

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-222/V1/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de deucravacitinib (Sotyktu®) en el tratamiento de psoriasis en placas

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

Introducción	1
Deucravacitinib (Sotyktu®)	2
Farmacología.....	3
Eficacia	3
Seguridad	15
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	18
Valoración del beneficio clínico	19
Discusión	20
Conclusión	26
Acrónimos.....	28
Grupo de expertos	29
Anexo.....	30
Referencias.....	44

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente de base genética. Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien, se considera que está mediada por el sistema inmunitario (1), caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y linfocitos T infiltrantes de la piel que sobreexpresan mediadores proinflamatorios (2). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética (aproximadamente el 40% tienen antecedentes familiares de psoriasis), así como ciertos desencadenantes ambientales relacionados (3) como el estrés, el hábito tabáquico, la obesidad, el consumo de alcohol, las infecciones víricas o bacterianas, el déficit de vitamina D y algunos fármacos, parecen intervenir en su desarrollo.

La prevalencia varía entre el 2% y el 6% en la Unión Europea (2,4) siendo similar en hombres y en mujeres (1). En España afecta a casi el 2,7% de la población (5). Aproximadamente el 70,5% de los pacientes presentan una psoriasis leve (afectación de < 3% de la superficie corporal), y el 20-30% presentan formas moderadas o graves (6). En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso crónico, con actividad inflamatoria persistente que suele exacerbarse en brotes.

Existen hasta cinco tipos distintos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas o vulgar la más frecuente y representa alrededor del 80-90% de los casos (2,7). Se caracteriza por la presencia de placas sobreelevadas eritemato-descamativas, bien delimitadas, generalmente distribuidas de forma simétrica en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, a nivel palmo-plantar. Entre el 5-30% de los casos desarrolla artropatía inflamatoria (artritis psoriásica) (8).

Los pacientes con psoriasis tienen un aumento de riesgo para desarrollar otras enfermedades crónicas entre las que se encuentran la artritis psoriásica, el síndrome metabólico o componentes del mismo, los trastornos cardiovasculares y otras como ansiedad, depresión, hígado graso no alcohólico, enfermedad de Crohn o linfoma (3). Asimismo, las formas moderadas y graves se asocian con un deterioro importante de la calidad de vida, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual, social, laboral y económico, por lo que la valoración integral de los pacientes es una parte esencial del tratamiento (9).

El objetivo del tratamiento es conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica a largo plazo, la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas y la mejora de la calidad de vida (7,10,11,12).

El tratamiento dependerá de la gravedad de la enfermedad, que vendrá determinado, entre otras cosas, por la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones, el grado de inflamación, así como el impacto en la calidad de vida (13,14). La psoriasis leve o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, como glucocorticoides, derivados de la vitamina D o la combinación de ambos (1). En aquellos casos en los que la psoriasis no pueda ser controlada con tratamientos tópicos, afecte a zonas de compromiso funcional o se asocie con artritis psoriásica, puede ser preciso también utilizar terapias sistémicas convencionales (10) que a veces se combinan con fototerapia (15). Las opciones de tratamiento incluyen (16) fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (como por ejemplo psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes convencionales sistémicos (acitretina, ciclosporina, fumaratos y metotrexato, moléculas pequeñas como apremilast y agentes biológicos que se utilizan como terapia de segunda línea, tras el fracaso de las terapias sistémicas convencionales (15) como los agentes que actúan contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab), las interleucinas IL-12 y 23 (ustekinumab), la IL-17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab y bimekizumab) o la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab) y deucravacitinib, un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa 2 (TYK2) recientemente autorizado. Estos tratamientos se pueden utilizar en monoterapia o combinados con tratamientos tópicos u otros fármacos sistémicos convencionales.

En la Tabla 1 del anexo se muestran las alternativas comparadas.

Deucravacitinib (Sotyktu®)

Deucravacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico (17).

La dosis recomendada de deucravacitinib es 6 mg por vía oral una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado mejoría al cabo de 24 semanas de tratamiento (17).

Sotyktu® (deucravacitinib) se presenta en comprimidos recubiertos con película de 6 mg. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos, deben tragarse enteros y no deben triturarse, cortarse ni masticarse. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Deucravacitinib está contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave y como medida de precaución, se debe evitar durante el embarazo. Se desconoce si deucravacitinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La experiencia en pacientes ≥ 75 años es muy limitada.

Farmacología

Deucravacitinib inhibe selectivamente la tirosina quinasa 2 (TYK2), que pertenece a la familia de las janus quinasas (JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulador de TYK2, estabilizando la interacción inhibidora entre los dominios regulador y catalítico de la enzima. Esto da lugar a la inhibición alostérica de la activación mediada por receptor de TYK2 y de la cascada de funciones en las células. TYK2 media en la señalización de la interleucina-23 (IL-23), interleucina-12 (IL-12) e interferones (IFN) de tipo I, que son citocinas naturales implicadas en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Deucravacitinib inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (17;Error! Marcador no definido.). La unión alostérica específica de deucravacitinib al dominio regulador de TYK2, hace que se bloquee exclusivamente TYK2 y por tanto, se reduzca el riesgo de *off-target effects* que se observan con los inhibidores de JAK (JAK 1, JAK 2 y JAK 3) (2).

En pacientes con psoriasis, deucravacitinib redujo la expresión de genes asociados a psoriasis en piel psoriásica, incluyendo reducciones de los genes regulados por la vía de la IL-23 y del IFN de tipo I. Deucravacitinib redujo los niveles de IL-17A, IL-19 y β -defensina en un 47-50%, un 72% y un 81-84%, respectivamente, tras 16 semanas de tratamiento una vez al día (17;Error! Marcador no definido.).

Eficacia (2,17,18,19,20)

La autorización de deucravacitinib se basa en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con el comparador activo apremilast (ensayo IM011046 [POETYK PSO-1, n= 666] y ensayo IM011047 [POETYK PSO-2], n= 1020) en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave y candidatos a terapia sistémica o fototerapia y del estudio de extensión IM011075 (POETYK PSO, n= 1221). En los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 se evaluaron un total de 1 686 pacientes con 843 aleatorizados al tratamiento con 6 mg de deucravacitinib una vez al día, 422 al grupo de 30 mg de apremilast dos veces al día y 421 al grupo placebo.

La selección de la dosis de deucravacitinib de 6 mg una vez al día para los estudios de fase III, se basó en los resultados del estudio IM011011 de fase II de búsqueda de dosis de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (n= 268) en el que los pacientes se aleatorizaron a recibir deucravacitinib 3 mg en días alternos, 3 mg una vez al día, 3 mg dos veces al día, 6 mg dos veces al día, 12 mg una vez al día o placebo (1:1:1:1:1) (21). La dosis de 6 mg una vez al día no se incluyó en el estudio de búsqueda de dosis. Se concluyó, en base a simulaciones PK/PD, que la dosis de 3 mg dos veces al día y la de 6 mg una vez al día eran comparables.

Los estudios IM011046 (POETYK PSO-1) y IM011047 (POETYK PSO-2) tienen un diseño similar (idénticos hasta la semana 24), con los mismos comparadores; criterios de elegibilidad y criterios de valoración co-primarios. Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo hasta la semana 16, y controlados con apremilast hasta la semana 24, y la duración del tratamiento fue de 52 semanas.

En ambos estudios, los sujetos fueron aleatorizados 2:1 para recibir deucravacitinib 6 mg por vía oral una vez al día, placebo o apremilast 30 mg dos veces al día. En la semana 16, los sujetos que estaban recibiendo placebo pasaron a recibir deucravacitinib 6 mg una vez al día y continuaron hasta la semana 52, manteniendo el ciego. En la semana 24, los sujetos que fueron aleatorizados para recibir apremilast 30 mg dos veces al día y que no consiguieron una

respuesta PASI 50 (*Psoriasis Area and Severity Index*) en el estudio POETYK PSO-1 o PASI 75 en el estudio POETYK PSO-2 pasaron a recibir deucravacitinib 6 mg una vez al día y continuaron hasta la semana 52. En el estudio POETYK PSO-1 los pacientes aleatorizados al grupo de deucravacitinib continuaron con el tratamiento hasta la semana 52. En el estudio POETYK PSO-2, los pacientes tratados con deucravacitinib que consiguieron una respuesta PASI 75 en la semana 24 se volvieron a aleatorizar en una proporción 1:1 para continuar el tratamiento con deucravacitinib (mantenimiento) o cambiar al grupo de placebo (retirada) y posterior retratamiento con deucravacitinib, mientras que aquellos que no lograron una respuesta PASI 75 en la semana 24 continuaron con el tratamiento con deucravacitinib. En cuanto a los pacientes con apremilast durante las primeras 24 semanas, aquellos que alcanzaron PASI 75 se mantuvieron con el mismo tratamiento. Durante los cambios, se mantuvo el cegamiento.

En la figura 1 se muestra el diseño del ensayo IM011046 (POETYK PSO-1) y en la figura 2 el diseño del ensayo IM011047 (POETYK PSO-2) (2).

Figura 1. Diseño del ensayo IM011046 (POETYK PSO-1) (2)

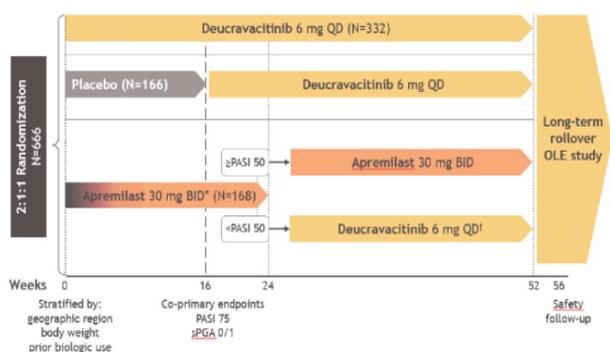
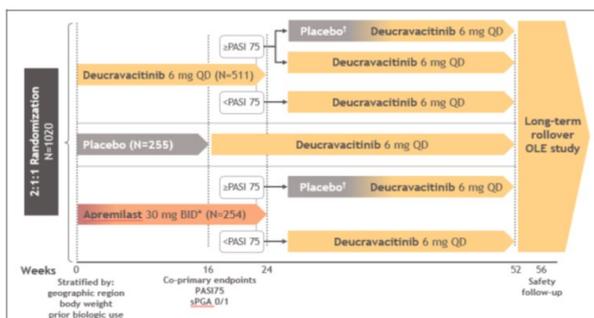


Figura 2. Diseño del ensayo IM011047 (POETYK PSO-2) (2)



*Upon relapse (at least a 50% loss of Week 24 PASI percent improvement from baseline), subjects were switched to BMS-986165 6 mg QD.
 †Apremilast was titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing.
 Abbreviations: Abbreviations: BID = twice daily; OLE = open label extension; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; QD = once daily

El tratamiento con apremilast se realizó de forma escalada, administrándose de la siguiente manera (17): un comprimido de 10 mg por la mañana el día 1, un comprimido de 10 mg por la mañana y por la noche el día 2, un comprimido de 10 mg por la mañana y un comprimido de 20 mg por la noche el día 3, un comprimido de 20 mg por la mañana y por la noche el día 4, un comprimido de 20 mg por la mañana y un comprimido de 30 mg por la noche el día 5 y a partir del día 6 un comprimido de 30 mg por la mañana y por la noche.

Los pacientes incluidos en los estudios IM011046 (POETYK PSO 1) y IM011047 (POETYK PSO 2) eran ≥ 18 años con diagnóstico de psoriasis en placas estable ≥ 6 meses (definida como ausencia de cambios morfológicos o brotes significativos de actividad de la enfermedad en opinión del investigador) de moderada a grave, definida por una superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés, *Body Surface Area*) afectada $\geq 10\%$, una puntuación del índice de

intensidad y extensión de la psoriasis PASI ≥ 12 y una puntuación en la evaluación global del médico estática (sPGA por sus siglas en inglés, *Static Physician's Global Assessment*) ≥ 3 . Los pacientes debían ser candidatos a fototerapia o terapia sistémica.

Los principales criterios de exclusión de los 2 estudios fueron: pacientes con otros tipos de psoriasis que no fuera psoriasis en placas (incluida la psoriasis guttata, eritrodérmica o pustular) o psoriasis inducida por medicamentos, pacientes con infecciones virales, fúngicas o bacterianas agudas o crónicas relevantes, incluyendo tuberculosis activa, VIH, herpes zoster o hepatitis viral, cirugía en los 12 meses previos, sospecha de enfermedad maligna o documentada, antecedentes de alergia y/o hipersensibilidad, embarazo o embarazo planificado, así como enfermedad neuropsiquiátrica significativa no controlada. Las mujeres en edad fértil debían usar métodos anticonceptivos efectivos mientras recibían la medicación del estudio. No se permitió en las 4 semanas previas el tratamiento con deucravacitinib o apremilast, tampoco el tratamiento con medicamentos no biológicos sistémicos para la psoriasis y/o cualquier inmunosupresor sistémico (incluidos, entre otros, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, inhibidores de JAK), ni el tratamiento con medicamentos biológicos como ustekinumab, secukinumab, tildrakizumab, ixekizumab, guselkumab o risankizumab en los 6 meses previos o bien etanercept, adalimumab, infliximab o certolizumab en los 2 meses previos o alemtuzumab, abatacept o visilizumab en los 3 meses previos, o rituximab en los 6 meses previos.

Se permitió el tratamiento tópico de rescate en la semana 24 si sPGA ≥ 3 o con champús si PGA de cuero cabelludo (ss-PGA) ≥ 3 , a criterio del investigador. Estos tratamientos sólo podían iniciarse en la semana 24, no posteriormente.

Los sujetos fueron estratificados por región geográfica (EE. UU, Japón, China y el resto del mundo), uso previo de medicamentos biológicos (sí/no) y peso corporal (≥ 90 kg y < 90 kg), este último criterio excepto en China y Japón.

El objetivo principal de los estudios fue evaluar si deucravacitinib era superior al placebo en la semana 16 en sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave. Las variables co-primarias en ambos estudios fueron: 1) proporción de sujetos que lograron al menos una reducción del 75% de la puntuación PASI basal en la semana 16 (PASI 75) y 2) proporción de sujetos que lograron una puntuación sPGA de blanqueado o casi blanqueado (sPGA 0/1) en la semana 16 con una mejora de ≥ 2 puntos desde el inicio en comparación con placebo.

Los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar si deucravacitinib era superior a placebo en la semana 16 en criterios de valoración distintos de PASI 75 y sPGA 0/1; 2) evaluar si deucravacitinib era superior a apremilast en la semana 16, 24 y 52; 3) evaluar la eficacia de deucravacitinib en uñas, cuero cabelludo y psoriasis palmoplantar en comparación con placebo y apremilast; 4) evaluar los resultados informados por los pacientes: PSSD Symptom Score (PSSD, por sus siglas en inglés, *Patient Symptoms and Signs Diary*, en los síntomas referidos por el paciente de prurito, dolor y descamación) e índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, por sus siglas en inglés, *Dermatology Life Quality Index*); 5) evaluar el mantenimiento y la durabilidad de la respuesta hasta la semana 52 en sujetos que fueron aleatorizados inicialmente a deucravacitinib y en el estudio POETYK PSO-2 también evaluar las tasas de rebote y recuperación.

Las variables secundarias para la comparación de deucravacitinib con placebo en ambos estudios fueron: PASI 90, PASI 100, ss-PGA 0/1, sPGA 0, PGA-F 0/1 (PGA de las uñas), PSSD Symptom Score, el porcentaje de sujetos que lograron una puntuación total DLQI 0/1 en la semana 16; y en el estudio POETYK PSO-2 además el tiempo hasta la recaída en la semana 52 respecto a la semana 24.

Las principales variables secundarias para la comparación de deucravacitinib con apremilast en ambos estudios fueron: PASI 75, PASI 90, sPGA 0, sPGA 0/1, ss-PGA 0/1, PSSD Symptom Score en la semana 16, PASI 75, PASI 90, sPGA 0/1 en la semana 24, y en el estudio POETYK PSO-1 además PASI 75, PASI 90 y sPGA 0/1 en la semana 52 respecto a la semana 24.

En el estudio POETYK PSO-1 se comunicaron 49 (7,4%) desviaciones importantes del protocolo, 26 (7,8%) en el grupo que recibió deucravacitinib, 15 (9,0%) en el grupo de placebo y 8 (4,8%) en el de apremilast, en el período controlado

con placebo (semana 0-16) y en el estudio POETYK PSO-2, se comunicaron 58 (5,8%) desviaciones importantes del protocolo, 30 (5,9%) en el grupo que recibió deucravacitinib, 17 (6,7%) en el grupo de placebo y 11 (4,3%) en el de apremilast. Las desviaciones del protocolo más frecuente fueron el incumplimiento del tratamiento y el uso de medicamentos no permitidos. Estas desviaciones no afectaron a los resultados de los estudios.

Se evaluaron un total de 1.686 pacientes (POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2) con psoriasis en placas de moderada a grave (BSA \geq 10%, PASI \geq 12, PGA \geq 3), 843 sujetos aleatorizados a deucravacitinib, 422 al grupo de apremilast y 421 al grupo placebo.

Las características basales de los sujetos en ambos estudios fueron coherentes: la mayoría de los pacientes eran varones (66,8%) y la media de edad era de aproximadamente 47 años (rango: 18-84), la mayoría entre los 40 y los 64 años de edad (17), el 10% eran \geq 65 años, la edad media al diagnóstico fue de aproximadamente 29 años. El 87% era de raza blanca, con mayor proporción de pacientes de raza asiática en el estudio POETYK PSO-1 (18,2%) que en el estudio POETYK PSO-2 (4,3%). En general, el peso corporal medio (90,7 kg) y el índice de masa corporal (IMC) medio (30,54 kg/m²) fueron similares entre los grupos de tratamiento en cada estudio. La mediana de duración de la enfermedad fue de aproximadamente 16,3 años, si bien, en el estudio POETYK PSO-1 fue ligeramente inferior en los grupos de tratamiento con deucravacitinib y placebo (aproximadamente 13 y 15 años, respectivamente) en comparación con la del estudio POETYK PSO-2 (aproximadamente 17 y 18 años, respectivamente). La mediana de la puntuación global del PASI fue de 18,7 y la mediana de BSA fue del 20%. La puntuación sPGA inicial era de 3 (moderada) en el 79,8% de los pacientes y de 4 (grave) en el 20,2%. La mediana de la puntuación del DLQI era de 11 (17). El 87,2% de los sujetos tenía psoriasis del cuero cabelludo; el 42,1% psoriasis en las uñas y el 16,4% psoriasis palmoplantar y un 18,4% tenía antecedentes de artritis psoriásica.

El 40% de los pacientes en ambos estudios había recibido fototerapia previa, el 42,4% no había recibido ningún tratamiento sistémico para la psoriasis (incluidos tratamiento biológico y no biológico), el 41% había recibido tratamiento sistémico no biológico previo y el 34,8% había recibido tratamiento biológico previo (16,1% inhibidores de TNF, 4,9% inhibidores IL-12/23, 16,6% inhibidores de IL-17 y 4,4% inhibidores de IL-23).

Resultados

Los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 mostraron superioridad de deucravacitinib respecto a placebo en la semana 16 en las variables co-primarias. En la tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para las variables co-primarias de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2.

Tabla 1. Resultados de las variables co-primarias de eficacia en adultos con psoriasis en placas

Variable	POETYK PSO-1 (IM011046) 15-Oct-2020		POETYK PSO-2 (IM011047) 22-Dic-2020	
	DEUC (n = 332) n (%)	Placebo (n = 166) n (%)	DEUC (n = 511) n (%)	Placebo (n = 255) n (%)
sPGA 0/1				
Semana 16	178 (53,6)	12 (7,2) b	253 (49,5)	22 (8,6) b
PASI 75				
Semana 16	194 (58,4)	21 (12,7) a,c	271 (53,0)	24 (9,4) a,b

Abreviaturas: DEUC = deucravacitinib; n = número de pacientes aleatorizados; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, índice de gravedad y área afectada de la psoriasis; sPGA = *Static Physician's Global Assessment*, evaluación global estática del médico.

Se utilizó la imputación de no-respondedores (NRI) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento o abandonaron el estudio antes de la variable. Los pacientes con ausencia de datos se contabilizaron como no-respondedores

a Variables co-primarias comparando deucravacitinib con placebo.

b $p \leq 0,0001$ para la comparación entre deucravacitinib y placebo.

c Incluye a pacientes con una puntuación inicial de PGA específica del cuero cabelludo ≥ 3 .

En la tabla 2 se presentan los principales resultados de eficacia de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 en adultos con psoriasis en placas.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia en adultos con psoriasis en placas

Variable	POETYK PSO-1 (IM011046) 15-Oct-2020			POETYK PSO-2 (IM011047) 22-Dic-2020		
	DEUC (n=332) n (%)	APR (n=168) n (%)	PBO (n=166) n (%)	DEUC (n=511) n (%)	APR (n=254) n (%)	PBO (n=255) n (%)
PASI 75						
Semana 16	194 (58.4)	59 (35.1) d (p< 0.0001)	21 (12.7) a,d (p< 0.0001)	271 (53.0)	101 (39.8) e (p= 0.0004)	24 (9.4) a,d (p< 0.0001)
Semana 24	230 (69.3)	64 (38.1) d (p< 0.0001)	-	296 (58.7) b	96 (37.8) d (p< 0.0001)	-
Semana 24 a 52	56.3%	30.5% (p< 0.0001)	--	--	--	--
PASI 90						
Semana 16	118 (35.5)	33 (19.6) e (p= 0.0002)	7 (4.2) d (p< 0.0001)	138 (27.0)	46 (18.1) f (p=0.0046)	7 (2.7) d (p< 0.0001)
Semana 24	140 (42.2)	37 (22.0) d (p< 0.0001)	-	164 (32.5) b	50 (19.7) d (p< 0.0001)	-
Semana 24 a 52	31.0%	15.6% (p= 0.0002)	--	--	--	--
PASI 100						
Semana 16	47 (14.2)	5 (3.0) d (p< 0.0001)	1 (0.6) d (p< 0.0001)	52 (10.2)	11 (4.3) f (p= 0.0051)	3 (1.2) d (p< 0.0001)
Semana 24	17.5%	6.5% (p=0.0007)	--	13.1%	6.7% (p=0.0066)	--
sPGA 0/1						
Semana 16	178 (53.6)	54 (32.1) d (p< 0.0001)	12 (7.2) a,d (p< 0.0001)	253 (49.5)	86 (33.9) d (p< 0.0001)	22 (8.6) a,d (p< 0.0001)
Semana 24	195 (58.7)	52 (31.0) d (p< 0.0001)	-	251 (49.8) b	75 (29.5) d (p< 0.0001)	-
Semana 52 desde semana 24	45.5%	22.2% (p< 0.0001)	--	--	--	--
sPGA 0						
Semana 16	58 (17.5)	8 (4.8) d (p< 0.0001)	1 (0.6) d (p< 0.0001)	80 (15.7)	16 (6.3) e (p< 0.0001)	3 (1.2) d (p< 0.0001)

Variable	POETYK PSO-1 (IM011046) 15-Oct-2020			POETYK PSO-2 (IM011047) 22-Dic-2020		
	DEUC (n=332)	APR (n=168)	PBO (n=166)	DEUC (n=511)	APR (n=254)	PBO (n=255)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Semana 24	20.2%	10.1% (p=0.0044)	--	17.1%	7.9% (p=0.0004)	--

Abreviaturas: APR= apremilast; DEUC = deucravacitinib; n = número de pacientes aleatorizados; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, índice de gravedad y área afectada de la psoriasis; PBO = placebo; sPGA = *Static Physician Global Assessment*, evaluación global estática del médico.

Se utilizó la imputación de no respondedores (NRI) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento o abandonaron el estudio antes de la variable final. Los pacientes con ausencia de datos se contabilizaron como no respondedores.

a Variables co-primarias comparando deucravacitinib con placebo.

b N = 504 evaluaciones omitidas debido a la pandemia de COVID-19

d $p \leq 0,0001$ para la comparación entre deucravacitinib y placebo o deucravacitinib y apremilast

e $p < 0,001$ para la comparación entre deucravacitinib y apremilast

f $p < 0,01$ para la comparación entre deucravacitinib y apremilast

Los valores de p se obtuvieron utilizando una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.

Los valores de p son de DEUC en comparación con placebo y de DEUC en comparación con apremilast.

En el estudio POETYK PSO-1, se alcanzó PASI 75 en la semana 16 en el 58,4% de los sujetos que recibieron deucravacitinib, en el 35,1% de los sujetos que recibieron apremilast y en el 12,7% que recibieron placebo. El sPGA 0/1 en la semana 16 se alcanzó en el 53,6%, 32,1% y 7,2% de los sujetos en los grupos de deucravacitinib, apremilast y placebo respectivamente. Se observaron resultados similares en el estudio POETYK PSO-2: PASI 75 en el 53,0%, 39,8% y 9,4% con deucravacitinib, apremilast y placebo, respectivamente y sPGA 0/1 en el 49,5%, 33,9% y 8,6%, respectivamente, en la semana 16.

En la tabla 3 se presentan resultados de otras variables de eficacia de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2.

Tabla 3. Resultados de eficacia de otras variables secundarias en adultos con psoriasis en placas

Variable	POETYK PSO-1 (IM011046) 15-Oct-2020			POETYK PSO-2 (IM011047) 22-Dic-2020		
	DEUC (n= 332) n (%)	APR (n= 168) n (%)	PBO (n= 166) n (%)	DEUC (n= 511) n (%)	APR (n= 254) n (%)	PBO (n= 255) n (%)
Psoriasis del cuero cabelludo, de las uñas y palmoplantar						
ss-PGA 0/1						
N	(N = 209)	(N = 110)	(N = 121)	(N = 305)	(N = 166)	(N = 173)
Semana 16	147 (70.3)	43 (39.1) d (p< 0.0001)	21 (17.4) d (p< 0.0001)	182 (59.7)	61 (36.7) d (p< 0.0001)	30 (17.3) d (p< 0.0001)
PGA-F 0/1						
Semana 16	20.9%	35.3% (p= 0.5493)	8,8% (p= 0.1049)	20.3%	27.7% (p= 0.3891)	7.9% (p= 0.0621)
pp-PGA 0/1						
Semana 16	55.6%	42.9% (p= 0.1244)	0 g	46.2%	40.0% (p= 0.7529)	23.5% (p= 0.0594)
Otras variables secundarias						
PSSD Symptom score 0						
Semana 16	7,9	4.4 (p= 0.1702)	0.7 (p= 0.0013)	7,5	4.3 (p= 0.0928)	1.3 (p= 0.0005)
PSSI 90						
Semana 16	57.9%	26.4% (p< 0.0001)	11.6% (p< 0.0001)	45.6%	25.9% (p< 0.0001)	9.8% (p< 0.0001)

Abreviaturas: APR= apremilast; DEUC = deucravacitinib; n = número de pacientes aleatorizados; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, índice de gravedad y área afectada de la psoriasis; PBO = placebo; PGA-F = *Physician's Global Assessment-Fingernail*, Evaluación global del médico: uña; pp-PGA = *palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index*; ssPGA = *scalp-specific Physician's Global Assessment*, Evaluación global del médico específica del cuero cabelludo; PSSD = *Symptom score Psoriasis Symptoms and Signs Diary*, Diario de signos y síntomas de psoriasis Puntuación de síntomas; PSSI *Psoriasis Scalp Severity Index*, Índice de gravedad de la psoriasis del cuero cabelludo.

Se utilizó la imputación de no respondedores (NRI) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento o abandonaron el estudio antes de la variable final. Los pacientes con ausencia de datos se contabilizaron como no respondedores.

d p ≤ 0,0001 para la comparación entre deucravacitinib y placebo o deucravacitinib y apremilast

g El valor de p no se pudo calcular porque no hubo respondedores (n=0) en el brazo de placebo. La diferencia con placebo fue 41,5 (IC 95%: 6,8-76,1)

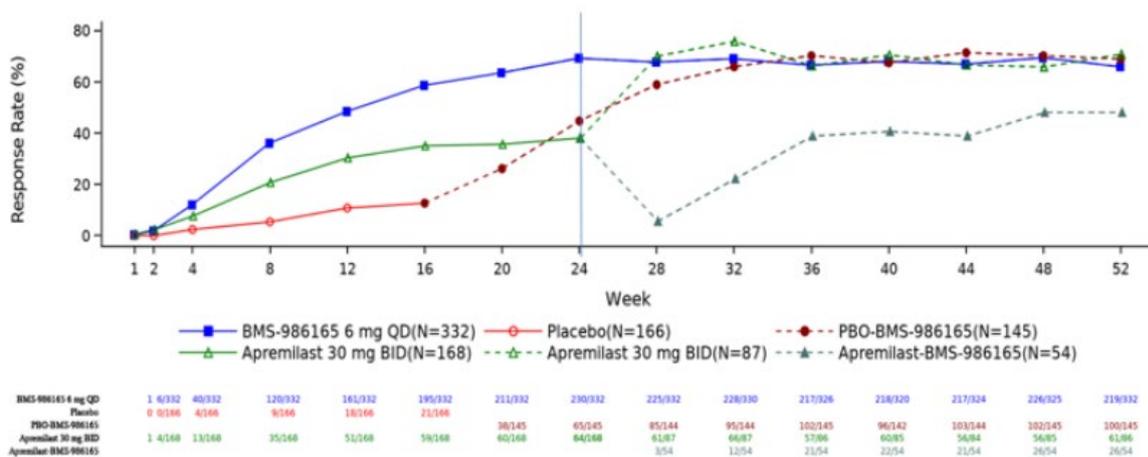
Los valores de p se obtuvieron utilizando una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.

Los valores de p son de DEUC en comparación con placebo y de DEUC en comparación con apremilast.

Respuesta con el tiempo

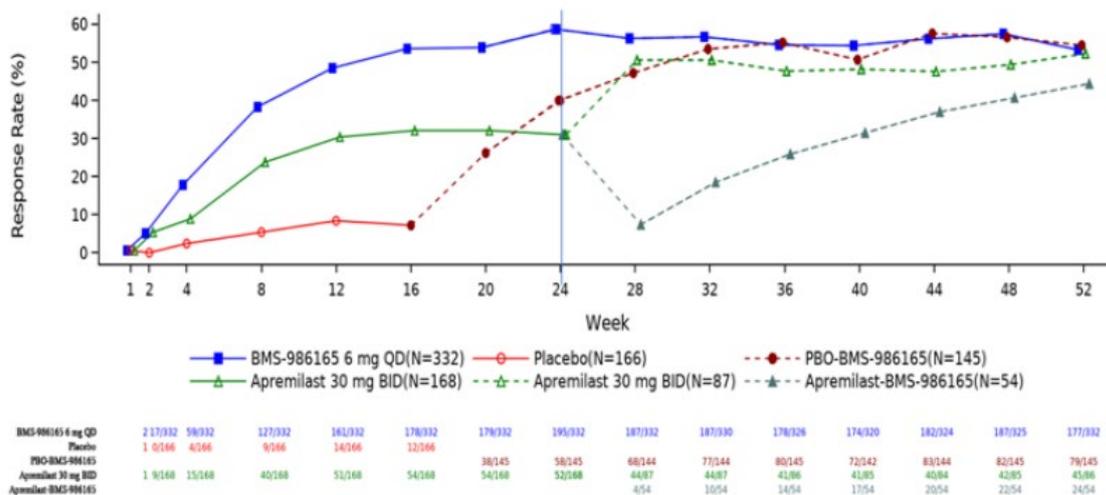
En ambos estudios se evaluó la eficacia en la semana 52. En POETYK PSO-1, entre los sujetos que fueron aleatorizados a deucravacitinib el día 1 y lograron una respuesta PASI 75 en la semana 24, el 81,3% (n=187/230) mantuvo una respuesta PASI 75 y el 77,4% (n=151/195) mantuvo una respuesta sPGA0/1 en la semana 52. Deucravacitinib alcanzó una respuesta PASI 75 máxima en la semana 24 (POETYK PSO-1 y PSO-2) que se mantuvo hasta la semana 52 (POETYK PSO-1) como se muestra en la figura 3. En la figura 4 se muestra la respuesta sPGA 0/1 hasta la semana 52 en el ensayo POETYK PSO-1.

Figura 3. Respuesta PASI 75 (NRI) hasta la semana 52 por visita en el ensayo POETYK PSO-1 (2;Error! Marcador no definido.)



The green closed triangles represent PASI 50 non-responders in the apremilast group at Week 24 who were switched to DEUC, and the green open triangles represent the PASI 50 responders in the apremilast group at Week 24 who continued on apremilast.

Figura 4. Respuesta sPGA 0/1 hasta la semana 52 por visita en el ensayo POETYK PSO-1 (2)



The green closed triangles represent PASI 50 non-responders in the apremilast group at Week 24 who were switched to DEUC, and the green open triangles represent the PASI 50 responders in the apremilast group at Week 24 who continued on apremilast.

Mantenimiento y durabilidad de la respuesta desde la semana 24 hasta la semana 52 (solo estudio POETYK PSO-2)

En el estudio POETYK PSO-2 se evaluó el efecto del mantenimiento del tratamiento y de la retirada de deucravacitinib (la pérdida de respuesta o recaída). La durabilidad del efecto de deucravacitinib se evaluó como el tiempo hasta la pérdida del efecto definido como el tiempo hasta la primera pérdida de respuesta PASI 75 y sPGA 0/1 después de la nueva aleatorización en la semana 24. Los sujetos que inicialmente fueron aleatorizados al grupo de deucravacitinib (día 1) que alcanzaron PASI 75 o sPGA 0/1 en la semana 24, se volvieron a aleatorizar 1:1 para continuar el tratamiento con deucravacitinib (grupo de mantenimiento) o retirada del tratamiento con deucravacitinib y recibir tratamiento con placebo (grupo de retirada del tratamiento).

Entre los sujetos que fueron aleatorizados a deucravacitinib y lograron una respuesta PASI 75 en la semana 24, el 80,4% (119/148) de los sujetos que continuaron con deucravacitinib tuvieron una respuesta PASI 75 en la semana 52 en comparación con el 31,3% (47/150) de sujetos que fueron reasignados a recibir placebo. De los pacientes del grupo de deucravacitinib que lograron una respuesta sPGA 0/1 en la semana 24, el 70,3% (83/118) de los que continuaron con deucravacitinib tuvieron respuesta sPGA 0/1 en la semana 52 en comparación con el 23,5% (28/119) de los sujetos que fueron reasignados a recibir placebo.

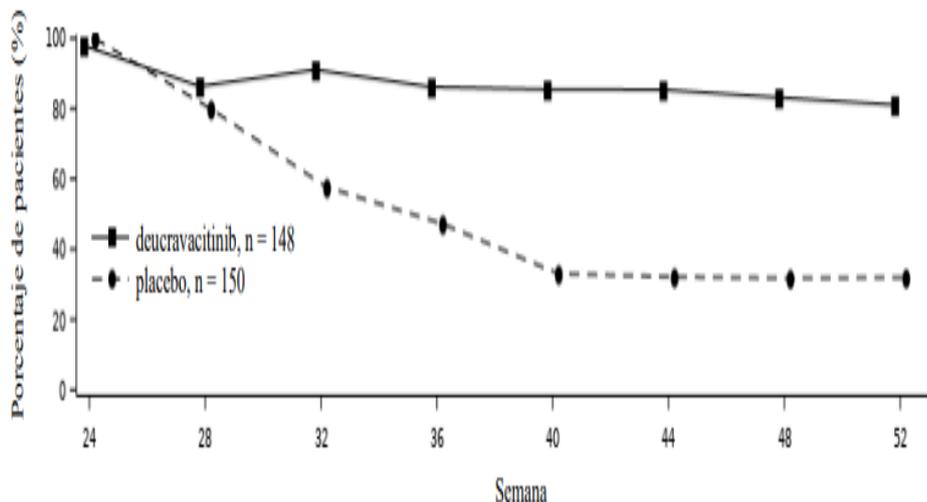
Entre los sujetos reasignados aleatoriamente de deucravacitinib a placebo en la semana 24, la pérdida de la respuesta sPGA 0/1 y PASI 75 se produjo ya en la primera evaluación, aproximadamente 4 semanas después de la suspensión del tratamiento. El tiempo medio hasta la pérdida de la respuesta sPGA 0/1 fue de 57 días (aproximadamente 8 semanas) y el tiempo medio hasta la pérdida de la respuesta PASI 75 fue de 85 días (aproximadamente 12 semanas).

El tiempo hasta la recaída fue un criterio de valoración secundario, donde la recaída se definió como una pérdida del 50% o más de la respuesta PASI de la semana 24 entre los sujetos que tenían una respuesta PASI 75 en el grupo deucravacitinib y fueron reasignados al azar en la semana 24. La mediana del tiempo hasta la recaída no se pudo estimar en ninguno de los grupos porque menos del 50% de los sujetos recayó hasta la semana 52, es decir, entre los sujetos re-aleatorizados a placebo, la mediana de tiempo hasta la recaída fue > 196 días (6,5 meses aproximadamente).

Una revisión post-hoc retrospectiva, no identificó sujetos con empeoramiento de la psoriasis basal ni manifestación de otro tipo de psoriasis dentro de los 2 meses (60 días) de suspender el tratamiento, en ninguno de los grupos de tratamiento.

Debido a problemas en la reasignación posterior a la semana 24, no hay información sobre la recuperación de la eficacia después del retratamiento, por lo que se desconoce el efecto de un tratamiento continuo vs. tratamiento a demanda. En la figura 5 se muestran las respuestas PASI 75 en los dos grupos desde la semana 24 a la 52.

Figura 5. Respuesta PASI 75 (NRI) después de la reasignación en la semana 24 en el estudio POETYK PSO 2



Calidad de vida relacionada con la salud/resultados comunicados por el paciente (PRO)

En los pacientes tratados con deucravacitinib se comunicó mejora de la calidad de vida en comparación con los pacientes del grupo de placebo en la semana 16 y en comparación con el grupo de apremilast en las semanas 16 y 24, en los resultados de DLQI 0/1 y en los síntomas (picor, dolor, ardor, escozor y tirantez de la piel) y signos de psoriasis (sequedad, agrietamiento, descamación, desprendimiento o exfoliación, enrojecimiento y sangrado de la piel) notificados por el sujeto según el PSSD. La mejora de estas respuestas en los sujetos que recibieron tratamiento continuado con deucravacitinib se mantuvo hasta la semana 52 en el estudio POETYK PSO-1.

Los resultados PRO en los estudios pivotaes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados comunicados por el paciente en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 (17)

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deucravacitinib	Apremilast	Placebo	Deucravacitinib	Apremilast	Placebo
DLQI						
Pacientes con puntuación 0 o 1 (NRI)*	N = 322	N = 161	N = 160	N = 495	N = 247	N = 246
Semana 16, n (%)	132 (41,0)	46 (28,6) ^a	17 (10,6) ^b	186 (37,6)	57 (23,1) ^b	24 (9,8) ^b
Semana 24, n (%)	155 (48,1)	39 (24,2) ^b	-	205 (41,4)	53 (21,5) ^b	-
Puntuación de síntomas PSSD						
Variación con respecto al valor inicial (mBOCF)**	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Semana 16, media (EE)	-26,7 (1,8)	-17,8 (2,2) ^b	-3,6 (2,1) ^b	-28,3 (1,1)	-21,1 (1,4) ^b	-4,7 (1,4) ^b
Semana 24, media (EE)	-31,9 (2,0)	-20,7 (2,4) ^b	-	-29,1 (1,1)	-21,4 (1,5) ^b	-
Puntuación de signos PSSD						
Variación con respecto al valor inicial (mBOCF)*	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Semana 16, media (EE)	-28,9 (1,8)	-20,0 (2,2) ^b	-5,3 (2,1) ^a	-31,9 (1)	-23,8 (1,4) ^b	-7,1 (1,4) ^b
Semana 24, media (EE)	-33,8 (2,0)	-22,5 (2,4) ^b	-	-32,4 (1,1)	-24,2 (1,5) ^b	-

* Pacientes con una puntuación inicial ≥ 2
 ** Media de la variación ajustada; mBOCF = imputación de la observación inicial modificada (*modified baseline observation carried forward*); error estándar (EE).
^a $p < 0,01$ para la comparación entre deucravacitinib y placebo o deucravacitinib y apremilast.
^b $p < 0,0001$ para la comparación entre deucravacitinib y placebo o deucravacitinib y apremilast.

Análisis de subgrupos

La eficacia de deucravacitinib en subgrupos se evaluó utilizando los puntos finales co-primarios de respuesta PASI 75 y sPGA 0/1 en la semana 16. Los subgrupos analizados incluyeron factores demográficos (es decir, sexo, raza, edad, peso, IMC, región geográfica), características basales de la enfermedad (es decir, PASI, sPGA y BSA basales) y tratamiento previo para la psoriasis (es decir, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica). De los 1.519 sujetos con psoriasis en placas tratados con deucravacitinib en los estudios clínicos, 152 (10%) tenían ≥ 65 años, incluyendo 21 (1,4%) pacientes ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales en la exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los jóvenes que recibieron deucravacitinib.

En el análisis de subgrupos, deucravacitinib fue superior al placebo en los subgrupos evaluados independientemente de la actividad basal de la enfermedad y la terapia sistémica previa. En los análisis por edad, sexo, raza, peso corporal, duración de la enfermedad, gravedad basal de la enfermedad y tratamiento previo con fármacos biológicos y no biológicos, no se identificaron diferencias en la respuesta a deucravacitinib entre estos subgrupos (17).

En el estudio POETYK PSO-1, en sujetos con peso corporal < 90 kg vs. ≥ 90 kg, las tasas de respuesta sPGA 0/1 en la semana 16 en el grupo de deucravacitinib fueron del 62% (IC 95%: 55,3-68,7) vs. 40,9% (IC 95%: 32,5-49,3), respectivamente y las tasas de respuesta PASI 75 en el grupo de deucravacitinib en la semana 16 fueron del 64,5% (IC 95%: 57,9-71,1) vs. 49,2% (IC 95%: 40,7-57,8), respectivamente. También se observaron inconsistencias en la magnitud del efecto en los subgrupos según la región geográfica. Las tasas de respuesta sPGA 0/1 en el grupo deucravacitinib en la semana 16 en las regiones del resto del mundo vs. EE. UU. fueron del 56,7% (IC 95%: 49,6-63,8) y 42,2% (IC 95%: 32,9-51,5), respectivamente y las tasas de respuesta PASI 75 en el grupo deucravacitinib en la semana 16 fueron del 63,1% (IC 95%: 56,2-70,0) y 44% (IC 95%: 34,7-53,4), respectivamente.

Se observaron diferencias similares en el estudio POETYK PSO-2. Las tasas de respuesta sPGA 0/1 en el grupo de deucravacitinib en la semana 16 en sujetos con peso corporal < 90 kg vs. ≥ 90 kg fueron del 60,2% (IC 95%: 54,0-66,3) vs. 40,0% (IC 95%: 34,2-45,8), respectivamente y las tasas de respuesta PASI 75 en la semana 16 fueron del 59,8% (IC 95%: 53,6-65,9) vs. 47% (IC 95%: 41,1-53,0), respectivamente.

Estudio de soporte: Estudio de extensión IM011075 (POETYK PSO)

El ensayo POETYK PSO abierto, multicéntrico de fase IIIb de extensión de los estudios pivotaes (POETYK PSO-1 y PSO-2) con una duración prevista de 240 semanas (actualmente en marcha), evalúa la eficacia, tolerabilidad y seguridad de deucravacitinib a largo plazo de los sujetos de los POETYK PSO-1 y PSO-2 que continuaron con el tratamiento con deucravacitinib 6 mg una vez al día.

Un total de 1.221 pacientes habían recibido deucravacitinib a fecha de corte de datos de 15 de junio de 2021, de los que 1.163 sujetos (95,2%) recibieron deucravacitinib al menos 6 meses (26 semanas) y 573 (46,9%) al menos 52 semanas. Las tasas de respuesta sPGA 0/1 y PASI 75 en estos sujetos, mejoraron o se mantuvieron en el tiempo hasta al menos la semana 60. Las tasas de respuesta sPGA 0/1 fueron del 50,9% en la semana 0, del 56,4% en la semana 48 y del 57,3% en la semana 60; y las tasas de respuesta PASI 75 fueron del 65,1% en la semana 0, del 75,7% en la semana 48 y del 75,0 % en la semana 60. Los resultados finales del estudio por el momento no están disponibles.

En los sujetos que recibieron apremilast en el estudio POETYK PSO-1 y pasaron a recibir deucravacitinib (n=80), las tasas de respuesta sPGA 0/1 fueron del 53,8% en la semana 0, del 66,1% en la semana 48 y del 75,0% en la semana 60 y las tasas de respuesta PASI 75 fueron del 73,8% en la semana 0, del 81,4% en la semana 48 y del 81,3% en la semana 60.

En los sujetos que recibieron placebo en el estudio POETYK PSO-2 y pasaron a recibir deucravacitinib (n= 197), las tasas de respuesta sPGA 0/1 fueron del 25,4% en la semana 0, del 63,6% en la semana 8 y del 74,2% en la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 48 (66,0%) y la semana 60 (61,5%) y las tasas de respuesta PASI 75 fueron del 34,5% en la

semana 0, del 71,3% en la semana 8 y del 84,0% en la semana 16, y se mantuvieron hasta la semana 48 (89,0%) y la semana 60 (80,8%).

Seguridad (2,18,20)

El perfil de seguridad de deucravacitinib en el tratamiento de la psoriasis procede principalmente de los datos agrupados de 1.364 sujetos tratados con deucravacitinib 6 mg una vez al día en los estudios pivotaes de fase III (POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2), con fecha de corte de datos del 15 de junio de 2021 y actualizados con fecha de corte del 1 de octubre de 2021 y del 15 de junio de 2022. Los datos proceden de 3 períodos de tiempo: período controlado con placebo (semana 0-16), período controlado con apremilast (semana 0-24) y período de exposición a deucravacitinib (semana 0-52).

A fecha de corte de datos de 15 junio de 2021, un 75,1% de los sujetos habían recibido tratamiento durante al menos 52 semanas, 56,3% durante al menos 78 semanas y un 19,5% durante al menos 104 semanas. En la actualización de seguridad de 15 de junio de 2022, un 65,3% había recibido tratamiento con deucravacitinib durante al menos 104 semanas y mediana de exposición a deucravacitinib de 932 días. En general, no se observaron nuevos problemas de seguridad con deucravacitinib con un período de exposición más prolongado.

En la tabla 5 se muestra la proporción de EA agrupados de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, por grupo de tratamiento. Entre la semana 0 y 16, no hubo diferencias de EA entre deucravacitinib (55,7%; IC 95%: 52,3-59,0), placebo (49,6%; IC 95%: 44,9-54,4) y apremilast (57,6%; IC 95%: 52,8-62,2). Entre la semana 0 y 24 hubo diferencias entre deucravacitinib (56,7%; IC 95%: 53,9-59,5) y apremilast (66,6%; IC 95%: 62,0-70,9) siendo más frecuentes los EA con apremilast, como se observa al comparar los intervalos de confianza. No hubo diferencias entre deucravacitinib y placebo (49,6%; IC 95%: 44,9-54,4). Entre la semana 0 y 52, no hubo diferencias de EA entre deucravacitinib (72,9%; IC 95%: 70,5-75,2) y apremilast (70,9%; IC 95%: 66,3-75,0).

Tabla 5. Proporción de efectos adversos agrupados de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 (2)

AEs	Deucravacitinib	Placebo	Apremilast
Week 0-16	469/842 (55.7%)	208/419 (49.6%)	243/422 (57.6%)
Placebo-controlled Period	305.7 IR/100 P-Y	263.2 IR/100 P-Y	341.3 IR/100 P-Y
Week 0-24	680/1199 (56.7%)	208/419 (49.6%)	281/422 (66.6%)
Apremilast-controlled Period	281.3 IR/100 P-Y	263.2 IR/100 P-Y	305.4 IR/100 P-Y
Week 0-52	995/1364 (72.9%)	347/666 (52.1%)	299/422 (70.9%)
DEUC Exposure Period	229.2 IR/100 P-Y	217.4 IR/100 P-Y	281.1 IR/100 P-Y

AEs: Efectos adversos (*adverse events*, por sus siglas en inglés); P-Y = personas-año; Week = semana, por sus siglas en inglés

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el desarrollo clínico de deucravacitinib fueron de intensidad leve (18,9%) a moderada (9,6%).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 1\%$) relacionadas con deucravacitinib (datos agrupados de 1.364 pacientes) fueron: nasofaringitis (2,4%), infección del tracto respiratorio superior (2,2%), diarrea (2,1%), cefaleas (1,7%), aumento de CPK en sangre (1,0%) y náuseas (1,0%). Con apremilast (datos agrupados de 422 pacientes) fueron diarrea (7,3%), cefalea (4,7%), infección del tracto respiratorio superior (2,8%), dolor abdominal (1,4%) y nasofaringitis (1,2%).

Los EA relacionados con el tratamiento más comunes en el grupo de deucravacitinib vs. placebo durante el período controlado con placebo (semana 0-16) fueron respectivamente: nasofaringitis (1,4% vs. 1,4%), infección del tracto respiratorio superior (1,5% vs. 1,0%), diarrea (2,7% vs. 3,8%), cefalea (1,8% vs. 1,7%), náuseas (1,4% vs. 3,8%) y aumento de CPK (1,0% vs. 0,7%).

En los estudios pivotaes, la tasa de incidencia ajustada por exposición de EA graves durante el período controlado con placebo (semana 0-16) fue mayor en el grupo de deucravacitinib que en el grupo de apremilast: 6/100 pacientes-año (1,8%) vs. 4/100 pacientes-año (1,2%), respectivamente y fue de 9,9/100 pacientes-año (2,9%) en el grupo de placebo. Durante el período controlado con apremilast (semana 0-24) y el período de exposición a deucravacitinib (semana 0-52), la frecuencia de EA graves fue consistente con el período controlado con placebo (semana 0-16). Los EA graves informados con más frecuencia fueron las infecciones (2/100 pacientes-año, 0,6%) y trastornos cardíacos (1,2/100 pacientes-año, 0,4%). Los trastornos gastrointestinales fueron menores en el grupo tratado con deucravacitinib (7,4/100 pacientes-año) que en el tratado con apremilast (37,2/100 pacientes-año) y también los trastornos del sistema nervioso (3,3/100 pacientes-año con deucravacitinib y 11,6/100 pacientes-año con apremilast).

Los efectos adversos de especial interés (EAEI) identificados para su seguimiento durante los ensayos clínicos con deucravacitinib en base al mecanismo de acción de deucravacitinib, al perfil de seguridad observado de deucravacitinib en ensayos previos, a comorbilidades conocidas asociadas con psoriasis, y a los problemas de seguridad que se han identificado con los inhibidores de JAK comercializados actualmente, son las infecciones, los trastornos cutáneos, las neoplasias malignas, los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), depresión e ideación o comportamiento suicida.

◊ *Infecciones*: se produjeron infecciones en el 29,1% de los sujetos del grupo de deucravacitinib (116,0 acontecimientos por 100 pacientes-año) en comparación con el 21,5% de sujetos del grupo de placebo (83,7 acontecimientos por 100 pacientes-año) durante las primeras 16 semanas, la mayoría leves o moderadas. La incidencia de infecciones graves en el grupo de deucravacitinib fue del 0,6% (2,0 acontecimientos por 100 pacientes-año) y del 0,5% en el grupo de placebo (1,6 acontecimientos por 100 pacientes-año). La tasa de infecciones en el grupo de deucravacitinib no aumentó hasta la semana 52 (95,4 acontecimientos por 100 pacientes-año), tampoco la tasa de infecciones graves (1,7 acontecimientos por 100 pacientes-año). Con la exposición a más largo plazo, la tasa de incidencia de EA de infecciones en el grupo de deucravacitinib fue mayor 63,1 acontecimientos por 100 pacientes-año (52,1%). Los EA graves más frecuentes estuvieron relacionados con la infección por COVID-19 (1,8%) y neumonía por COVID-19 (0,9%). Se informaron casos de herpes zoster y herpes simple pero ninguno fue grave. Se notificó tuberculosis (TB) en 4 pacientes (1 con TB activa y 3 con TB latente), pero no se pudo establecer una relación causal con deucravacitinib.

◊ *Efectos adversos en piel o cutáneos no tumorales*: durante el período controlado con placebo (semana 0-16), se notificaron EA cutáneos en el 8,6% de los sujetos del grupo deucravacitinib (aproximadamente 3 veces mayor que el grupo de apremilast y el de placebo). Esta tasa se mantuvo en el periodo controlado con apremilast (semana 0-24) y aumentó en el periodo controlado con deucravacitinib (semana 0-52), aunque los EA ajustados por persona-año disminuyeron con el tiempo. Ningún EA cutáneo fue grave. Los principales EA cutáneos fueron foliculitis (15/100 pacientes-año, 1,7%), acné (10/100 pacientes-año, 1,2%), erupción cutánea (10/100 pacientes-año, 1%) y rosácea (8/100 pacientes-año, 1%). Se observaron tasas de incidencia similares en el período controlado con apremilast (semana 0-24) y en el período de exposición a deucravacitinib (semana 0-52).

◊ *Neoplasias malignas* (incluidos linfomas y cáncer de piel no melanoma): se comunicaron neoplasias malignas en el grupo deucravacitinib, 0,4/100 pacientes-año (0,1%) en el período controlado con placebo, 0,2/100 pacientes-año (0,1%) en el período controlado con apremilast y 1,0/100 pacientes-año (0,7%) en el período de exposición a deucravacitinib. Diez sujetos de los 1.364 tratados con deucravacitinib en los ensayos pivotaes experimentaron un evento de neoplasia maligna durante el período de exposición a deucravacitinib (semana 0-52): carcinoma de células basales en 4 sujetos (0,4/100 pacientes-año, 0,3%), carcinoma de células escamosas en 2 sujetos (0,2/100 pacientes-año, 0,1%), carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y enfermedad de Hodgkin en un sujeto cada uno (0,1/100 pacientes-año, 0,1%). En el grupo de apremilast se informaron dos casos de neoplasias malignas (0,9/100 pacientes-año, 0,5%), un carcinoma de células basales y un carcinoma de células escamosas. No se reportó ningún

evento de malignidad en el grupo placebo. Todos los casos presentaron factores de riesgo predisponentes de neoplasia previa o exposición a agentes que aumentan el riesgo de aparición de tumores.

Por el momento, respecto a las neoplasias malignas, se han incluido como riesgo potencial importante en el Plan de Gestión de Riesgos, aunque los datos clínicos son limitados para evaluar una relación entre la exposición a deucravacitinib y el desarrollo de neoplasias malignas. Se desconoce si la inhibición de la TYK2 puede estar asociada a las reacciones adversas de la inhibición de la JAK. En este sentido, deberán considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento con deucravacitinib antes de iniciarlo. La evaluación de seguridad a largo plazo en marcha, podrá aportar más datos. Datos aún no publicados a 3 años muestran consistencia con los datos a 2 años y ningún nuevo caso de linfoma o leucemia (22).

◊ *Efectos adversos cardiovasculares: EA cardiovasculares mayores (MACE), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP).* En los ensayos clínicos con deucravacitinib no se observó aumento del riesgo de MACE, TVP ni EP. Durante el primer año (semanas 0-52) se informó MACE en 3 sujetos (0,2%, EAIR 0,3/100 pacientes-año, EAIR = tasa de incidencia de efectos adversos ajustada por exposición) en el grupo de deucravacitinib. Después del primer año de tratamiento con deucravacitinib, se informó MACE en 9 sujetos (0,6%, EAIR 0,4/100 pacientes-año). Durante el período de exposición a deucravacitinib (semana 0-52), hubo 2 casos de TEV (0,1%, EAIR 0,2/100 pacientes-año) en el grupo de deucravacitinib, uno de los cuales fue grave; no se informaron EA en los grupos de placebo o apremilast. Hubo 2 EA arteriales periféricos (0,1%, EAIR 0,2/100 pacientes-año) en grupo deucravacitinib, un EA (0,2%, EAIR 0,4/100 pacientes-año) en el grupo placebo y otro en el grupo de apremilast (0,2%, EAIR 0,4/100 pacientes-año). La evaluación de la seguridad a largo plazo de deucravacitinib, podrá aportar más datos.

◊ *Efectos adversos psiquiátricos: Depresión e ideación o comportamiento suicida.* La tasa de incidencia ajustada por exposición de EA psiquiátricos fue 4,7/100 pacientes-año (3,3%) en el grupo de deucravacitinib, 7,2/100 pacientes-año (3,8%) en el grupo apremilast y 5,2/100 pacientes-año (2,0%) en el grupo placebo. Ninguno de ellos fue grave ni motivó la retirada del estudio. Los EA notificados con mayor frecuencia con deucravacitinib fueron ansiedad (0,7%), depresión (0,6%), insomnio (0,6%), estado de ánimo alterado (0,5%) y ataque de pánico (0,2%). Las tasas de incidencia ajustadas por exposición de EA de depresión fueron de 0,8/100 pacientes-año (0,6%) con deucravacitinib, 1,6/100 pacientes-año (0,6%) con placebo y 0,4/100 pacientes-año (0,2%) con apremilast. Las tasas de incidencia ajustadas por exposición de ideación suicida fueron de 0,1/100 pacientes-año (0,1%), 0,4/100 pacientes-año (0,2%) y 0,4/100 pacientes-año (0,2%), con deucravacitinib, placebo y apremilast, respectivamente.

◊ *Otros EA:* se comunicaron casos de fracturas en el grupo deucravacitinib durante las primeras 52 semanas de tratamiento y aunque con poca frecuencia, algunas fracturas fueron graves (25 EA, EAIR 1,0/100 pacientes-año), aunque el riesgo disminuyó con una exposición más prolongada.

En relación a las alteraciones en pruebas de laboratorio (bioquímicas y hematológicas), en general, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y no generan preocupaciones importantes, si bien, el aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (CPK) llevó a suspender el tratamiento con deucravacitinib en dos pacientes (0,3%) y a suspender el tratamiento con apremilast en un paciente (0,6%).

Se notificaron 4 muertes en los estudios pivotaes de fase III POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 (2 en el grupo de deucravacitinib, 1 en el grupo de placebo y otra en el grupo de apremilast) y otras 6 muertes en el estudio de extensión a largo plazo POETYK PSO a fecha de corte de datos del 15 de junio de 2021 (5 por COVID-19 y una por rotura de un aneurisma aórtico torácico). No se pudo establecer una asociación causal de las muertes con deucravacitinib. Se han informado 7 muertes adicionales en los estudios en curso (IM011084 (PsA) [2 muertes en la Parte B del estudio, después de la fecha de corte de datos de la semana 16], IM011024 (colitis ulcerosa) [2 muertes], IM011021 (lupus eritematoso sistémico), IM011023 (enfermedad de Crohn) e IM011074 (lupus eritematoso sistémico) [una muerte en cada estudio]).

En el período controlado con placebo (semana 0-16), la tasa de incidencia de EA que llevaron a interrumpir el tratamiento fue de 8/100 P-Y (2,4%) en el grupo deucravacitinib, de 17,9/100 P-Y (5,2%) en el grupo de apremilast y de 13,2/100 P-Y (3,8%) en el grupo de placebo. En el grupo de deucravacitinib, los EA notificados que llevaron a interrumpir el tratamiento en 2 o más sujetos fueron: la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) (4 sujetos, 0,5%), diarrea, fatiga e insomnio (2 sujetos en cada uno, 0,2%). Se observaron tasas de incidencia y EA similares durante el período controlado con apremilast (semana 0-24) y el período controlado con deucravacitinib (semana 0-52).

No se han identificado problemas de seguridad relacionados con la edad, el sexo, la raza, el IMC, la etnia o la región, si bien, se ha observado un aumento de EA en el grupo de pacientes ≥ 75 años respecto a los < 65 años, que además aumentaron con el uso a largo plazo de deucravacitinib.

No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad de deucravacitinib con el tratamiento a más largo plazo, si bien, dado que la psoriasis es una enfermedad crónica, serán necesarios datos de al menos 5 años de exposición para confirmar el perfil de seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación importante está relacionada con la ausencia de datos del tratamiento con deucravacitinib a largo plazo. Se espera que los estudios en curso proporcionen información adicional en este sentido. Por otro lado, no hay información sobre población pediátrica, ni de sujetos de edad avanzada (≥ 85 años), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones. Además, está contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Cabe destacar que la comparación de la variable principal se estableció respecto a placebo y no respecto a apremilast. Por tanto, el diseño de los ensayos clínicos se planteó como comparación principal frente a placebo. La comparación frente a apremilast fue una variable secundaria. La inclusión de un comparador activo, además del placebo, en ambos ensayos clínicos cumple con la directriz de psoriasis del CHMP (EMA/CHMP/EWP/2454/02).

En general, la mayoría de los sujetos presentaban enfermedad moderada, y sólo con una puntuación sPGA basal grave (sPGA=4) en el 20,2% de los sujetos. Aproximadamente el 43% de los pacientes presentaban PASI >20 y el 50% de los pacientes, aproximadamente, tenían BSA $>20\%$, parámetros indicativos de enfermedad grave. En pacientes con psoriasis ungueal, no se observaron diferencias significativas en la puntuación PGA-F 0/1 en los 2 ensayos pivotaes, ni entre deucravacitinib y placebo ni entre deucravacitinib y apremilast, ni en la semana 16 ni en la semana 24. Tampoco se observaron mejoras en la psoriasis palmoplantar con deucravacitinib vs. apremilast en las variables pp-PGA 0/1 o pp-PASI en las semanas 16 y 24.

En relación al tratamiento previo que recibieron los pacientes, la población es muy heterogénea, el 37% de los pacientes del estudio POETYK PSO-1 y el 46% en el estudio POETYK PSO-2 no habían recibido tratamiento previo con terapias sistémicas no biológicas y aproximadamente un 40% había recibido un tratamiento sistémico no biológico previo.

Aunque el estudio POETYK PSO-2 se diseñó para evaluar el retratamiento con deucravacitinib, y, por tanto, la eficacia del tratamiento continuo vs. a demanda no se pudo determinar la mediana de tiempo hasta la recaída, ya que $< 50\%$ de los pacientes recayeron hasta la semana 52 después de la retirada de deucravacitinib (28 semanas) (20). La mediana de tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI 75 fue de 12 semanas (85 días) en el grupo aleatorizado de retirada.

Por otra parte, la dosis recomendada de deucravacitinib de 6 mg una vez al día, no se había probado en el estudio de búsqueda de dosis, es una extrapolación de la de 3 mg dos veces al día. Además, no se consideró estudiar si algunos pacientes podrían beneficiarse de los ajustes de dosis. La forma farmacéutica propuesta (comprimidos recubiertos con película) no permite modificaciones de dosis. Con la dosificación única para todos los sujetos de 6 mg una vez al

día, algunos pacientes podrían estar expuestos a concentraciones innecesariamente más altas que las necesarias para alcanzar niveles eficaces, mientras que otros podrían recibir dosis insuficiente (p. ej., pacientes con mayor peso corporal).

Deucravacitinib es un inhibidor selectivo de TYK 2, que pertenece a la familia JAK. Se recomienda considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciarlo, así como la monitorización de MACE, VTE, neoplasias e infecciones severas hasta disponer de más datos a largo plazo (17). En comparación con los inhibidores de TNF-alfa, los inhibidores de JAK utilizados para tratar los trastornos inflamatorios crónicos están relacionados con un mayor riesgo de EA cardiovasculares adversos mayores (MACE), tromboembolismo venoso (TEV), malignidad, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, este riesgo no puede descartarse para deucravacitinib con los datos actualmente disponibles, y continuarán siendo evaluados tras su comercialización.

Valoración del beneficio clínico

En general, el diseño de los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 (de fase III, doble ciego, controlados con placebo y apremilast, de 52 semanas) y los criterios de valoración elegidos están en consonancia con las directrices de la EMA. Deucravacitinib en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave ≥ 6 meses (con o sin artritis psoriásica) ha mostrado superioridad frente a placebo en las variables co-primarias de eficacia en la semana 16, con mejora de al menos el 75% en el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis [PASI 75] respecto al valor basal y aclaramiento total o casi total sPGA 0/1 ($p < 0,0001$). Por otra parte, deucravacitinib ha mostrado diferencias estadísticamente significativas frente a apremilast en la semana 16 en las variables secundarias PASI75 y sPGA0/1 ($p < 0,001$) (2).

La respuesta PASI 75 en la semana 16 con deucravacitinib fue del 58,4% y del 53,0% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, mientras que con placebo fue del 12,7% y 9,4%, respectivamente ($p < 0,0001$). La sPGA 0/1 con deucravacitinib en la semana 16 fue del 53,6% y 49,5% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, mientras que con placebo fue del 7,2% y 8,6%, respectivamente ($p < 0,0001$). También deucravacitinib fue superior a apremilast, con diferencias estadísticamente significativas, en las variables co-primarias (PASI 75 y sPGA 0/1) en la semana 16. La respuesta PASI 75 fue del 58,4% vs. 35,1%, respectivamente, en el estudio POETYK PSO-1 y del 53,0% y 39,8%, respectivamente, en el estudio POETYK PSO-2 ($p < 0,0001$). La sPGA 0/1 fue del 53,6% vs. 32,1%, respectivamente, en el estudio POETYK PSO-1 y del 49,5% vs. 33,9%, respectivamente, en el estudio POETYK PSO-2 ($p < 0,0001$). Deucravacitinib también mostró superioridad sobre apremilast en todos los criterios de valoración secundarios en la semana 16, excepto en la puntuación de síntomas de PSSD. La eficacia mejoró más allá de la semana 16 y se mantuvo hasta la semana 52 (19).

Se observó una mejora estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en la variable que evalúa la psoriasis en cuero cabelludo (ssPGA 0/1), sin embargo, no se observó una mejora estadísticamente significativa en las variables que evalúan la psoriasis ungueal (PGA-F 0/1), entre deucravacitinib vs. placebo y deucravacitinib vs. apremilast en la semana 16 y en la semana 24, en ambos estudios. Deucravacitinib vs. apremilast tampoco mostró mejoras significativas en la evaluación de la psoriasis palmoplantar debido al bajo número de pacientes con afectación en los estudios PSO-1 y PSO-2.

Además, hubo mejoras significativas en los resultados informados por los pacientes de DLQI 0/1 y PSSD (cambio clínicamente significativo tanto en síntomas como en puntuaciones de signos). El 41,0% y el 37,6% (estudios POETYK PSO-1 y PSO-2) de los sujetos del grupo de deucravacitinib lograron un DLQI 0/1 en la semana 16 en comparación con el 10,6% y el 9,8% de los sujetos que recibieron placebo y en comparación con el 28,6% y el 23,1% en el brazo de apremilast, respectivamente.

En los análisis por edad, sexo, raza, peso corporal, duración de la enfermedad, gravedad basal de la enfermedad y tratamiento previo con fármacos biológicos y no biológicos, no se identificaron diferencias en la respuesta a deucravacitinib entre estos subgrupos (17).

En relación al mantenimiento y durabilidad de la respuesta, hubo una menor proporción de sujetos reasignados al azar a deucravacitinib con recaída (5,5%) en comparación con los sujetos reasignados al azar a placebo (45,3%) antes de la semana 52. Dado que menos del 50% de los sujetos recayó antes de la semana 52 en cada subpoblación, no se pudo estimar la mediana de tiempo hasta la recaída. En sujetos reasignados al azar de deucravacitinib a placebo en la semana 24, la mediana del tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI 75 fue de aproximadamente 12 semanas y la mediana del tiempo hasta la pérdida de la respuesta sPGA 0/1 fue de aproximadamente 8 semanas. Deucravacitinib mostró un inicio rápido de la eficacia, alcanzándose una respuesta PASI 75 máxima en la semana 24 (POETYK PSO-1 y PSO-2) que se mantuvo hasta la semana 52 (POETYK PSO-1) (17).

En cuanto a la seguridad, en general, con deucravacitinib hubo aumento de los EA con una mayor exposición. La proporción de EA en el grupo de deucravacitinib fue del 55,7% (semana 0 a 16), del 56,7% (semana 0 a 24) y del 72,9% (semana 0 a 52). Los EA informados con mayor frecuencia en el grupo de deucravacitinib fueron nasofaringitis (16,8%), infección del tracto respiratorio superior (9,1%), dolor de cabeza (5,9%), diarrea (5,1%), artralgia (4,0%) y aumento de la creatina fosfocinasa en sangre (3,3%). Los EA fueron predominantemente de intensidad leve o moderada. Los EA graves notificados con mayor frecuencia (en ≥ 2 pacientes) en el grupo de deucravacitinib fueron neumonía, insuficiencia renal aguda, fibrilación auricular, colecistitis aguda, pericarditis y COVID-19. Se notificaron 10 muertes en los datos agrupados de los estudios POETYK PSO-1 y PSO-2 (8 en el grupo de deucravacitinib, 1 en el grupo de placebo y 1 en el grupo de apremilast).

La eficacia de los tratamientos orales actuales en psoriasis es generalmente menor que la de los agentes biológicos (18). Las terapias sistémicas convencionales se asocian con un alto riesgo de interacciones farmacológicas, toxicidades orgánicas acumulativas (hepáticas, pulmonares, hematológicas y renales) y posibles EA graves que requieren monitorización(18). Hay datos de eficacia y seguridad a 3 años (aun no publicados), que muestran un perfil de seguridad constante a lo largo de 3 años, sin aumentos en las tasas de EA o EAG a lo largo del tiempo y sin nuevas señales de seguridad (22).

En resumen, los resultados parecen mostrar que deucravacitinib es efectivo en el control sintomático (sobre todo, del prurito) en el corto plazo, y en la reducción de la actividad global de la enfermedad. No obstante, el mantenimiento de la eficacia debe confirmarse más a largo plazo y su eficacia debe valorarse conjuntamente con su perfil de seguridad.

Discusión

En la psoriasis moderada a grave puede ser necesaria la utilización de terapia sistémica para conseguir un control de la enfermedad. La indicación de tratamiento sistémico se considera adecuada en las siguientes situaciones: 1) pacientes que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: BSA 10% o PASI > 10 o DLQI > 10; 2) psoriasis que afecta a áreas expuestas (región facial, palmas y dorso de las manos, plantas de los pies, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente y 3) psoriasis que no puede controlarse con tratamiento tópico o fototerapia (23). Teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica de la psoriasis y la variabilidad en la respuesta a los tratamientos, se considera que en el manejo actual de los pacientes con psoriasis moderada-grave se pueden establecer objetivos terapéuticos óptimos o ideales y objetivos clínicamente adecuados para un paciente individual. Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible, se han incluido entre los objetivos óptimos el aclaramiento completo, definido como PASI absoluto 0 o respuesta PASI 100, reconociendo que actualmente son objetivos alcanzables al menos para un grupo de pacientes. Lo mismo ha sucedido con los objetivos clínicamente adecuados. A partir de la evidencia disponible, se ha incrementado el límite superior de estos objetivos,

incluyéndose ahora la respuesta PASI 90 y el PASI absoluto (anteriormente se consideraba la respuesta PASI 75 y PASI absoluto) (23).

Deucravacitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico en base a los resultados de dos ensayos de fase III (POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2), aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con comparador activo apremilast. La mayoría de los sujetos presentaban enfermedad moderada, en el 20,2% de los sujetos la puntuación sPGA basal era de 4 (psoriasis grave). Las características demográficas y la gravedad de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. En ambos estudios, alrededor del 20% de los pacientes tenían sPGA 4, más del 40% tenía PASI > 20 y casi el 50% tenía BSA > 20% al inicio e incluyeron una población muy heterogénea respecto al tratamiento previo, el 37% de los pacientes del estudio POETYK PSO-1 y el 46% del estudio POETYK PSO-2 no habían recibido tratamiento previo con terapias sistémicas no biológicas.

Los dos estudios mostraron superioridad de deucravacitinib frente a placebo en las variables co-primarias PASI 75 y sPGA 0/1 en la semana 16, la respuesta clínica mejoró hasta la semana 24 y se mantuvo en los pacientes que continuaban en tratamiento hasta la semana 52. El PASI 75 en la semana 16 fue del 58,4% y 53,0% con deucravacitinib en los ensayos POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, frente al 12,7% y 9,4% con placebo, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), y la sPGA 0/1 en la semana 16 fue del 53,6% y 49,5% con deucravacitinib en los ensayos POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, frente al 7,2% y 8,6% con placebo, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (2). Alrededor del 80% de los sujetos que respondieron a deucravacitinib en la semana 24 mantuvieron su respuesta hasta la semana 52 para la evaluación del cuero cabelludo ssPGA 0/1 y PSSI90, mostrando la capacidad de deucravacitinib para mantener la eficacia también en psoriasis del cuero cabelludo.

Se realizó una revisión post-hoc retrospectiva y ningún sujeto tuvo empeoramiento de la psoriasis ni desarrolló otro tipo de psoriasis en un período de 2 meses.

El comparador placebo se considera aceptable, en línea con el asesoramiento científico y las guías europeas. Atendiendo a las características de la población incluida en los estudios de deucravacitinib, PASI 75 es un objetivo aceptable. Por otro lado, el PASI 75 es una variable menos exigente en comparación con una respuesta PASI 90 (equivalente a la ausencia de manifestaciones clínicas -blanqueamiento- o mínimos signos de enfermedad) y un PASI ≤ 3 , objetivo actual del tratamiento sistémico en condiciones de práctica clínica habitual (24). Los criterios de valoración secundarios clave de los estudios pivotaes incluyeron medidas más estrictas de la actividad de la enfermedad (PASI 90/100, sPGA 0), variación del PASI adaptada para la psoriasis del cuero cabelludo (ss-PGA) y de las uñas (PGA-F 0/1), evaluados en las semanas 16, 24 y 52. Otras variables secundarias fueron DLQI, y PSSD evaluadas en la semana 16 (2).

Deucravacitinib también se comparó con apremilast como variable secundaria en los dos ensayos de fase III, siendo superior a apremilast en la semana 16 para PASI 75 (58,4% deucravacitinib vs. 35,1% apremilast en el estudio POETYK PSO-1 y 53,0% deucravacitinib vs. 39,8% apremilast en el estudio POETYK PSO-2) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), y en la sPGA 0/1 en la semana 16 (53,6% deucravacitinib vs. 32,1% apremilast en el estudio POETYK PSO-1 y 49,5% deucravacitinib vs. 33,9% apremilast en el estudio POETYK PSO-2) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Apremilast fue mejor que el placebo en ambas variables, lo que respalda la validez interna de los resultados (2).

La comparación de la variable principal se estableció respecto a placebo y no respecto a apremilast. Por tanto, el diseño de los ensayos clínicos se planteó como comparación principal frente a placebo. La comparación frente a apremilast fue una variable secundaria. La ciclosporina y dimetilfumarato aunque también son agentes sistémicos que se pueden administrar por vía oral y están aprobados para el tratamiento de la psoriasis tienen un perfil de seguridad con toxicidad significativa asociada con el uso crónico o eficacia modesta (fumaratos), se consideraron

menos adecuados que apremilast como comparador activo en estudios de fase III en psoriasis. El metotrexato podría haberse utilizado como comparador.

Deucravacitinib mostró superioridad sobre el placebo en todos los criterios de valoración secundarios en la semana 16: PASI 90 (35,5% vs. 4,2% y 27% vs. 2,7% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, $p < 0,0001$), PASI 100 (14,2% vs. 0,6% y 10,2% vs. 1,2% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, $p < 0,0001$), ss-PGA 0/1 (70,3% vs. 17,4% y 59,7% vs. 17,3% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, $p < 0,0001$) y PSSI 90 (57,9% vs. 11,6% y 45,6% vs. 9,8% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente), excepto en psoriasis ungueal (PGA-F 0/1) (2). Las tasas de respuesta DLQI 0/1 para deucravacitinib frente a placebo en la semana 16 fueron del 41,0% vs. 10,6% en POETYK PSO-1, y 37,6% vs. 9,8% en POETYK PSO-1, respectivamente.

Deucravacitinib también mostró superioridad sobre apremilast en todos los criterios de valoración secundarios: PASI 90 en la semana 16 (35,5% vs. 19,6% y 27,0% vs. 18,1%, en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente; ambos $p < 0,005$) y en la semana 24 (42,2% vs. 22,0% y 32,5% vs. 19,7% en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, respectivamente, ambos $p < 0,0001$), excepto en la puntuación de síntomas PSSD 0. Deucravacitinib también mostró superioridad frente a apremilast en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo en la semana 16 y la semana 24, en pacientes con psoriasis ungueal o palmoplantar no se observaron diferencias significativas (2).

En el grupo de deucravacitinib (estudio POETYK PSO-1), los sujetos aleatorizados a deucravacitinib el día 1 lograron respuesta PASI 75 en la semana 24, el 81,3% mantuvo la respuesta PASI 75 en la semana 52 y aquellos que lograron una respuesta sPGA 0/1 en la semana 24, el 77,4% mantuvo la respuesta sPGA 0/1 en la semana 52. Los pacientes que cambiaron de placebo a deucravacitinib en la semana 16 tuvieron respuestas PASI 75 y PGA 0/1 en la semana 52 comparables a las observadas en pacientes que recibieron tratamiento continuo con deucravacitinib desde el día 1. Los sujetos con respuesta inicial inadecuada a apremilast ($< \text{PASI } 50$ para POETYK PSO-1 y $< \text{PASI } 75$ en la semana 24 para el POETYK PSO-2) que cambiaron a deucravacitinib, obtuvieron una mejora en la respuesta PASI 75 y sPGA 0/1 en la semana 32 (8 semanas después del cambio), y continuaron mejorando hasta la semana 52. Los resultados sPGA 0/1 y PASI 75 en la semana 52 de deucravacitinib vs. apremilast fueron consistentes con los obtenidos en la semana 16, aunque algo inferior: sPGA 0/1 (45,5% vs. 22,2%) y PASI 75 (56,3% vs. 30,5%).

En el estudio POETYK PSO-2 los sujetos inicialmente aleatorizados al grupo de deucravacitinib en el día 1, que habían logrado una respuesta PASI 75 en la semana 24, se volvieron a aleatorizar 1:1 para continuar tratamiento con deucravacitinib (grupo de mantenimiento) o retirada del tratamiento con deucravacitinib y tratamiento con placebo (grupo de retirada). Entre los sujetos que fueron aleatorizados a deucravacitinib el día 1 y lograron una respuesta PASI 75 en la semana 24, el 80,4% (119/148) de los sujetos reasignados al azar a deucravacitinib tenían respuesta PASI 75 en la semana 52 en comparación con el 31,3% (47/150) de los sujetos que se volvieron a aleatorizar para placebo. Aquellos con respuesta sPGA 0/1 en la semana 24, el 70,3% (83/118) de los sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a deucravacitinib obtuvieron respuesta sPGA 0/1 en la semana 52 en comparación con el 23,5% (28/119) de los sujetos que se volvieron a aleatorizar a placebo. Estos resultados reflejan solo el mantenimiento de los efectos de deucravacitinib en el subgrupo de pacientes que respondieron en la semana 24 y que continuaron con deucravacitinib hasta la semana 52. Una menor proporción de sujetos re-aleatorizados a deucravacitinib experimentaron una recaída (5,5%) en comparación con los re-aleatorizados a placebo (45,3%) en la semana 52. Dado que menos del 50% de los sujetos recayeron antes de la semana 52 en cada subpoblación, no se pudo estimar la mediana del tiempo hasta la recaída. Entre los sujetos reasignados al azar de deucravacitinib a placebo en la semana 24, la pérdida de la respuesta PASI 75 ocurrió aproximadamente 4 semanas después de la suspensión del tratamiento (en la semana 24). La mediana del tiempo hasta la pérdida de la respuesta PASI 75 fue aproximadamente 12 semanas y una mediana de tiempo hasta la pérdida de la respuesta sPGA 0/1 fue de aproximadamente 8 semanas.

Los datos sobre la tasa de recuperación de respuesta tras el retratamiento no están disponibles debido a problemas técnicos que impidieron que los pacientes con recaída volvieran a recibir deucravacitinib en el estudio POETYK PSO-2.

Por tanto, se desconoce si el retratamiento con deucravacitinib es eficaz, y hay incertidumbre sobre el tratamiento continuo frente a demanda.

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron la región geográfica, el peso corporal y la terapia biológica previa. En ambos estudios pivotaes, el efecto del tratamiento de deucravacitinib frente a placebo y frente a apremilast observado en los subgrupos fue generalmente consistente con el efecto general del tratamiento. Sin embargo, se observaron algunas inconsistencias en las tasas de respuesta en algunos subgrupos. Pacientes con peso corporal > 90 kg tuvieron tasas de respuesta más bajas en comparación con los pacientes con peso corporal < 90 kg, si bien, el análisis de subgrupos no se identificaron diferencias en la respuesta a deucravacitinib. El 37,3% de los pacientes que informaron falta de eficacia con terapia biológica previa (fracaso primario o pérdida de respuesta o no conocida) lograron respuesta PASI 75 y respuesta sPGA 0/1 en la semana 16 en el grupo deucravacitinib. Las respuestas PASI 75 y sPGA 0/1 en pacientes que no reportaron falta de eficacia con la terapia biológica previa fue 53,3% y 50%, respectivamente. En general, aunque no hubo diferencias en la respuesta en pacientes con tratamiento biológico previo, respecto a los que no lo habían recibido, hay que tener en cuenta que los pacientes que recibieron tratamiento biológico previo fueron sólo el 35%.

En cuanto a la seguridad de deucravacitinib, son necesarios datos a largo plazo (exposición de 5 años) para confirmar el perfil de seguridad favorable de deucravacitinib en el contexto previsible de uso crónico. Los EA con deucravacitinib en los estudios pivotaes fueron predominantemente de intensidad leve o moderada, aunque aumentaron con el tiempo de exposición. Se debe prestar especial atención a las reacciones adversas conocidas relacionadas con los inhibidores de JAK, en particular el aumento del riesgo de infecciones graves, neoplasias malignas, MACE, EA arteriales periféricos, TEV, depresión e ideación o comportamiento suicida. Se desconoce si la inhibición de la tirosina quinasa 2 (TYK2) puede estar asociada a las reacciones adversas de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) (17). La nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y diarrea fueron los EA informados con mayor frecuencia con deucravacitinib en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2. No se han identificado problemas de seguridad relacionados con la edad, sexo, raza, IMC, etnia/región, si bien, la experiencia clínica en pacientes \geq 75 años es muy limitada, deucravacitinib debería usarse con precaución en este grupo de pacientes.

Los resultados obtenidos con apremilast en los estudios POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 en las principales variables de eficacia estuvieron en línea con los obtenidos en los ensayos de fase III aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo ESTEEM-1 y ESTEEM-2, en los que se basó su autorización en psoriasis en placas de moderada a grave (BSA \geq 10 %, PASI \geq 12 y sPGA \geq 3) que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico (25). En estos estudios, entre el 28,8-33,1% de pacientes tratados con apremilast alcanzaron un PASI 75 en la semana 16, en comparación con 5,3-5,8% de los tratados con placebo. Las respuestas en el PASI se mantuvieron hasta la semana 32. La mejoría clínica determinada por las respuestas en sPGA, PASI-50 y PASI-90 se obtuvo también en la semana 16. Además, hubo beneficio del tratamiento con apremilast en las demás variables del estudio que evaluaban el prurito, la enfermedad ungueal, la afectación del cuero cabelludo y la calidad de vida. También se observó beneficio clínico con apremilast al margen del uso previo de medicamentos para la psoriasis y de la respuesta a los tratamientos previos para la psoriasis (26). Si bien, en base al modesto perfil de eficacia observado hasta la fecha, apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras opciones disponibles no sean adecuadas (26).

Las recomendaciones actuales teniendo en cuenta aspectos no solo clínicos, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico. El uso de deucravacitinib, al igual que el de los fármacos biológicos, se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o presentan contraindicaciones o intolerancia a los tratamientos sistémicos convencionales, incluido terapia PUVA (14,23,27,28). Además de deucravacitinib, los medicamentos sistémicos no biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis por vía oral son: ciclosporina, metotrexato, acitretina,

apremilast y dimetilfumarato. En la elección de las mismas, se recomienda tener en consideración el beneficio esperado, la conveniencia (la frecuencia de administración y posología es diferente en cada una de ellas) y el perfil de toxicidad. La ciclosporina está contraindicada en presencia de hipertensión, cefalea, nefropatía, infecciones y embarazo, la acitretina se podría considerar en casos excepcionales solo para niños y jóvenes, si el metotrexato y la ciclosporina no son apropiados o han fallado, o para pacientes con formas pustulosas de psoriasis, el dimetilfumarato se recomienda como una opción de tratamiento en adultos con psoriasis en placas, solo si la enfermedad es severa (definida como un PASI >10 y una DLQI >10) y en pacientes que no hayan respondido a otros tratamientos sistémicos convencionales, incluyendo, ciclosporina, metotrexato, acitretina y PUVA, o estas opciones no sean toleradas o estén contraindicadas, debiendo tener en cuenta que no ha sido evaluado en pacientes con alteraciones hematológicas o con alteraciones de la función hepática o renal grave, ni en pacientes con alteraciones gastrointestinales importantes, infecciones activas e inmunodeprimidos.

El metotrexato se comparó frente a fumarato en un estudio donde se evaluó el PASI 75 a la semana 12, los resultados de PASI 75 fueron del 19% para fumarato vs. 24% para metotrexato, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,941$). En este estudio también se midió el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 50 y 90 a la semana 12, no obteniendo significación estadística en ninguna de ellas (29). En cuanto a la seguridad, el número de EA registrados fue similar en ambos brazos, observándose una mayor incidencia de rubefacción en los sujetos tratados con fumaratos y síntomas gripales en los que recibieron metotrexato (29).

En el ensayo clínico pivotal 1102 (BRIDGE) de fase III se comparó la eficacia y seguridad de dimetilfumarato (DMF) versus un medicamento combinado con dimetilfumarato y monoetilfumarato (DMF+MEF) vs. placebo, a las 16 semanas en adultos con psoriasis en placas moderada-grave. El dimetilfumarato mostró superioridad frente a placebo en las principales variables de eficacia, en PASI 75 (37,5% vs. 15,3%; $p < 0,0001$) y en la puntuación PGA 0/1 (33% vs. 13%; $p < 0,0001$), ambas medidas a las 16 semanas de tratamiento (30). Por otro lado, la actividad del dimetilfumarato parece mantenerse durante los 12 meses que duró el periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento, con una menor tasa de recaídas y rebotes de la enfermedad comparado con placebo. No obstante, estos resultados han de ser interpretados con cautela ya que sólo un 24% de los pacientes completaron el año de seguimiento. En relación al perfil de seguridad, en el ensayo 1102, el 84% de los pacientes tratados con dimetilfumarato presentaron algún EA, la mayoría relacionados con el tratamiento (30).

En un ensayo clínico, aleatorizado ($n = 88$) en el que se comparó metotrexato con ciclosporina no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,09$) en la media de la puntuación PASI tras 16 semanas de tratamiento (objetivo primario). Tampoco se observaron diferencias en el PASI 75 (60% metotrexato vs. 71% ciclosporina, $p = 0,29$), el PASI 90 (40% metotrexato vs. 33% ciclosporina, $p = 0,55$), ni en la calidad de vida, evaluados en la semana 16 (31). Sin embargo, en otro ensayo clínico en el que se aleatorizaron 84 pacientes a recibir tratamiento con metotrexato o ciclosporina durante 12 semanas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento, en la reducción de la puntuación media de PASI en la semana 12 respecto a la puntuación basal (58% vs. 72%, metotrexato y ciclosporina respectivamente; $p = 0,0028$) (32), el PASI 75 fue superior en el grupo de ciclosporina comparado con metotrexato (50% vs. 24% respectivamente; $p = 0,0094$), pero las diferencias observadas en el PASI 90 (29% ciclosporina vs. 11% metotrexato) no fueron significativas. En cuanto a la calidad de vida, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras 12 semanas de tratamiento. La toxicidad renal y la hipertensión son los principales efectos adversos asociados al tratamiento con ciclosporina que pueden limitar su utilización a largo plazo.

La acitretina, consiguió una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 30% de los pacientes ($n = 20$) tras 24 semanas de tratamiento (33). La combinación de psoraleno (8-metoxipsoraleno) con radiación ultravioleta A (PUVA) consiguió una reducción del 75% en la puntuación PASI en un 63% de los pacientes estudiados en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo ($n=40$) (34). Algunos de los EA observados durante el tratamiento

con PUVA fueron náuseas, eritema y prurito. No existen comparaciones directas entre el tratamiento con PUVA y las terapias sistémicas convencionales. Atendiendo a su mejor perfil de seguridad, algunas guías recomiendan la utilización de PUVA como primera opción, antes de cualquier otro tratamiento sistémico oral (35).

El ensayo de fase III LIBERATE (36) aleatorizado (1:1:1) se compara apremilast con etanercept y placebo, en la semana 16, aunque no se diseñó para comparar apremilast frente a etanercept. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir apremilast (n = 83), etanercept (n = 83) o placebo (n = 84) durante las primeras 16 semanas del estudio. En la semana 16, todos los pacientes en los grupos placebo o etanercept fueron cambiados al grupo apremilast hasta la semana 32. La respuesta PASI 75 fue mayor con apremilast (39,8%) que con placebo (11,9%) y el 48,2% de los pacientes alcanzó PASI 75 con etanercept, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). La respuesta PASI 75 se mantuvo en el 47,3% (apremilast/apremilast), el 49,4% (etanercept/apremilast) y el 47,9% (placebo/apremilast) de los pacientes en la semana 52. También se observó que un mayor porcentaje de pacientes en los grupos apremilast y etanercept consiguieron valores sPGA de 0-1 a la semana 16, al compararlos con los asignados a placebo. Los EA más comunes ($\geq 5\%$) con apremilast fueron náuseas, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea, que fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron nuevos problemas de seguridad o tolerabilidad hasta la semana 52 con apremilast.

En el estudio APPRECIATE (37) observacional, retrospectivo, transversal y multicéntrico en pacientes con psoriasis crónica en placas, de apremilast en práctica clínica española se evaluaron 80 pacientes, con una media de PASI 8,3 y DLQI medio de 8,9. A los seis meses, el 58,8% (n = 47) continuaba con apremilast (discontinuaciones: falta de eficacia [16,3%], seguridad/tolerabilidad [20,0%]). En pacientes que continuaban en tratamiento, el PASI 75 fue alcanzado por el 36,7%; la puntuación DLQI media fue 2,2. El 56,3% reportó acontecimientos adversos (la diarrea y las náuseas fueron los más frecuentes).

En un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo en pacientes adultos con psoriasis en placa o palmoplantar moderada-grave en tratamiento con apremilast (entre marzo de 2016 y marzo de 2018) en práctica clínica española, se incluyeron 377 pacientes tratados con apremilast, de los cuales 85 (22,5%) presentaban psoriasis palmoplantar. El PASI medio basal fue de 10,7 (desviación estándar (DE): 7,0), y el ppPGA medio de 4,2 (DE: 5,2). La puntuación media del PASI se redujo a 3,0 (DE: 4,2) a las 52 semanas. Tras 12 meses de tratamiento el 73,6% de los pacientes alcanzaron un PASI menor o igual a 3 y el 49,7% alcanzaron un PASI 75. El ppPGA medio disminuyó hasta 1,3 (DE: 1,3) en la semana 52. La persistencia al año de tratamiento con apremilast fue del 54,9% mostrando un buen perfil de seguridad y siendo los acontecimientos adversos gastrointestinales los más comunes (38).

En el ensayo de fase IV (IMMpulse), aleatorizado (1:2) multicéntrico, abierto, ciego y con evaluación de la eficacia, de 52 semanas de duración, se compara risankizumab y apremilast. Participaron pacientes (de edad ≥ 18 años) con diagnóstico de psoriasis en placas crónica moderada (≥ 6 meses) y candidatos a tratamiento sistémico. En el estudio los pacientes recibieron risankizumab subcutáneo (150 mg en las semanas 0 y 4) o apremilast oral (30 mg dos veces al día). En la semana 16, todos los pacientes tratados con apremilast fueron aleatorizados de nuevo (1:1) a risankizumab o apremilast, estratificados según la respuesta PASI 75 en la semana 16. La respuesta PASI 90 en la semana 16 se alcanzó en un 55,9% (IC 95%: 47,0-64,9) y en un 5,1% (IC 95%: 2,3-8,0), y sPGA 0/1 en un 75,4% (IC 95%: 67,7-83,2) y en un 18,4% (IC 95%: 13,4-23,3), respectivamente. En la semana 52, el 72,3% (IC 95%: 62,7-81,9) de los que cambiaron a risankizumab alcanzaron un PASI 90 frente al 2,6% (IC 95%: 0,0-6,1) de los que continuaron a apremilast (39). Los acontecimientos adversos más frecuentes (notificados en $\geq 5\%$) en los pacientes tratados con risankizumab fueron COVID-19 infección y nasofaringitis. La diarrea, las náuseas y el dolor de cabeza fueron los más frecuentes entre los pacientes tratados con apremilast.

Actualmente no se dispone de comparaciones directas de deucravacitinib con otras opciones de tratamiento más allá de la comparación con apremilast, lo que representa una limitación para poder caracterizar su eficacia/seguridad relativa frente a las opciones disponibles en la actualidad.

En la práctica clínica habitual los fármacos biológicos suelen utilizarse tras fracaso, intolerancia o contraindicación a los fármacos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretina, dimetil fumarato). Deucravacitinib es una opción de tratamiento respecto al uso de fármacos biológicos y tras tratamiento sistémico convencional cuando este esté indicado en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que precisan tratamiento sistémico, pero también podría utilizarse después de fracaso o intolerancia a fármacos biológicos. Las opciones orales brindan algunas ventajas, como la ausencia de riesgo de inmunogenicidad o reacciones en el lugar de la inyección, un transporte y almacenamiento más sencillo, pueden ser más cómodas para los pacientes al tomarse en el domicilio y aunque no necesitan personal experto para su administración o capacitación del paciente, la respuesta al tratamiento puede verse comprometida como resultado de una falta de adherencia (40).

Deucravacitinib en el tratamiento de la psoriasis en placas se podría utilizar en primera línea, pero también después del tratamiento con agentes biológicos, ya que al menos un tercio de la población del estudio POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 (35%) había recibido tratamiento previo con fármacos biológicos, si bien, el reducido número de pacientes genera incertidumbre y precisa confirmación.

Recientemente se han publicado dos comparaciones indirectas de deucravacitinib. La primera es un network meta-análisis que compara deucravacitinib con otras terapias sistémicas, incluyendo biológicos, a corto, medio y largo plazo y concluye que entre los tratamientos orales no-biológicos analizados, deucravacitinib ha mostrado mejor eficacia en todos los puntos temporales comparados (frente a metotrexato y apremilast) y la respuesta PASI 75 con deucravacitinib estaba en el rango de los biológicos de primera generación a corto y medio plazo, a largo plazo (44-60 semanas) fue similar a adalimumab y ustekinumab. Deucravacitinib presentó un PASI 75 a los 2 años (112 semanas) del 67,2% vs. 54% adalimumab y la respuesta PASI 90 del 41,3% vs. 34%, respectivamente, también respecto a etanercept e infliximab fue superior (41). La segunda, es un *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC), de la eficacia a largo plazo de deucravacitinib versus adalimumab, en el que se concluye que las tasas de respuesta a los 2 años de los pacientes tratados con deucravacitinib fueron mayores respecto a adalimumab y se mantuvieron estables, mientras que con adalimumab disminuyeron en el año 2 (42).

En la comparación primaria frente a placebo y secundaria frente a apremilast en los ensayos pivotaes, deucravacitinib ha mostrado mejores resultados en las principales variables de eficacia, aunque con un diferente perfil de seguridad. Por tanto, por el momento, deucravacitinib sería una opción terapéutica en pacientes sin respuesta adecuada o que no esté recomendada la terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina, acitretina y PUVA) al igual que la terapia biológica.

En la elección del tratamiento en pacientes con psoriasis en placa crónica con afectación moderada a grave (candidatos a tratamiento sistémico según las guías de práctica clínica) y/o artritis psoriásica, se recomienda que se realice de forma individualizada, teniendo en cuenta las características de la psoriasis del paciente, sus preferencias y el curso/momento evolutivo de la enfermedad, la eficacia de las opciones disponibles, así como su perfil de seguridad y diferencias en las pautas y vías de administración.

Conclusión

Deucravacitinib es el primer inhibidor selectivo de TYK2 autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico en base a los resultados de 2 estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y apremilast (POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2).

Deucravacitinib administrado a dosis de 6 mg por vía oral una vez al día, ha mostrado superioridad frente a placebo en las variables co-primarias PASI 75 y sPGA 0/1 en la semana 16 y frente a apremilast como variable secundaria, con un aclaramiento sustancial de la piel y una mejoría clínica en la extensión y gravedad de la psoriasis. Los resultados favorables de deucravacitinib frente a placebo y frente a apremilast en las variables secundarias de eficacia (PASI 90,

PASI 100, sPGA 0, PSSD Symptom Score 0 y DLQI 0/1) en la semana 16 en los 2 estudios pivotaes y el tiempo hasta la recaída en la semana 52 respecto a la semana 24 en el estudio POETYK PSO-2, apoyan los resultados de las variables primarias. El efecto de deucravacitinib también se mantuvo a lo largo del tiempo, hasta la semana 52. No se observaron diferencias significativas entre deucravacitinib y apremilast en la evaluación de la psoriasis de las uñas o palmoplantar. Se esperan resultados del estudio de extensión POETYK PSO que confirmen la eficacia a largo plazo de deucravacitinib.

El retratamiento con deucravacitinib en pacientes que recayeron tras la suspensión de deucravacitinib está por determinar. Deucravacitinib mostró beneficio en pacientes que no lograron una respuesta adecuada al tratamiento con apremilast (no respondedores con PASI < 50 o PASI < 75) que podría ser una población más resistente al tratamiento.

La eficacia de deucravacitinib fue consistente en los estudios, independientemente de las características demográficas y de la enfermedad y del tratamiento previo administrado. Los análisis de subgrupos mostraron un efecto consistentemente superior en comparación con el placebo y el comparador activo apremilast.

En más del 50% de los pacientes se informaron efectos adversos con deucravacitinib en los estudios pivotaes, si bien estos fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y aumentaron con el tiempo de exposición. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio superior y trastornos de la piel, diarrea, cefalea, aumento de CPK en sangre y náuseas. Por el momento no hay datos de seguridad a largo plazo con deucravacitinib y se desconoce si la inhibición de TYK2 puede estar asociada con las reacciones adversas de la inhibición de JAK. El riesgo de neoplasias malignas, MACE, TEV y otros EA cardiovasculares no puede descartarse por completo, estos riesgos se evaluarán en el periodo postcomercialización y en el estudio de extensión a largo plazo, actualmente en marcha. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con deucravacitinib se recomienda que se consideren los riesgos y beneficios del tratamiento para el paciente.

Con los datos disponibles, y teniendo en cuenta que por el momento no se dispone de comparaciones directas con tratamientos sistémicos no biológicos distintos de apremilast, deucravacitinib puede ser una opción de tratamiento en aquellos pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (≥ 6 meses), estable, de moderada a grave con o sin artritis psoriásica que requieren tratamiento sistémico. Deucravacitinib es una opción de tratamiento respecto a fármacos biológicos, y en pacientes sin respuesta adecuada o que no esté recomendada la terapia convencional o tras tratamiento sistémico convencional cuando este esté indicado y no haya contraindicación.

La decisión de iniciar tratamiento con deucravacitinib se recomienda que se realice de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y sus preferencias, el curso y momento evolutivo de la enfermedad, los riesgos del tratamiento y el beneficio esperado.

La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada, por lo que deucravacitinib deberá usarse con precaución en este grupo de pacientes.

Si un paciente no muestra beneficio tras 24 semanas de tratamiento con deucravacitinib, se deberá considerar la suspensión del tratamiento.

Acrónimos

BSA (*Body Surface Area*): superficie corporal afectada. La psoriasis se considera leve si afecta a menos del 5% de la BSA, moderada entre el 5-10%, y grave si afecta a más del 10%.

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*): índice de calidad de vida dermatológica. Cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas. Incluye 10 preguntas (correspondientes a diversos dominios) referente a la calidad de vida durante la semana previa, a las que el paciente puede responder en una escala de 4 puntos (entre 0 y 3), con una puntuación global comprendida entre 0 y 30, siendo el 0, ninguna afectación en la calidad de vida y el 30, que la enfermedad la afecta de forma severa.

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*): índice de intensidad y gravedad de la psoriasis. Mide la superficie afectada y su gravedad (eritema, induración y descamación) en cada zona corporal. La respuesta PASI 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, respectivamente. PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones.

PGA (*Physician's Global Assessment*): Evaluación global del médico. Proporciona una valoración subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Emplea una puntuación comprendida entre 0 y 6.

sPGA (*Static Physician Global Assessment*): Evaluación global estática del médico. Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. Se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica blanqueamiento completo y 5 indica enfermedad grave. La respuesta sPGA 0/1 (puntuación de 0 o 1) es la proporción de sujetos que logran una puntuación sPGA de 0 (claro) o 1 (casi claro), con al menos una reducción de 2 puntos desde el inicio.

PGA-F (*Physician's Global Assessment-Fingernail*): Evaluación global del médico: uña.

pp-PGA (*Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index*): índice de intensidad y gravedad de la psoriasis palmoplantar.

ssPG (*Scalp-specific Physician's Global Assessment*): Evaluación global del médico específica del cuero cabelludo).

PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*): Índice de gravedad de la psoriasis del cuero cabelludo.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Acción psoriasis y la Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES						
Nombre	DEUCRAVACITINIB (Sotyktu®) (17)	APREMILAST (Otezla®) (43)	METOTREXATO (44, 45)	CICLOSPORINA A (46)	DIMETILFUMARATO (Skilarence®) (47)	ACITRETINA (48)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 6 mg	Comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 20 mg, 30 mg	Comprimidos 2,5 mg* *En el caso de utilizar la vía subcutánea se dispone también de jeringas precargadas de 7,5 mg/10 mg/12,5 mg/15 mg/ 17,5 mg/20 mg/22,5 mg/25 mg/27,5 mg/30 mg	Cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg Solución oral 100 mg/ml	Comprimidos recubiertos de 30 mg, 120 mg	Cápsulas 10 y 25 mg
Posología	6 mg una vez al día	30 mg/12h con inicio diario escalonado (10 mg/20 mg/30 mg/40mg/ 50 mg/60 mg) Dosis de mantenimiento: 30 mg dos veces al día Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis	Dosis inicial: 7,5 semanal Se aumentará la dosis paulatinamente, por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato. Dosis de mantenimiento: 5-22,5 mg semanal. No obstante, las dosis superiores a 20 mg/semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad. En monoterapia o en combinación con otros agentes.	Dosis inicial: 2,5-5 mg/kg/día en dos tomas Dosis de mantenimiento: 2,5 mg-5 mg/kg/día Dosis máxima:5 mg/kg/día	Es necesario un programa inicial de escalado de dosis La primera semana 30 mg una vez al día (un comprimido por la noche). La segunda semana 30 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y otro por la noche). La tercera semana 30 mg tres veces al día (un comprimido por la mañana, otro al mediodía y otro por la noche). A partir de la cuarta semana, un comprimido de 120 mg por la noche. Durante las 5	Dosis inicial: 0,3-0,5 mg/kg/día Dosis inicial: 25 mg o 30 mg durante 2-4 semanas -Dosis siguientes: 25-50 mg tomados durante las 6-8 semanas siguientes -Máximo 75 mg/día Dosis de mantenimiento: 0,5-0,8 mg/kg/día según respuesta

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	DEUCRAVACITINIB (Sotyktu®) (17)	APREMILAST (Otezla®) (43)	METOTREXATO (44, 45)	CICLOSPORINA A (46)	DIMETILFUMARATO (Skilarence®) (47)	ACITRETINA (48)
					semanas siguientes, esta dosis se incrementa en un comprimido adicional de 120 mg a la semana tomado a distintas horas del día. La dosis máxima diaria es de 720 mg (6 comprimidos de 120 mg).	
Indicación aprobada en FT	Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica.	Psoriasis en placas, 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)	Psoriasis incapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de tratamiento como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.	Tratamiento de la psoriasis grave en pacientes en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico.	Tratamiento de formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias y psoriasis pustulosa palmoplantar
Efectos adversos	Infecciones de las vías respiratorias altas, más frecuentemente la nasofaringitis, infecciones por herpes simple, úlceras orales, erupción acneiforme, foliculitis, aumento de	Diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, tos, nasofaringitis, cefalea, migraña, disminución del apetito, vómitos, dispepsia, dolor abdominal superior, enfermedad por reflujo	Intolerancia gastrointestinal, astenia, artralgias, alopecia y estomatitis, aunque pueden evitarse o minimizarse con la administración concomitante de ácido fólico o folínico (normalmente se recomienda una administración semanal el día después de MTX), o bien con el cambio a la vía	Nefrotoxicidad, hipertensión, aumento del riesgo de enfermedades malignas, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperglicemia e hiperlipidemia, trastornos gastrointestinales, malestar general, mialgias, fatiga, elevación de la fosfatasa	Trastornos gastrointestinales (diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas), rubefacción y linfopenia	Efectos mucocutáneos, conjuntivitis, xeroftalmia, descamación de las palmas y de las plantas, epistaxis, conjuntivitis, xeroftalmia, rinitis sequedad de boca,

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	DEUCRAVACITINIB (Sotyktu®) (17)	APREMILAST (Otezla®) (43)	METOTREXATO (44, 45)	CICLOSPORINA A (46)	DIMETILFUMARATO (Skilarence®) (47)	ACITRETINA (48)
	la creatina fosfoquinasa en sangre	gastroesofágico, movimientos intestinales frecuentes, depresión, insomnio, dolor de espalda, fatiga, pérdida de peso	subcutánea. Ocasionalmente elevaciones de los enzimas hepáticos. La toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar) es muy rara en pacientes dermatológicos.	alcalina, temblores, parestesias, dolor de cabeza, hipertricosis e hiperplasia gingival. Disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos		estomatitis, queilitis, prurito, alopecia, exfoliación de la piel, uñas quebradizas, dermatitis, alopecia, cefalea, dolor muscular, artralgias, alteraciones hepáticas y del perfil lipídico. Teratogénico.
Utilización de recursos	Administración oral que permite la toma en domicilio	Administración oral que permite la toma en domicilio	Administración oral y subcutánea. Permite la autoadministración	Administración oral que permite la toma en domicilio	Administración oral que permite la toma en domicilio	Administración oral que permite la toma en domicilio
Conveniencia	Administración oral Mantenimiento: administración en una única toma diaria.	Administración oral Mantenimiento: administración diaria en dos tomas separadas 12 horas.	Administración oral o subcutánea (SC)	Administración oral	Administración oral	Administración oral
Otras características diferenciales	Si no hay evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas, se debe considerar la interrupción del		Mantenimiento: administración semanal	Mantenimiento: administración diaria Su importante toxicidad aconseja no utilizarla nunca más de dos años seguidos	Administración diaria	Mantenimiento: administración diaria

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES						
Nombre	DEUCRAVACITINIB (Sotyktu®) (17)	APREMILAST (Otezla®) (43)	METOTREXATO (44, 45)	CICLOSPORINA A (46)	DIMETILFUMARATO (Skilarence®) (47)	ACITRETINA (48)
	tratamiento.					
Diana Terapéutica	TYK2 (TYK2 pertenece a la familia JAK)	Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-4 (PDE 4) Reducción en la síntesis de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, factor TNF alfa, IL -23) y una estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10)	Inmunosupresor El mecanismo de acción en la psoriasis no se conoce con exactitud. Antagonista del ácido fólico	Inhibidor de la calcineurina Bloquea la activación de las células T al inhibir la producción de la interleucina-2 (IL-2).	Inmunomodulador Inhibición NF-κB	Retinoide Disminuye la inflamación de la epidermis y de la dermis interfiriendo con varias citosinas. Mecanismo de acción desconocido

Abreviaturas: SC: subcutánea; IL: interleucina; JAK: Janus Kinasas; TYK2: tirosina quinasa 2.

Fuente: Fichas técnicas. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS: Terapias biológicas				
Nombre	BIMEKIZUMAB (Bimzelx®)	IXEKIZUMAB (Taltz®)	SECUKINUMAB (Cosentyx®)	BRODALUMAB (Kyntheum®)
Presentación	160 mg/ml jeringa y pluma precargada	80 mg/ml jeringas y plumas precargadas	150 mg /ml y 300 mg/2ml jeringas y plumas precargadas	210 mg, en 1,5 ml de solución, jeringas precargadas
Posología	320 mg (administrados en 2 inyecciones SC de 160 mg cada una) en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y, a partir de entonces, C8S	<p>Psoriasis en placas en adultos La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas (C4S).</p> <p>Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años de edad) con 50 Kg o más: dosis de inicio recomendada (semana 0) 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) y posteriormente dosis recomendada cada 4 semanas (C4S) 80 mg.</p> <p>Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años de edad) con 25 a 50 Kg: dosis de inicio recomendada (semana 0) 80 mg y posteriormente dosis recomendada cada 4 semanas (C4S) 40 mg.</p> <p>Se deben registrar los pesos corporales en pediatría y se deben evaluar regularmente antes de la dosificación.</p>	<p>Adultos: 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y después cada mes</p> <p>Adolescentes y niños a partir de 6 años de edad y < 50 Kg: 75 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y después cada mes.</p> <p>Adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con 50 Kg o más: 150 mg en semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y después cada mes. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional de la dosis más alta (300 mg).</p>	210 mg por inyección SC en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg C2S.
Indicación	Psoriasis en placas de moderada a grave	Psoriasis en placa de moderada a	Psoriasis en placa de moderada a	Psoriasis en placa de moderada a grave

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS: Terapias biológicas

Nombre	BIMEKIZUMAB (Bimzelx®)	IXEKIZUMAB (Taltz®)	SECUKINUMAB (Cosentyx®)	BRODALUMAB (Kyntheum®)
aprobada en FT	en adultos candidatos a tratamiento sistémico.	grave en adultos candidatos a terapia sistémica Psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.	grave en adultos candidatos a terapia sistémica Psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad candidatos a tratamientos sistémicos	en adultos candidatos a terapia sistémica
Efectos adversos	Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias altas y candidiasis oral. Otras reacciones adversas frecuentes: infecciones de oído, infecciones por tiña y por herpes simple, gastroenteritis, foliculitis, dolor de cabeza, dermatitis, eczema, acné, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	Infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis), reacción en el lugar de la inyección, infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas.	Infección de vías respiratorias altas (con mayor frecuencia rinofaringitis y rinitis), herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náuseas, fatiga	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron artralgia, cefalea, fatiga, diarrea y dolor orofaríngeo. Otras reacciones adversas frecuentes: Influenza, tiñas, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, artralgia, mialgia, fatiga, reacciones en la zona de inyección
Utilización de recursos	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración en adultos	Permite la autoadministración en adultos	Permite la autoadministración
Conveniencia	Administración SC	Administración SC	Administración SC	Administración SC
Otras características diferenciales	Mantenimiento: administración C8S Opcional: pacientes ≥ 120 kg sin aclaramiento completo de la piel en la semana 16: 320 mg C4S después de la semana 16	Mantenimiento: administración C4S	Mantenimiento: administración mensual	Mantenimiento: administración C2S
Diana terapéutica	IL-17A, IL-17F e IL-17AF	IL-17A	IL-17A	IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (también conocida como IL-25)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS: Terapias biológicas				
Nombre	BIMEKIZUMAB (Bimzelx®)	IXEKIZUMAB (Taltz®)	SECUKINUMAB (Cosentyx®)	BRODALUMAB (Kyntheum®)
				La diana terapéutica de brodalumab es el receptor IL-17RA.

Abreviaturas: C2S: cada 2 semanas; C4S: cada 4 semanas; C8S: cada 8 semanas; SC: subcutánea; IL: interleucina.

Fuente: Fichas técnicas. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS: Terapias biológicas				
Nombre	USTEKINUMAB (Stelara®)	GUSELKUMAB (Tremfya®)	TILDRAKIZUMAB (Ilumetri®)	RISANKIZUMAB (Skyrizi®)
Presentación	45 mg en vial, jeringa y pluma precargada 90 mg en jeringa y pluma precargada	100 mg/ml en jeringa y pluma precargada	100 mg/ml jeringa y pluma precargada 200 mg/2ml en jeringa precargada	75 mg jeringa precargada 150 mg/ml en jeringa y pluma precargada
Posología	Peso < 100 kg: 45 mg Peso > 100 kg: 90 mg Semanas 0 y 4 y después C12S	100 mg semana 0, 4 y después C8S	100 mg semanas 0 y 4. Después C12S. En pacientes con determinadas características (p. ej. impacto de la enfermedad elevado, peso corporal ≥ 90 kg) puede ser más eficaz la dosis de 200 mg.	150 mg semana 0, 4 y después C12S
Indicación aprobada en FT o no	Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia (PUVA):	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS: Terapias biológicas

Nombre	USTEKINUMAB (Stelara®)	GUSELKUMAB (Tremfya®)	TILDRAKIZUMAB (Ilumetri®)	RISANKIZUMAB (Skyrizi®)
	psoraleno más luz UVA)			
Efectos adversos	Infección respiratoria de vías altas. Celulitis, faringolaringitis, congestión nasal, depresión, mareos, diarrea, cefalea, prurito, exantema, urticaria, autoanticuerpos	Infecciones de vías respiratorias altas, gastroenteritis, tiña y herpes simple; dolor de cabeza, artralgia, diarrea, elevación de enzimas hepáticas, inmunogenicidad y reacción en el punto de inyección	Infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, diarrea, náuseas, dolor en la zona de inyección, dolor de espalda, gastroenteritis	Infecciones de las vías respiratorias altas, infección por tiña, foliculitis, cefalea, prurito, fatiga, reacciones en el lugar de la inyección.
Utilización de recursos	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración
Conveniencia	Administración SC	Administración SC	Administración SC	Administración SC
Otras características diferenciales	Mantenimiento: administración C12S	Mantenimiento: administración C8S	Mantenimiento: administración C12	Mantenimiento: administración C12
Diana Terapéutica	IL-12/IL-23	IL-23	IL-23	IL-23

Abreviaturas: C4S: cada 4 semanas; C8S: cada 8 semanas; C12S: cada 12 semanas; SC: subcutánea; IL: interleucina; SC: subcutánea; ultravioleta A=UVA

Fuente: Fichas técnicas. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES: Terapias biológicas				
Nombre	INFLIXIMAB (Remicade®) (Biosimilares: Inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®)	ETANERCEPT (Enbrel®) (Biosimilares: Benepali®, Erelzi®)	ADALIMUMAB (Humira®) (Biosimilares: Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Hulio®, Imraldi®, Yufliyma®)	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)
Presentación	Vial 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Actualmente, también existe biosimilar de infliximab: Vial 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Pluma y jeringa precargada 120 mg	25 mg, 50 mg jeringa precargada. 10 mg (uso pediátrico) 50 mg pluma precargada 25 mg, 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable Actualmente, también existe biosimilar: 25 mg y 50 mg jeringa precargada	20 mg, 40 mg, 80 mg jeringa y pluma precargada 40 mg/0,8 ml uso pediátrico Actualmente, también existe biosimilar de adalimumab: 20 mg, 40 mg jeringa y pluma precargada, 40 mg uso pediátrico	200 mg/ml, jeringa y pluma precargada 200 mg solución inyectable en cartucho para dispensador de dosis
Posología	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6 después C8S El tratamiento administrado por vía SC debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. Autorizado uso intermitente	25 mg 2 veces por semana o 50 mg por semana Puede administrarse 50 mg 2 veces en semana durante las primeras 12 semanas. Alternativa: 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. Autorizado uso intermitente La dosis en pacientes pediátricos se pauta en base al peso corporal.	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg C2S La dosis en pacientes pediátricos se pauta en base al peso corporal	400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de 200 mg C2S. Se puede considerar una dosis de 400 mg C2S en los pacientes con una respuesta insuficiente
Indicación aprobada en FT	Psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen	Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no han respondido o que tienen	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica Psoriasis crónica en placas grave en niños y	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES: Terapias biológicas

Nombre	INFLIXIMAB (Remicade®) (Biosimilares: Inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®)	ETANERCEPT (Enbrel®) (Biosimilares: Benepali®, Erelzi®)	ADALIMUMAB (Humira®) (Biosimilares: Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Hulio®, Imraldi®, Yufliyma®)	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)
	<p>contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA)</p>	<p>contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA). Psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia</p>	<p>adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias.</p>	
Efectos adversos	<p>Reacción infusional, cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea</p>	<p>Reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea, alergia, autoanticuerpos</p>	<p>Reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea</p>	<p>Infecciones bacterianas, dolor, exantema, pirexia, astenia, prurito trastornos eosinofílicos, leucopenia, migraña, alteraciones sensitivas, náusea, hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas), reacciones en el lugar de la inyección</p>
Utilización de recursos*	<p>Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital. Permite la autoadministración en el mantenimiento (vía SC)</p>	<p>Permite la autoadministración</p>	<p>Permite la autoadministración</p>	<p>Permite la autoadministración</p>
Conveniencia**	<p>Perfusión IV (2h) Administración en hospital de día Administración SC en mantenimiento</p>	<p>Administración SC</p>	<p>Administración SC</p>	<p>Administración SC</p>
Otras características diferenciales	<p>Mantenimiento: administración c/ 8 semanas Mantenimiento: por vía SC: puede iniciarse 4 semanas después de la</p>	<p>Mantenimiento: administración semanal</p>	<p>Mantenimiento: administración c/ 2 semanas</p>	<p>Mantenimiento: administración c/ 2 semanas (inducción semana 0, 1 y 4).</p>

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES: Terapias biológicas

Nombre	INFLIXIMAB (Remicade®) (Biosimilares: Inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®)	ETANERCEPT (Enbrel®) (Biosimilares: Benepali®, Erelzi®)	ADALIMUMAB (Humira®) (Biosimilares: Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Hulio®, Imraldi®, Yufliyma®)	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)
	última administración de dos perfusiones IV de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia.			
Diana terapéutica	TNF α	TNF α	TNF α	TNF α

Abreviaturas: C2S: cada 2 semanas; C4S: cada 4 semanas; C8S: cada 8 semanas; C12S: cada 12 semanas; SC: subcutánea; IV: intravenoso; IL: interleucina; SC: subcutánea; ultravioleta A=UVA; TRS: tracto respiratorio superior.

Fuente: Fichas técnicas. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

Tabla 3. Resultados de eficacia de las variables primarias. Ensayos IM011046 (POETYK PSO-1) y IM011047 (POETYK PSO-2)

Resultados de las principales variables de eficacia en la semana 16						
Resultados principales Ensayo IM011046 (POETYK PSO-1)	Deucravacitinib (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***
sPGA de 0 o 1 % de pacientes con sPGA 0/1 a las 16 semanas N (%)	178 (53,6)	54 (32,1)a	12 (7,2)a,d	Deucravacitinib vs. placebo 46,4% (IC 95%: 40,28 a 53,71)	<0,0001	2 (2 a 2)
				Deucravacitinib vs. apremilast 21,5% (IC 95%: 13,02 a 30,61)		
PASI 75 % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en PASI a las 16 semanas N (%)	194 (58,4)	59 (35,1)d	21 (12,7)a,d	Deucravacitinib vs. placebo 45,7% (IC 95%: 39,1 a 53,77)	<0,0001	2 (2 a 3)
				Deucravacitinib vs. apremilast 23,3% (IC 95%: 14,76 a 32,52)		
Resultados principales Ensayo IM011047 (POETYK PSO-2)	Deucravacitinib (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	Placebo (N = 255) n (%)	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***

Resultados de las principales variables de eficacia en la semana 16						
Resultados principales Ensayo IM011046 (POETYK PSO-1)	Deucravacitinib (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***
sPGA de 0 o 1 % de pacientes con sPGA 0/1 a las 16 semanas N (%)	253 (49,5)	86 (33,9)d	22 (8,6)a,d	Deucravacitinib vs. placebo 40,9% (IC 95%: 35,7 a 46,83)	<0,0001	2 (2 a 3)
				Deucravacitinib vs. apremilast 15,6% (IC 95%: 8,63 a 23,06)		
PASI 75 % de pacientes que alcanzan un 75% de mejora en PASI a las 16 semanas N (%)	271 (53,0)	101 (39,8)e	24 (9,4)a,d	Deucravacitinib vs. placebo 43,6% (IC 95%: 38,38 a 49,66)	<0,0001	2 (2 a 3)
				Deucravacitinib vs. apremilast 13,2% (IC 95%: 6,04 a 20,78)		

(**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera.

(***) NNT solo se expone en la tabla si $p < 0,05$.

Se utilizó la imputación de no-respondedores (NRI) para los pacientes que discontinuaron el tratamiento o abandonaron el estudio antes de la variable. Los pacientes con ausencia de datos se contabilizaron como no respondedores.

a Variables co-primarias comparando deucravacitinib con placebo.

d $p \leq 0,0001$ para la comparación entre deucravacitinib y placebo o deucravacitinib y apremilast.

e $p < 0,001$ para la comparación entre deucravacitinib y apremilast.

Resultados de las principales variables de eficacia en la semana 16						
Resultados principales Ensayo IM011046 (POETYK PSO-1)	Deucravacitinib (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)***



Referencias

- 1 Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
- 2 European Public Assessment Report (EPAR) Sotyktu® (deucravacitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sotyktu-epar-public-assessment-report_en.pdf (Publicado 31/03/2023).
- 3 Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66- 73
- 4 Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1303-10. doi: 10.1111/bjd.12230.
- 5 Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2019;93: e201903013.
- 6 Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Herranz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277-286.
- 7 Hidalgo Vega A, Zozaya González N, Abdalla Pereira F, de la Cueva Dobao P, Carrascosa JM, Alfonso Zamora S, et al. Manifiesto para la calidad de vida de las personas con PSORIASIS y la eficiencia y equidad del SNS. Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2023/01/MANIFIESTO-PSORIASIS-para-AEDV.pdf>.
- 8 González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*. 2012;8(S1):1-6. DOI: [10.1016/j.reuma.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.12.003)
- 9 Cohen, B. E., Martires, K. J., y Roger. S. (2015). Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population. *National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. JAMA Dermatology*, 152, 73-70. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3605>.
- 10 Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(Suppl 2):1-18.
- 11 Kouwenhoven TA, Ploeg JAM van der, Kerkhof PCM van de. Treatment goals in psoriasis from a patient perspective: a qualitative study. *J Dermatol Treat*. 2020;31(1):13-7, doi: 10.1080/09546634.2018.1544408
- 12 Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho AVE, Chouela E, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatol Ther*. 2019;9(1):5-18, doi: 10.1007/s13555-018-0279-5.
- 13 Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(5):774-790
- 14 Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Cruickshank M, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):628-636.
- 15 Ighani A, Partridge ACR, Shear NH, Lynde C, Gulliver WP, Sibbald C, et al. Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(2):204-21, doi: 10.1177/1203475418814234.
- 16 Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
- 17 Ficha técnica de Sotyktu® (deucravacitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_es.pdf. Fecha de publicación 31/03/2023.
- 18 Lé AM, Puig L, Torres T. Deucravacitinib for the Treatment of Psoriatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Nov;23(6):813-822. doi: 10.1007/s40257-022-00720-0.



- 19 Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan;88(1):29-39. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.002.
- 20 Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023; 88(1):40-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.08.061>.
- 21 Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2018;379:1313–1321. doi: 10.1056/NEJMoa1806382.
- 22 Armstrong AW et al. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 trials. EADV 2023. Oral Presentation FC02.7
- 23 Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(3):261-277. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.003>
- 24 López-Estebarez JL, de la Cueva-Dobao P, de la Torre Fraga C, Galán Gutiérrez M, González Guerra E, Mollet Sánchez J, et al. Manejo de la psoriasis moderada-grave en condiciones de práctica habitual en el ámbito hospitalario español. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2018;109(7):631-42.
- 25 Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114981002/FT_114981002.pdf.
- 26 Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. PT-APREMILAST/V1/18122015. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf>.
- 27 Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 2 «Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbilidad y gestión del riesgo». *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(6):583-609.
- 28 Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, LafuenteUrrez RF. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694-709.
- 29 Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):855-61.
- 30 European Public Assessment Report de Skilarence® (dimetilfumarato). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002157/WC500231109.pdf
- 31 Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):658-65.
- 32 Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(1):116-21.
- 33 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigatorblinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1345-9.
- 34 Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(5):793-8.
- 35 Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralenultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):24-55.



- 36 Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;**31**(3):507-517. doi: 10.1111/jdv.14015.
- 37 Herranz P, Trasobares L, Mateu A, Martínez E, Ruiz-Villaverde R, Baniandrés O, et al. Caracterización y resultados de pacientes tratados con apremilast en la práctica clínica habitual española: resultados del estudio APPRECIATE. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2021;**112**(9):817-827. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.010>.
- 38 Del Alcázar E, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Rivera R, Herrera-Acosta E, Herranz P, 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 Dec;**34**(12):2821-2829. doi: 10.1111/jdv.16439.
- 39 Stein Gold LF, et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse). *Br J Dermatol*. 2023 Oct **25**;189(5):540-552. doi: 10.1093/bjd/ljad252
- 40 Abraham Abduemula & Melinda J. Gooderham (2022) TYK2 inhibition: changing the treatment landscape for psoriasis? *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022;**18**(3):185-187. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2008240.
- 41 Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y, Zhuo J, Cichewicz A, Kadambi A, Junqueira D, Westley T, Kisa R, Daamen C, Augustin M. Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;**13**(11):2839-2857. doi: 10.1007/s13555-023-01034-7
- 42 Armstrong AW, Park SH, Patel V, Hogan M, Wang WJ, Davidson D, Chirikov V. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Adalimumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;**13**(11):2589-2603. doi: 10.1007/s13555-023-00977-1
- 43 Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114981002/FT_114981002.pdf (Acceso mayo 2023).
- 44 Ficha técnica metotrexato comprimidos. Disponible en: https://botplusweb.farmaceuticos.com/Documentos/AEMPS/FichasTecnicas/299928/FT_79758_1_2.pdf
- 45 Ficha técnica metotrexato en jeringas precargadas. Disponible en: https://botplusweb.farmaceuticos.com/Documentos/AEMPS/FichasTecnicas/397785/FT_85370_1_2_3_4_5.pdf
- 46 Ficha técnica ciclosporina A. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60320/FT_60320.pdf. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56799/FT_56799.pdf.
- 47 Ficha técnica dumetilfumarato (Skilarence®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171201001/FT_1171201001.pdf.
- 48 Ficha técnica de acitetrina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60303/FT_60303.pdf