

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 92-2023/V1/12012023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en el tratamiento de psoriasis en placas

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente de base genética, mediada inmunológicamente, que afecta a casi el 2,7% de la población en España (1). La psoriasis en placas o vulgar es la forma más frecuente y representa en torno al 85-90% de los casos. 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. Hasta en un 30% de los casos se desarrolla artropatía inflamatoria (artritis psoriásica) (2, 3).

Puede ser desencadenada y/o agravada por múltiples factores. La prevalencia de psoriasis varía en la Unión Europea entre el 2% y el 6% (4, 5) siendo similar en hombres y en mujeres (6). Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien se considera que está mediada por el sistema inmunitario (6), caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y linfocitos T infiltrantes de la piel que sobreexpresan mediadores proinflamatorios (4). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética (aproximadamente el 40% tienen antecedentes familiares de psoriasis), así como ciertos desencadenantes ambientales relacionados (7) 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.

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, de los que aproximadamente el 80% tienen una enfermedad leve a moderada, mientras que el 20% tienen una enfermedad grave (4). En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso crónico, con actividad inflamatoria persistente que suele exacerbarse en brotes.

Los pacientes con psoriasis tienen un aumento de riesgo para desarrollar otras enfermedades crónicas y graves entre las que se encuentran artritis psoriásica, síndrome metabólico o componentes del mismo, trastornos cardiovasculares y otras como ansiedad, depresión, hígado graso no alcohólico, enfermedad de Crohn y linfoma (4). 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 (8).

El objetivo del tratamiento de la psoriasis es alcanzar y mantener a largo plazo un blanqueamiento lo más amplio posible de las lesiones (9), así como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas.

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 (10, 11). La psoriasis leve o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, como glucocorticoides, derivados de la vitamina D o la combinación de ambos (6). 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 (9, 12). Entre las opciones de tratamiento se incluyen fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta B de banda estrecha), fotoquimioterapia (como por ejemplo psoralenos más radiación ultravioleta A), acitretina, agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato y apremilast), ésteres del ácido fumárico o agentes biológicos 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). En la Tabla 1 del anexo se muestran las alternativas comparadas.

BIMEKIZUMAB (BIMZELX®)

Bimekizumab (BMK), anticuerpo monoclonal humanizado que se une (selectivamente y con alta afinidad a las citocina IL-17, está autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Se presenta en jeringas o plumas precargadas que contienen 160 mg de bimekizumab en 1 ml de solución inyectable que se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

La dosis recomendada de bimekizumab es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en las semanas 0, 4, 8, 12 y 16 y a partir de

entonces, cada 8 semanas. Las inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado mejoría al cabo de 16 semanas (13). En algunos pacientes con un peso corporal ≥ 120 kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada 4 semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento (13).

El uso de bimekizumab está contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si bimekizumab se excreta en la leche materna.

Farmacología

Bimekizumab (BKZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/ κ con 2 regiones de unión de antígeno idénticas que se une selectivamente y con alta afinidad a las citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF y bloquea así su interacción con el complejo receptor IL-17RA/IL-17RC.

Concentraciones elevadas de IL-17A e IL-17F se han vinculado a la patología de varias enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario, incluida la psoriasis en placas. Bimekizumab inhibe estas citocinas proinflamatorias, lo que resulta en una mejora de la inflamación cutánea y, por tanto, en la mejoría de los síntomas clínicos relacionados con la psoriasis (13).

Eficacia (4, 13-17)

La autorización de bimekizumab se basa en los resultados de tres ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo o comparador activo. Evaluaron la eficacia y seguridad de bimekizumab en comparación con adalimumab en el estudio PS0008 (BE SURE), en comparación con placebo y ustekinumab en el estudio PS0009 (BE VIVID) y en comparación con placebo en el estudio PS0013 (BE READY). Como estudios de soporte se muestran los resultados provisionales de seguridad del estudio de extensión abierto PS0014 de fase III (OLE) actualmente en marcha y los resultados de un ensayo fase IIIB (estudio BE RADIANT) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad y superioridad, que compara la eficacia y seguridad de bimekizumab frente a secukinumab en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave durante 48 semanas.

Los pacientes incluidos los estudios BE SURE, BE VIVID y BE READY eran ≥ 18 años con psoriasis crónica de moderada a grave (con o sin artritis psoriásica), con una puntuación en el índice de gravedad y extensión de la

psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 y una superficie corporal afectada por la psoriasis (SC-PSO) $\geq 10\%$, una puntuación en la evaluación global del médico (IGA, por sus siglas en inglés, *Investigators Global Assessment*) ≥ 3 en una escala de 5 puntos y eran candidatos para recibir tratamiento sistémico y/o fototerapia para la psoriasis y candidatos para el tratamiento con adalimumab (estudio BE SURE) o con ustekinumab (estudio BE VIVID).

Los principales criterios de exclusión de los 3 estudios fueron: pacientes con formas de psoriasis que no fueran en placa (incluidas guttata, eritrodérmica o pustular), psoriasis inducida por medicamentos, pacientes con enfermedades inflamatorias activas distintas de la psoriasis y la artritis psoriásica, pacientes que hubieran recibido previamente bimekizumab o adalimumab (BE SURE) o ustekinumab (BE VIVID), falta de respuesta a otro fármaco anti-IL-17 o a más de un fármaco modificador de la respuesta biológico en las 12 primeras semanas de tratamiento, pacientes con infecciones agudas o crónicas relevantes, incluyendo tuberculosis activa, VIH o hepatitis viral, cirugía en los 12 meses previos, sospecha de enfermedad maligna o documentada, antecedentes de trastornos linfoproliferativos, antecedentes de alergia y/o hipersensibilidad, embarazo o embarazo planificado. No se permitió la administración de vacunas vivas en las 8 semanas previas.

En los 3 ensayos, los criterios de valoración principal fueron: PASI 90 (mejoría de al menos el 90% en el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis) y una puntuación IGA de blanqueada o casi blanqueada (IGA 0/1) en la semana 16. Las principales variables secundarias fueron la respuesta PASI 100, IGA 0 en la semana 16 y la respuesta PASI 75 en la semana 4. Otras variables secundarias fueron las respuestas en el diario de síntomas de psoriasis (PSD, por sus siglas en inglés, *Patient Symptoms Diary*) en los síntomas referidos por el paciente de prurito, dolor y descamación en la semana 16, el porcentaje de participantes del estudio que lograron una puntuación total del índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, por sus siglas en inglés, *Dermatology Life Quality Index*) de 0 o 1.

La eficacia de bimekizumab se ha evaluado con respecto al impacto de la enfermedad cutánea en general, en lugares del cuerpo específicos como en el cuero cabelludo, palmas de las manos y plantas de los pies mediante la escala IGA, y la enfermedad ungueal (mNAPSI100) para aquellos participantes con psoriasis ungueal al inicio del estudio.

Las características basales fueron uniformes en los 3 estudios. Los participantes fueron predominantemente varones (70,7%) y de raza blanca (84,1%), con una media de edad de 45,2 años (18 a 83 años) y un 8,9% era ≥ 65 años. La mediana de la SC-PSO basal fue del 20%, la mediana de la puntuación PASI basal fue de 18 y la puntuación basal en la IGA correspondía a grave en el 33% de los pacientes. La mediana de las puntuaciones iniciales en los apartados de dolor, picor y descamación del PSD se situaban entre 6 y 7 en una escala de 0-10 puntos y la

mediana de la puntuación total inicial en DLQI fue de 9. El 38% de los pacientes había recibido un tratamiento biológico previo; el 23% había recibido al menos un fármaco anti-IL17 (los fracasos primarios de anti-IL17 fueron excluidos) y el 13% había recibido al menos un anti-TNF. El 22% no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo (incluidos biológicos y no biológicos) y el 39% de los pacientes habían recibido antes fototerapia o fotoquimioterapia.

Los resultados de las variables principales de eficacia de los 3 estudios pivotales se muestran en las tablas 1 y 2.

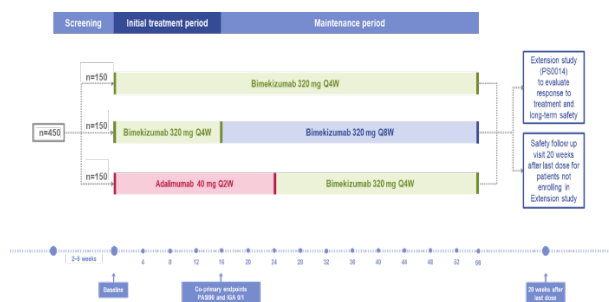
Ensayo PS0008 (BE SURE) (4, 13-15)

Estudio aleatorizado (1:1:1), doble ciego, de grupos paralelos de no inferioridad y de superioridad, consta de un período de tratamiento inicial controlado con comparador activo (adalimumab) de 16 semanas seguido de un período de tratamiento de mantenimiento de 40 semanas.

Para la evaluación de la no inferioridad, se utilizó un margen de no inferioridad del 10% ya que se consideró una diferencia clínicamente relevante que podría influir en la elección de las intervenciones utilizadas para tratar la psoriasis crónica en placa.

Un total de 478 pacientes fueron aleatorizados a recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 56 (n=158, BKZ C4S), bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 seguido de bimekizumab 320 mg cada 8 semanas hasta la semana 56 (n=161, BKZ C4S/C8S) o adalimumab, dosis inicial de 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 1 y a partir de entonces 40 mg cada 2 semanas hasta la semana 24 (18), seguido de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 56 (n=159, ADA+ BKZ C4S). El diseño del estudio se muestra en la figura 1.

Figura 1. Diseño del estudios BE-SURE



IGA=Investigator's Global Assessment; N=number; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; SFU=Safety Follow-Up

Los pacientes fueron estratificados por región y por exposición previa un agente biológico (si/no).

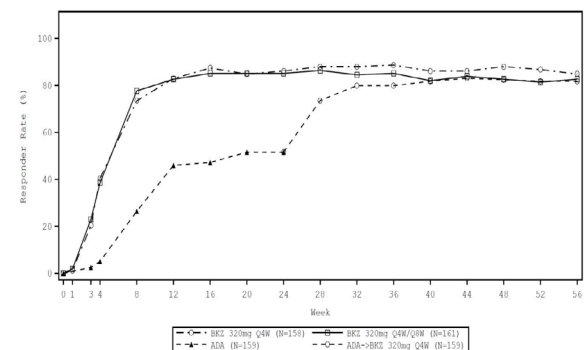
El tratamiento con bimekizumab mostró una mejora estadísticamente significativa respecto a adalimumab en los

criterios de valoración de la eficacia co-primarios, PASI 90 (86,2% BKZ vs. 47,2% ADA) e IGA 0/1 (85,3% BKZ vs. 57,2% ADA] en la semana 16.

También bimekizumab mostró una mejora respecto a adalimumab en los principales criterios secundarios de eficacia, PASI 75 en la semana 4, PASI 90 en las semanas 24 y 56, PASI 100 en las semanas 16 y 24, e IGA 0/1 en las semanas 24 y 56. Los resultados principales de eficacia del estudio BE SURE se muestran en las tablas 1 y 2 y en la figura 2 se muestra la tasa de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo.

En la semana 24, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con bimekizumab (grupos de administración C4S/C4S y C4S/C8S combinados) alcanzaron respuestas PASI 90 e IGA 0/1, (85,6% y 86,5%, frente a 51,6% y 57,9% con adalimumab, p <0,001). En la semana 56, el 70,2% de los pacientes tratados con bimekizumab C8S lograron una respuesta PASI 100. De los 65 pacientes con adalimumab que no obtuvieron respuesta en la semana 24 (< PASI 90), el 78,5% y 83,1% lograron una respuesta PASI 90 después de 16 y 32 semanas de tratamiento con bimekizumab C4S.

Figura 2: Tasas de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo en BE SURE (13)



Abreviaturas: BKZ 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas; BKZ 320 mg C8S = bimekizumab cada 8 semanas; ADA = adalimumab.

Nota: Los pacientes del grupo de BKZ C4S/C8S cambiaron de administración C4S a C8S en la semana 16. Los pacientes del grupo de ADA/BKZ 320 mg C4S cambiaron de ADA a BKZ C4S en la semana 24. Se imputa como no respondedores (INR) a los pacientes sin datos

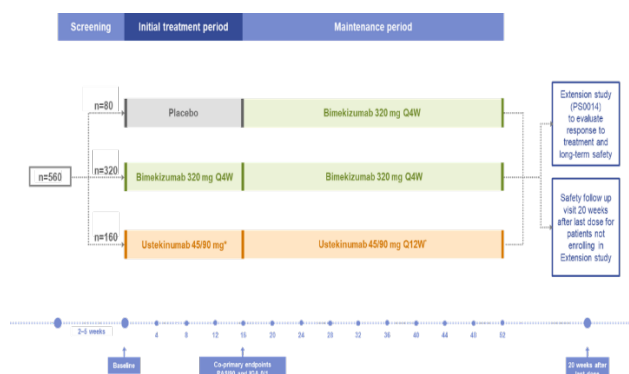
Ensayo PS0009 (BE VIVID) (4, 13, 16)

El estudio PSO009 se diseñó para demostrar superioridad frente a placebo y no-inferioridad frente a ustekinumab. Para la evaluación de la no inferioridad, se utilizó un margen de no inferioridad del 10% y se evaluó en función del intervalo de confianza para la diferencia de riesgo

estratificada de Mantel-Haenszel entre bimekizumab y ustekinumab.

El estudio consta de un período de tratamiento inicial de 16 semanas, doble ciego, controlado con placebo y con un comparador activo (ustekinumab) seguido de un período de tratamiento de mantenimiento de 36 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de bimekizumab en sujetos adultos con psoriasis crónica en placa de moderada a grave. Se evaluó a 567 pacientes que fueron aleatorizados (4:2:1) en los siguientes grupos de tratamiento: 320 sujetos al brazo de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (BKZ C4S), 160 sujetos al brazo de ustekinumab (45 mg o 90 mg según el peso del paciente, al inicio y en la semana 4 y, a continuación, cada 12 semanas) y 80 sujetos al brazo placebo durante un periodo inicial de 16 semanas, seguido de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (BKZ C4S), hasta la semana 52. El diseño del estudio BE VIVID se muestra en la figura 3.

Figura 3. Diseño del estudio BE VIVID (4)



Abreviaturas: IGA=Investigator's Global Assessment; N=number; PASI=Psoriasis Area Severity Index; Q4W=every 4 weeks; SFU=Safety Follow-Up

Los pacientes fueron estratificados por región y por exposición previa a un agente biológico (si/no).

El tratamiento con bimekizumab resultó en una mejora estadísticamente significativa en los criterios de valoración de la eficacia co-primarios en comparación con placebo o ustekinumab en la semana 16, PASI 90 (85,0% BKZ vs. 49,7% ustekinumab vs. 4,8% placebo) e IGA 0/1 (84,1% BKZ vs. 53,4% ustekinumab vs. 4,8% placebo).

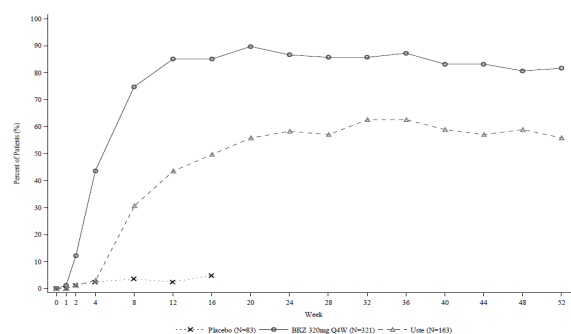
También los resultados de los principales criterios secundarios de eficacia, PASI 75 en la semana 4, PASI 90 en la semana 12 y 52, PASI 100 en las semanas 16, IGA 0/1 en la semana 12 y 52, así como el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en los síntomas de psoriasis (picor, dolor y descamación) evaluados utilizando el PSD, de bimekizumab vs. placebo, y vs. ustekinumab fueron favorables a bimekizumab. En la semana 52, los pacientes tratados con BKZ C4S lograron tasas de respuesta

significativamente superiores a los pacientes tratados con ustekinumab en los criterios de valoración de PASI 90 (el 81,9% con bimekizumab frente a 55,8% con ustekinumab, $p < 0,001$), IGA 0/1 (78,2% con bimekizumab frente a 60,7% con ustekinumab, $p < 0,001$) y PASI 100 (64,5% con bimekizumab frente a 38,0% con ustekinumab). Finalmente, bimekizumab se asoció a un inicio rápido de la eficacia. En la semana 2 y la semana 4, las tasas de respuesta PASI 90 fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con bimekizumab (12,1% y 43,6% respectivamente) en comparación con placebo 1,2% y 2,4% respectivamente) y ustekinumab (1,2% y 3,1% respectivamente).

En un análisis a la semana 52, el 60,3% de los pacientes tratados con bimekizumab C4S lograron la curación ungueal completa (mNAPSI 100).

Los resultados principales de eficacia del estudio BE VIVID se muestran en las tablas 1 y 2 y en la figura 4 se muestra la tasa de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo.

Figura 4: Tasas de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo en BE VIVID (13)



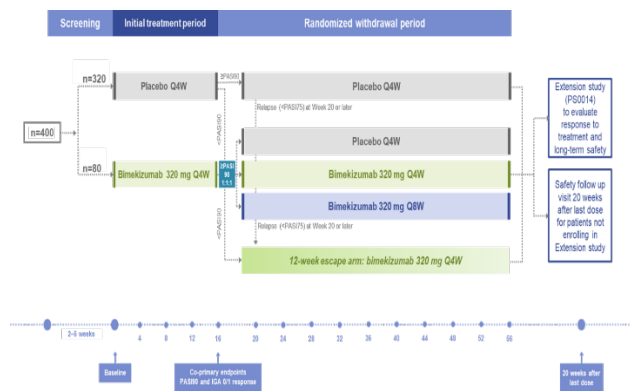
Abreviaturas: BKZ 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas; Uste = ustekinumab. Se imputa como no respondedores.

Ensayo PS0013 (BE READY) (4, 13, 17)

El estudio BE READY evaluó a 435 pacientes durante 56 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados (4:1) a recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (n=349) o placebo (n=86). Los pacientes inicialmente aleatorizados a BKZ C4S volvieron a ser aleatorizados a BKZ C4S, BKZ C8S o placebo (es decir, retirada de bimekizumab). Los pacientes inicialmente aleatorizados a placebo continuaron recibiendo placebo siempre que obtuvieran una respuesta PASI 90. Los pacientes que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y todos los pacientes del estudio que recayeron en la semana 20 o más tarde durante el período de retirada aleatorizada (hasta la semana 56) entraron en un grupo de escape abierto y recibieron BKZ C4S durante 12 semanas. En la semana 16, 105 participantes del estudio iniciaron el periodo de retirada

aleatorizada en el grupo de BKZ C4S/placebo, 100 en el grupo de BKZ C4S/C8S y 106 en el grupo de BKZ C4S/C4S y 1 participante del estudio en el grupo de placebo/placebo. El diseño del estudio se muestra en la figura 5.

Figura 5. Diseño del estudio BE READY (4)

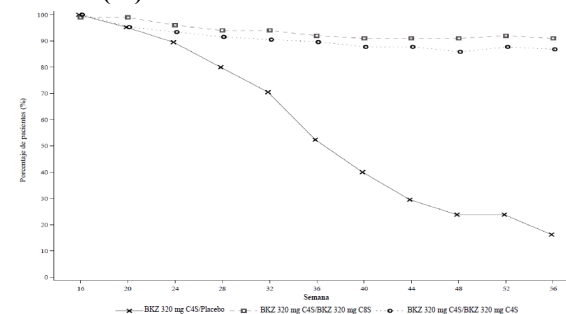


El análisis de eficacia principal se basó en la comparación de bimekizumab con placebo para las variables coprimarias de eficacia de la respuesta PASI 90 en la semana 16, que fueron del 90,8% y del 1,2% y las tasas de respuesta IGA 0/1 en la semana 16, que fueron del 92,6% y 1,2% para bimekizumab y placebo, respectivamente, siendo ambos resultados estadísticamente significativos. Los resultados principales de eficacia del estudio BE READY se muestran en las tablas 1 y 2 y en la figura 6 se muestra la tasa de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo en los pacientes con respuesta en la semana 16, después de la suspensión de bimekizumab. El mantenimiento de la eficacia se demostró en la semana 56, PASI 90 del 88,8% en la semana 56 (90,1% en la semana 16).

En los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16 que fueron realeatorizados a placebo y a los que se les retiró bimekizumab, la mediana de tiempo hasta la recaída, definida como la pérdida de PASI 75, fue de aproximadamente 28 semanas (32 semanas después de la última dosis de bimekizumab) (17). De estos pacientes, el 88,1% recuperó una respuesta PASI 90 en el plazo de 12 semanas desde el reinicio del tratamiento con bimekizumab 320 mg cada 4 semanas. Ningún participante del estudio experimentó un rebrote (aumento $\geq 25\%$ del valor inicial del período de tratamiento en la puntuación PASI dentro de los 2 meses [60 días] de interrumpir el tratamiento).

En la semana 56, el 69,8% y el 67,7% de los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16 lograron la curación ungueal con BKZ C4S y BKZ C8S, respectivamente.

Figura 6: Tasas de pacientes con respuesta PASI 90 a lo largo del tiempo en los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16: periodo de retirada aleatorizada en BE READY (13).



Nota: los pacientes sin datos se imputaron como no respondedores.

Principales resultados de eficacia de los 3 estudios pivotaes (BE VIVID, BE READY y BE SURE)

Tabla 1: Resumen de las respuestas clínicas en los estudios pivotaes (BE VIVID, BE READY y BE SURE) (13).

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 321) n (%)	Ustekinumab (N = 163) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 319) n (%)	Adalimumab (N = 159) n (%)
PASI 100							
Semana 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) ^a	194 (60,8) ^a	38 (23,9)
PASI 90							
Semana 16	4 (4,8)	273 (85,0) ^{a,b}	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) ^a	275 (86,2) ^a	75 (47,2)
PASI 75							
Semana 4	2 (2,4)	247 (76,9) ^{a,b}	25 (15,3)	1 (1,2)	265 (75,9) ^a	244 (76,5) ^a	50 (31,4)
Semana 16	6 (7,2)	296 (92,2)	119 (73,0)	2 (2,3)	333 (95,4)	295 (92,5)	110 (69,2)
IGA 0							
Semana 16	0 (0,0)	188 (58,6) ^a	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) ^a	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1							
Semana 16	4 (4,8)	270 (84,1) ^{a,b}	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6) ^a	272 (85,3) ^a	91 (57,2)
PASI absoluta ≤ 2							
Semana 16	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
Dolor PSD, mejora ≥ 4							
(N)	(N = 48)	(N = 190)	(N = 90)	(N = 49)	(N = 209)	(N = 222)	(N = 92)
Semana 16	5 (10,4)	140 (73,7)	54 (60,0)	0 (0,0)	148 (70,8)	143 (64,4)	43 (46,7)
Picor PSD, mejora ≥ 4							
(N)	(N = 53)	(N = 222)	(N = 104)	(N = 60)	(N = 244)	(N = 248)	(N = 107)
Semana 16	6 (11,3)	151 (68,0)	57 (54,8)	0 (0,0)	161 (66,0)	153 (61,7)	42 (39,3)
Descamación PSD, mejora ≥ 4							
(N)	(N = 56)	(N = 225)	(N = 104)	(N = 65)	(N = 262)	(N = 251)	(N = 109)
Semana 16	6 (10,7)	171 (76,0)	59 (56,7)	1 (1,5)	198 (75,6)	170 (67,7)	42 (38,5)

Bimekizumab 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas. Se utiliza la imputación de los pacientes no respondedores (INR).
 La respuesta IGA 0/1 se definió como Curado (0) o Casi curado (1) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16. La respuesta IGA 0 se definió como Curado (0) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16.
 PDS es el diario de los síntomas del paciente, también denominado medida de los síntomas y el impacto de la psoriasis (Psoriasis Symptoms and Impacts Measure, P-SIM), con el que se mide la intensidad de los síntomas de la psoriasis en una escala del 0 (ausencia de síntomas) al 10 (síntomas muy intensos). La respuesta se define como un descenso ≥ 4 desde el inicio hasta la semana 16 en el dolor, el picor y la descamación, en una escala del 0 al 10.
 a) p < 0,001 frente a placebo (BE VIVID y BE READY), en comparación con adalimumab (BE SURE), ajustado por multiplicidad.
 b) p < 0,001 frente a ustekinumab (BE VIVID), ajustado por multiplicidad.

Tabla 2: Respuestas del cuero cabelludo, palmo-plantar y ungueal en BE VIVID, BE READY y BE SURE en la semana 16 (13)

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	Bimekizumab 320 mg C4S	Ustekinumab	Placebo	Bimekizumab 320 mg C4S	Bimekizumab 320 mg C4S	Adalimumab
IGA cuero cabelludo (N)^a	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
IGA 0/1 cuero cabelludo, n (%)	11 (15,3)	240 (84,2) ^b	103 (70,5)	5 (6,8)	286 (92,3) ^b	256 (86,5)	93 (67,4)
IGA pp (N)^a	(29)	(105)	(47)	(31)	(97)	(90)	(34)
IGA 0/1 pp, n (%)	7 (24,1)	85 (81,0)	39 (83,0)	10 (32,3)	91 (93,8)	75 (83,3)	24 (70,6)
mNAPSI 100 (N)^a	(51)	(194)	(109)	(50)	(210)	(181)	(95)
mNAPSI 100, n (%)	4 (7,8)	57 (29,4)	15 (13,8)	3 (6,0)	73 (34,8)	54 (29,8)	21 (22,1)

Bimekizumab 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas. Se utiliza la imputación de los pacientes no respondedores (INR).

Las respuestas IGA 0/1 del cuero cabelludo e IGA 0/1 pp se definen como Curado (0) o Casi curado (1) con mejoría en ≥ 2 categorías respecto al inicio.

^a Incluye solo a los pacientes con una Evaluación global del investigador (Investigator Global Assessment, IGA) del cuero cabelludo de 2 o superior, una IGA palmo-plantar de 2 o superior y una puntuación en el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal modificado (modified Nail Psoriasis and Severity Index, mNAPSI) >0 al inicio.

^b p <0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis para la respuesta PASI 75/90/100, la respuesta IGA 0/1 y la respuesta PASI 100 en los siguientes subgrupos: edad (<40 años, 40 a <65 años, ≥ 65 años); género (masculino, femenino); duración de la enfermedad (<mediana, \geq mediana); región geográfica (América del Norte, Europa Occidental, Europa Central/Oriental, Asia/Australia); peso corporal (≤ 100 kg, > 100 kg), índice de masa corporal (IMC) (<25 kg/m², ≥ 25 a <30 kg/m², ≥ 30 kg/m²); fototerapia sistémica o quimiofototerapia previa (sí, no); terapia sistémica previa (sí, no); terapia biológica previa (sí, no); puntuación PASI basal (<20, ≥ 20) y estado de anticuerpos anti-bimekizumab (ADAb) (negativo, positivo). Debido al pequeño tamaño de la muestra de algunos subgrupos, los resultados deben interpretarse con cautela.

La eficacia de bimekizumab se demostró independientemente de la edad, el sexo, la raza, el tiempo de evolución de la enfermedad, el peso corporal, el PASI inicial y el tratamiento previo con un fármaco biológico. Bimekizumab fue eficaz en los pacientes expuestos a un fármaco biológico previo, incluidos los anti-TNF/anti IL-17, y en los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo. No se ha investigado la eficacia en pacientes con fracaso primario de los inhibidores de la IL-17.

Se observaron mejoras consistentes y clínicamente significativas en la respuesta PASI 90 para el grupo de BKZ C4S en comparación con el grupo de placebo en la semana 16 en todos los subgrupos. Las tasas de respuesta en el grupo de BKZ C4S fueron más altas en Europa Central/Oriental (98,1%) en comparación con las regiones restantes (rango: 84,3% a 85,7%).

Según el análisis poblacional de la farmacodinamia y farmacocinética y conforme a los datos clínicos, los pacientes con un mayor peso corporal (≥ 120 kg) que no lograron un aclaramiento completo en la semana 16 se beneficiaron con la continuación de BKZ C4S después de las primeras 16 semanas de tratamiento. En el estudio BE SURE, los pacientes recibieron BKZ C4S hasta la semana

16, seguido de la administración BKZ C4S o BKZ C8S hasta la semana 56, independientemente de la respuesta en la semana 16. En un análisis exploratorio, post hoc, los pacientes del grupo de ≥ 120 kg (N = 37) con la pauta de mantenimiento BKZ C4S mostraron una mejora superior en el PASI 100 entre la semana 16 (23,5%) y la semana 56 (70,6%) en comparación con los de la pauta de mantenimiento BKZ C8S (semana 16: 45,0% frente a semana 56: 60,0%).

Mantenimiento de la respuesta

El 93,1% y el 91,8% de los sujetos completaron el período de tratamiento de mantenimiento en los estudios BE SURE y BE VIVID respectivamente. En el estudio de retirada aleatoria (BE READY), el 4,2% de los sujetos interrumpieron el estudio durante el período de retirada, ninguna de estas interrupciones se debió a la falta de eficacia. En la tabla 3 se muestra el mantenimiento de la respuesta con bimekizumab en la semana 52 en los pacientes con PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 y PASI absoluto ≤ 2 en la semana 16, en un análisis agrupado de los pacientes que recibieron bimekizumab en los estudios BE VIVID, BE READY Y BE SURE.

Tabla 3: Mantenimiento de la respuesta con bimekizumab en la semana 52 en los pacientes con PASI 100, PASI 90, IGA 0/1 y PASI absoluto ≤ 2 en la semana 16*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		PASI absoluto ≤ 2	
320 mg C4S (N = 355)	320 mg C8S (N = 182)	320 mg C4S (N = 516)	320 mg C8S (N = 237)	320 mg C4S (N = 511)	320 mg C8S (N = 234)	320 mg C4S (N = 511)	320 mg C8S (N = 238)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

* Análisis integrado de BE VIVID, BE READY y BE SURE. Se utiliza la INR. 320 mg C4S: bimekizumab 320 mg cada 4 semanas, seguido de bimekizumab 320 mg cada 4 semanas desde la semana 16. 320 mg C8S: bimekizumab 320 mg cada 4 semanas, seguido de bimekizumab 320 mg cada 8 semanas desde la semana 16.

Calidad de vida relacionada con la salud/resultados comunicados por los pacientes (PRO)

En los 3 estudios, una mayor proporción de pacientes tratados con bimekizumab no experimentaron ningún impacto de la psoriasis en su calidad de vida medida por DLQI en la semana 16 en comparación con los pacientes tratados con placebo y comparador activo (adalimumab o ustekinumab). Los resultados de calidad de vida en los estudios BE VIVID, BE READY y BE SURE se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Calidad de vida en los estudios BE VIVID, BE READY y BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 321) n (%)	Ustekinumab (N = 163) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg C4S (N = 319) n (%)	Adalimumab (N = 159) n (%)
DLQI 0/1 ^a Basal	3 (3,6)	16 (5,0)	5 (3,1)	4 (4,7)	11 (3,2)	10 (3,1)	13 (8,2)
DLQI 0/1 ^a Semana 16	10 (12,0)	216 (67,3)	69 (42,3)	5 (5,8)	264 (75,6)	201 (63,0)	74 (46,5)

^a Una puntuación en el DLQI absoluto de 0 o 1 indica que no hay impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud. Se utiliza la INR.

Las respuestas DLQI 0/1 siguieron aumentando después de la semana 16 y luego se mantuvieron hasta la semana 52/56. En el estudio BE VIVID, la tasa de respuesta DLQI 0/1 en la semana 52 fue del 74,8% en los pacientes tratados con BKZ C4S. En BE SURE, en la semana 56, el 78,9% y el 74,1% de los pacientes presentaban respuesta DLQI 0/1 con BKZ C8S y BKZ C4S, respectivamente.

Eficacia y anticuerpos frente a bimekizumab

Aproximadamente el 45% de los pacientes con psoriasis en placas tratados con bimekizumab durante un máximo de 56 semanas a la posología recomendada (320 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 y 320 mg cada 8 semanas a partir de entonces) desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 34% (16% del conjunto de los pacientes tratados con bimekizumab) presentó anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes. El desarrollo de anticuerpos contra bimekizumab no se asoció a signos de alteración de la respuesta clínica ni de alteración significativa del perfil de seguridad.

Estudio OLE (PS0014) (4)

Este estudio de fase III, abierto, de extensión, que actualmente se encuentra en marcha, evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de bimekizumab en adultos con psoriasis en placa crónica de moderada a grave que completaron uno de los estudios pivotaes de fase III (PS0008, PS0009 o PS0013). Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la evaluación de las respuestas PASI 90 e IGA 0/1 a lo largo del tiempo.

A partir del punto de corte de datos del 1 de junio de 2020, un total de 1.286 sujetos se inscribieron en el estudio OLE y recibieron tratamiento con bimekizumab hasta la semana 24, 903 en el grupo de BKZ C4S y 383 en el grupo de BKZ C8S. En la semana 24, los sujetos que recibieron BKZ C4S, si alcanzaron PASI 90, el investigador podía modificar el intervalo de dosificación de BKZ C4S a BKZ C8S (opcional). Un total de 131 sujetos en el grupo de BKZ C4S cambiaron al tratamiento con BKZ C8S en la semana 24. A fecha de corte de datos, un total de 386 participantes (30,0%) completaron la semana 48. La mayoría de los participantes permanecieron en el estudio entre la semana 24 y la semana 48 en el grupo de BKZ C4S/C4S (60,8%), en el grupo de BKZ C4S/C8S (67,2%) y en el grupo de BKZ C8S/C8S (70,8%).

Los sujetos que recibieron BKZ C4S alcanzaron respuestas similares a los tratados con BKZ C8S en la semana 12. Los

altos niveles de respuesta se mantuvieron con BKZ C4S y BKZ C8S hasta la semana 24. En el grupo de BKZ C4S, las tasas de respuesta PASI 90 aumentaron hasta la semana 12 (91,2%) y se mantuvieron hasta la semana 24 (89,2%). En el grupo de BKZ C8S, la tasa de respuesta PASI 90 se mantuvo en la semana 12 (91,4%) y la semana 24 (90,1%). En cuanto a los resultados en tasa de respuesta de IGA 0/1 a lo largo del tiempo, la proporción de participantes que lograron IGA 0/1 fue menor en el grupo de BKZ C4S (87,5%) en comparación con el grupo de bimekizumab BKZ C8S (96,9%). En el grupo de BKZ C4S, las tasas de respuesta IGA 0/1 se mantuvieron desde el inicio hasta la semana 12 (89,1%) y se mantuvieron en niveles altos hasta la semana 24 (87,5%). En el grupo de BKZ C8S, la tasa de respuesta inicial IGA 0/1 se mantuvo en la semana 12 (90,6%) y la semana 24 (88,3%). Otros criterios de valoración de eficacia como tasa de respuesta de mNAPSI 90 aumentó o se mantuvo hasta la semana 24 (rango: 64,3% a 89,5%). En todo el espectro de signos, síntomas e impacto evaluados el tratamiento con BKZ C4S y BKZ C8S dio como resultado el mantenimiento de tasas de respuesta clínicamente significativas hasta la semana 24 y la semana 48.

Los pacientes que fueron tratados previamente con ustekinumab (estudio BE VIVID) y que no alcanzaron respuesta PASI 90 al final del estudio, fueron aleatorizados (1:1) a recibir BKZ C4S o BKZ C8S en el estudio OLE, 97 sujetos recibieron BKZ C4S y 39 BKZ C8S. La respuesta PASI 90 en el grupo ustekinumab/BKZ C4S aumentó de un valor inicial del 55,2% hasta el 90,6% en la semana 24. En el grupo de ustekinumab/BKZ C8S, la respuesta PASI 90 se mantuvo desde el inicio (94,9%) hasta la semana 24 (94,9%). Para la respuesta IGA 0/1, en el grupo de ustekinumab/BKZ C4S, aumentó desde un valor inicial del 64,6% hasta el 87,5% en la semana 24 y en el grupo de ustekinumab/BKZ C8S fue del 92,3% al inicio y del 89,7% en la semana 24. Otros criterios de valoración de eficacia como respuesta mNAPSI 90 en el grupo de ustekinumab/BKZC4S (n = 63) aumentó desde una situación basal (42,9%) hasta la semana 24 (76,2%). En el grupo de ustekinumab/BKZ C8S (n = 19), la tasa de respuesta de mNAPSI90 aumentó desde 73,7% hasta 89,5% en la semana 24. La respuesta palmoplantar-IGA 0/1 en el grupo de ustekinumab/BKZ C4S (n = 20), se mantuvo (85,0% basal y 80% en la semana 24), y también en el grupo de ustekinumab/BKZ C8S (n = 11), que fue del 100% tanto al inicio como en la semana 24. En cuanto a la respuesta en cuero cabelludo-IGA 0/1 en el grupo de ustekinumab/BKZ C4S (n = 76) aumentó desde un 77,6% hasta el 89,5% en la semana 24 y en el grupo de ustekinumab/BKZ C8S (n = 29), fue del 89,7% al inicio y del 86,2% en la semana 24.

Estudio BE RADIANT (19)

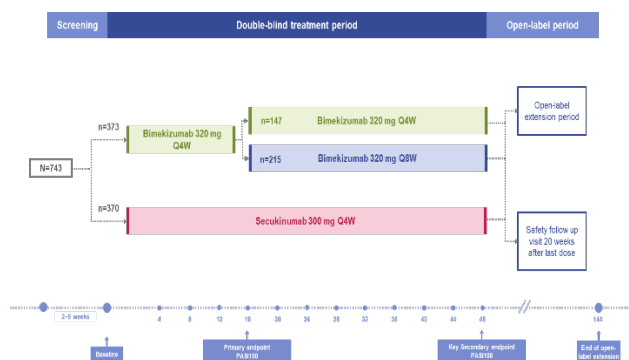
Se trata de un ensayo de fase IIIB (iniciado tras la solicitud de autorización) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad y superioridad, se comparó la eficacia y seguridad de bimekizumab frente a secukinumab en el

tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave durante 48 semanas. Se incluyeron 743 pacientes que se aleatorizaron 1:1 a recibir bimekizumab (373 pacientes) a una dosis de 320 mg cada 4 semanas o secukinumab (370 pacientes), tras la fase de inducción de 4 semanas con secukinumab, a una dosis de 300 mg cada 4 semanas. En la semana 16, los pacientes que recibieron bimekizumab se volvieron a aleatorizar, en una proporción de 1:2, para recibir una dosis de mantenimiento cada 4 semanas o cada 8 semanas hasta la semana 48 (figura 7). La variable principal fue el PASI 100 en la semana 16. Las variables secundarias fueron el PASI 75 en las 4 semanas, el PASI 100 en la semana 48, PASI 90 a la semana 16 e IGA 0-1 en la semana 16.

En la semana 16, la respuesta PASI 100 (variable principal) se alcanzó en el 61,7% de los pacientes tratados con bimekizumab y en el 48,9% en el grupo de secukinumab, ($p < 0,001$).

Con respecto a las variables secundarias, en la semana 48, el 67,0% de los pacientes tratados con bimekizumab C4S o C8S, tuvieron una respuesta PASI 100 (variable secundaria) en comparación con el 46,2% de los pacientes tratados con secukinumab ($p < 0,001$). PASI 75 en la semana 4, 71,0% en el grupo de bimekizumab frente a 47,1% en el de secukinumab ($p < 0,001$). Para el resto de variables secundarias, los resultados fueron: PASI 90 en la semana 16, 85,5% en los pacientes tratados con bimekizumab frente 74,3% en los tratados con secukinumab; puntuación, IGA 0-1 en la semana 16, 85,5% en los pacientes tratados con bimekizumab frente a 78,6% en los tratados con secukinumab.

Figura 7. Esquema del estudio BE RADIANT



Los resultados de eficacia de muestran en la tabla 5 del anexo.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación importante es que no se conoce el efecto del tratamiento con bimekizumab a largo plazo, por lo que es posible que aparezcan anticuerpos neutralizantes con el tratamiento a largo plazo que pudieran resultar en una

menor eficacia. Se espera que los dos estudios en curso proporcionen información adicional sobre el efecto a largo plazo de bimekizumab.

Otra limitación es que no se dispone de datos en sujetos ≥ 85 años ya que no fueron incluidos en los estudios pivotaes.

Por otra parte, la información de tratamientos biológicos previos es limitada y no se ha estudiado la eficacia de bimekizumab en pacientes con fracaso primario a anti-IL-17. Tampoco se dispone de la comparación de ustekinumab con la pauta de bimekizumab C8S en el estudio PS009.

Otra de las limitaciones es que las recomendaciones de dosis para pacientes con peso > 120 kg se basan en un análisis de subgrupos exploratorio.

No se ha estudiado bimekizumab en mujeres embarazadas o en período de lactancia, y no se dispone de información sobre la excreción de bimekizumab en la leche materna ni sobre los efectos en el lactante.

Evaluaciones por otros organismos

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ha publicado un informe (TA723) del tratamiento con bimekizumab en psoriasis en placas de moderada a grave, considerándolo una opción de tratamiento solo si la enfermedad es grave (PASI ≥ 10 y DLQI > 10) y la enfermedad no ha respondido a otros tratamientos sistémicos, como ciclosporina, metotrexato y fototerapia, o estas opciones están contraindicadas o no se toleran. Se debe suspender el tratamiento a las 16 semanas si no hay respuesta adecuada en forma de PASI 75 o PASI 50 y una reducción ≥ 5 puntos en el DLQI desde el inicio del tratamiento (20).

La evaluación de IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) bimekizumab se recomienda en psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que han recibido un tratamiento sistémico previo. En pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a la terapia sistémica un beneficio adicional de bimekizumab no se ha probado (21). La HAS (*Haute Autorité de Santé*) considera la utilización con bimekizumab en el tratamiento de la psoriasis en placas sólo en las formas crónicas graves, con fracaso (respuesta insuficiente, contraindicación o intolerancia) a al menos dos tratamientos sistémicos no biológicos y fototerapia, psoriasis extensa y/o impacto psicosocial significativo (22).

La evaluación de *Scottish Medicines Consortium* (SMC) restringe bimekizumab para pacientes que no han respondido a las terapias sistémicas estándar (incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia), son intolerantes o tienen una contraindicación para estos tratamientos (23).

La Agencia Canadiense *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) aprueba su financiación para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia (24).

Seguridad (4, 13-17)

Se ha evaluado la seguridad de bimekizumab en 8 estudios de fase II, fase III y estudio de extensión abierto OLE, en 1.789 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (PS0010, PS0011, PS0016, PS0018, PS0008, PS0009, PS0013 y PS0014), de los que 1.495 fueron tratados con bimekizumab en los estudios pivotaes de fase III (PS0008, PS0009 y PS0013) hasta la semana 52 o la semana 56. Un total de 1.371 sujetos fueron expuestos a bimekizumab durante ≥ 12 meses con cualquier dosis, de los cuales 214 fueron tratados con la dosis de mantenimiento de BKZ C8S durante ≥ 12 meses. La duración del estudio para los comparadores activos fue de 52 semanas para ustekinumab y 24 semanas para adalimumab. Ningún paciente ha sido tratado con bimekizumab durante más de 2 años. Los datos de seguridad proceden de 1.789 pacientes tratados con bimekizumab, 163 tratados con ustekinumab y 159 tratados con adalimumab.

Las características demográficas, la morbilidad inicial y la comorbilidad, así como el uso de fármacos concomitantes, estaban en general bien equilibrados entre los grupos de tratamiento y entre los grupos de análisis de seguridad, aunque se debe tener en cuenta que la duración de la exposición entre los estudios varió considerablemente.

Los EA notificados con más frecuencia (al menos un 1% más que en el grupo de placebo) fueron las infecciones (20,4% BKZ frente a 6,6% placebo), principalmente nasofaringitis (9,4%) y candidiasis oral (7,6%). También se informaron ($\geq 1\%$ más altos que el grupo placebo) faringitis, foliculitis, tiña del pie, candidiasis orofaríngea y dolor de cabeza. A más largo plazo, los EA notificados con mayor frecuencia con BKZ fueron infecciones, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos gastrointestinales.

Durante todo el periodo de tratamiento, se notificaron infecciones de cualquier tipo en el 63,2% de los pacientes tratados con bimekizumab e infecciones graves en el 1,5%. No hubo evidencia de un aumento de infecciones con mayor exposición. Las infecciones oportunistas fueron principalmente eventos fúngicos localizados. La mayoría de las infecciones consistieron en infecciones de las vías respiratorias altas de intensidad leve o moderada. Hubo tasas más altas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab. Más de 98% de los casos fueron no graves, de intensidad leve o moderada, y no requirieron la suspensión del tratamiento. En el periodo de los ensayos clínicos de fase III controlado con placebo en psoriasis en placas, se observó candidiasis oral en el 18,2% de los pacientes de edad ≥ 65 años frente al 6,3% en los de edad < 65 años, y dermatitis y eccema en el 7,3% de los pacientes de edad ≥ 65 años frente al 2,8% en los de edad < 65 años.

En una comparación de la seguridad de los regímenes de dosificación de bimekizumab en los estudios de fase III, la tasa de incidencia de EA en el grupo de BKZ C4S fue del

73,9% y en el grupo de BKZ C8S fue del 76,7%. Los EA relacionados con BKZ, EAG y EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron ligeramente más altos en el grupo BKZ C4S. Los EA relacionados con BKZ C4S vs. BKZ C8S fueron candidiasis (15,3% vs. 10,9%), dermatitis y eccema (5,7% vs. 2,7%) e infecciones (5,4% vs. 2,7%). Las tasas de incidencia de EAG fueron similares en todas las dosis, con un 3,1% en el grupo de BKZ C4S y un 4,3% en el grupo de BKZ C8S.

Se informaron 8 muertes, 5 en pacientes tratados con BKZ C4S, 2 fueron por eventos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) en pacientes con factores de riesgo CV significativos, una de las muertes fue por muerte súbita (parada cardíaca) y otra por insuficiencia cardiopulmonar. Una muerte adicional se informó en los datos actualizados de seguridad, que también fue por MACE. Ninguna de las muertes se consideraron relacionadas con la medicación del estudio. En general, los datos de mortalidad con bimekizumab son similares a los de los pacientes con psoriasis y a la mortalidad de la población en general.

Las infecciones graves, tumores malignos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y MACE, se identifican como riesgos potenciales importantes con bimekizumab, por lo que se hará un seguimiento de los mismos en los estudios en curso y en el periodo postcomercialización. Otras EA de interés con bimekizumab fueron la neutropenia, eventos neuropsiquiátricos, reacciones en el lugar de la inyección y elevación de las enzimas hepáticas.

No se observó reactivación de la tuberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente y no se comunicó tuberculosis activa.

Debido al corto periodo de exposición a bimekizumab, hasta el momento no se pueden establecer conclusiones sobre la posible etiología/causalidad de las enfermedades malignas observadas. Se informaron ocho casos de cáncer de piel no melanoma (7 eventos de células basales, 1 evento de carcinoma de células escamosas y queratoacantoma), 4 de cáncer de colon y 1 cáncer de colon metastásico.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas con inhibidores de la IL-17, si bien, hasta la fecha, no se han notificado casos de reacciones anafilácticas agudas o retardadas asociadas con el tratamiento con bimekizumab en el programa de desarrollo de psoriasis, aunque estas se deben considerar como un riesgo potencial importante.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron bajas con bimekizumab (3,1%) y fueron similares en los regímenes de tratamiento con BKZ C4S y BKZ C8S (1,1% y 1,9%, respectivamente).

Los acontecimientos cardiovasculares y la incidencia global de MACE fue baja y no hubo un aumento en el riesgo con la exposición mayor a bimekizumab. No se

observó MACE en el grupo de placebo ni en los grupos de los comparadores activos. Las diferencias en la incidencia de MACE entre bimekizumab y los grupos de los comparadores activos son difíciles de interpretar debido a los grandes desequilibrios en la exposición.

Se han notificado casos de aparición o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con bimekizumab.

En relación a los eventos neuropsiquiátricos, teniendo en cuenta que los sujetos con depresión mayor y con ideas suicidas fueron excluidos de los ensayos, hubo 4 casos (1 caso de idea y comportamiento suicida y 3 casos de depresión grave) relacionados con la medicación del estudio y 3 sujetos se retiraron del estudio. Si bien, los investigadores no consideraron que hubiese una relación clara de aumento de riesgo de desarrollo o empeoramiento de depresión y ansiedad o suicidio (pensamientos o comportamientos) tras el tratamiento de bimekizumab.

La neutropenia se notificó con más frecuencia en pacientes con bimekizumab en comparación con placebo. La incidencia fue menor en comparación con adalimumab pero ligeramente mayor que ustekinumab. Durante todo el periodo de tratamiento de los estudios fase III, se observó neutropenia de grado 3/4 en el 1 % de los pacientes tratados con bimekizumab. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento. No se observaron infecciones graves asociadas a la neutropenia.

En los estudios con bimekizumab se comunicaron 6 EA hepáticos relacionados con el tratamiento (5 en el grupo de BKZ C4S y 1 en el grupo de placebo).

Existe cierta incertidumbre con respecto a los trastornos renales y oculares, en particular los trastornos de los párpados y las cataratas.

La mayoría (> 90%) de los sujetos tratados con bimekizumab tenían <65 años, y un número muy pequeño > 75 años de edad (N = 18) y ninguno mayor de 85 años, lo que dificulta la interpretación de conjuntos de datos de seguridad comparativos entre los diferentes grupos de edad. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a experimentar ciertas reacciones adversas como candidiasis oral, dermatitis y eccema con bimekizumab.

No se dispone de información sobre la seguridad a largo plazo y el tratamiento de ciertas subpoblaciones de pacientes, como pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia hepática y renal grave, embarazadas y lactantes, así como el tratamiento de personas de edad avanzada (> 75 años).

En general el perfil de seguridad de bimekizumab está en línea con el de los otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, si bien debe caracterizarse mejor en tratamientos a largo plazo.

Valoración del beneficio clínico

El tratamiento con bimekizumab en los 3 estudios principales de psoriasis en placas, resultó en una mejora estadísticamente significativa en los criterios de valoración coprimarios de eficacia en comparación con placebo, ustekinumab o adalimumab en la semana 16 (PASI 90 y IGA 0/1). También se observó una mejora estadísticamente significativa en las variables que evalúan la psoriasis del cuero cabelludo, las uñas, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las respuestas IGA del cuero cabelludo e IGA palmoplantar en los pacientes tratados con bimekizumab se mantuvieron hasta la semana 52/56. La psoriasis ungueal siguió mejorando después de la semana 16..

El inicio de la respuesta al tratamiento con bimekizumab es rápido y la magnitud de los efectos se considera clínicamente relevante. Las tasas de respuesta absoluta observadas para todos los criterios de valoración en general son altas, incluso para los criterios de valoración más estrictos PASI 100 o IGA 0, y las respuestas iniciales se mantienen hasta 52 semanas. Tras la retirada del fármaco en el estudio BE READY, la mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 75 fue de 28 semanas, 32 desde la última dosis de bimekizumab (13, 17). Los EA fueron más frecuentes con la administración de BKZ C4S. El problema de seguridad relacionado con bimekizumab más importante son las infecciones, la mayoría de las cuales fueron infecciones por cándida, de las vías respiratorias superiores y mucocutáneas, si bien, las infecciones graves fueron comparables a la de los pacientes tratados con ustekinumab y adalimumab (4). La tasa general de MACE con bimekizumab fue comparable a las tasas observadas con otros inhibidores IL-17 aprobados para el tratamiento de la psoriasis publicadas en la literatura (4).

El perfil de seguridad a corto plazo está en línea con el perfil de seguridad esperado para un anti- IL-17A e IL-17F. No se identificaron nuevos problemas de seguridad con el mantenimiento de la respuesta (hasta la semana 56) con la dosificación continua de bimekizumab versus la retirada de bimekizumab (placebo) en el estudio PS0013. La seguridad a largo plazo de bimekizumab durante 48 semanas de tratamiento fue principalmente similar al periodo de tratamiento inicial de 16 semanas. No hubo evidencia de un aumento clínicamente relevante de EA con una mayor exposición.

DISCUSIÓN

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) fueron las primeras terapias biológicas aprobadas para la psoriasis y representan una opción de tratamiento actual para la psoriasis en placa crónica de moderada a grave. Las guías clínicas actuales, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico y el uso

de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o que presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos (12, 25).

Entre los tratamientos sistémicos con agentes biológicos aprobados para su uso en la psoriasis moderada a grave se incluyen los antagonistas del TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab y certolizumab) y los inhibidores de las citoquinas proinflamatorias: ustekinumab (inhibidor de la IL-12 e IL-23), secukinumab, brodalumab, ixekizumab y bimekizumab (inhibidores de IL-17) y guselkumab, tildrakizumab y risankizumab (inhibidores de la IL-23).

Bimekizumab, en tres estudios de fase III (13-17), ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, frente a placebo, adalimumab y ustekinumab. En todos los estudios se cumplieron los objetivos primarios y secundarios. Hubo pequeñas diferencias entre los tres estudios pivotaes con respecto a los criterios de valoración secundarios y otros, pero todos se consideraron apropiados.

Los comparadores activos ustekinumab en el estudio BE VIVID y adalimumab en el estudio BE SURE se consideran aceptables, ya que ambos se prescriben en la práctica, aunque en el momento de iniciarse los estudios, secukinumab, otro inhibidor de IL-17 estaba autorizado, por lo que hubiera sido un comparador más adecuado.

En general, el diseño de los estudios y los criterios de valoración elegidos están en consonancia con las directrices de la EMA y las autorizaciones centralizadas previas para terapias biológicas para su uso en la psoriasis en placas. Debe tenerse en cuenta que los estudios pivotaes no reclutaron niños ni sujetos de edad avanzada (≥ 85 años), lo cual es consistente con el perfil de la enfermedad y de otras autorizaciones de fármacos similares.

Los pacientes tratados con bimekizumab alcanzaron niveles superiores de aclaramiento completo de las lesiones cutáneas en la semana 16, en comparación con los que recibieron ustekinumab, adalimumab y placebo en las variables principales PASI 90 e IGA. Las respuestas clínicas alcanzadas con bimekizumab en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52/56.

El estudio PS0008 (BE SURE) se diseñó para demostrar superioridad sobre adalimumab. El PASI 90 con bimekizumab en la semana 16 fue un 39% más alto en comparación con adalimumab y el IGA 0/1 en la semana 16 fue un 28,1% más alto en comparación con adalimumab. Ambos criterios de valoración coprimarios en la semana 16 fueron estadísticamente significativos y demostraron superioridad sobre adalimumab. Los participantes del estudio que cambiaron de adalimumab a bimekizumab en la semana 24, lograron y mantuvieron niveles de respuesta similares en todos los criterios de eficacia. Los sujetos en tratamiento con adalimumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 24, después de cambiar a BKZ C4S, el 83,1% lograron una respuesta PASI 90 en la semana 56 (después de 32 semanas) de tratamiento con BKZ C4S (4).

En el estudio PS0009 (BE VIVID) la respuesta PASI 90 en la semana 16 para bimekizumab fue superior a placebo (diferencia del 80,2%) y a ustekinumab (diferencia del 35,3%). Además, para IGA 0/1 la superioridad de la respuesta fue un 79,3% mejor que el placebo y un 30,7% mejor que el ustekinumab. Ambos criterios de valoración coprimarios en la semana 16 fueron estadísticamente significativos (4).

El estudio PS0013 (BE READY) se diseñó para demostrar superioridad de bimekizumab sobre placebo. Los resultados de las variables coprimarias de eficacia fueron favorables a bimekizumab: PASI 90 (diferencia del 89,6% bimekizumab vs. placebo) e IGA 0/1 (diferencia 91,4% bimekizumab vs. placebo) en la semana 16, estadísticamente significativos ($p < 0,001$). El mantenimiento de la eficacia se demostró en la semana 56, PASI 90 del 88,8% en la semana 56 (90,1% en la semana 16). En los criterios de valoración de eficacia que miden los síntomas y la gravedad de la enfermedad (PASI, IGA, IGA del cuero cabelludo, SC-PSO, palmoplantar-IGA, mNAPSI), los participantes del estudio que permanecieron con BKZ C4S o BKZ C8S mantuvieron una mejora clínicamente significativa desde la semana 16 a la semana 56 en comparación con los participantes del estudio que fueron reasignados al azar a la retirada de bimekizumab (4). En los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16 que fueron realeatorizados a placebo y a los que se les retiró bimekizumab, la mediana de tiempo hasta la recaída, definida como la pérdida de PASI 75, fue de aproximadamente 28 semanas (32 semanas después de la última dosis de bimekizumab) (13, 17). Ningún participante del estudio experimentó un rebrote (aumento $\geq 25\%$ del valor inicial del período de tratamiento en la puntuación PASI dentro de los 2 meses [60 días] de interrumpir el tratamiento [es decir, volver a ser aleatorizado a placebo]).

Los resultados del análisis de subgrupos (edad, sexo y PASI basal ≥ 20) fueron consistentes. No hubo diferencias en la respuesta en pacientes con tratamiento biológico previo, incluidos anti-TNF, anti IL-17, respecto a lo que no lo habían recibido.

Bimekizumab puede aumentar el riesgo de infección, especialmente infecciones de las vías respiratorias altas y candidiasis oral. El aumento del riesgo de infecciones es un riesgo identificado asociado con los inhibidores de IL-17.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes en el 16% de los pacientes tratados con bimekizumab durante un máximo de 56 semanas no se asoció a signos de alteración de la respuesta clínica ni de alteración significativa del perfil de seguridad., si bien, el número de pacientes que presentó anticuerpos fue pequeño para poder extraer conclusiones. La información disponible sobre el desarrollo de anticuerpos antifármaco con otros medicamentos biológicos es escasa, si bien sugiere que también tiene poco impacto en la respuesta clínica (26).

Secukinumab, ixekizumab y brodalumab, son otros anti-IL-17, autorizados para el tratamiento de la psoriasis en placas

de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Actualmente no se dispone de comparaciones directas de bimekizumab con otras alternativas de tratamiento más allá de la comparación con adalimumab y ustekinumab (4), y con secukinumab (19), lo que representa una limitación para poder caracterizar su eficacia/seguridad relativa frente a las alternativas, en particular frente a los inhibidores de la IL-17 brodalumab e ixekizumab.

Brodalumab comparado con ustekinumab ha mostrado superioridad en el porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 100 a las 12 semanas. Este efecto se mantuvo a lo largo de las 52 semanas de tratamiento, evaluado mediante el porcentaje de pacientes con sPGA 0-1 (*Static Physician Global Assessment*, por sus siglas en inglés. Además, brodalumab ha mostrado ser eficaz incluso en pacientes con fallo a tratamientos sistémicos previos, incluidos fármacos biológicos (27). La superioridad de otros fármacos anti IL-17 frente a ustekinumab ha sido también evaluada a lo largo de los últimos años. Se ha realizado un estudio de comparación entre secukinumab y ustekinumab que ha demostrado la superioridad de secukinumab mediante la evaluación del porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 90 a las 16 semanas y este efecto se ha mantenido hasta las 52 semanas (28). Respecto a ixekizumab, se ha realizado un estudio que demuestra superioridad a ustekinumab mediante la evaluación del porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 90 a las 12 semanas y este efecto se ha mantenido hasta las 24 semanas (29), los datos a las 52 semanas de tratamiento por el momento, no están disponibles. El tratamiento con brodalumab ha demostrado una rápida reducción de los síntomas y signos de la psoriasis y el tiempo medio para alcanzar PASI 75 con la dosis estándar de 4 semanas, el doble de rápido en comparación con ustekinumab.

Risankizumab (anti-IL-23), también ha mostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, frente a placebo, adalimumab y ustekinumab en cuatro estudios fase III (30, 31). La proporción de pacientes que recibieron risankizumab y lograron respuesta PASI 90 fue del 72,4%-75,3% ($p < 0,001$) en la semana 16. También en la semana 52, la proporción de pacientes que alcanzó puntuaciones PASI 90 y sPGA 0/1 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron risankizumab que en los que recibieron ustekinumab o adalimumab. El 87% de los pacientes que habían respondido a risankizumab, mantuvieron una respuesta PASI 90 y cumplieron los criterios de valoración principal de sPGA 0/1 en la semana 52 ($p < 0,001$). Su perfil de seguridad es similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo.

Los resultados de eficacia y seguridad de guselkumab (anti-IL-23) proceden de estudios a corto y medio plazo, en los que ha mostrado una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas en la psoriasis en placas de moderada a grave (32, 33). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente

mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 y se mantuvo hasta la semana 48. En la semana 16 una proporción estadísticamente significativa mayor de sujetos en el grupo guselkumab alcanzó un PASI 90 (70%) en comparación con placebo (2,4%) ($p < 0,001$). Las respuestas PASI 100 y PASI 75, así como las puntuaciones IGA 0 fueron significativamente mayores para guselkumab que para placebo. Su perfil de seguridad es similar a otros biológicos, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo (32-34).

Con tildrakizumab (inhibidor de IL-23) en la semana 12, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 (60-65%) fue superior a los pacientes que recibieron placebo (5,8-6%) y etanercept (48,2%), con respecto a PGA 0/1 en la semana 12, también fue significativamente mayor con tildrakizumab (54,7-59,2%) que con placebo (4,5-7%) o etanercept (47,6%) (35). El inicio de acción de tildrakizumab es más lento que con los inhibidores de IL-17. Durante el periodo de extensión de 2 años, las respuestas se mantuvieron con tildrakizumab y el re-tratamiento con tildrakizumab después de la recaída también parece efectivo. El perfil de seguridad de tildrakizumab está en línea con el de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, por el momento no ha mostrado ningún problema de seguridad nuevo o inesperado respecto al perfil conocido de otros fármacos biológicos. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco con tildrakizumab no se asociaron con una menor eficacia (35).

La eficacia de las opciones terapéuticas se ha comparado de forma directa o indirecta en diferentes revisiones sistemáticas (36-38), si bien por el momento no se han comparado con bimekizumab. Los estudios que incluyen comparaciones directas apoyan la superioridad de infliximab y adalimumab sobre metotrexato, de ustekinumab y secukinumab sobre etanercept, y de secukinumab, ixekizumab, brodalumab (39) y risankizumab sobre ustekinumab (30), la de guselkumab (32) y risankizumab (30) sobre adalimumab y la de tildrakizumab frente a etanercept (35). Los criterios empleados con mayor frecuencia para la comparación son los porcentajes de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 50 para cada uno de los fármacos disponibles, siendo el PASI 75 a las 12-24 semanas la variable principal en la inmensa mayoría de los estudios disponibles con fármacos biológicos. En un reciente metaanálisis (40) que incluyó 80 ensayos clínicos aleatorizados con fármacos en psoriasis en placas de moderada a grave, se compararon las respuestas PASI75 y PASI90 de inhibidores del TNF- α (adalimumab, infliximab, etanercept y certolizumab pegol), inhibidores de la IL-12/23 (ustekinumab y briakinumab), inhibidores de la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab), inhibidores de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (apremilast), inhibidores de la Janus quinasa (tofacitinib y baricitinib), antagonistas de CD2 (alefacept) e inhibidores

de la dihidrofolato reductasa (metotrexato). Para el criterio de valoración PASI75 en la semana 12, las mejores respuestas fueron para risankizumab (85,95%) e ixekizumab (85,90%), y para PASI90 en la semana 12, fueron para ixekizumab (67,2%) y risankizumab (65,5%). En general, los inhibidores de IL-17 y los inhibidores de IL-23, excepto tildrakizumab, obtuvieron mejores respuestas. Entre los anti-TNF- α , infliximab fue el que mostró la mejor respuesta PASI75 (75,65%) (40).

Por otra parte, en una revisión Cochrane (41) donde se incluyeron 158 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de tratamientos para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o artritis psoriásica (incluido bimekizumab), se compararon las respuestas PASI90 y los EAG hasta la semana 24. Con los tratamientos biológicos anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-TNF- α se obtuvieron mejores respuestas PASI90. Infliximab, ixekizumab, secukinumab, brodalumab, risankizumab y guselkumab fueron significativamente más efectivos para alcanzar una respuesta PASI90 que ustekinumab (anti-IL12/IL23), adalimumab, certolizumab y etanercept (anti-TNF- α) y no hubo diferencias significativas entre tofacitinib o apremilast y los ésteres de ácido fumárico, ciclosporina y metotrexato. Ixekizumab obtuvo mejor PASI90 en comparación con secukinumab, guselkumab y brodalumab. En esta revisión el cociente de riesgos (RR) de infliximab (frente a placebo) fue de 50,29 (IC 95%: 20,96 a 120,67, para ixekizumab (frente a placebo) RR 32,48 (IC 95%: 27,13 a 38,87), risankizumab (frente a placebo) RR 28,76 (IC 95%: 23,96 a 34,54), bimekizumab (frente a placebo) RR 58,64 (IC 95%: 3,72 a 923,86), secukinumab (frente a placebo) RR 25,79 (IC 95%: 21,61 a 30,78), guselkumab (frente a placebo) RR 25,52 (IC 95%: 21,25 a 30,64) y brodalumab (frente a placebo) RR 23,55 (IC 95%: 19,48 a 28,48) ordenados de mayor a menor evidencia. Sin embargo, en esta revisión no se incluyeron los estudios pivotaes de bimekizumab, la información procede de un solo ensayo clínico de fase II. Otros resultados de eficacia revisados (PASI 75 y PGA 0/1) fueron similares a los de PASI 90 (41). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los EAG (41). Se debe tener en cuenta que en esta revisión sólo se han evaluado respuestas y EAG hasta la semana 24 y no a más largo plazo, que hubiese sido más adecuado, y adolece de algunas limitaciones relacionadas con la gravedad de la psoriasis, la edad de los pacientes y la escasa representatividad de algunos fármacos, entre las principales, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

En una revisión sistemática y metaanálisis en red bayesiano de ensayos clínicos en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (42), que compara la eficacia a corto plazo de los tratamientos biológicos y no biológicos (apremilast y dimetilfumarato), los inhibidores de IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) y los inhibidores de IL-23 (guselkumab y risankizumab) fueron más eficaces que tildrakizumab, ustekinumab, los anti-TNF y tratamientos sistémicos no biológicos en todos los niveles de respuesta PASI. Además, brodalumab, ixekizumab y

risankizumab fueron significativamente más eficaces que secukinumab y no se encontraron diferencias significativas en la comparación con guselkumab. El mayor beneficio de brodalumab, ixekizumab, guselkumab y risankizumab se observó para la respuesta PASI 90 y PASI 100. Brodalumab, ixekizumab, risankizumab y guselkumab mostraron los niveles más altos de eficacia a corto plazo, si bien hubo diferencias en la eficacia entre tratamientos dentro de la misma clase (42).

Hay que ser prudente a la hora de establecer conclusiones firmes sobre la posible superioridad de uno u otro fármaco en base a las tasas de respuesta a corto plazo; no pueden descartarse diferencias en las características basales de los sujetos de estudio, sesgos e incluso diferencias por el momento de evaluación de la respuesta y criterios de respuesta, que expliquen al menos parcialmente algunas de las diferencias observadas. Incluso las comparaciones directas a corto plazo pueden desfavorecer a fármacos con un inicio de acción más lento, sin que esto implique necesariamente menor eficacia a largo plazo.

Particularmente, dentro de los fármacos con su mismo mecanismo de acción (inhibidores de la IL-17), bimekizumab podría considerarse una alternativa. Atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales, el posicionamiento de bimekizumab en línea con el de guselkumab, risankizumab y tildrakizumab (anti IL-23) y el de los fármacos del grupo anti IL-17 (brodalumab, secukinumab e ixekizumab) y otros fármacos biológicos como son los inhibidores de TNF α , sería tras el tratamiento con terapia sistémica convencional, restringido a pacientes que no respondan o bien presenten contraindicaciones o intolerancia (dimetilfumarato, ciclosporina, metotrexato, acitretina, o PUVA). En este contexto, bimekizumab es una alternativa terapéutica con eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, de mayor eficacia que ustekinumab (a la dosis de C/4S) y adalimumab, y con una diferente posología en la fase de mantenimiento respecto a algunos de los fármacos disponibles en segunda línea.

CONCLUSIÓN

Bimekizumab, ha mostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis crónica en placa de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica frente a placebo, adalimumab y ustekinumab (a la dosis de BKZ c/4S), en tres estudios de fase III, y frente a secukinumab en un estudio de fase IIIb, con un inicio de la acción rápido y mantenimiento del efecto hasta la semana 56, con o sin tratamiento sistémico previo, incluidas las terapias biológicas, excepto en aquellos pacientes con fracaso primario a anti-IL17 que fueron excluidos de los ensayos. El retratamiento con bimekizumab en pacientes que recayeron tras la suspensión de bimekizumab fue eficaz. Los anticuerpos neutralizantes no parecen tener impacto en la eficacia.

El perfil de seguridad de bimekizumab es similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, con un

perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con bimekizumab fueron infecciones de las vías respiratorias altas (más frecuentemente nasofaringitis) y candidiasis oral.

Con los datos disponibles, bimekizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada a grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

El tratamiento debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad. Además debería tenerse en cuenta las preferencias del paciente, la disponibilidad de fármacos y el coste de los tratamientos, así como diferencias en las pautas y vía de administración.

NOTA: este IPT de bimekizumab en psoriasis, que es el último adoptado, recoge las conclusiones más actualizadas para el posicionamiento de los distintos medicamentos en psoriasis en placa.

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.

IGA (*Investigator's Global Assessment*, evaluación global del investigador). Variante del PGA en la que el investigador evalúa la psoriasis como 0: aclarada, 1: mínima, 2: ligera, 3: moderada, 4: intensa y 5: grave.

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index): índice de intensidad de la psoriasis ungueal, instrumento específico de medida de la afectación ungueal.

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, índice de gravedad y área afectada de psoriasis). Mide la superficie afectada y su gravedad (eritema, induración y descamación) en cada zona corporal. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, 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*): 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.

PSD (*Psoriasis Symptom Diary*, diario de síntomas de psoriasis de prurito, dolor y descamación). Mide el aspecto de la psoriasis y su impacto en la calidad de vida del sujeto. Cada ítem se puntúa por separado en una escala de 0 a 10, con 0 para ningún síntoma y 10 para muy grave o el peor síntoma.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **BIMZELX**[®] (bimekizumab) en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico, con financiación restringida a pacientes que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF alfa o en los casos en los que el uso de anti-TNF alfa esté contraindicado.*

*La elección entre **BIMZELX**[®] (bimekizumab) y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. 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, vol.93, e201903013.
2. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium 2003. J Am Acad Dermatol 2003;49:S118-24.
3. Menter M. A, Griffiths C. Psoriasis: The Future. Dermatol Clin 2015;33: 161–166.
4. European Public Assessment Report (EPAR) Bimzelx[®] (bimekizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso octubre 2021)
5. 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. PMID: 23374051.
6. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.
7. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:66- 73.

8. 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>.
9. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, HernanzHermosa 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.
10. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-790.
11. 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.
12. Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:137-7.
13. Ficha técnica Bimzelx® (bimekizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_es.pdf (Acceso octubre 2021).
14. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (BE SURE). Trial ID: NCT03412747. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412747>
15. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, Langley RG, Vanvoorden V, De Cuyper D, Cioffi C, Peterson L, Cross N, Reich K. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.
16. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 487–98.
17. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 475–86.
18. Ficha técnica de Humira® (adalimumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf.
19. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, Paul C, De Cuyper D, Vanvoorden V, Madden C, Cioffi C, Peterson L, Blauvelt A. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance [TA723] Published: 01 September 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta723>
21. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-110.html>
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3323505/fr/bimzelx-bimekizumab.
23. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicine advice: Bimekizumab (Bimzelx®) for restricted use within NHSScotland. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bimekizumab-bimzelx-abb-smc2410/>
24. CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency): Bimekizumab. Disponible en: <https://www.cadth.ca/bimekizumab>
25. Puig L, Carrascosa JM, et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. 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 Oct;104(8):694-709.
26. Valenzuela F, Flores R. Immunogenicity to biological drugs in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Oct 1;76:e3015. doi: 10.6061/clinics/2021/e3015. PMID: 34614113; PMCID: PMC8449932.
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf?x44062> (Acceso noviembre 2021).
28. Blauvelt A, Reich M, Tsai T et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* Volume 76, Number 1 p 60-69.
29. Reich, K., Pinter, A., Lacour, J.P., Ferrandiz, C., Micali, G., French, L.E., Lomaga, M., Dutronc, Y., Hennege, C., Wilhelm, S., Hartz, S., Paul, C. and on behalf of the IXORA-S investigators (2017), Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from

- IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. doi:10.1111/bjd.15666.
30. European Public Assessment Report de Skyrizi® (risankizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf
 31. Ficha técnica de Skyrizi® (risankizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361_001.html.
 32. European Public Assessment Report de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf.
 33. Ficha técnica de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT_11712340_01.pdf.
 34. Reich et al. Psoriasis Gene to Clinic 2017. Safety of Guselkumab in Patients With Plaque Psoriasis Through 2 Years: a Pooled Analysis From VOYAGE 1 and VOYAGE 2.
 35. European Public Assessment Report de Ilumetri® (tildrakizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 36. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274-303
 37. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):504-12.
 38. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug;137(8):1646-1654.
 39. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-psoriasis.pdf>
 40. He Huan, Wu Wenwen, Zhang Yi, Zhang Meng, Sun Ning, Zhao Libo, Wang Xiaoling. odal-Based Meta-Analysis in Psoriasis: A Quantitative Comparison of Biologics and Small Targeted Molecules. *Front Pharmacol.*, 1 July 2021. 12:586827. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.586827>. DOI=10.3389/fphar.2021.586827.
 41. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4*. Art. No.: CD011535. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub4>
 42. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS ONE*. 2019; 14(8): e0220868.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología Reumática o Dermatológica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Dermatología y Venereología, Acción Psoriasis, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
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 jeringas y plumas precargadas, vial	210mg, 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.	Semana 0: 160 mg Semana 2-12: 80 mg C2S Después 80 mg C4S	300 mg semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Después 300 mg cada mes	210 mg por inyección SC en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg C2S.
Indicación aprobada en FT	Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.	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
Efectos adversos	Infecciones vías respiratorias altas, infecciones de oído, candidiasis oral y orofaríngea, infecciones por tiña y por herpes simple, gastroenteritis, foliculitis, dolor de cabeza, dermatitis, eczema, acné, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	Infecciones vías respiratorias altas, nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgias, reacción en el lugar de la inyección	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea y síndrome pseudogripal	Influenza, tiñas, neutropenia, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, artralgia mialgia, fatiga, reacciones en la zona de 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 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 C4S	Mantenimiento: administración C2S
Diana terapéutica	IL-17A, IL-17F e IL-17AF	IL-17A	IL-17A	IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25

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

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (continúa)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	USTEKINUMAB (Stelara®)	GUSELKUMAB (Tremfya®)	TILDRAKIZUMAB (Ilumetri®)	RISANKIZUMAB (Skyrizi®)
Presentación	Vial 45 mg/ 0,5 ml Vial 90 mg/ 1 ml	100 mg/ml jeringas precargadas	100 mg/ml jeringa precargada	150 mg/ml jeringa, pluma precargada 75 mg/0,83 ml jeringa 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	Psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia (PUVA: psoraleno más luz UVA)	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
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	Mantenimiento: administración C12S	Mantenimiento: administración C8S	Mantenimiento: administración C12S	Mantenimiento: administración C12S
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

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (continúa)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES					
Nombre	INFLIXIMAB (Remicade®) (Biosimilares: Inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®)	ETANERCEPT (Enbrel®) (Biosimilares: Benepali®, Erelzi®)	ADALIMUMAB (Humira®) (Biosimilares: Amgevita®, Hyrimoz®, Idacio®, Hulio®, Imraldi®)	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)	APREMILAST (Otezla®)
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	10 mg, 20 mg, 30 mg comprimidos recubiertos
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	30 mg 2 veces al día
Indicación aprobada en FT	Psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA)	Psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no han respondido o que tienen contraindicación, 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	Psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica Psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes desde los 4 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o no sean candidatos apropiados para terapia tópica y fototerapias.	Psoriasis en placa 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 contraindicación o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)

Nombre	INFLIXIMAB (Remicade®) (Biosimilares: Inflextra® , Remsima® , Zessly® , Flixabi®)	ETANERCEPT (Enbrel®) (Biosimilares: Benepali® , Erelzi®)	ADALIMUMAB (Humira®) (Biosimilares: Amgevita® , Hyrimoz® , Idacio® , Hulio® , Imraldi®)	CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)	APREMILAST (Otezla®)
Efectos adversos	Reacción infusional, cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea	Reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea, alergia, autoanticuerpos	Reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea	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	Diarrea, náuseas, infección TRS, bronquitis, dolor de espalda, nasofaringitis, migraña, cefalea, tos, vómitos
Utilización de recursos	Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital Permite la autoadministración en el mantenimiento (vía SC)	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración	Permite la autoadministración	Administración oral que permite la toma en domicilio
Conveniencia	Perfusión IV (2h) Administración en hospital de día Administración SC en mantenimiento	Administración SC	Administración SC	Administración SC	Administración oral Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado de la dosis.
Otras características diferenciales	Mantenimiento: administración c/ 8 semanas Mantenimiento: por vía SC: puede iniciarse 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones IV de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia.	Mantenimiento: administración semanal	Mantenimiento: administración c/ 2 semanas	Mantenimiento: administración c/ 2 semanas (inducción semana 0, 1 y 4).	Mantenimiento: administración diaria.
Diana terapéutica	TNF α	TNF α	TNF α	TNF α	Fosfodiesterasa 4 (PDE 4)

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.

Tabla 2. Resultados de las variables principales de eficacia ensayo PS0008 (BE SURE)

Resultados de las variables co-primarias de eficacia del ensayo PS0008 (BE SURE)						
Variables co-primarias de eficacia (*) Fecha corte datos semana 16: 09-Abril-2020	Bimekizumab 320 mg C4S N=319	Adalimumab 40 mg/ Bimekizumab 320 mg C4S N=159	Odds ratio vs. ADA (IC 95%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto BKZ vs. ADA	Valor p	NNT (IC 95%)
PASI90 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 16 (bimekizumab vs. adalimumab)	275/319 (86,2%)	75/159 (47,2%)	7,46 (4,71, 11,82)	39,3 (30,9, 47,7)	p < 0,001	3 (2-4)
IGA 0/1 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta IGA 0/1 en la semana 16 (bimekizumab vs. adalimumab)	272/319 (85,3%)	91/159 (57,2%)	4,34 (2,79, 6,77)	28,2 (19,7, 36,7)	p < 0,001	4 (3-5)

Abreviaturas: Bimekizumab 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas. Se imputa como no respondedores); BKZ= bimekizumab; ADA=adalimumab; PASI90=respuesta del 90% en el índice de gravedad y área de psoriasis; IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema; NNT=número de necesario a tratar; La respuesta IGA 0/1 se definió como Curado (0) o Casi curado (1) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16. La respuesta IGA 0 se definió como Curado (0) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16.

Tabla 2b. Resultados de las variables secundarias de eficacia ensayo PS0008 (BE SURE)

Resultados de las principales variables secundarias de eficacia del ensayo PS0008 (BE SURE)							
<i>Variables de eficacia evaluadas en el estudio</i>	<i>Bimekizumab total</i>	<i>Bimekizumab 320 mg C4S/C8S</i>	<i>Bimekizumab 320 mg C4S</i>	<i>Adalimumab 40 mg</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%) ***</i>
Resultados secundarios de interés	N=319	N=161	N=158	N=159	BKZ vs ADA		
PASI90 semana 24 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 24 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	273/319 (85,6%)	137/161 (85,1%)	136/158 (86,1%)	82/159 (51,6%)	34 (25-43)	p<0,001	3 (2-4)
IGA 0/1 semana 24 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta IGA 0/1 en la semana 24 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	276/319 (86,5%)	137/161 (85,1%)	136/158 (86,1%)	92/159 (57,9%)	29,1 (20-37)	p<0,001	4 (3-5)
PASI75 semana 4 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI75 en la semana 4 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	244/319 (76,5%)	N/A	N/A	50/159 (31,4%)	-	-	-
PASI100 semana 16 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI100 en la semana 16 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	194/319 (60,8%)	N/A	N/A	38/159 (23,9%)	-	-	-
PASI100 semana 24 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI100 en la semana 24 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	213/319 (66,8%)	106/161 (65,8%)	107/158 (67,7%)	47/159 (29,6%)	37,2 (28-46)	-	3 (2-4)
PASI90 semana 56 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 56 (bimekizumab vs. adalimumab)</i>	267/319 (83,7%)	133/161 (82,6%)	134/158 (84,8%)	N/A	-	-	-

Abreviaturas: BKZ=bimekizumab; PBO=placebo; ADA=adalimumab; PASI 75/90= $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, respectivamente en el índice de gravedad y área de psoriasis, PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones); IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis.

Tabla 3a. Resultados de las variables principales de eficacia ensayo PS0009 (BE VIVID)

Resultados de las variables co-primarias de eficacia del ensayo PS0009 (BE VIVID)						
Variables co-primarias de eficacia (*) Fecha corte datos semana 16: 07-Febrero-2020	Placebo N=83	Bimekizumab 320 mg C4S N=321	Ustekinumab (USTE) N=163	RAR Diferencia Riesgo Absoluto (IC 95%) BKZ vs. placebo	p	NNT (IC 95%) ***
PASI90 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 16 (bimekizumab vs. placebo)	4/83 (4,8%)	273/321 (85,0%)	81/163 (49,7%)	BKZ vs. PBO 80,2 (74-86) BKZ vs. USTE 35,3 (27-44)	p < 0,0001	1 (1-1) 3 (2-4)
IGA 0/1 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta IGA 0/1 en la semana 16 (bimekizumab vs. placebo)	4/83 (4,8%)	270/321 (84,1%)	87/163 (53,4%)	BKZ vs. PBO 79,3 (73-85) BKZ vs. USTE 30,7 (22-39)	p < 0,0001	1 (1-1) 3 (3-5)

Bimekizumab 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas. Se imputa como no respondedores .

BKZ= bimekizumab; USTE=ustekinumab; PBO=placebo; PASI90=respuesta del 90% en el índice de gravedad y área de psoriasis; IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema; NNT=número de necesario a tratar.

La respuesta IGA 0/1 se definió como Curado (0) o Casi curado (1) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16. La respuesta IGA 0 se definió como Curado (0) con al menos una mejoría en 2 categorías respecto al inicio en la semana 16.

Tabla 3b. Resultados de las variables secundarias de eficacia ensayo PS0009 (BE VIVID)

Resultados de las variables de eficacia secundarias del ensayo PS0009 (BE VIVID)						
<i>Variables de eficacia evaluadas</i> Fecha corte datos semana 16: 07-Feb-2020	<i>Placebo</i>	<i>BKZ 320mg Q4W</i>	<i>Ustekinumab (USTE)</i>	<i>RAR (IC 95%) **</i> <i>Diferencia Riesgo Absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%) ***</i>
<i>Resultados secundarios de interés</i>	<i>N=83</i>	<i>N=321</i>	<i>N=163</i>			
PASI100 semana 16 n/N (%)	0/83	188/321 (58,6%)	34/163 (20,9%)	BKZ vs PBO 58,6 (53-64) BKZ vs USTE 37,7 (29-46)	p<0,001	2 (2-2) 3 (2-3)
IGA 0 semana 16 n/N (%)	0/83	188/321 (58,6%)	36/163 (22,1%)	BKZ vs PBO 58,6 (53-64) BKZ vs USTE 36,5 (36-45)	p<0,001	2 (2-2) 3 (2-4)
PASI75 semana 4	2/83 (2,4%)	247/321 (76,9%)	25/163 (15,3%)	BKZ vs PBO 74,5 (69-80) BKZ vs USTE 61,6 (54-69)	p<0,001	1 (1-1) 2 (1-2)
Respuesta PSD para el dolor, descamación y eritema semana 16 (sujetos con situación basal $\geq 1,98$) n/N (%)	9/54 (16,7%)	177/229 (77,3%)	73/107 (68,2%)	BKZ vs PBO 61 (49-72)	p<0,001	2 (1-2)
Respuesta PSD para eritema semana 16 (sujetos con situación basal $\geq 2,39$) n/N (%)	8/61 (13,1%)	187/244 (76,6%)	77/117 (65,8%)	BKZ vs PBO 64 (54-74)		2 (1-2)
Respuesta PSD para descamación semana 16 (sujetos con situación basal $\geq 2,86$) n/N (%)	8/63 (12,7%)	193/246 (78,5%)	69/116 (59,5%)	BKZ vs PBO 66 (56-75)		2 (1-2)
Cuero cabelludo Scalp IGA 0/1 semana 16 (sujetos con situación basal ≥ 2) n/N (%)	11/72 (15,3%)	240/285 (84,2%)	103/146 (70,5%)	BKZ vs USTE 14 (5-22)	p<0,001	7 (5-19)
PASI90 semana 12 n/N (%)	2/83 (2,4%)	273/321 (85,0%)	71/163 (43,6%)	BKZ vs USTE 41 (33-50)		2 (2-3)
PASI90 semana 52 n/N (%)	N/A	263/321 (81,9%)	91/163 (55,8%)	BKZ vs USTE 26 (17-35)		4 (3-6)
IGA 0/1 semana 12 n/N (%)	4/83 (4,8%)	263/321 (81,9%)	85/163 (52,1%)	BKZ vs USTE 30 (21-39)		3 (3-5)
IGA 0/1 semana 56 n/N (%)	N/A	251/321 (78,2%)	99/163 (60,7%)	BKZ vs USTE 17 (9-26)		6 (4-11)
(**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera						
(***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05						

Abreviaturas: BKZ=bimekizumab; PBO=placebo; ADA=adalimumab; PASI 75/90/100 = $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, respectivamente en el índice de gravedad y área de psoriasis, PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones); IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema; Bimekizumab 320 mg C4S = bimekizumab cada 4 semanas; PSD (*Psoriasis Symptom Diary*, diario de síntomas de psoriasis de prurito, dolor y descamación). Mide el aspecto de la psoriasis y su impacto en la calidad de vida del sujeto. Cada ítem se puntúa por separado en una escala de 0 a 10, con 0 para ningún síntoma y 10 para muy grave o el peor síntoma. Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis.

Tabla 4. Resultados de las variables de eficacia ensayo PS0013 (BE READY)

Resultados de las variables de eficacia del ensayo PS0013 (BE READY)					
<i>Variables co-primarias de eficacia (*)</i> Fecha corte datos semana 16: 05-Marzo-2020	<i>Placebo</i> N=86	<i>Bimekizumab 320 mg C4S</i> N=349	<i>RAR (IC 95%) **</i> <i>Diferencia Riesgo Absoluto</i> BKZ vs. PBO	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%) ***</i>
PASI90 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 16 (bimekizumab vs. placebo)	1/86 (1,2%)	317/349 (90,8%)	BKZ vs. PBO 89,6% (86-93)	p < 0,0001	1 (1-1)
IGA 0/1 semana 16 n/N (%) % sujetos que lograron respuesta IGA 0/1 en la semana 16 bimekizumab vs. placebo)	1/86 (1,2%)	323/349 (92,6%)	BKZ vs. PBO 91,4% (88-95)	p < 0,0001	1 (1-1)
Variable secundarias de eficacia ITT (semana 4, semana 16)	<i>Placebo</i>	<i>Bimekizumab 320 mg C4S</i>	BKZ vs. PBO		
PASI100 semana 16 n/N (%)	1/86 (1,2%)	238/349 (68,2%)	67 (62-72)	-	1 (1-2)
IGA 0 semana 16 n/N (%)	1/86 (1,2%)	243/349 (69,6%)	68 (63-74)	-	1 (1-2)
PASI75 semana 4 n/N (%)	1/86 (1,2%)	265/349 (75,9%)	75 (70-80)	-	1 (1-1)
Respuesta PSD para el dolor semana 16 (sujetos con situación basal $\geq 1,98$) n/N (%)	6/67 (9,0%)	201/255 (78,8%)	68 (59-77)	-	1 (1-2)
Respuesta PSD para el dolor semana 16 (sujetos con situación basal $\geq 2,39$) n/N (%)	4/72 (5,6%)	210/278 (75,5%)	70 (63-77)	-	1 (1-2)
Respuesta PSD para el dolor semana 16 (pacientes con situación basal $\geq 2,86$) n/N (%)	4/70 (5,7%)	223/286 (78,0%)	72 (65-80)	-	1 (1-2)
IGA 0/1 en cuero cabelludo semana 16 (sujetos con situación basal I_p IGA ≥ 2) n/N (%)	5/74 (6,8%)	286/310 (92,3%)	87 (81-93)	-	1 (1-1)
Variable secundarias de eficacia en sujetos con respuesta semana 16 y evaluados en semana 52 (N=sujetos con respuesta PASI90 semana 16)	<i>Placebo</i> N=105	<i>BKZ 320 mg total (BKZ 320 mg C4S/C4S y C4S/C8S)</i> N=206	BKZ vs. PBO	p	
PASI90 semana 56 (en sujetos con respuesta en semana 16) n/N (%)	17/105 (16,2%)	183/206 (88,8%)	73 (64-81)	p < 0,0001	1 (1-2)

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

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

Abreviaturas: BKZ=bimekizumab; PBO=placebo; PASI 75/90/100 = $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, respectivamente en el índice de gravedad y área de psoriasis, PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones; IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema; ITT=intención de tratar; PSD (*Psoriasis Symptom Diary*, diario de síntomas de psoriasis de prurito, dolor y descamación), mide el aspecto de la psoriasis y su impacto en la calidad de vida del sujeto. Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis.

Tabla 5. Resultados de las variables de eficacia ensayo BE RADIANT.

Resultados de las variables de eficacia del ensayo BE RADIANT							
	<i>Bimekizumab total</i>	<i>Bimekizumab 320 mg C4S/C8S</i>	<i>Bimekizumab 320 mg C4S</i>	<i>Secukinumab 300 mg CS/C8S</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NTT (IC 95%) ***</i>
POBLACIÓN POR INTENCIÓN DE TRATAR	<i>N=373</i>			<i>N=370</i>	BKZ vs SKN		
Variabls primaria de eficacia							
PASI100 semana 16 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI100 en la semana 16 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>	230/373 (61,7%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	181/370 (48,9%)	12,7% (5,8%–19,6%)	p<0,001	8 (5-17)
Variables secundarias de eficacia							
PASI75 semana 4 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI75 en la semana 4 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>	265/373 (71,0%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	175/370 (47,3%)	23,7% (17,0%–30,4%)	p<0,001	4 (3-6)
PASI100 semana 48 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI100 en la semana 48 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>	250/373 (67,0%)	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	171/370 (46,2%)	20,9% (14,1%–27,7%)	p<0,001	5 (4-7)
POBLACIÓN DE MANTENIMIENTO		<i>N=215</i>	<i>N=147</i>	<i>N=354</i>	BKZ C4S/C8S vs SKN		
PASI100 semana 48 n/N (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI100 en la semana 48 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>		142/215 (66,0%)	108/147 (73,5%)	171/354 (48,3%)	17,3% (9,3%-30,3%)	p<0,001	6 (4-11)
PASI90 semana 48 (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI90 en la semana 48 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>		86,5%	85,7%	73,7%	12,3% (5,9%-18,6%)	-	8 (5-17)
PASI75 semana 48 (%) <i>% sujetos que lograron respuesta PASI75 en la semana 48 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>		91,2%	91,2%	85,0%	5,8% (0,6%-11,0%)	-	17 (9-167)
IGA 0/1 semana 48 (%) <i>% sujetos que lograron respuesta IGA 0/1 en la semana 48 (bimekizumab vs. secukinumab)</i>		86,0%	87,1%	77,1%	8,3% (2,1%-14,5%)		12 (7-48)

Abreviaturas: BKZ=bimekizumab; SKN=secukinumab; PASI 75/90= $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, respectivamente en el índice de gravedad y área de psoriasis, PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones); IGA 0/1= escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del investigador sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. La población de mantenimiento incluye a los pacientes a los que a la semana 16, se volvió a aleatorizar a bimekizumab cada 4 o cada 8 semanas. Los pacientes que suspendieron el tratamiento aleatorizado o de los que no se disponían de datos en la semana de evaluación fueron imputados como no respondedores en los análisis.