

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico tildrakizumab (Ilumetri®) en el tratamiento de psoriasis en placas

IPT, 45/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019†

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a 1,5-3% de la población general en Europa (1), con una variación significativa por ubicación geográfica y edad. La prevalencia de psoriasis varía en la Unión Europea del 0,6% al 8,5 (2) siendo similar en hombres y en mujeres (3). La prevalencia en España se ha estimado en un 2,3% de la población (4). Se trata de una enfermedad multifactorial, cuya etiología es aún poco clara, si bien se considera que está mediada por el sistema inmunitario (3), caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y linfocitos T infiltrantes de la piel que sobreexpresan mediadores proinflamatorios (2). Por otro lado, la existencia de una predisposición genética, así como ciertos desencadenantes ambientales parecen intervenir en su desarrollo (5).

Existen hasta cinco tipos distintos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas o vulgar la más frecuente y representa alrededor del 85-90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas sobrelevadas eritemato-descamativas, bien delimitadas, en zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo y, en menor medida, a nivel palmo-plantar. Aproximadamente el 30% de los sujetos desarrolla artritis inflamatoria crónica (artritis psoriásica) lo que origina deformación de las articulaciones e incapacidad (6).

En la mayoría de los casos (70%), la enfermedad sigue un curso crónico, con actividad inflamatoria persistente que suele exacerbarse en brotes (7).

La psoriasis en placas se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y la localización de las lesiones. La mayoría de los pacientes presentan formas leves, que pueden ser controladas con la utilización de tratamientos tópicos (8). Sin embargo, hasta en un 30% de los casos puede ser moderada o grave y llegar a producir discapacidad física, psicológica o social (9). En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas graves de psoriasis con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que justifica que sea considerada una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. También se ha asociado con otras enfermedades concomitantes, como el síndrome metabólico o la enfermedad de Crohn (6). Asimismo, las formas graves se asocian con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual y económico. Por ello, la calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto importante en la psoriasis que debe ser considerado (10).

El tratamiento actual está encaminado a conseguir un control mantenido de la afectación cutánea, así como el control de la inflamación sistémica 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, la respuesta al tratamiento así como el impacto en la calidad de vida (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 (3).

Las formas moderadas a graves, PASI > 10 y/o BSA > 10 DLQI > 10 (12), suelen requerir tratamiento sistémico. Además, 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 (10,13).

Entre las opciones de tratamiento sistémico 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- $\alpha$ ) (adalimumab, etanercept, infliximab), las IL-12 y 23 (ustekinumab), la IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) o la IL-23 (guselkumab y tildrakizumab).

## TILDRAKIZUMAB (ILUMETRI®)

Tildrakizumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

Se presenta en jeringas precargadas que contienen 100 mg de tildrakizumab en 1 ml de solución.

La dosis recomendada de tildrakizumab es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas en adelante. En pacientes con determinadas características (p. ej. impacto de la enfermedad elevado, peso corporal  $\geq$ 90 kg) puede ser más eficaz la dosis de 200 mg.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial inicial pueden mejorar a posteriori con la continuación del tratamiento más allá de las 28 semanas.

### Farmacología (14)

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1/k humanizado que se une de forma específica a la subunidad p19 de la citocina interleucina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el receptor de IL-23.

La IL-23 es una citocina natural que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias.

Tildrakizumab inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

### Eficacia (2,15)

La eficacia y seguridad de tildrakizumab han sido evaluadas en dos ensayos clínicos aleatorizados fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo (reSURFACE 1 y 2) y con etanercept (reSURFACE 2) en paciente con psoriasis en placas moderada a grave candidatos a tratamiento sistémico. Ambos ensayos incluyeron un período de tratamiento controlado de 12 semanas, un período doble ciego de tratamiento controlado hasta las 52/64 semanas y una fase de extensión. Las dosis de tildrakizumab para los ensayos de fase III se seleccionaron según los resultados del ensayo fase IIb, P003.

Un total de 2.217 pacientes fueron aleatorizados en el programa de desarrollo clínico de tildrakizumab.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2018.

En el ensayo clínico fase IIb (estudio P003), se aleatorizaron 355 pacientes (309 tildrakizumab y 46 placebo). El objetivo principal fue determinar el régimen de dosis óptimo para la fase de inducción y para la fase de mantenimiento.

La co-variable primaria de eficacia fue el PASI 75 y PGA 0/1 en la semana 16. Los resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de eficacia de las variables de eficacia en la semana 16 - Parte 1 del estudio P003 (Conjunto de análisis completo)**

	TIL 5 mg	TIL 25 mg	TIL 100 mg	TIL 200 mg	Placebo
<b>Variable primaria PASI 75 (% respondedores)</b>					
Sujetos con datos	N=42	N=90	N=89	N=86	N=45
Respondedor (%)	(33,3%)	(64,44%)	(66,29%)	(74,42%)	(4,44%)
Dif % vs. placebo (IC95%)	28,89	60,00	61,85	69,97	
Valor-p	13,41;	48,42; 71,58	50,33; 73,37	58,96; 80,99	
	44,36	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	0,001				
<b>Variable secundaria PGA 0/1 (% respondedores)</b>					
Sujetos con datos	N=42	N=90	N=89	N=86	N=45
Respondedor (%)	(33,3%)	(57,78%)	(61,80%)	(74,42%)	(2,22%)
Dif % vs. placebo (IC95%)	31,1	55,6	59,6	72,2	
Valor-p	16,2; 46,0	44,5; 66,6	48,6; 70,6	62,0; 82,4	
	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	

TIL = Tildrakizumab; PGA 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas = Evaluación global del médico de "ausente" o "mínima" con una mejora  $\geq 2$  grados con respecto al valor basal; PASI= índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PASI-75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal.

Los resultados del estudio muestran una mejora significativa, dependiente de la dosis, en la puntuación PASI (variable principal de eficacia) y en la PGA en la semana 16. Las respuestas más altas se observaron con la dosis de 200 mg de tildrakizumab.

#### Estudios pivotaes fase III: reSURFACE 1 y reSURFACE 2

Se incluyeron 1.862 pacientes  $\geq$  de 18 años con psoriasis en placas crónica de moderada a severa con BSA  $\geq 10\%$ , PGA  $\geq 3$  y PASI,  $\geq 12$ .

En estos estudios, los pacientes fueron asignados al azar para recibir tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg o placebo en reSURFACE 1 o tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg, placebo o etanercept 50 mg en reSURFACE 2. Tildrakizumab y placebo se administraron en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas hasta la semana 64 (reSURFACE 1) o hasta la semana 52 (reSURFACE 2). En el estudio con comparador activo (reSURFACE 2), los pacientes también se distribuyeron al azar para recibir 50 mg de etanercept dos veces a la semana durante 12 semanas y posteriormente una vez a la semana hasta las 28 semanas. Los pacientes podían optar a una fase de extensión de seguridad a largo plazo y a un período de seguimiento adicional de 20 semanas posterior.

En general, las características demográficas y basales de los pacientes en los estudios reSURFACE 1 y reSURFACE 2 eran homogéneas, predominantemente hombres, caucásicos, edad media de 45,9 años (18-82), mediana de PASI basal entre 17,7 y 18,4 en todos los grupos de tratamiento, PGA basal grave en el 33,4% de los pacientes, el 15,4% de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica y en cuanto a los tratamientos previos, el 35,8% había recibido fototerapia, el 41,1%, tratamiento sistémico convencional y el 16,7%, tratamiento con fármacos biológicos para la psoriasis en placas y el 8,3% había recibido al menos un anti-TNF. La media de la puntuación basal en el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) estaba comprendida entre 13,0 y 14,8. No se permitió tratamientos concomitantes con esteroides tópicos de potencia moderada a alta o esteroides sistémicos.

La eficacia del tratamiento se valoró a través de 2 variables co-primarias: el porcentaje de pacientes que a las 12 semanas alcanzan PGA 0-1 y el porcentaje de pacientes con respuesta PASI 75. Otras variables fueron la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 90 y el PASI 100, la proporción de pacientes con una puntuación en el DLQI de 0 ó 1 y el mantenimiento de la eficacia hasta 52/64 semanas. El criterio de no respuesta fue mejoría PASI < 50.

La aleatorización se realizó por región y se estratificó según el peso corporal ( $\leq 90$  kg o  $> 90$  kg) y según la exposición previa a la terapia biológica (si vs. no).

La seguridad y eficacia se evaluó en todos los participantes considerados como población tratada en el conjunto de análisis completo.

En el estudio reSURFACE1 se aleatorizaron 772 pacientes (2: 2: 1), 308 a tildrakizumab 200 mg, 309 a tildrakizumab 100 mg y 155 a placebo.

De los 772 pacientes que fueron aleatorizados, 638 (82,6%) completaron el estudio (85,7% con tildrakizumab 200 mg, 80,9% con tildrakizumab 100 mg y 80% con placebo), 27 (3,5%) fueron excluidos de la población de análisis por protocolo. El motivo más frecuente de interrupción fue la retirada de consentimiento por parte de los pacientes (4,5%), seguido de la falta de eficacia (3,1%).

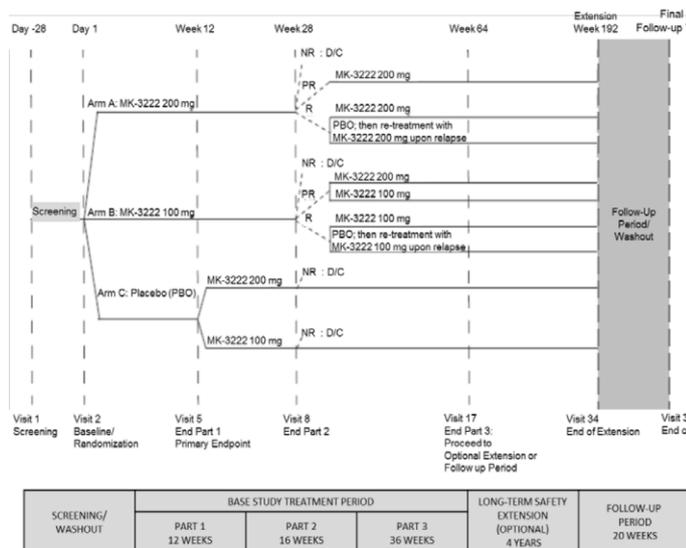
El diseño del estudio P010 se muestra en la Figura 1. Los resultados de las tasas de respuesta se muestran en la tabla 2 y en la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en las semanas 12, 28 y hasta la semana 64 (mantenimiento de la respuesta).

En la Parte 1, que fue un período de tratamiento de 12 semanas (semanas 0 a 12), los pacientes fueron asignados al azar el día 1 (Semana 0, Visita 2) en una proporción de 2: 2: 1 a uno de los 3 brazos de tratamiento: tildrakizumab 200 mg (brazo A), tildrakizumab 100 mg (brazo B) o placebo (brazo C) en las semanas 0 y 4.

En la Parte 2, que fue un período de 16 semanas (semana 12 a 28), los pacientes inicialmente asignados a placebo (brazo C) fueron reasignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir 200 mg o 100 mg de tildrakizumab en la semana 12 y 16. En la semana 28, todos los pacientes fueron evaluados para la respuesta clínica (PASI y PGA). Los pacientes que no lograron una mejoría de al menos el 50% con respecto al PASI (no respondedores) inicial suspendieron el tratamiento.

En la Parte 3, que fue un período de 36 semanas (semana 28 a 64), los pacientes que respondieron (una mejora del 75% con respecto al PASI inicial) fueron reasignados al azar en una proporción de 1: 1 para continuar con su tratamiento inicial o para recibir placebo cada 4 semanas hasta la recaída. Una vez que se produjo la recaída, se reinició la dosis de tildrakizumab a la que el paciente fue originalmente asignado al inicio. Los respondedores parciales del brazo A se mantuvieron con 200 mg de tildrakizumab cada 12 semanas, mientras que los respondedores parciales del brazo B fueron reasignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir 100 mg de tildrakizumab o 200 mg de tildrakizumab cada 12 semanas. Con ello se pretendía evaluar la eficacia y seguridad de la dosis de mantenimiento con tildrakizumab en relación con la retirada del tratamiento en pacientes que alcanzaron PASI 75.

**Figura 1. Diseño del estudio P010**



NR = fueron sujetos que lograron una mejora <50% en la respuesta PASI desde el inicio. En la semana 28, los NR suspendieron el tratamiento.

PR = fueron sujetos que lograron una mejora ≥50% pero < 75% en la respuesta PASI desde el inicio.

R = fueron sujetos que lograron una mejora ≥75% en la respuesta PASI desde el inicio.

D/C = se suspende el tratamiento; NR = no respondedores; R = respondedores; PR = respuesta parcial; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; MK-3222 = tildrakizumab

En la semana 12, el 62,3% de los pacientes en el grupo de tildrakizumab 200 mg y el 63,8% en el de 100 mg alcanzaron PASI 75, en comparación con el 5,8% en el grupo placebo (p <0,001 para ambos grupos de tildrakizumab vs. placebo). El 59,1% en el grupo de tildrakizumab 200 mg y el 57,9% en el de 100 mg lograron respuestas PGA, en comparación con el 7,1% en el grupo placebo (p <0,001).

**Tabla 2. Resumen de las tasas de respuesta en el estudio P010 (reSURFACE 1)**

	Semana 12*			Semana 28**	
	TIL 200 mg	TIL 100 mg	Placebo	TIL 200 mg	TIL 100 mg
Nº pacientes	308	309	154	298	299
PASI 75 <sup>a</sup> (%)	62,3 <sup>†b</sup>	63,8 <sup>†b</sup>	5,8 <sup>b</sup>	81,9 <sup>c</sup>	80,4 <sup>c</sup>
PGA 0/1 <sup>a</sup> (%)	59,1 <sup>†b</sup>	57,9 <sup>†b</sup>	7,1 <sup>b</sup>	69,1 <sup>c</sup>	66,0 <sup>c</sup>
PASI 90(%)	35,4 <sup>†b</sup>	34,6 <sup>†b</sup>	2,6 <sup>b</sup>	59,0 <sup>c</sup>	51,6 <sup>c</sup>
PASI 100 (%)	14,0 <sup>†b</sup>	19,9 <sup>†b</sup>	1,3 <sup>b</sup>	31,5 <sup>c</sup>	23,5 <sup>c</sup>
Puntuación en DLQI de 0 o 1 (%)	44,2 <sup>†</sup>	41,5 <sup>†</sup>	5,3	56,7 <sup>c</sup>	52,4 <sup>c</sup>

TIL = Tildrakizumab; PASI (Psoriasis Area and Severity Index)= índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PASI 75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal; PGA (Physician's Global Assessment) 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas = Evaluación global del médico de "ausente" o "mínima" con una mejora ≥2 grados con respecto al valor basal; DLQI (Dermatology Life Quality Index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

\*2 dosis administradas en el grupo de tildrakizumab

\*\*3 dosis administradas en el grupo de tildrakizumab

<sup>a</sup> Covariable principal en la semana 12.

<sup>b</sup> Imputación como paciente sin respuesta en caso de datos ausentes.

<sup>c</sup> Sin imputación por datos ausentes.

n = número de pacientes en el conjunto de análisis completo con datos disponibles, tras la imputación, cuando correspondiese.

Valores de p calculados mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada por peso corporal (≤90 kg, >90 kg) y exposición previa a tratamiento biológico para la psoriasis (sí/no).

<sup>†</sup>p ≤ 0,001 frente a placebo;

**Tabla 3. Mantenimiento de la respuesta en el estudio P010 (reSURFACE 1) – Respuesta a largo plazo<sup>a,b</sup>**

	Semana 28		Semana 64	
	TIL 200 mg	TIL 100 mg	TIL 200 mg	TIL 100 mg
Nº pacientes	116	115	114	112
PGA 0/1 <sup>a</sup> (%)	80,2	80,9	76,3	61,6
PASI 90(%)	70,7	65,2	74,6	58,0
PASI 100 (%)	38,8	25,2	40,4	32,1

TIL = Tildrakizumab; PASI (Psoriasis Area and Severity Index)= índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PASI 75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal; PGA (Physician's Global Assessment) 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas = Evaluación global del médico de "ausente" o "mínima" con una mejora ≥2 grados con respecto al valor basal; DLQI (Dermatology Life Quality Index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

<sup>a</sup> Respuesta a largo plazo en los pacientes con respuesta (habían alcanzado al menos PASI 75) a tildrakizumab en la semana 28.

<sup>b</sup> Sin imputación por datos ausentes.

En el estudio reSURFACE2 se aleatorizaron 1.090 pacientes (2: 2: 1: 2), 314 se asignaron a tildrakizumab 200 mg, 307 a tildrakizumab 100 mg, 156 a placebo y 313 a etanercept 50 mg.

De los 1.090 pacientes que fueron aleatorizados, 756 (69,4%) completaron el estudio (86% con tildrakizumab 200 mg, 78,5% con tildrakizumab 100 mg, 84% con placebo y 36,4% con etanercept). El motivo más frecuente de interrupción del tratamiento fue la retirada de consentimiento por parte de los pacientes (4%), por EA (2,2%) y por falta de eficacia (1,2%).

El estudio se desarrolló en tres partes, tras un período de cribado/lavado inicial de 4 semanas. El diseño del estudio P011 se muestra en la Figura 2. Los resultados de las tasas de respuesta se muestran en la tabla 4 y en la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos en las semanas 12, 28 y hasta la semana 52 (mantenimiento de la respuesta).

En la Parte 1, que fue un período de tratamiento de 12 semanas (semanas 0 a 12), los pacientes fueron asignados al azar el Día 1 (Semana 0, Visita 2) en una proporción de 2: 2: 1: 2 para recibir tildrakizumab 200 mg (brazo A), tildrakizumab 100 mg (brazo B), placebo (brazo C) en las semanas 0 y 4 o etanercept 50 mg dos veces por semana (brazo D). En la semana 12, los pacientes fueron evaluados para la respuesta clínica (PASI y PGA).

En la Parte 2, que fue un período de 16 semanas (semana 12 a 28), los pacientes originalmente asignados al azar a tildrakizumab (brazos A y B) continuaron con su tratamiento y recibieron una dosis adicional de la medicación del estudio en la semana 16. En la semana 12, todos los pacientes inicialmente asignados al azar a placebo (brazo C) se volvieron a asignar al azar a recibir tildrakizumab 100 mg o tildrakizumab 200 mg y recibir dosis adicionales de la medicación del estudio según su asignación de tratamiento aleatorizado en las semanas 16 y 28. Todos los pacientes asignados al azar a etanercept (grupo D) recibieron dosis de etanercept una vez a la semana hasta la semana 28.

En la Parte 3, que fue un período de 24 semanas (semana 28 a 52), los pacientes que respondieron (una mejora del 75% en la puntuación PASI con respecto al valor basal) en el brazo A en la semana 28 se reasignaron al azar en una proporción de 1: 1 a tildrakizumab 200 mg o tildrakizumab 100 mg, administrados en las semanas 28, 40 y 52, los pacientes que lograron una respuesta parcial en el brazo A (≥ 50% pero <75% de mejoría en la puntuación PASI desde la basal) en la semana 28, continuaron recibiendo tildrakizumab 200 mg cada 12 semanas y los que no respondieron (<50% de mejoría en PASI) suspendieron el tratamiento.

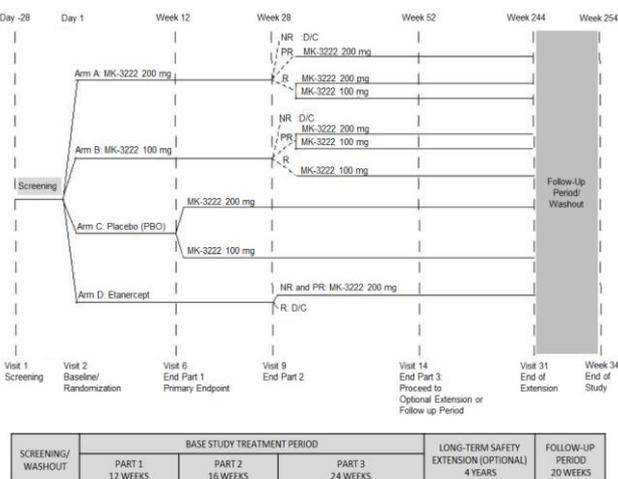
En la Parte 3, los pacientes que respondieron en el grupo B que recibieron tildrakizumab 100 mg en la Parte 1 y en la Parte 2, continuaron recibiendo tildrakizumab 100 mg cada 12 semanas. Los respondedores parciales del brazo B en la semana 28, fueron reasignados al azar en una proporción de 1: 1 a permanecer en el régimen de dosis inicial (tildrakizumab 100 mg) o a tildrakizumab 200 mg cada 12 semanas a partir de la semana 28 y los que no respondieron se retiraron del estudio.

En la Parte 3, los pacientes del brazo C continuaron recibiendo tildrakizumab de acuerdo con su asignación de tratamiento aleatorizado durante la Parte 2.

En la Parte 3, los pacientes del brazo D, que recibieron etanercept en la Parte 1 y la Parte 2, y fueron respondedores parciales y no respondedores, se asignaron para recibir tildrakizumab 200 mg en las semanas 32, 36 y 48. Los respondedores en el brazo de etanercept suspendieron el tratamiento en la semana 28.

Cada dosis de tildrakizumab se comparó con placebo. Los sujetos de los que faltan datos fueron tratados como no respondedores.

**Figura 2: Diseño del estudio P011**



NR = fueron sujetos que lograron una mejora <50% en la respuesta PASI desde el inicio. En la semana 28, los NR de los brazos A y B suspendieron el tratamiento.

PR = fueron sujetos que lograron una mejora ≥50% pero < 75% en la respuesta PASI desde el inicio.

R = fueron sujetos que lograron una mejora ≥75% en la respuesta PASI desde el inicio.

D/C = se suspende el tratamiento; NR = no respondedores; R = respondedores; PR = respuesta parcial; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; MK-3222 = tildrakizumab

En la semana 12, 206 pacientes (66%) en el grupo de tildrakizumab 200 mg, y 188 pacientes (61%) en el grupo de tildrakizumab 100 mg obtuvieron PASI 75, en comparación con 9 pacientes (6%) en el grupo de placebo y 151 pacientes (48%) en el grupo de etanercept ( $p < 0,0001$  para las comparaciones de ambos grupos de tildrakizumab versus placebo;  $p < 0,0001$  para tildrakizumab 200 mg vs. etanercept y  $p = 0,001$  para tildrakizumab 100 mg vs. etanercept). En cuanto a la respuesta PGA, 186 pacientes (59%) en el grupo de tildrakizumab 200 mg, y 168 pacientes (55%) en el grupo de tildrakizumab 100 mg lograron una respuesta PGA, en comparación con 7 pacientes (4%) en el grupo de placebo y 149 pacientes (48%) en el grupo de etanercept ( $p < 0,0001$  para las comparaciones de ambos grupos de tildrakizumab versus placebo;  $p = 0,0031$  para tildrakizumab 200 mg vs. etanercept y  $p = 0,0663$  para tildrakizumab 100 mg vs. etanercept).

**Tabla 4. Resumen de las tasas de respuesta en el estudio P011 (reSURFACE 2)**

	Semana 12*				Semana 28**		
	TIL 200 mg	TIL 100 mg	Placebo	Etanercept	TIL 200 mg	TIL 100 mg	Etanercept
Nº pacientes	314	307	156	313	299	294	289
PASI 75 <sup>a</sup> (%)	65,6 <sup>†‡b</sup>	61,2 <sup>†‡b</sup>	5,8 <sup>b</sup>	42,8 <sup>b</sup>	72,6 <sup>‡b</sup>	73,5 <sup>‡b</sup>	53,6 <sup>b</sup>
PGA 0/1 <sup>a</sup> (%)*	59,2 <sup>†‡b</sup>	54,7 <sup>†‡b</sup>	4,5 <sup>b</sup>	47,6 <sup>b</sup>	69,2 <sup>‡b</sup>	64,6 <sup>‡b</sup>	45,3 <sup>c</sup>
PASI 90 (%)	36,6 <sup>†‡b</sup>	38,8 <sup>†‡b</sup>	1,3 <sup>b</sup>	21,4 <sup>b</sup>	57,7 <sup>‡c</sup>	55,5 <sup>‡c</sup>	29,4 <sup>c</sup>
PASI 100 (%)	11,8 <sup>†‡b</sup>	12,4 <sup>†‡b</sup>	0	4,8 <sup>b</sup>	27,0 <sup>‡c</sup>	22,8 <sup>‡c</sup>	10,7 <sup>c</sup>
Puntuación en DLQI de 0 o 1 (%)	47,4 <sup>†‡</sup>	40,2 <sup>†</sup>	8,0	35,5	65,0 <sup>‡c</sup>	54,1 <sup>‡c</sup>	39,4 <sup>c</sup>

TIL = Tildrakizumab; PASI (Psoriasis Area and Severity Index)= índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PASI 75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal; PGA (Physician's Global Assessment) 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas = Evaluación global del médico de "ausente" o "mínima" con una mejora ≥2 grados con respecto al valor basal; DLQI (Dermatology Life Quality Index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas;

\*2 dosis administrada en el grupo de tildrakizumab

\*\*3 dosis administradas en el grupo de tildrakizumab

<sup>a</sup> Covariable principal en la semana 12.

<sup>b</sup> Imputación como paciente sin respuesta en caso de datos ausentes.

<sup>c</sup> Sin imputación por datos ausentes.

n = número de pacientes en el conjunto de análisis completo con datos disponibles, tras la imputación, cuando correspondiese.

Valores de p calculados mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada por peso corporal (<90 kg, >90 kg) y exposición previa a tratamiento biológico para la psoriasis (sí/no).

†  $p \leq 0,001$  frente a placebo; ‡  $p \leq 0,001$  frente a etanercept; ¶  $p \leq 0,05$  frente a etanercept.

**Tabla 5. Mantenimiento de la respuesta en el estudio P011 (reSURFACE 2) – Respuesta a largo plazo<sup>a,b</sup>**

	Semana 28		Semana 52	
	TIL 200 mg	TIL 100 mg	TIL 200 mg	TIL 100 mg
Nº pacientes	108	213	105	204
PGA 0/1 <sup>a</sup> (%)	88,0	84,0	84,8	79,4
PASI 90(%)	75,0	74,2	81,9	78,4
PASI 100 (%)	34,3	30,2	46,7	35,3

TIL = Tildrakizumab; PASI (Psoriasis Area and Severity Index)= índice de actividad e intensidad de la psoriasis; PASI 75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal; PGA (Physician's Global Assessment) 0/1 = desaparición de las lesiones o lesiones mínimas = Evaluación global del médico de "ausente" o "mínima" con una mejora ≥2 grados con respecto al valor basal; DLQI (Dermatology Life Quality Index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

<sup>a</sup> Respuesta a largo plazo en los pacientes con respuesta (habían alcanzado al menos PASI 75) a tildrakizumab en la semana 28.

<sup>b</sup> Sin imputación por datos ausentes.

Los resultados en las variables secundarias PASI 90 y 100 en la semana 12, así como los otros de las otras variables, respaldan la eficacia mostrada para las variables co-primarias.

**Calidad de vida/resultados comunicados por el paciente**

En la semana 12 de tratamiento y en todos los estudios, tildrakizumab se asoció a una mejora estadísticamente significativa de la calidad de vida relacionada con la salud evaluada por medio del DLQI en comparación con placebo en ambos estudios (Tabla 6). Las mejoras se mantuvieron a lo largo del tiempo, ya que en la semana 52, el 63,7% (100 mg) y el 73,3% (200 mg) en el estudio reSURFACE 1 y el 68,8% (100 mg) y el 72,4% (200 mg) en el estudio reSURFACE 2 de los pacientes con respuesta PASI 75 en la

semana 28 tenían una puntuación en el índice DLQI de 0 o 1. No obstante, la dosis de tildrakizumab de 100 mg no demostró diferencias significativas vs. etanercept (4,8%,  $p = 0,226$ ) a diferencia de la dosis de 200 mg (11,9%,  $p = 0,002$ ).

**Tabla 6: Puntaje DLQI semana 12 y semana 28**

Tratamiento	P010					P011				
	N	DLQI 0 o 1		DLQI 0		N	DLQI 0 o 1		DLQI 0	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Semana 12</b>										
Placebo	150	8 (5.3)	5 (3.3)	3 (2.0)	150	12 (8.0)	6 (4.0)	6 (4.0)		
TIL 100 mg	304	126 (41.4)	63 (20.7)	63 (20.7)	296	119 (40.2)	46 (15.5)	73 (24.7)		
TIL 200 mg	299	132 (44.1)	60 (20.1)	72 (24.1)	306	145 (47.4)	45 (14.7)	100 (32.7)		
Etanercept	NA				304	108 (35.5)	52 (17.1)	56 (18.4)		
<b>Semana 28</b>										
Placebo a TIL 100 mg	71	37 (52.1)	13 (18.3)	24 (33.8)	68	26 (38.2)	8 (11.8)	18 (26.5)		
Placebo a TIL 200 mg	68	38 (55.9)	17 (25.0)	21 (30.9)	69	39 (56.5)	15 (21.7)	24 (34.8)		
TIL 100 mg	290	152 (52.4)	61 (21.0)	91 (31.4)	290	157 (54.1)	55 (19.0)	102 (35.2)		
TIL 200 mg	289	164 (56.7)	56 (19.4)	108 (37.4)	297	193 (65.0)	62 (20.9)	131 (44.1)		
Etanercept	NA				282	111 (39.4)	41 (14.5)	70 (24.8)		

N = Número de pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación en la parte correspondiente del estudio y con un valor válido en el punto del tiempo para el criterio de valoración.  
n = número de respondedores en la visita.  
NA = no aplicable. El estudio P010 no incluyó tratamiento con etanercept.  
DLQI = Dermatology Life Quality Index.  
Sin asignación de datos a valores ausentes.

## Seguridad (2)

En general el perfil de seguridad de tildrakizumab está en línea con el de los otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave.

No se han observado diferencias significativas entre las distintas dosis de tildrakizumab (100 mg vs 200 mg).

Un paciente murió en reSURFACE 2, en el grupo de tildrakizumab 100 mg; el paciente padecía una cardiomiopatía y esteatohepatitis, y no se pudo determinar la causa de la muerte.

Un total de 1.994 sujetos con psoriasis recibieron alguna dosis de tildrakizumab durante los estudios fase IIb y fase III. La duración media del tratamiento fue de 53,9 semanas para tildrakizumab, lo que corresponde a una exposición de 2.059,04 sujetos-años.

En el ensayo fase III reSURFACE 1, la proporción de pacientes con al menos un EA fue comparable entre los grupos de tratamiento (48,1%, 47,2% y 42,2% en los grupos de placebo, tildrakizumab 100 mg y tildrakizumab 200 mg, respectivamente) en la Parte 1 del ensayo, al igual que los EA relacionados con el medicamento (6,5%, 8,7% y 7,8% en los grupos placebo, tildrakizumab 100 mg, y tildrakizumab 200 mg, respectivamente). Durante la Parte 2 del estudio, la proporción de pacientes con al menos un EA fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (43,9% y 39,7% en los grupos de tildrakizumab 100 mg y de tildrakizumab 200 mg, respectivamente). Durante la Parte 3, la proporción de pacientes con uno o más EA fue comparable entre los 2 grupos de tratamiento (68,7% y 69,4% en los grupos tildrakizumab 100 mg y de tildrakizumab 200 mg, respectivamente). Después del ajuste para la exposición, la tasa de incidencia de pacientes con al menos un EA fue comparable entre tildrakizumab 100 mg y de tildrakizumab 200 mg (72,9 y 73,3 pacientes con EA por cada 100 pacientes/año, respectivamente). La tasa de incidencia en el grupo de placebo fue mayor con 128,3 pacientes con EA por cada 100 pacientes-año. Los EA más frecuentes fueron las infecciones (73,8, 44,8 y 47,4 pacientes con EA por cada 100 pacientes-año en los grupos de placebo, tildrakizumab 100 mg y tildrakizumab 200 mg, respectivamente). Los EA más comunes relacionados con el fármaco fueron la infección del tracto respiratorio superior y la nasofaringitis. Las tasas de incidencia de pacientes con EA graves relacionados con el fármaco fueron similares en los grupos de placebo, tildrakizumab 100 mg y tildrakizumab 200 mg (1,2, 0 y 1,0 pacientes con EA por 100 pacientes-año, respectivamente).

En el ensayo fase III reSURFACE 2, la proporción de pacientes con al menos un EA fue comparable entre 2 de los 4 grupos de tratamiento (55,1% en el grupo de placebo y 54,0% en el grupo de etanercept) y numéricamente más baja en los grupos de tildrakizumab (44,3% en el grupo de 100 mg de tildrakizumab y 49,4% en el grupo de 200 mg de tildrakizumab) en la Parte 1 del estudio. En el brazo de etanercept hubo un mayor número de pacientes con eritema en el lugar de la inyección y en el grupo de placebo fue menor la incidencia de EA de trastornos del sistema nervioso, que en los otros grupos de tratamiento (4,5% placebo, 7,8% tildrakizumab 100 mg, 10,2% tildrakizumab 200 mg y 8,6% etanercept) siendo la cefalea el más frecuente (3,8%, 4,9%, 4,8% y 4,8% respectivamente). Durante la Parte 2 del estudio, la proporción de pacientes con al menos un EA fueron similares y numéricamente más bajas para los pacientes en los grupos de tratamiento con tildrakizumab (47,4% en el grupo de 100 mg y 44,7% en el grupo de 200 mg) que en el grupo de etanercept (56,7%). En la Parte 3, las incidencias globales de EA fueron similares en los grupos de 100 mg (54,6%) de tildrakizumab y 200 mg (56,8%). Las tasas de incidencia ajustadas por exposición de los pacientes con EA y EA relacionados con el fármaco fueron mayores en los grupos de placebo y etanercept en comparación con los grupos de tildrakizumab. Las tasas de incidencia de pacientes con EA graves relacionados con el fármaco fueron más altas en los grupos placebo y etanercept (11,5 y 13 pacientes con EA graves por 100 pacientes-año, respectivamente) comparado con tildrakizumab 100 mg y tildrakizumab 200 mg (6,6 y 6,2 pacientes con EA graves por 100 pacientes-año, respectivamente).

Los EA más frecuentes, relacionados con el fármaco fueron: eritema en lugar de inyección y nasofaringitis tanto a las 12 como a las 28 semanas de tratamiento.

Los pacientes que abandonaron el tratamiento por EA fue del 1,9%, 2%, 1,6% y 3,2% con placebo, tildrakizumab 100 mg, tildrakizumab 200 mg y etanercept respectivamente.

Para la población agrupada de los estudios fase IIb y 3, la incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco fue similar para los pacientes que recibieron 200 mg de tildrakizumab (14,0%), 100 mg de tildrakizumab (14,8%) y placebo (13,2%), y fue mayor en los pacientes que recibieron etanercept (29,4%). Los trastornos generales y las afecciones en el lugar de administración fueron más frecuentes con etanercept (20,8%) que con placebo (8,5%), 200 mg de tildrakizumab (6,8%) o 100 mg de tildrakizumab (8,7%). La tasa de EA graves por 100 pacientes-año fue similar en los grupos de tratamiento con tildrakizumab 200 mg y tildrakizumab 100 mg y placebo (7,21; 5,81 y 6,40 respectivamente) y más altas con etanercept (13,04). La tasa de EA graves relacionados con el fármaco por cada 100 pacientes/año fue baja para el grupo de tildrakizumab 200 mg (0,97), tildrakizumab 100 mg (0,30) y el grupo de placebo (0,91), en comparación con el grupo de etanercept (3,26). Los EA graves más frecuentes estuvieron relacionados con las infecciones. Los EA relacionados con el lugar de la inyección, se informaron con una incidencia comparable con tildrakizumab 100 mg, 200 mg y placebo 3,4%, 4,0% y 2,3% respectivamente, y de 17,9% con etanercept. Esta misma tendencia se observa con los EA que llevaron a la suspensión del tratamiento, con tasas de discontinuación de 2,15, 2,20 y 2,28 con tildrakizumab 100 mg, 200 mg y placebo respectivamente, y de 5,87 con etanercept. La asociación entre la psoriasis y la ideación y comportamiento suicida (CIS) se ha descrito en varios estudios para la población general de psoriasis. En los estudios se informó la incidencia de intento de suicidio en 1/1.039 (0,1%, IC 0,0-0,5) paciente. Si bien inicialmente se informaron dos casos de CIS, en los estudios de extensión a largo plazo actualizados se han comunicado nuevos casos de CIS y 2 casos de suicidio consumado, aunque no se ha establecido una asociación

causal entre el tratamiento con tildrakizumab y los suicidios consumados, una asociación no se puede descartar por el momento, y se llevará a cabo un seguimiento post-autorización.

Hubo una baja incidencia de neoplasias malignas (incluido cáncer de piel no melanoma y melanoma) en todos los grupos, con una tasa de incidencia más alta por 100 pacientes-año para el grupo de etanercept (3,26) en comparación con el grupo placebo (1,37), tildrakizumab 100 mg (1,50) y tildrakizumab 200 mg (1,08). En cuanto a la inmunogenicidad, el 7,3 % de los pacientes tratados con tildrakizumab desarrollaron anticuerpos contra el fármaco. No se observó una asociación clara entre el desarrollo de anticuerpos contra tildrakizumab y una menor eficacia y la incidencia de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento. La incidencia global de anticuerpos contra tildrakizumab fue baja (4,1% a 12-16 semanas y 8,2% a 52-64 semanas).

Se han aportado nuevos datos de seguridad con los resultados de los estudios de extensión a largo plazo con fecha de corte 27 de mayo de 2017. Con respecto al análisis anterior (datos de 2016), hubo un aumento en el número de sujetos que suspendieron el tratamiento por EA, así como los EA relacionados con el tratamiento (del 14,8% al 17,9% en el brazo de 100 mg y del 16,6% al 19,0% en el brazo de 200 mg de tildrakizumab). Los pacientes con al menos un EA fueron 76,5%, 77,9% en los brazos de tildrakizumab 100 mg y 200 mg respectivamente, con EA graves 14,4% vs. 12,2% respectivamente, EA graves relacionados con el tratamiento 2,4% vs. 1% respectivamente, un 3,5% vs. 2,1% respectivamente suspendieron el tratamiento por EA y un 2,3% vs. 1,6% por EA graves. Habían fallecido 3 (0,5%) pacientes y 2 (0,3%) pacientes en los brazos de 100 mg y 200 mg de tildrakizumab respectivamente. Hubo aumento de los EA graves y abandonos de tratamiento por EA. Se informó una muerte adicional en cada brazo de tratamiento. Hubo un aumento en la tasa de eventos para los EA con exposición más prolongada a tildrakizumab.

No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad observado en personas de edad avanzada > 65 años en comparación con pacientes más jóvenes o pacientes con peso > 90 kg en comparación con pacientes peso ≤90 kg.

## DISCUSIÓN

El objetivo último del tratamiento de la psoriasis es conseguir el blanqueamiento completo de los síntomas cutáneos, tanto a corto como a largo plazo (10). A la hora de seleccionar un tratamiento se deberán tener en cuenta las características de la enfermedad (gravedad, localización, afectación articular, grado de actividad de la enfermedad) así como factores relacionados con el paciente (edad, tratamiento previo, comorbilidades, expectativas y estilo de vida) y con el propio tratamiento (eficacia y seguridad) (11,16-18).

Las guías clínicas actuales, teniendo en cuenta aspectos no solo clínicos sino también de costes, recomiendan el uso de terapia sistémica con fármacos convencionales como primer escalón en la mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento sistémico; el uso de fármacos biológicos se reserva para aquellos pacientes que no responden adecuadamente o que presentan contraindicaciones o intolerancia a dichos tratamientos, incluido terapia PUVA (16,17).

Esta aproximación por pasos parece bien justificada en el caso particular de la psoriasis, dado que en la mayoría de los sujetos puede considerarse una enfermedad relativamente benigna y el retraso en implementar un tratamiento efectivo, generalmente, no conlleva consecuencias graves para el paciente (7).

Entre los tratamientos sistémicos con agentes biológicos aprobados para su uso en la psoriasis moderada a grave se incluyen los antagonistas del TNF $\alpha$ : adalimumab, etanercept e infliximab; y los inhibidores de las citoquinas proinflamatorias: ustekinumab (inhibidor de la IL-12 e IL-23), y secukinumab, brodalumab e

ixekizumab que son inhibidores de IL-17 y guselkumab y tildrakizumab que son inhibidores de la IL-23.

Tildrakizumab ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, frente a placebo y etanercept. En los estudios fase III, reSURFACE1 y reSURFACE2, en la semana 12, el 62% y 65,6% de los pacientes con tildrakizumab 200 mg y el 64% y 61,2% con tildrakizumab 100 mg alcanzaron una respuesta PASI 75, en comparación con el 6% y 5,8% con placebo y 48,2% con etanercept respectivamente. Con respecto a PGA 0/1 en la semana 12, también fue significativamente mayor con tildrakizumab 100 mg (58% y 54,7%) y tildrakizumab 200 mg (59% y 59,2%) que con placebo (7% y 4,5%) o etanercept (47,6%) (2).

Se ha observado que el inicio de acción de tildrakizumab es más lento que con los inhibidores de IL-17, posiblemente los resultados en las variables principales se midieron prematuramente, lo que podría explicar la diferencia de resultados obtenidos en las variables medidas a las 12 semanas, relativamente modestos, frente a los obtenidos a las 24 semanas, claramente superiores, y también podría explicar que la puntuación de PGA 0/1 en la semana 12 de tildrakizumab vs etanercept presente un valor de p de 0,066, no estadísticamente significativo a diferencia de lo que ocurre en la semana 28. Sin embargo, se ha observado que durante el periodo de extensión de 2 años, las respuestas se mantuvieron con tildrakizumab.

En general, dado que no hubo una diferencia significativa en la eficacia entre los dos regímenes de dosis (100 mg y 200 mg), el CHMP consideró más adecuado recomendar el régimen de dosis más baja, es decir, 100 mg (2) y en pacientes con mayor carga de enfermedad y peso corporal ≥90 kg la dosis de 200 mg para lograr una mayor eficacia.

El re-tratamiento con tildrakizumab después de la recaída también parece efectivo. Los pacientes que fueron tratados nuevamente después de la recaída respondieron al reinicio del tratamiento en los estudios fase III.

En general el perfil de seguridad de tildrakizumab está en línea con el de los otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave y es manejable, siendo los EA más frecuentes y graves las infecciones, nasofaringitis y cefalea.

La hipersensibilidad, la inmunogenicidad, la ideación y comportamiento suicida, la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones graves, los EA cardiovasculares graves y las neoplasias malignas se identifican como riesgos potenciales importantes con tildrakizumab por lo que se llevará un seguimiento de los mismos en los estudios en curso y en el periodo postcomercialización. Están en curso estudios de extensión a largo plazo que aportarán información de la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de tildrakizumab (2).

Respecto a la conducta e ideación suicida (CIS) se debe tener en cuenta que los pacientes con psoriasis tienen un riesgo incrementado de depresión y suicidio ya establecido en varios estudios. No se ha establecido una relación causal entre tildrakizumab y CIS, si bien se realizará un seguimiento postautorización.

Los estudios VOYAGE 1 y 2 y NAVIGATE, muestran beneficio con guselkumab (inhibidor de IL-23 aprobado en psoriasis): Una mayor proporción de pacientes logran IGA 0/1 frente a placebo en la semana 16, y frente a adalimumab en la semana 24, un 40-45% de los pacientes tuvieron blanqueamiento completo.

Guselkumab fue superior a ustekinumab en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento previo con ustekinumab (19). A las 12 semanas, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥2 (31,1% vs. 14,3%, respectivamente; p = 0,001) y una respuesta PASI 90 (48%

vs. 23%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas (11,1% y 9,0%, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo a las 24 semanas (19,20). El perfil de seguridad es más favorable para guselkumab que para ustekinumab.

El perfil de seguridad de guselkumab es favorable a corto y medio plazo y similar al de otros fármacos biológicos, si bien los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Los resultados después de 2 años de seguimiento son consistentes con los observados al año, no habiéndose encontrado nuevas señales de seguridad (19-21).

Actualmente no existen comparaciones directas de tildrakizumab con otras alternativas de tratamiento más allá de la comparación con etanercept, lo que representa una limitación para poder caracterizar su eficacia/seguridad relativa frente a las alternativas, en particular con el inhibidor de la IL-23, guselkumab.

La eficacia de las distintas opciones terapéuticas se han comparado de forma directa o indirecta en diferentes revisiones sistemáticas (22,23). 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 mayoría de los estudios disponibles con fármacos biológicos. Los estudios que incluyen comparaciones directas apoyan la superioridad de infliximab y adalimumab sobre metotrexato, de ustekinumab y secukinumab sobre etanercept (7), y de secukinumab, ixekizumab y brodalumab sobre ustekinumab (7), la de guselkumab sobre adalimumab (19) y la de tildrakizumab frente a etanercept (2).

Por otra parte en una revisión Cochrane donde se hace una comparación indirecta entre las diferentes opciones de tratamiento en psoriasis, se concluye que a nivel de fármacos biológicos, en términos de alcanzar PASI 90, todos los agentes anti-IL17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) y guselkumab (anti-IL23) fueron significativamente más efectivos que los agentes anti-TNF $\alpha$ , infliximab, adalimumab y etanercept, pero no certolizumab. En esta misma evaluación se concluye que el fármaco más eficaz es ixekizumab [RR 32,45 (IC95%: 23,61 a 44,60)], seguido de secukinumab [RR 26,55, (IC95%: 20,32 a 34,69)], guselkumab [RR 21,03 (IC95%: 14,56 a 30,38)], certolizumab [RR 24,58 (IC95% 3,46 a 174,73)], y ustekinumab [RR 19,91 (IC95% 15,11 a 26,23)]. En este análisis únicamente se incorporó un ensayo clínico de infliximab, por lo que los datos relativos a infliximab han de interpretarse con cautela, ya que es posible que se haya minimizado su eficacia (24).

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, 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 (7). En ausencia de comparaciones directas, el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis de moderada a grave (candidatos a tratamiento sistémico de acuerdo con las guías de práctica clínica) debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las características del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad (16). La elección de tratamiento en cada caso deberá basarse fundamentalmente en la eficacia de las alternativas disponibles y el perfil de seguridad. 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.

Aún cuando los resultados con tildrakizumab en las variables principales frente a guselkumab puedan parecer inferiores, y teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, el hecho de que estas hayan sido medidas en diferentes tiempos, 16 semanas para guselkumab, cuando prácticamente se ha alcanzado el techo de su eficacia y 12 semanas para tildrakizumab, aún lejos de su techo, hace que cualquier comparación entre ellos a día de hoy no sea posible. Podría considerarse una debilidad de tildrakizumab la necesidad de tener que duplicar la dosis (200 mg) para alcanzar los objetivos deseados en determinados pacientes frente a otras terapias de dosis única, si bien esto podría verse compensado por su posología más espaciada frente a otras terapias biológicas.

El perfil de seguridad de tildrakizumab está en línea con el de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, es favorable a corto y medio plazo, y por el momento no ha mostrado ningún problema de seguridad nuevo o inesperado respecto al perfil conocido de otros fármacos biológicos. Los EA más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor de en la zona de inyección y dolor de espalda.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco con tildrakizumab, no se asociaron con una menor eficacia.

En definitiva, atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales, el posicionamiento de tildrakizumab en línea con el guselkumab (anti IL-23) y los fármacos del grupo anti IL-17 (brodalumab, secukinumab e ixekizumab) y otros fármacos biológicos como son los inhibidores de TNF $\alpha$ , sería tras el tratamiento con terapia sistémica convencional, restringido a pacientes que no respondan o bien presenten contraindicaciones o intolerancia a esos fármacos (dimetilfumarato, ciclosporina, metotrexato, acitretina, o PUVA) (7). En este contexto, tildrakizumab es una alternativa terapéutica con eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, superior a etanercept y con una mejor posología en la fase de mantenimiento que podría facilitar la adherencia al tratamiento en casos concretos.

## CONCLUSIÓN

Tildrakizumab ha mostrado ser superior a placebo y a etanercept en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica de moderada a grave en dos ensayos de fase III. El 63% de los pacientes lograron una respuesta de PASI 75 en la semana 12 y el 78% a la semana 28. Más del 92% de los pacientes que habían respondido a tildrakizumab, dentro de las 28 semanas, mantuvieron una respuesta de PASI 75 hasta las 64 semanas.

Su perfil de seguridad es manejable y similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, siendo en general bien tolerado y con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor en la zona de inyección y dolor de espalda. Las infecciones son los eventos adversos más frecuentes y graves con tildrakizumab.

Como en el caso de otros biológicos, se debe caracterizar la seguridad a largo plazo.

A partir de la información disponible tildrakizumab es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA.

En casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, tildrakizumab podría ser una opción terapéutica,

debiendo tener en cuenta que tildrakizumab presenta un inicio de acción más lento que otros biológicos inhibidores de interleucinas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Ilumetri® (tildrakizumab) ha sido financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF.*

*En la selección entre tildrakizumab y sus alternativas terapéuticas, se deberán considerar criterios de eficiencia.*

## ABREVIATURAS

**PASI** (Psoriasis Area and Severity Index): Índice que mide superficie afectada y su gravedad.

Se puntúa de 0-72. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ ,  $\geq 90$ . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones. No respuesta sería mejoría PASI  $< 50$ . El valor de PASI se calcula a partir de la superficie corporal afectada y de la gravedad de los signos de la psoriasis (eritema, induración y descamación) en cada zona corporal.

PASI-75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal.

PASI-90: mejora del 90% en la puntuación PASI respecto al valor basal. Equivalente a la ausencia de manifestaciones (blanqueo) o mínimos signos de enfermedad que definen un PGA estático de 0 o 1, respectivamente.

**PGA** (Physician's 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.

**DLQI** (Dermatology Life Quality Index): cuestionario estándar para evaluar la calidad de vida de pacientes con afectaciones dermatológicas.

**BSA** (Body Surface Area): Superficie corporal afectada.

## REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20.
2. European Public Assessment Report de Ilumetri® (tildrakizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf). (Acceso octubre 2018).
3. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
4. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M et al. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504-509
5. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66-73.
6. World Health Organization. Global report on psoriasis 2016. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1). (Acceso julio 2018).

7. 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>. (Acceso octubre 2018).
8. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899-912.
9. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14(3):485-96.
10. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 2:1-18.
11. 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.
12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
13. Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:137-74.
14. Ficha técnica de Ilumetri® (tildrakizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_es.pdf). (Acceso octubre 2018).
15. Reich, K et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 2017 Jun 5, Volume 390 , Issue 10091 , 276 – 288. pii: S0140-6736(17)31279-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
16. 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.
17. 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.
18. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research Int* 2014 [in press].
19. European Public Assessment Report de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_Public\\_assessment\\_report/human/004271/WC500239626.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf) (Acceso enero 2018).
20. Ficha técnica de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT\\_1171234001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT_1171234001.pdf) (Acceso enero 2018).
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12:CD011535.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

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

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