

**SIM EXPRESS**

**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Ustekinumab**

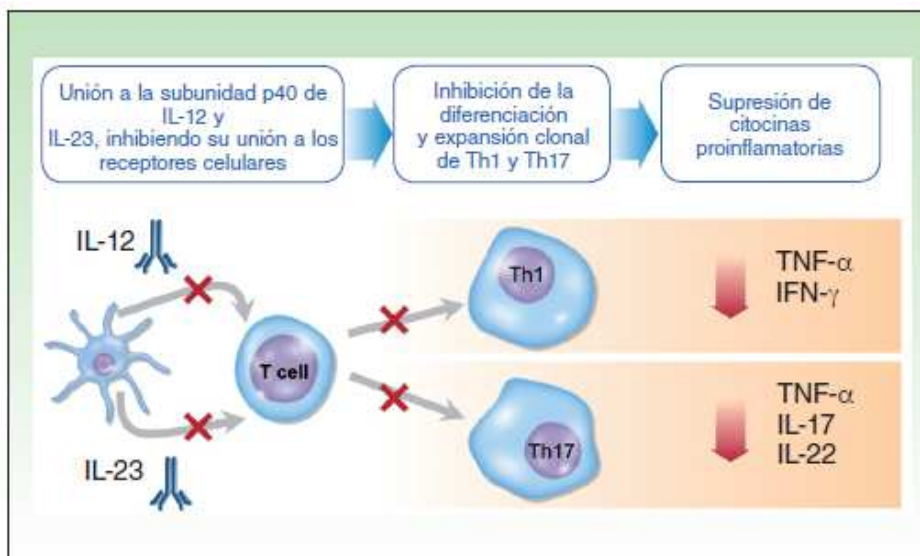
Agente inmunomodulador selectivo. Anticuerpo monoclonal IgG1  $\kappa$  anti interleucina (IL)-12/23, humano. Código ATC: L04AC05

**Mecanismo de acción**

El *ustekinumab* es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las interleucinas IL-12 e IL-23, secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas. De esa manera impide que estas citocinas se unan a su receptor (IL-12  $\beta$ -1), expresado en la superficie de linfocitos T, e inhibe la diferenciación y la expansión clonal de linfocitos T *helper* (Th), Th1 y Th17. La ausencia o reducción de estas subpoblaciones ocasiona la disminución de las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22. Cuadro N° 1

Las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis y artritis psoriásica

**Cuadro N°1: Mecanismo de acción de Ustekinumab**



Fuente: Carrascosa J.M. Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune. Actas Dermosifiliogr. 2012; 103 (Supl 2):7-15. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90157760&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=103&ty=62&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v103nSupl.2a90157760pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90157760&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=103&ty=62&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v103nSupl.2a90157760pdf001.pdf)

Es de considerar que *ustekinumab* no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente ligadas al receptor IL-12  $\beta$ -1, en la superficie celular.

## **Dosificación**

### **Adultos**

*Antes de iniciar el tratamiento con ustekinumab se deberá evaluar si el paciente padece de tuberculosis (prueba cutánea de la tuberculina). En caso de tuberculosis latente se deberá iniciar el tratamiento de la infección antes de comenzar con la administración de ustekinumab.*

Para pacientes que pesan 100 Kg o menos, la dosis recomendada es: 45 mg vía subcutánea (SC), en las semanas 0 y 4, y luego 45 mg cada 12 semanas. Para pacientes que pesan más de 100 kg, la dosis recomendada es: 90 mg vía SC, en las semanas 0 y 4, y luego 90 mg cada 12 semanas

Para los pacientes que responden de manera inadecuada a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar el tratamiento con una frecuencia de cada 8 semanas.

*Se recomienda discontinuar la administración de ustekinumab en los pacientes que no han demostrado respuesta hasta las 12 semanas de tratamiento.*

### **Niños**

La seguridad y eficacia de *ustekinumab* no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

### **Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal y hepática*

*Ustekinumab* no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

*Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

En este grupo de pacientes no es necesario un ajuste de dosis.

### **Farmacocinética**

*Distribución:* el Vd promedio luego de la administración de una dosis SC de 45 mg y 90 mg a pacientes con psoriasis, fue de 161 +/- 65 mL/kg y 179 +/- 85 mL/kg, respectivamente.

*Metabolismo:* aunque la vía metabólica no ha sido identificada, se supone que *ustekinumab* se degrada en pequeños péptidos y aminoácidos a través de las vías catabólicas al igual que la IgG endógena.

*Excreción:* el clearance corporal total es 1,9 a 2,22 mL/día/kg (dato obtenido luego de una dosis intravenosa).

*Tiempo de vida media:* 14,9 a 45,6 días.

### **Efectos adversos**

*Efectos dermatológicos:* celulitis (<1%); eritema en el sitio de inyección, prurito (1-2%). Cáncer cutáneo no melanona (1,5%).

Se notificaron casos de: erupción pseudolinfomatosa, psoriasis pustular, carcinoma de células escamosas.

*Efectos gastrointestinales:* infección en los dientes (1%), náuseas (3%).

*Efectos hematológicos:* se notificó un caso de púrpura trombocitopénica trombótica.

*Efectos inmunológicos:* desarrollo de anticuerpos (6%), enfermedades infecciosas (27-72,3%). Infecciones micóticas, virales y bacterianas serias tales como: apendicitis, celulitis, colecistitis,

diverticulitis, neumonía, sepsis, osteomielitis, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario (0,3-2,8%).

Se notificaron casos de reacciones serias incluyendo angioedema y posible anafilaxia.

*Efectos musculoesqueléticos:* artralgia (3%), dolor de espalda (1-2%).

*Efectos neurológicos:* mareos (1-2%), dolor de cabeza (5%).

Se reportó síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

*Efectos psiquiátricos:* depresión (1%).

*Efectos respiratorios:* nasofaringitis (7-8%), dolor de garganta (1-2%), infección respiratoria superior (4-5%).

*Otros:* cáncer de próstata, mama y colon y melanoma (1,7%), fatiga (3%).

*El producto está aprobado por la ANMAT con Plan de Gestión de Riesgo (PGR).*

### **Embarazo**

Se desconoce si el fármaco atraviesa la placenta.

*Ustekinumab* ha sido clasificada como **categoría B** en el **embarazo** para todos los trimestres **según la FDA** (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, aunque no existe información en la mujer embarazada).

### **Lactancia**

La evidencia disponible y los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo en el niño cuando el fármaco es utilizado durante la lactancia. Se deben evaluar los beneficios potenciales del tratamiento contra los riesgos potenciales antes de prescribir el fármaco durante la lactancia.

Se desconoce si *ustekinumab* se excreta en la leche materna de mujeres, pero estudios en monos demostraron que sí se excreta en la leche materna. Dado que los anticuerpos IgG se encuentran en la leche materna humana, se espera lo mismo de *ustekinumab*.

### **Precauciones**

- No está recomendado el uso concomitante de *ustekinumab* con vacunas de agentes vivos atenuados. La administración de estas vacunas a personas convivientes o contactos directos del paciente tratado, es un riesgo potencial de transmisión al paciente que se administra *ustekinumab*.
- Se han reportado casos de carcinoma cutáneo de células epidermoide. Su riesgo aumenta con factores preexistentes, incluyendo edad mayor a 60 años, haber recibido tratamiento inmunosupresor prolongado o con psoraleno-UVA. Se recomienda monitorear al paciente.
- Los pacientes genéticamente deficientes en IL- 12 y/o IL- 23 son vulnerables a las infecciones diseminadas de micobacterias, *Salmonella*, y a la vacunación del Bacillus Calmette-Guérin (BCG); se han producido infecciones graves, algunos casos con resultados fatales. Se debe realizar la prueba de diagnóstico adecuada a la situación clínica.
- No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas no resueltas o mal tratadas, ni con infecciones latentes, crónicas o antecedentes de infecciones recurrentes. Se recomienda interrumpir el tratamiento si se desarrolla una infección grave.
- La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) y puede producir reacciones de sensibilidad al látex.
- La seguridad no ha sido evaluada en pacientes con enfermedad maligna o antecedentes de tumores malignos.

- En pacientes con antecedentes de tratamiento inmunosupresor prolongado, tratamiento previo con psoraleno-UVA, se recomienda su seguimiento debido al riesgo aumentado de desarrollar tumores malignos.
- Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, si se sospecha el cuadro se debe discontinuar el tratamiento.
- Se debe realizar la evaluación de TBC previo al tratamiento de *ustekinumab*. No se debe iniciar su administración en pacientes con tuberculosis activa. Se recomienda iniciar el tratamiento para la tuberculosis latente antes de administrar *ustekinumab*.
- En pacientes con antecedentes de TBC latente o activa en los que no puede ser confirmado un curso adecuado de tratamiento, considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar el *ustekinumab*; realizar control durante y después del tratamiento.
- No se recomienda vacunar con BCG 1 año antes, durante ó 1 año después de la interrupción del tratamiento con *ustekinumab*.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a *ustekinumab* o a alguno de los componentes del producto.
- Pacientes con infecciones severas tales como sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas.

### **Indicaciones Terapéuticas**

#### *Usos aprobados por la ANMAT:*

- Para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa, en pacientes adultos que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica.

#### *Usos aprobados por la FDA:*

- Para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa, en pacientes de 18 años o mayores que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica.
- Para el tratamiento de la artritis psoriásica activa, en monoterapia o en combinación con metotrexato.

### **Eficacia comparativa**

#### *Etanercept*

#### *Psoriasis en placa*

El Ensayo Comparador de Psoriasis Activa (ACCEPT, siglas en inglés) evaluó la eficacia y seguridad de *ustekinumab* frente a etanercept en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa moderada a grave. Se trata de un estudio de Fase III, multicéntrico, randomizado, paralelo, controlado con 3 ramas: *ustekinumab* 45 mg (n: 209) o *ustekinumab* 90 mg (n: 347) en las semanas 0 y 4, o etanercept 50 mg dos veces por semana (n: 347). Todos durante 12 semanas.

El criterio de inclusión fue: pacientes >18 años; con diagnóstico de psoriasis en placas de al menos 6 meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con un índice de PASI<sup>1</sup> ≥ 12 (en una escala de 0 a 72), una puntuación de al menos 3 en la Evaluación Global del Médico<sup>2</sup> (en una escala de 0 a 5), con al menos 10% de superficie corporal afectada.

---

<sup>1</sup> El Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI, siglas en inglés), es el sistema de medición de la gravedad de la psoriasis más utilizado. Se obtiene una puntuación única entre 0 (no psoriasis), y 72 (psoriasis muy grave) calculada a partir de la superficie corporal afectada, y de la gravedad de los signos de la psoriasis (eritema, induración y descamación), en cada zona corporal.

Para valorar la eficacia de los tratamientos se ha ideado un sistema de medida que corrige los defectos de medición del PASI. Se define como PASI 25, 50, 75 y 100. Los más utilizados son el PASI 50 y el 75 que se definen como el

El criterio de exclusión fue: pacientes con psoriasis pero "no en placas", episodios serios de infección local o sistémica, con alguna enfermedad maligna o con una historia de tuberculosis anterior.

En el análisis de la variable de eficacia primaria (% de pacientes que alcanzan PASI 75 en la semana 12), se obtuvo: 64,5% en el grupo *ustekinumab* 45 mg y 73,8% en el grupo *ustekinumab* 90 mg, comparado con el 56,8% del grupo del etanercept.

Una mejora de al menos un 90% en la puntuación PASI fue alcanzada por el 36,4% en el grupo del *ustekinumab* 45 mg, 44,7% en el grupo *ustekinumab* 90 mg, comparado con 23,1% en el grupo del etanercept.

La proporción de pacientes con remisión o enfermedad mínima en base a la Evaluación Global del Médico fue alcanzada por el 65,1% en el grupo *ustekinumab* 45 mg, 70,6% en el grupo *ustekinumab* 90 mg, comparado con el 49% en el grupo etanercept.

En 50 pacientes no respondedores al etanercept a la semana 12, que fueron cambiados a tratamiento con *ustekinumab*, el 48,9% de los pacientes alcanzaron una mejora de al menos un 75% en la puntuación PASI, y 23,4% de los pacientes alcanzaron una mejora de al menos un 90% en la puntuación PASI.

En 633 pacientes que experimentaron recurrencia de la psoriasis siguiendo el tratamiento con *ustekinumab*, el 84,4 % consiguió una puntuación de la Evaluación Global del Médico entre 0 y 2 dentro de las 12 semanas de retratamiento.

La incidencia de infección fue similar en todos los grupos (29,1-30,6%). Las reacciones en el sitio de inyección fueron mayores en los pacientes tratados con etanercept (24,8%), comparado con los pacientes tratados con *ustekinumab* (3,7-4,3%).

### **Producto comercializado en Argentina que contiene *ustekinumab*:**

<b>Producto comercial</b>	<b>Laboratorio</b>
Stelara®	Janssen Cilag Farmaceutica S.A.

### **Bibliografía**

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Ustekinumab (Stelara®). Ficha Técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Ustekinumab (Stelara®). Prospecto. Fecha última consulta: 19/12/2014
- Carrascosa J.M. Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune. Actas Dermosifiliogr. 2012; 103 (Supl 2):7-15. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90157760&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=103&ty=62&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v103nSupl.2a90157760pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90157760&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=103&ty=62&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v103nSupl.2a90157760pdf001.pdf)
- Micromedex Inc-2014
- Sociedad Española de Reumatología (SER). Psoriasis. 2009. Disponible en: [http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/manifestaciones\\_extraarticulares\\_5/psoriasis.php](http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/manifestaciones_extraarticulares_5/psoriasis.php)

---

porcentaje de pacientes que alcanzan una disminución del 50% o del 75% del PASI inicial. Además, en la mayoría de los ensayos clínicos con fármacos biológicos se define un PASI >10-12 como criterio de psoriasis de moderada a grave.

<sup>2</sup> La Evaluación Global del Médico es un instrumento simple que nos proporciona una valoración subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Generalmente se emplea una puntuación comprendida entre 0 y 6. Esta escala tiene como principales limitaciones su carácter subjetivo y el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios, pero es un método que refleja bastante bien la valoración en la práctica diaria de los dermatólogos.