que lo empezaban con el metotrexato^{19,21}.

Sin embargo, en Argentina, el costo del apremilast

es semejante al de los biosimilares, y el metotrexato continúa siendo la opción más conveniente y accesible para quienes no tienen contraindicaciones.

Por lo expuesto, consideramos que el apremilast en nuestro medio es una alternativa en los pacientes que no respondieron a los tratamientos convencionales y que prefieren mantener la administración por vía oral, o que tienen comorbilidades como las hepatopatías o el cáncer que limitan el uso de otros agentes sistémicos convencionales.

La evidencia proveniente del mundo real a veces difiere de los resultados de los ensayos clínicos. Si bien hay estudios que evalúan este fármaco en la práctica clínica, la mayoría tienen tamaños muestrales pequeños, períodos de seguimiento cortos y una gran variabilidad entre los resultados, lo que dificulta su interpretación¹⁶.

Las limitaciones de nuestro trabajo son el tamaño pequeño de la muestra, correspondiente a un único centro, y ser un estudio no ciego. Sin embargo, entre sus fortalezas se destacan la realización del PASI por el mismo médico, lo cual disminuye la variabilidad interobservador, y que ningún paciente se perdió en el seguimiento.

Se necesitan estudios locales de mayor casuística que permitan dilucidar si nuestros resultados corresponden a la tendencia real de la eficacia y la seguridad del fármaco, o fueron solo un hallazgo casual por el tamaño de la muestra.

La tarea pendiente como especialistas es discutir y consensuar cuál es el lugar que debe ocupar el apremilast como opción terapéutica para nuestros pacientes (Fotos 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26: 314-320.
2. Chouela E, Amaya M, Londoño A, et al. Psoriasis in Latin America. *Dermatol Online J*. 2016;22:13030/qt4wn3m8xt [Consulta junio 2022].
3. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, et al. International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council Board Members and Councilors. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:117-122.
4. ANMAT. Principal. Disponible en: http://www.anmat.gob.ar/boletin_anmat/octubre_2017/Dispo_10552-17 [Consultado agosto 2022].
5. Trujillo A, Flamini M, Díaz P, García S, et al. Reacción acneiforme como efecto adverso del apremilast. *Dermatol Argent*. 2021;25:28-30.
6. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, 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*. 2015;73:37-49.
7. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, 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*. 2015;173:1387-1399.
8. Del Alcázar E, Suárez Pérez J.A, Armesto S, Rivera R, et al. Real world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2821-2829.
9. Ghislain PD, Lambert J, Hoai XLL, Hillary T, et al. Real-life effectiveness of apremilast for the treatment of psoriasis in Belgium. Results from the observational OTELO study. *Adv Ther*. 2022;39:1068-1080.
10. Ioannides D, Antonakopoulos N, Chasapi V, Oikonomou C, et al. A real-world, non-interventional, prospective study of the effectiveness and safety of apremilast in bio-naïve adults with moderate plaque psoriasis treated in the routine care in Greece - the "APRAISAL" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2055-2063.

11. Nuevas Guías Argentinas de tratamiento sistémico de la psoriasis moderada a severa 2020. Disponible en: http://www.soarpso.org/recursos/archivos/AG_psoriasis_2020_espanol [Consultado septiembre 2022].
12. Consenso Nacional de Psoriasis. Guía de tratamiento, actualización 2022. *Sociedad Argentina de Dermatología*. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2022/08/CONSENSO-NACIONAL-PSORIASIS-web.pdf> [Consultado octubre 2022].
13. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of *Psoriasis vulgaris* - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2461-2498.
14. Klein TM, Blome C, Kleyn CE, Conrad C, et al. Real-world experience of patient relevant benefits and treatment satisfaction with apremilast in patients with psoriasis. An analysis of the APPRECIATE study. *Dermatol Ther*. 2022;12:81-95.
15. Galache Osuna C, Reyes García S, Salgueiro E, Bordallo Landa J, et al. Retrospective study of apremilast drug survival in psoriasis patients in a daily practice setting: a long-term experience. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15583.
16. Carrascosa JM, Belinchón I, Rivera R, Ara M, et al. The use of apremilast in psoriasis: a Delphi study. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:115-134.
17. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate to severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:464-483.
18. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017;77:459-472.
19. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, et al. Apremilast in the treatment of plaque psoriasis: differential use in psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:395-402.
20. Garbayo Salmons P, Expósito Serrano V, Romaní de Gabriel J, Ribera Pibernat M. Effectiveness and drug survival of apremilast in 65 patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:532-535.
21. Kaplan D, Husni E, Chang E, Broder MS, et al. Biologic initiation rates in systemic-naive psoriasis patients after first-line apremilast versus methotrexate use. *J Comp Eff Res*. 2022;11:575-582.