

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas

IPT, 7/2020. V1

Fecha de publicación: 27 de marzo de 2020¹

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 80-90% de los casos (2). 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 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 moderadas-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 moderadas y 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. En estos pacientes es importante la afectación psicológica y social, que repercute en su calidad de vida, por lo que una valoración integral de los pacientes junto con una intervención apropiada es una parte esencial del tratamiento (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).

Para establecer la eficacia de una terapia para la psoriasis es necesario evaluar la gravedad de la enfermedad. Para ello, se utiliza la determinación del área dañada en relación a la superficie de todo el cuerpo (Body Surface Area, BSA), el índice de área y severidad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) y el índice de calidad de vida en dermatología (Dermatology Life Quality Index (DLQI)). Para establecer el grado de gravedad de la enfermedad se determina la presencia de psoriasis en cabeza, tronco y extremidades, además de síntomas como el eritema, descamación e infiltración. 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 puede evaluar con la escala sPGA (static Physician's Global Assessment) (12). Las formas moderadas a graves, PASI > 10 y/o BSA > 10, DLQI > 10 (13), 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 (14, 15).

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- α) (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab), las IL-12 y 23 (ustekinumab), la IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) o la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab).

RISANKIZUMAB (SKYRIZI®)

Risankizumab 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 precargadas que contienen 75 mg de risankizumab en 0,83 ml de solución y se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

La dosis recomendada de risankizumab es de 150 mg (dos inyecciones de 75 mg) administrada mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. Las inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio podrían mejorar posteriormente con la continuación del tratamiento más allá de las 16 semanas (16). El uso de risankizumab está contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes. No hay datos disponibles del uso de risankizumab en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después del tratamiento. Se desconoce si risankizumab se excreta en la leche materna, por tanto, se debe decidir si interrumpir el tratamiento con risankizumab o abstenerse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

Farmacología

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleuquina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias (16).

Risankizumab está producido en células de Ovario de Hámster Chino por tecnología de ADN recombinante.

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis, la expresión de genes asociados al eje IL-23/IL-17 disminuyó después de dosis únicas de risankizumab. Asimismo, en las lesiones psoriásicas se observaron reducciones del grosor epidérmico, de la infiltración de células inflamatorias y de la expresión de marcadores de enfermedad psoriásica.

Eficacia (2, 16-18)

La eficacia y seguridad de risankizumab se ha evaluado en 2.109 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y candidatos a tratamiento sistémico, en cuatro estudios pivotaes de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los estudios ULTIMMA-1, ULTIMMA-2 e IMMANCE, o con tratamiento activo, ustekinumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 y adalimumab en el estudio IMMVENT. En los cuatro estudios, los criterios de valoración principales fueron una mejoría de al menos el 90% en el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI 90) y una puntuación en la valoración global del médico (sPGA) de blanqueada o casi blanqueada (sPGA 0/1) en la semana 16.

Los ensayos incluyeron un período de tratamiento controlado de 16 semanas (inducción), un periodo de mantenimiento hasta la semana 52 en los estudios ULTIMMA-1 y 2 o hasta la semana 44 en el estudio IMMVENT y una fase de extensión abierta a largo plazo en el estudio M15-997 (LIMITLESS). Además, en el estudio IMMANCE después del período inicial doble ciego de 28 semanas se investigó el efecto de la retirada y la reintroducción de risankizumab.

De los 2.109 con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a tratamiento sistémico en los 4 estudios pivotaes, 1306 fueron aleatorizados a recibir risankizumab, 375 pacientes cambiaron de tratamiento para recibir risankizumab en fases posteriores de los estudios pivotaes y 348 pacientes cambiaron a risankizumab tras la apertura del estudio M15-997 en la fase de extensión. En los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 se incluyeron 997 pacientes (598 aleatorizados a risankizumab 150 mg, 199 a ustekinumab 45 mg o 90 mg [según el peso corporal al inicio], y 200 a placebo). En el estudio IMMANCE se incluyeron 507 pacientes (407 aleatorizados al grupo de risankizumab 150 mg y 100 al grupo de placebo). En el estudio IMMVENT se incluyeron 605 pacientes (301 aleatorizados a risankizumab y 304 a adalimumab).

La dosis de 150 mg y los regímenes de dosificación de risankizumab para los ensayos de fase III (semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces) se seleccionaron en función de los resultados de farmacocinética poblacional y análisis de dosis-respuesta de risankizumab de los estudios de Fase I y de Fase II en sujetos con psoriasis (2).

Los pacientes incluidos tenían 18 años de edad o más, con psoriasis en placas con BSA $\geq 10\%$, sPGA ≥ 3 en la evaluación general de la psoriasis (espesor/induración de las placas, eritema y descamación) en una escala de gravedad de 0 a 4, y una

puntuación ≥ 12 en PASI y eran candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia.

En el total de los pacientes, la mediana de la puntuación PASI al inicio fue de 17,8, la mediana del BSA fue del 20,0% y la mediana del índice de calidad de vida en Dermatología DLQI (Dermatology Life Quality Index) fue de 13,0%. La puntuación sPGA al inicio era grave en el 19,3% de los pacientes, y moderada en el 80,7% (16). El 9,8% de los pacientes presentaban antecedentes de artritis psoriásica diagnosticada (16).

Considerando todos los estudios, el 30,9% de los pacientes no habían recibido previamente ningún tratamiento sistémico (incluyendo tratamiento no biológico y biológico), el 38,1% había recibido previamente fototerapia o fotoquimioterapia, el 48,3% un tratamiento sistémico no biológico, el 42,1%, un tratamiento biológico y el 23,7% al menos un fármaco anti-TNF α para el tratamiento de la psoriasis.

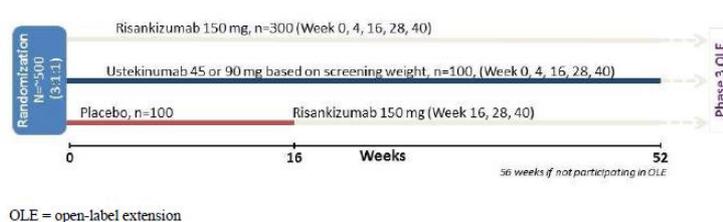
Las características demográficas, la comorbilidad, y el uso de medicamentos concomitantes, estuvieron en general, bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. Aproximadamente un tercio de los pacientes eran mujeres, el 80% eran de raza blanca, 3% de raza negra o afroamericanos. El 10% tenían entre 65 y 74 años y aproximadamente el 1% eran ≥ 75 años (2). Estudio ULTIMMA-1 (M15-995) y estudio ULTIMMA-2 (M16-008) (2, 17)

Son estudios de fase III, con el mismo diseño, aleatorizados, doble ciego, con doble simulación, controlados con placebo y comparador activo. Los pacientes fueron aleatorizados (3: 1: 1) a recibir risankizumab, ustekinumab o placebo.

En el estudio ULTIMMA-1, 506 pacientes fueron aleatorizados, 304 al brazo de risankizumab 150 mg, 100 pacientes al brazo de ustekinumab 45 mg o 90 mg en función del peso del paciente y 102 al brazo placebo. En el estudio ULTIMMA-2, 491 pacientes fueron aleatorizados, 294 al brazo de risankizumab 150 mg, 99 pacientes al brazo de ustekinumab 45 mg o 90 mg en función del peso del paciente y 98 al brazo placebo.

Risankizumab 150 mg se administró por inyección subcutánea en las semanas 0, 4, 16, 28 y 40. La administración de ustekinumab 45 o 90 mg, en función del peso del paciente también se realizó por inyección subcutánea en las semanas 0, 4, 16, 28 y 40. El placebo se administró por vía subcutánea en las semanas 0 y 4. La parte A del estudio comprende las semanas 0-16 y la parte B del estudio comprende las semanas 16-52. En la semana 16, los pacientes que fueron asignadas al inicio a recibir placebo pasaron a recibir risankizumab 150 mg, los demás pacientes continuaron con el tratamiento inicialmente asignado. El diseño de los estudios se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Diseño de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2



En cada estudio, los pacientes fueron estratificados por peso corporal (≤ 100 kg vs. > 100 kg) y por exposición previa al inhibidor del factor de necrosis tumoral (0 vs. ≥ 1).

Los principales criterios de inclusión en los dos estudios fueron: edad ≥ 18 años, psoriasis en placa crónica (con o sin artritis psoriásica) durante al menos 6 meses antes de la primera

administración del fármaco del estudio y con psoriasis de moderada a grave, BSA $\geq 10\%$, sPGA ≥ 3 y PASI ≥ 12 . Los pacientes debían ser candidatos para terapia sistémica o fototerapia, según la evaluación del investigador y candidatos para el tratamiento con ustekinumab.

Los principales criterios de exclusión en los dos 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 a criterio del investigador, pacientes que hubieran recibido previamente risankizumab o ustekinumab, pacientes con infecciones agudas crónicas relevantes, incluyendo tuberculosis activa, VIH o hepatitis viral, cirugía en los 12 meses previos, sospecha de enfermedad maligna o documentada, antecedentes de alergia y/o hipersensibilidad, embarazo o embarazo planificado.

Los criterios co-primarios de eficacia en los estudios ULTIMMA-1 y 2 fueron la proporción de pacientes que logran respuesta PASI 90 en la semana 16 y una puntuación en valoración global del médico sPGA de 0 o 1 (aclaramiento completo=desaparición de las lesiones o casi completo=lesiones mínimas) en la semana 16. Los principales criterios secundarios de eficacia fueron: PASI 75 y sPGA 0-1 en la semana 12, PASI 100 en la semana 16, PASI 90 y PASI 100 en la semana 52, cambio desde el inicio en los síntomas de psoriasis evaluados utilizando la puntuación total en el índice de gravedad (PSS) en la semana 16, puntuación en el índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) de 0 o 1 en la semana 16 y escala de síntomas de psoriasis (PSS) de 0 en la semana 16. Otras variables secundarias fueron PASI 75 en la semana 16 y sPGA 0-1 y PASI 75 en la semana 52. También se evaluó la actividad de la enfermedad por la escala DAS28 (Disease Activity Score 28), el índice de gravedad de psoriasis en las uñas (NAPSI), el índice de gravedad de psoriasis palmoplantar (PPASI), el índice de gravedad de psoriasis en cuero cabelludo (PSSI) y factores de riesgo metabólicos de psoriasis: circunferencia de la cintura, peso corporal (HOMA). Todos los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar (ITT). Los datos ausentes de las variables categóricas fueron analizados con el método NRI (non-responder imputation).

Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 1A y 1B.

Tabla 1A: Resultados de las variables co-primarias de eficacia de los estudios ULTIMMA 1 y 2 (16).

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA 0/1 Semana 16	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
PASI 90 Semana 16	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)

Tabla 1B: Resultados de eficacia y calidad de vida en adultos con psoriasis en placas de los estudios ULTIMMA 1 y 2 (16).

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA "desaparición de las lesiones" o "lesiones mínimas" (0 o 1)						
Semana 16 ^a	267 (87,8)	63 (63,0)	8 (7,8)	246 (83,7)	61 (61,6)	5 (5,1)
Semana 52	262 (86,2)	54 (54,0)	--	245 (83,3)	54 (54,5)	--
sPGA "desaparición de las lesiones" (0)						
Semana 16	112 (36,8)	14 (14,0)	2 (2,0)	150 (51,0)	25 (25,3)	3 (3,1)
Semana 52	175 (57,6)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
PASI 75						
Semana 12	264 (86,8)	70 (70,0)	10 (9,8)	261 (88,8)	69 (69,7)	8 (8,2)
Semana 52	279 (91,8)	70 (70,0)	--	269 (91,5)	76 (76,8)	--
PASI 90						
Semana 16 ^a	229 (75,3)	42 (42,0)	5 (4,9)	220 (74,8)	47 (47,5)	2 (2,0)
Semana 52	249 (81,9)	44 (44,0)	--	237 (80,6)	50 (50,5)	--
PASI 100						
Semana 16	109 (35,9)	12 (12,0)	0 (0,0)	149 (50,7)	24 (24,2)	2 (2,0)
Semana 52	171 (56,3)	21 (21,0)	--	175 (59,5)	30 (30,3)	--
DLQI 0 o 1 ^b						
Semana 16	200 (65,8)	43 (43,0)	8 (7,8)	196 (66,7)	46 (46,5)	4 (4,1)
Semana 52	229 (75,3)	47 (47,0)	--	208 (70,7)	44 (44,4)	--
PSS 0 (ausencia de síntomas) ^c						
Semana 16	89 (29,3)	15 (15,0)	2 (2,0)	92 (31,3)	15 (15,2)	0 (0,0)
Semana 52	173 (56,9)	30 (30,0)	--	160 (54,4)	30 (30,3)	--

En todas las comparaciones de risankizumab frente a ustekinumab y placebo se alcanzó un valor de $p < 0,001$, salvo PASI 75 en la semana 52 en el estudio ULTIMMA-2, donde $p = 0,001$.

^a Variables principales en comparación con placebo.

^b Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud

^c Psoriasis Symptom Scale (PSS) de 0 significa ausencia de síntomas de dolor, prurito, eritema y quemazón durante las últimas 24 horas

Se cumplieron los criterios de valoración co-primarios en ambos estudios. Risankizumab mostró eficacia superior a placebo y a ustekinumab. En la semana 16, las respuestas PASI 90 fueron del 75,3% y 74,8% con el tratamiento con risankizumab, del 4,9% y 2,0% con placebo y 42,0% - 47,5% con ustekinumab, en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, respectivamente y fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Las respuestas de sPGA0/1 en la semana 16, fueron del 87,8% y 83,7% con risankizumab, del 7,8% y 5,15% con placebo y del 63,0% y 61,6% con ustekinumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, respectivamente y también fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (16).

También se observó una mejora estadísticamente significativa en las áreas más difíciles de tratar de la psoriasis, como PPASI, NAPSI y PSSI a las 16 y a las 52 semanas de tratamiento con risankizumab. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Principales cambios con respecto al inicio en NAPSI, PPASI, y PSSI (16)

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2	
	Risankizumab	Placebo	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=178; -9,0 (1,17)	N=56; 2,1 (1,86) ***	N=177; -7,5 (1,03)	N=49; 3,0 (1,76) ***
PPASI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=95; -5,93 (0,324)	N=34; -3,17 (0,445) ***	N=86; -7,24 (0,558)	N=23; -3,74 (1,025) **
PSSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=267; -17,6 (0,47)	N=92; -2,9 (0,69) ***	N=252; -18,4 (0,52)	N=83; -4,6 (0,82) ***
NAPSI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=178; -15,7 (0,94)	-	N=183; -16,7 (0,85)	-
PPASI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=95; -6,16 (0,296)	-	N=89; -8,35 (0,274)	-
PSSI: Cambio a Semana 52 (DE)	N=269; -17,9 (0,34)	-	N=259; -18,8 (0,24)	-

Abreviaturas: NAPSI = Índice de intensidad de la psoriasis ungueal; PPASI= Índice de intensidad de la psoriasis palmoplantar; PSSI = Índice de intensidad de la psoriasis del cuero cabelludo; DE = Desviación estándar

** P < 0,01 en comparación con risankizumab

*** P < 0,001 en comparación con risankizumab

No se identificaron diferencias en la respuesta a risankizumab entre los subgrupos clasificados por edad, sexo, raza, peso corporal \leq 130 kg, puntuación PASI al inicio, artritis psoriásica concurrente, tratamiento sistémico no biológico previo, tratamiento biológico previo y fracaso anterior a un tratamiento biológico.

Mantenimiento de la respuesta

En un análisis integrado de los pacientes que recibieron risankizumab en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2 y alcanzaron la respuesta PASI 100 en la semana 16, el 79,8% (206/258) de los que continuaron con risankizumab mantuvieron la respuesta en la semana 52. De los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16, el 88,4 % (398/450) mantuvo la respuesta en la semana 52 (16).

Calidad de vida / resultados informados por el paciente

La ansiedad y la depresión, medidas a través de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), mejoraron en el grupo de risankizumab en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo. En el análisis combinado de los estudios ULTIMMA 1 y 2, los pacientes tratados con risankizumab experimentaron mejorías significativamente mayores desde el valor basal en la escala HADS (reducción de 3 puntos en la puntuación de ansiedad y de 2,7 puntos en la de depresión, respectivamente) comparado con los pacientes tratados con ustekinumab (reducción de 2,2 puntos en la puntuación de

ansiedad y de 2 puntos en la de depresión, respectivamente) en la semana 16 ($p < 0,01$). Al cabo de un año, los pacientes mantuvieron los beneficios alcanzados con risankizumab.

En el análisis combinado de ULTIMMA 1 y 2, un número significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab obtuvieron un valor de 0 en la escala PSS comparado con placebo y ustekinumab, lo que indica que no tenían síntomas de dolor, enrojecimiento, prurito o escozor. En la semana 16, el 30% de los pacientes tratados con risankizumab tenían una puntuación de 0 en la escala PSS, comparado con el 15% y el 1% de los tratados con ustekinumab y placebo, respectivamente ($p < 0,001$). Al cabo de un año, el 56% de los pacientes tratados con risankizumab notificaron que estaban asintomáticos (PSS=0), comparado con el 30% de los tratados con ustekinumab ($p < 0,001$). Risankizumab se asocia con mayores porcentajes de pacientes con mejoría en los síntomas relacionados con la psoriasis versus placebo o ustekinumab, según la puntuación total de PSS. También se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación DLQI en la semana 16 con risankizumab. Las mejoras en psoriasis se correlacionaron con mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

Estudio IMMVENT (M16-010) (2, 18)

IMMVENT es un estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con comparador activo (adalimumab) en pacientes adultos con psoriasis crónica en placas de moderada a grave. Se incluyeron 605 pacientes (301 aleatorizados a risankizumab y 304 a adalimumab). La duración fue de 44 semanas. En la primera parte, los criterios co-primarios de valoración fueron PASI 90 en la semana 16 y una puntuación sPGA correspondiente a tasas de aclaramiento completo o casi completo (0/1) en la semana 16. En la parte B, para los pacientes que fueron re-aleatorizados, el objetivo primario fue alcanzar un PASI 90 en la semana 44 y un objetivo secundario de PASI 100 en la semana 44, además estaba preespecificado la proporción de pacientes con PASI 50,75 90 y 100 en la semana 44. También una puntuación sPGA correspondiente a tasas de aclaramiento completo o casi completo (0/1) en la semana 44.

En la primera fase, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir risankizumab 150 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas, o bien adalimumab administrado por inyección subcutánea con una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg en la semana 1 y después 40 mg en semanas alternas hasta la semana 15. Los pacientes aleatorizados inicialmente a risankizumab continuaron este tratamiento durante todo el estudio. Los pacientes aleatorizados inicialmente a adalimumab siguieron un tratamiento basado en su respuesta en la semana 16: aquellos por debajo de PASI 50 en la semana 16 pasaron a recibir risankizumab; los que llegaron a PASI 90 continuaron con adalimumab y los que alcanzaron un resultado entre PASI 50 y PASI 90 fueron re-aleatorizados para ser tratados con risankizumab o para seguir recibiendo adalimumab. El criterio primario de valoración en esta fase fue PASI 90 en la semana 44 para los pacientes re-aleatorizados en la semana 16. El criterio secundario de valoración fue el PASI 100 en la semana 44. El diseño del estudio se muestra en la figura 2 y los resultados de eficacia y calidad de vida en la semana 16 se presentan en la Tabla 3.

Figura 2. Diseño del estudio IMMVENT

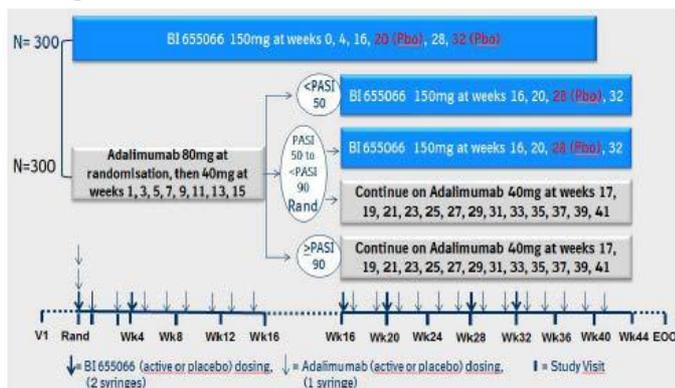


Tabla 3: Resultados de eficacia y calidad de vida en la semana 16 en el estudio IMMVENT

	Risankizumab (N = 301) n (%)	Adalimumab (N = 304) n (%)
sPGA “desaparición de las lesiones” o “lesiones mínimas” ^a	252 (83,7)	183 (60,2)
PASI 75	273 (90,7)	218 (71,7)
PASI 90 ^a	218 (72,4)	144 (47,4)
PASI 100	120 (39,9)	70 (23,0)
DLQI 0 o 1 ^b	198 (65,8)	148 (48,7)

En todas las comparaciones se alcanzó p<0,001.
^a Variables principales.
^b Sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud

Los criterios de valoración co-primarios fueron estadísticamente significativos a favor del tratamiento con risankizumab en la semana 16 (PASI 90: 72,4% risankizumab vs. 47,4% adalimumab y sPGA 0/1: 83,7% risankizumab vs. 60,2% adalimumab; p <0,001). Los sujetos que recibieron risankizumab de forma continua (PASI 90 en la semana 16) obtuvieron respuestas persistentes o aumentadas hasta el final del estudio; un 52,2% logró sPGA de 0 y un 52,8% logró PASI 100 en la semana 44. Los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 50 a < PASI 90 con adalimumab en la semana 16, fueron de nuevo realeatorizados: los pacientes que recibieron risankizumab comparado con los que recibieron adalimumab en la realeatorización, obtuvieron mejor respuesta (49,1% frente a 26,8% adalimumab) y fue estadísticamente significativa. Los resultados tras 28 semanas desde la realeatorización se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia 28 semanas tras la realeatorización en el estudio IMMVENT

	Cambio a Risankizumab (N=53) n (%)	Continuación con Adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66,0)	12 (21,4)
PASI 100	21 (39,6)	4 (7,1)

Todas las comparaciones alcanzaron p<0.001

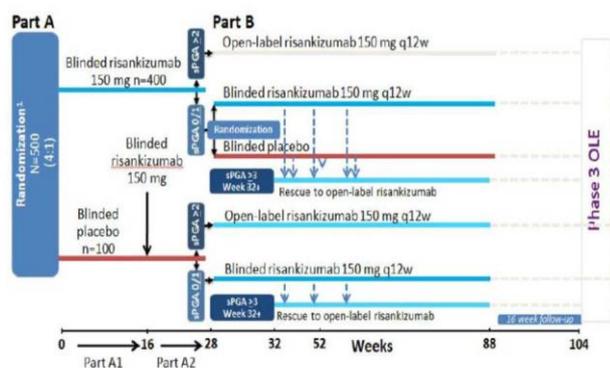
La tasa de respuesta para PASI 90 después de la realeatorización en la semana 28 (66%), es ligeramente inferior a la obtenida en la semana 16 previa a la realeatorización (72,4%). También el sPGA 0/1 fue inferior tras la aleatorización (73,6% en la semana 44 en comparación con el 83,7% en la semana 16). Una proporción mayor de sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a risankizumab (60,4%) tuvieron una terapia sistémica no biológica previa en comparación con sujetos reasignados aleatoriamente a adalimumab (41,1%).

En IMMVENT, en la semana 16, los pacientes tratados con risankizumab mostraron una mejoría significativamente mayor en el cuestionario de limitación de la actividad en el trabajo (Work Limitation Questionnaire, WLQ) en comparación con los pacientes que recibieron adalimumab (reducción del 2,8% en la puntuación frente al 1,9%, p<0,05). Los beneficios obtenidos se mantuvieron en la semana 44; la puntuación de pérdida de productividad del WLQ se redujo un 3,3% en los pacientes tratados con risankizumab y un 2,6% en los tratados con adalimumab.

Estudio IMMSTANCE (M15-992) (2)

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evalúa la eficacia y seguridad de la suspensión del tratamiento y el re-tratamiento con risankizumab en pacientes con psoriasis en placa crónica moderada a grave. Incluye un período de tratamiento de 88 semanas y un período de seguimiento de 16 semanas. Todos los sujetos completaron la parte del estudio doble ciego controlada por placebo (Parte A1). Se presenta un informe provisional con resultados en la semana 52. El diseño del estudio se muestra en la figura 5.

Figura 5. Diseño del estudio IMMSTANCE (M15-992)



OLE = open-label extension; q12w = every 12 weeks; sPGA = Static Physician Global Assessment

Si bien la intención del estudio IMMSTANCE, era evaluar la eficacia de risankizumab hasta la semana 88, se presentó un informe provisional con los resultados hasta la semana 52. El estudio de extensión a largo plazo está en curso con el objetivo de evaluar la eficacia hasta la semana 156.

Los pacientes fueron estratificados por peso corporal (≤ 100 kg vs. > 100 kg) y por exposición previa al inhibidor del factor de necrosis tumoral (0 vs. ≥1).

En la parte A del estudio, los pacientes fueron aleatorizados (4:1) a recibir risankizumab 150 mg o placebo. En la visita de la semana 16, todos los pacientes debían recibir risankizumab como tratamiento activo hasta la semana 28. En la parte B del estudio, los pacientes que fueron asignados inicialmente a risankizumab que cumplieron con el criterio de respuesta de sPGA 0/1 en la

semana 28, fueron realeatorizados (1:2) a risankizumab doble ciego o placebo cada 12 semanas hasta la semana 88 y los pacientes con sPGA ≥ 2 recibieron risankizumab sin cegamiento hasta la semana 88. En la semana 32, los pacientes de ambos brazos de tratamiento con sPGA ≥ 3 (recaída) pasaron a recibir tratamiento con risankizumab sin cegamiento. Si la recaída se producía entre la semana 32 y 70, pasaron a recibir risankizumab en las semanas 0, 4 y 16 después de la recaída, si ocurría entre la semana 70 y 82, pasaron a recibir risankizumab en las semanas 0 y 4 después de la recaída y si se producía entre la semana 82 y 88, el paciente recibía una dosis única de risankizumab. Después de finalizar el tratamiento en la semana 88, se hizo un seguimiento de 16 semanas, hasta la semana 104.

Los criterios co-primarios de valoración en la Parte A1 del estudio fueron alcanzar PASI 90 en la semana 16 y una puntuación sPGA correspondiente a tasas de aclaramiento completo o casi completo (0/1) en la semana 16. En la parte B la variable principal de eficacia fue una puntuación sPGA de 0 o 1 en la semana 52.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Los datos ausentes de las variables categóricas fueron analizados por el método NRI (Non-Responder Imputation).

Se incluyeron 507 pacientes (407 en el grupo de risankizumab 150 mg y 100 en el grupo de placebo). Los pacientes recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y a partir de entonces, cada 12 semanas. Los pacientes que suspendieron el tratamiento en la semana 16, fue similar en ambos brazos de tratamiento (Parte A1).

Los grupos de tratamiento de la parte B del estudio fueron:

- RZB / RZB / RZB: pacientes que responden a risankizumab cegado que se vuelven a asignar aleatoriamente a recibir risankizumab (n=111)

- RZB / RZB / PBO: pacientes que responden a risankizumab cegado reasignados a recibir placebo (n=225)

De los 407 pacientes asignados inicialmente al grupo risankizumab en la parte A, 403 completaron la Parte A1 (hasta la semana 16) y 399 completaron la Parte A2 (hasta la semana 28) y pasaron a la Parte B del estudio; de estos, 63 pacientes fueron no respondedores (población ITT_B_NR) y 336 pacientes respondedores sPGA 0/1 en la semana 28. En la Parte B, los pacientes respondedores (Población ITT_B_R) fueron realeatorizados (2:1), 225 pacientes a recibir placebo (retirada del tratamiento con risankizumab) y 111 a continuar tratamiento con risankizumab. Los sujetos que abandonaron el tratamiento por efectos adversos o porque recibieron un nuevo tratamiento con risankizumab para la recaída durante la Parte B, se consideraron como no respondedores.

En general, los parámetros demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. La edad media fue de 49,2 años, la mayoría de los sujetos eran hombres (70,2%) y solo el 18,3% de los pacientes tenían peso corporal normal (índice de masa corporal $< 25 \text{ kg/m}^2$) y un 30,8% con peso $> 100 \text{ kg}$. El 55% de los pacientes recibieron terapia biológica antes de la aleatorización (36,5% anti-TNF y 41% otros biológicos). En la población ITT_B_NR hubo un mayor número de pacientes con psoriasis grave (27%) en comparación con el 19% de la población ITT_B_R y más mujeres, además, el peso medio fue ligeramente superior. En la población ITT_B_R la mayoría de los pacientes tenía psoriasis moderada (78,9%) y el 21,1% psoriasis grave. La puntuación PASI promedio fue de 21,17 en el grupo de placebo y 19,9 en el grupo de risankizumab, el BSA promedio fue de 28,3% en el grupo de placebo y 25,6% en el grupo de risankizumab.

En la evaluación de los resultados de la semana 52 se obtuvieron mejores resultados y fueron estadísticamente significativos en los pacientes que fueron reasignados aleatorizados a recibir risankizumab en comparación con los que recibieron placebo (sPGA 0/1 en el 87,4% de los pacientes del brazo RZB / RZB / RZB y 61,3% de los pacientes del brazo RZB / RZB / PBO).

Los resultados provisionales de eficacia del estudio IMMANCE se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados del estudio IMMANCE (M15-992)

	Parte A (Población ITT_A1)	
Grupo de tratamiento	Placebo	Risankizumab
Número de sujetos	100	407
sPGA 0/1 N(%) Semana 16	7/100(7%)	340/407(83%)
PASI 90 respondedores N(%) Semana 16	2/100(2%)	298/407(73%)
PASI 75 Semana 16	8/100 (8%)	361/407(89%)
PASI 100 Semana 16	1/100 (1%)	192/407(47%)
sPGA 0 Semana 16	1/100 (1%)	189/407(46%)
DLQI 0/1Semana 16	3/100 (3%)	266/407(65%)
	Parte B (después de la re-aleatorización)	
Grupo de tratamiento	Placebo RZB / RZB / PBO	Risankizumab RZB /RZB /RZB
Número de sujetos	225	111
sPGA 0/1 N(%) Semana 52	138/225(61%)	97/111(87%)
PASI 75 Semana 52	161/225 (71,6%)	103/111 (92,8%)
PASI 90 Semana 52	118/225 (52,4%)	95/111 (85,6%)
PASI 100 Semana 52	68/225 (30,2%)	71/111 (64,0%)

Entre los pacientes con sPGA 0/1 en la semana 28 (Parte B), el 81,1% de los pacientes que fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con risankizumab mantuvieron esta respuesta en la semana 104, en comparación con el 7,1% de los que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento. De los pacientes que fueron realeatorizados a continuar el tratamiento con risankizumab, el 63,1% obtuvo sPGA 0/1 en la semana 104 en comparación con el 2,2% de los pacientes que fueron realeatorizados para dejar de recibir el tratamiento. También se obtuvieron mejores resultados en el grupo con risankizumab en comparación con el grupo placebo para PASI 75, PASI 90 y PASI 100.

El tiempo medio hasta la pérdida de respuesta sPGA de 0 o 1 en el grupo de placebo fue de 31 semanas y el tiempo medio de recaída (sPGA ≥ 3) fue de 41 semanas. El tiempo medio hasta la pérdida de PASI 90 en la parte B entre los sujetos que obtuvieron PASI 90 en la semana 28 fue de 29 semanas. El tiempo medio de pérdida de respuesta en los pacientes re-aleatorizados a risankizumab en la fase de mantenimiento no se pudo estimar. No se produjeron casos de rebote (definidos como un aumento de $\geq 25\%$ en PASI en relación con el valor inicial dentro de los 60 días posteriores a la reasignación aleatoria) en los sujetos a los que se retiró el tratamiento con risankizumab.

Se obtuvieron resultados significativamente mejores con risankizumab en comparación con placebo también para DLQI. En la semana 16 en el grupo de risankizumab, el 65% de los pacientes logró DLQI 0 o 1 en comparación con solo el 3% de los pacientes en el grupo de placebo. Se prespecificaron y analizaron los siguientes subgrupos: edad, sexo, raza, fumador, IMC, región, PASI basal, sPGA basal y tratamientos previos recibidos para la psoriasis. Se obtuvieron mejores resultados en todos los subgrupos con risankizumab en las variables principales de eficacia PASI 90 y sPGA 0/1. No se observaron diferencias en comparación con el

placebo en los siguientes subgrupos: raza no blanca, IMC <25 y para sujetos de la región de Asia.

También se observó una mejora estadísticamente significativa en las áreas más difíciles de tratar de la psoriasis, como PPASI, NAPSI y PSSI a las 16 semanas. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Principales cambios con respecto al inicio en NAPSI, PPASI, y PSSI (16)

	IMMHANCE	
	Risankizumab	Placebo
NAPSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=235; -7,5 (0,89)	N=58; 2,5 (1,70) ***
PPASI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=113; -7,39 (0,654)	N=26; -0,27 (1,339) ***
PSSI: Cambio a Semana 16 (DE)	N=357; -20,1 (0,40)	N=88; -5,5 (0,77) ***

Abreviaturas: NAPSI = Índice de intensidad de la psoriasis ungueal; PPASI= Índice de intensidad de la psoriasis palmoplantar; PSSI = Índice de intensidad de la psoriasis del cuero cabelludo; DE = Desviación estándar
*** P < 0,001 en comparación con risankizumab

Estudio OLE (M15-997) (2)

Es un estudio fase III, de un sólo brazo, multicéntrico, abierto, con objeto de obtener resultados de eficacia y seguridad a largo plazo (hasta la semana 156) de risankizumab 150 mg en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave administrado cada 12 semanas. Los pacientes debían haber finalizado un ensayo clínico de fase II/III con risankizumab. Se han presentado resultados provisionales ya que actualmente se encuentra en curso.

No se permitió el tratamiento previo con guselkumab, tildrakizumab, ustekinumab (excepto si era comparador en estudios previos), ixekizumab secukinumab, anti-TNF (excepto adalimumab si era comparador en estudios previos), el tratamiento tópico, los inmunomoduladores (incluidos metotrexato y ciclosporina), el tratamiento sistémico incluidos retinoides fumarato, tampoco se permitió fotoquimioterapia ni fototerapia.

Los criterios de valoración del estudio fueron: PASI 90, sPGA 0/1, PASI 75, PASI 100 y sPGA 0 en todas las visitas.

Se incluyeron 3 poblaciones en el análisis: UST_RZB (pacientes que pasaron de ustekinumab a risankizumab, n=169), ADA_RZB (pacientes que pasaron de adalimumab a risankizumab, n=260) y ALL_RZB (todos los pacientes tratados con risankizumab, n=1.392).

En general, los parámetros demográficos y las características basales de la enfermedad fueron similares a los informados para otros estudios. La edad media fue de 47,4 años, mayoritariamente hombres (> 70%), menos del 19% tenían peso corporal normal y la mayoría presentaban psoriasis moderada (>80%). La puntuación PASI promedio fue de 19,03 para los grupos de pacientes en tratamiento con ustekinumab que pasaron a recibir risankizumab (grupo UST_RZB) y de 19,61 para el grupo de pacientes en tratamiento con adalimumab que pasaron a recibir risankizumab (grupo ADA_RZB), la BSA media fue del 22,8% en el grupo UST_RZB y del 25,5% en el grupo ADA_RZB. En general, en ambos grupos, los resultados de eficacia mejoran con el tratamiento con risankizumab.

Entre los pacientes que completaron los estudios ULTIMMA 1 y 2 en tratamiento con ustekinumab y cambiaron a risankizumab en el estudio M15-997, la proporción de pacientes que obtuvo sPGA 0/1, sPGA 0, PASI 90, PASI 100, y PASI 75 aumentó en la

semana 12, así el sPGA 0/1 aumentó de 58,6% a 85,2% en la semana 12, mientras que PASI 90 aumentó de 47,3% a 72,8%. También entre los pacientes que completaron el estudio IMMVENT en tratamiento con adalimumab y que cambiaron a risankizumab en el estudio M15-997, la proporción de pacientes que obtuvieron sPGA 0/1, sPGA 0, PASI 90, PASI 100, y PASI 75 aumentó en la semana 12, así el sPGA 0/1 aumentó de 78,5% a 90,6% en la semana 12, mientras que PASI 90 aumentó de 73,1% a 92,2%. Entre los sujetos que fueron re-aleatorizados a adalimumab y cambiaron a risankizumab en M15-997, el sPGA 0/1 aumentó de 32,7% a 70,4% mientras que el PASI 90 aumentó de 22,4% a 77,8%. Los pacientes que lograron sPGA 0/1, sPGA 0, PASI 90, PASI 100 y PASI 75 aumentaron en todos los subgrupos de adalimumab que pasaron a risankizumab, incluidos los que responden con adalimumab y los que no responden.

Eficacia y anticuerpos frente a risankizumab

Para los sujetos que recibieron risankizumab 150 mg en la semana 0, 4 y cada 12 semanas en los ensayos de fase III, la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA) y anticuerpos neutralizantes (NAb) para risankizumab fue de 19% y 8%, respectivamente en la semana 16 (basado en 1.288 sujetos evaluables) y del 24% y 14% respectivamente en la semana 52 (basado en 1.079 sujetos evaluables). La mediana de tiempo en la aparición de anticuerpos antifármaco fue de 16 semanas entre los estudios. Un total de 16 pacientes (de 1.079 sujetos evaluables, que representan el 1,5% de los sujetos evaluables) tuvieron valores de título de ADA \geq 128.

Los ADA y NAb frente a risankizumab parece que no tienen efecto en la eficacia y seguridad de risankizumab, excepto en aquellos pacientes con títulos de ADA \geq 128, los cuales podrían tener una menor respuesta, si bien el pequeño tamaño de muestra impide sacar conclusiones válidas al respecto.

La incidencia global de ADA y NAB parece aumentar cuando se suspende el tratamiento y se reinicia después.

Seguridad

Se identificaron tres conjuntos de poblaciones integradas principales para caracterizar la seguridad y el perfil de riesgo/beneficio de risankizumab en sujetos con psoriasis: Primary Safety Pool (pacientes randomizados con cualquier dosis hasta las 16 semanas), Ustekinumab Controlled (pacientes randomizados a Risankizumab 150 mg o ustekinumab seguidos hasta la semana 52) y All Risankizumab-Psoriasis (todos los pacientes que recibieron alguna dosis de risankizumab seguidos a largo plazo: análisis inicial a las 76 semanas). Se añadió una actualización posterior que añade aproximadamente 7 meses de datos adicionales de seguridad a la población All Risankizumab-Psoriasis, con datos hasta el 29 de marzo de 2018.

Con todo el conjunto de datos, un total de 2.471 sujetos con psoriasis recibieron al menos una dosis de risankizumab (18, 90, 150 o 180 mg) en los estudios de fase I, fase II y fase III, 1.671 (67,6%) recibieron risankizumab 150 mg durante al menos 1 año, 163 (6,6%) durante al menos 2 años, y en 85 (3,4%) la duración del tratamiento con risankizumab fue \geq 3 años.

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.

A las 16 semanas, en el grupo de pacientes que recibieron al menos una dosis de risankizumab 150 mg, las tasas de interrupción del tratamiento fueron menores con risankizumab (1,4%) que con adalimumab (4,3%), ustekinumab (9,6%) y placebo (3,7%). A las 52

semanas el 5% de los pacientes con risankizumab suspendieron el tratamiento, y a las 76 semanas el 6,6% abandonaron el fármaco.

En los estudios de Fase II y III, en las primeras 16 semanas de tratamiento, la tasa de incidencia de EA fue más alta con risankizumab que con placebo, pero más baja que las observadas con ustekinumab y adalimumab. La proporción de pacientes con efectos adversos (EA) en el grupo de risankizumab 150 mg fue del 48,9% y fue comparable con la de los grupos placebo (48,3%), ustekinumab (52,3%) y adalimumab (56,9%). Después de 52 semanas de tratamiento, la proporción global de pacientes con EA en el grupo de risankizumab 150 mg (70%) fue ligeramente más baja que con ustekinumab (79%). A partir de las 76 semanas, el 74,8% de los pacientes tratados con risankizumab 150 mg presentó efectos adversos.

Los EA más comunes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, las infecciones víricas del tracto respiratorio superior, la cefalea y la artralgia, que ocurrieron en más de un 2% de los pacientes a las 16 semanas y en más del 5% a las 52 semanas. Después del tratamiento prolongado con risankizumab 150 mg (hasta 77 semanas), la gripe fue el único EA nuevo que se produjo en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron risankizumab en comparación con los observados en las primeras 16 semanas de tratamiento.

En la población evaluada para la seguridad, en la semana 16, los EA que se consideraron relacionados con el tratamiento fueron con placebo, ustekinumab, adalimumab y risankizumab 150 mg del 10%, 15,1%, 20,1% y 12%, respectivamente. En la semana 52 fueron del 26% con ustekinumab y del 20% con risankizumab 150 mg. Los EA que se consideraron relacionados con risankizumab fueron infección del tracto respiratorio superior, incluida infección vírica, cefalea, fatiga y eritema en el lugar de la inyección, con un perfil similar en las distintas poblaciones según el tiempo de seguimiento (excepto para el eritema en el lugar de la inyección, que aumenta a largo plazo).

Respecto a la interrupción del tratamiento por EA, a las 16 semanas menos del 1% de los sujetos en el grupo de tratamiento con risankizumab 150 mg suspendió el fármaco por EA. Esto fue comparable con ustekinumab (1,3%) y adalimumab (2,0%). Las interrupciones en el grupo de placebo fueron mayores (3,0%), ya que tiene en cuenta a los sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a la psoriasis (2,3%). La tasa de EA que llevó a la interrupción del fármaco del estudio fue menor en el grupo de risankizumab 150 mg (2,7 eventos por 100 sujetos-año) en comparación con placebo (9,8 eventos por 100 sujetos-año), ustekinumab (4,0 eventos por 100 sujetos-año) y adalimumab (6,3 eventos por 100 sujetos-año).

Después de 52 semanas, el 0,8% (0,8 eventos por 100 sujetos-año) del grupo tratado con risankizumab en comparación con el 2% (2 eventos por 100 sujetos-año) del grupo tratado con ustekinumab suspendió el fármaco de estudio. En el análisis a más largo plazo, el 1,8% de los pacientes tratados con risankizumab (2,2 eventos por 100 sujetos-año) interrumpió el tratamiento debido a un AE.

En relación a los EA graves (EAG), a las 16 semanas un 2,4% de sujetos en el grupo de risankizumab 150 mg (9,9 eventos por 100 sujetos-año), comparados con un 4,0% en el grupo de placebo (17,4 eventos por 100 sujetos-año), 5,0% en el grupo de ustekinumab (18,4 eventos por 100 sujetos-año) y 3,0% en el grupo de adalimumab (14,7 eventos por 100 sujetos-año) presentaron EAG.

Los EAG que se consideraron relacionados con el tratamiento fueron del 0,3%, 1,7%, 1,3% y 0,4% con placebo, ustekinumab, adalimumab y risankizumab 150 mg, respectivamente. En 5 sujetos se consideraron EAG relacionados con risankizumab (lesión hepática inducida por fármacos, lesión hepática, celulitis, herpes

zoster, osteomielitis y asma). Los EAG que dieron como resultado la interrupción del fármaco del estudio fueron ICC, lesión hepática inducida por risankizumab, lesión hepática, carcinoma de mama lobular invasivo y carcinoma esofágico.

Después de 52 semanas de exposición, 42 (7,0%) sujetos en el grupo de risankizumab 150 mg presentaron EAG (9,4 eventos por 100 sujetos-año) en comparación con 18 (9,0%) sujetos en el grupo de ustekinumab (10,9 eventos por 100 sujetos-año); y en la última actualización de los datos a largo plazo un 8,3% de los sujetos con risankizumab (9,3 eventos por 100 sujetos-año) presentaron EAG.

Los EAG más frecuentes con risankizumab (≥ 3 sujetos) fueron carcinoma de células basales, sepsis, celulitis, neumonía, enfermedad coronaria, accidente isquémico transitorio, carcinoma epidermoide de la piel, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e infarto de miocardio (IAM). En una actualización de datos posterior, los EAG que se comunicaron fueron IAM, cáncer de mama, colecistitis, coledocistitis, depresión, erisipela, caída, accidente cerebrovascular isquémico, osteoartritis, cáncer de próstata y síncope, un caso de encefalitis autoinmune no confirmado y un caso de desmielinización.

Respecto a las muertes, a las 16 semanas, se habían producido 2 (0,7%) en el brazo de adalimumab (una por sepsis y otra por cáncer), otras 2 (0,2%) en el brazo de risankizumab 150 mg y ninguna con placebo ni ustekinumab. En análisis a 76 semanas, habían fallecido 5 sujetos tratados con risankizumab, pero una de las muertes no se produjo en el periodo establecido entre la primera dosis y los 105 días después de la última dosis del fármaco. De las 5 muertes, 2 fueron muertes cardíacas (una relacionada con sobredosis por opioides), 2 de causa desconocida (al tener antecedentes de comorbilidad cardiovascular y ausencia de etiología alternativa se presuponen muertes cardíacas) y una por cáncer. En un segundo corte de datos (29-marzo-2018) se informaron 5 nuevas muertes, todas en los estudios de risankizumab en psoriasis, en pacientes varones entre los 37 y 74 años. Las causas de muerte fueron crisis epiléptica (muerte indeterminada), pancreatitis (muerte indeterminada), paro cardíaco (pendiente adjudicación) y fallo cardíaco (pendiente de adjudicación). Todas las muertes ocurrieron entre 14 y 88 días después de la última dosis de risankizumab. No se han informado muertes en los estudios clínicos realizados en otras indicaciones diferentes de psoriasis.

Los EA de especial interés (EA EI) con risankizumab fueron: infecciones; reacciones en el lugar de inyección, acontecimientos hepáticos, tumores malignos, reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, eventos cardiovasculares, depresión e ideas y comportamientos suicidas (CIS).

En las primeras 16 semanas de tratamiento, el 22,1% de los pacientes en el grupo de risankizumab informó EA de infección en comparación con el 14,7% en el grupo de placebo, 20,9% en el grupo de ustekinumab y 24,3% en el grupo de adalimumab. En general fueron leves o moderadas y la mayoría no requirió la interrupción del tratamiento. La proporción de infecciones graves fue de 0,4% con risankizumab frente a 0,3% placebo, 1,7% ustekinumab y 0,3% adalimumab. A las 52 semanas, el 44,8% de los pacientes tratados con risankizumab y el 52,3% de los tratados con ustekinumab habían presentado infección, el 1,3% de los pacientes con risankizumab y el 2% de los tratados con ustekinumab presentaron infecciones graves.

Las infecciones del tracto respiratorio superior de etiología vírica, las infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, infecciones fúngicas y sinusitis fueron los EA más frecuentes con risankizumab, siendo la sepsis, la celulitis y neumonía los EAG más frecuentes.

Se produjeron más infecciones fúngicas a la semana 16 en el grupo de risankizumab 150 mg (1,5%) en comparación con placebo (0,3%) y ustekinumab (0,8%), pero no con adalimumab (2,0%). Hubo un aumento en la tasa de notificación de infecciones fúngicas mucocutáneas (tiña y candidiasis) en pacientes tratados con risankizumab (4%) en comparación con ustekinumab (1,0%) en la semana 52.

Hubo ocho casos de tuberculosis latente (0,4%) pero que no presentaron síntomas clínicos. No hubo casos de tuberculosis activa, ni reactivación de tuberculosis latente, en los pacientes tratados con risankizumab.

A las 16 semanas, las reacciones en el lugar de la inyección después del tratamiento con risankizumab 150 mg se informaron con más frecuencia que con placebo (1,5% vs. 1,0%, respectivamente), pero con menos frecuencia que con ustekinumab (3,8%) o adalimumab (5,6%); ninguna se consideró grave y no llevaron a la suspensión del tratamiento. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor entre los pacientes con ADA positivo (2,7% y 5%) que con ADA negativo (1,3% y 3,3%) a las 16 y 52 semanas respectivamente. Parece que la inmunogenicidad tiene impacto relevante en las reacciones en el lugar de inyección.

Aunque no hubo más casos de hepatotoxicidad en pacientes con risankizumab en comparación con placebo o con el tratamiento comparador a corto y largo plazo, hubo 3 pacientes con EAG hepáticos evaluados como probablemente relacionados con risankizumab y 2 EAG hepatobiliares que llevaron a la interrupción de risankizumab, por lo que se requiere un seguimiento estrecho de los pacientes que inician tratamiento con risankizumab.

A las 52 semanas la tasa de neoplasias malignas fue similar con risankizumab que con placebo (0,5 eventos por 100 sujetos-año). En el análisis hasta la semana 76 se informaron 14 casos (0,6%) de cáncer de piel no melanoma (NMSC) y 9 casos (0,4%) de malignidad distintos de NMSC, y la tasa de acontecimientos de cualquier tumor maligno con risankizumab (todas las dosis) fue de 1,3 eventos por 100 sujetos-año y ligeramente superior a 1,5 eventos por 100 sujetos-año con risankizumab 150 mg. Estas tasas son ligeramente más altas que las comunicadas con ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab y brodalumab (0,81 – 1,3 eventos por 100 sujetos-año). En la última actualización de datos de seguridad (hasta marzo 2018) se informaron casos en un 1,4% de los pacientes tratados con risankizumab (1,4 eventos por 100 sujetos-año). Hasta el momento no se pueden establecer conclusiones sobre la posible etiología/causalidad de las enfermedades malignas observadas, ya que la exposición a largo plazo a risankizumab (> 18 meses) es limitada. Este grado de exposición es insuficiente para caracterizar completamente los efectos desfavorables, particularmente aquellos con un largo período de inducción (malignidad) o aquellos que podrían cambiar con la exposición repetida a lo largo del tiempo (perfil ADA y EA inmunológicos).

Respecto a las reacciones de hipersensibilidad, las tasas de EA a las 16 semanas fueron de 10,7 por 100 pacientes-año en el grupo de risankizumab 150 mg, 10,9 por 100 pacientes-año en el grupo de placebo, 5,3 por 100 pacientes-año en el grupo de ustekinumab y 11,6 por 100 pacientes-año en el grupo de adalimumab. La tasa de eventos a las 52 semanas fue de 7, por 100 pacientes-año en el grupo tratado con risankizumab 150 mg en comparación con 5,4 por 100 pacientes-año en el grupo tratado con ustekinumab. Los EA de hipersensibilidad más frecuentes (dermatitis de contacto, eccema, dermatitis, urticaria y erupción cutánea) fueron de gravedad leve a moderada.

No se encontró un aumento de los efectos adversos cardiovasculares mayores (MACE) con risankizumab en comparación con placebo después de 16 semanas de tratamiento: 0,2 eventos por 100 pacientes-año con risankizumab 150 mg en

comparación con 1,1 eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo. No se informaron EA de MACE para adalimumab ni ustekinumab en el análisis inicial de 16 semanas.

En el análisis inicial de seguridad a largo plazo, un total de 9 sujetos tratados con risankizumab (todas las dosis) (0,4%) experimentaron un MACE (0,5 eventos por 100 pacientes-año), de los cuales 5 (0,2%) tuvieron un infarto de miocardio no fatal, 2 (< 0,1%) sujetos tuvieron un accidente cerebrovascular no fatal y 3 (0,1%) sujetos tuvieron una muerte cardiovascular (CV). Las tres muertes ocurrieron en pacientes con factores de riesgo de cardiovascular. Todas fueron consideradas por el investigador como no relacionadas con el medicamento en estudio. No se informaron muertes cardíacas por adalimumab o ustekinumab y sólo se observó una muerte cardíaca en el grupo de placebo. En la última actualización con datos de seguridad, al menos 2 de las 5 nuevas muertes informadas podrían ser también de origen cardiovascular.

La tasa global de eventos MACE (0,5 por 100 pacientes-año) se encontraba en el rango de las notificadas inicialmente para ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, brodalumab y guselkumab. Hubo una ligera tendencia hacia un mayor número de eventos MACE extendidos (incluye hospitalización por angina inestable y procedimientos de revascularización coronaria) (0,8 por 100 pacientes-año) y otros eventos CV (0,8 por 100 pacientes-año) con exposición a risankizumab 150 mg a largo plazo.

La asociación entre psoriasis e ideación y comportamiento suicida (CIS) se ha descrito en varios estudios para la población general de psoriasis. En los estudios con risankizumab no se produjo ningún suicidio y la tasa de depresión y CIS fue de 0,5 eventos por 100 sujetos-año con risankizumab 150 mg, de 1,1 por 100 sujetos-año con placebo, 1,3 por 100 sujetos-año con ustekinumab y de 1,1 por 100 sujetos-año con adalimumab. La tasa de eventos CIS son comparables a otros programas de desarrollo clínico recientes (guselkumab 0,10/100 sujeto-años, secukinumab, 0,06/100 sujeto-años; ixekizumab, 0,14/100 sujetos-año). Aunque por el momento no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con risankizumab y un mayor riesgo de ideación y comportamiento suicida, se hará un seguimiento en la fase posterior a la comercialización.

En general, no se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que recibieron tratamiento con risankizumab durante dos años ni en los que cambiaron de tratamiento de adalimumab o ustekinumab a risankizumab. El perfil de seguridad de risankizumab con un máximo de 77 semanas de exposición fue consistente con el observado hasta las 16 semanas.

En los 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a risankizumab sin un período de lavado, en el estudio IMMVENT, el perfil de seguridad de risankizumab fue similar al de los pacientes que iniciaron el tratamiento con risankizumab después del lavado del tratamiento sistémico previo.

En pacientes \geq 65 años, los EAEI, EA que llevaron a la interrupción del tratamiento y los EAG fueron mayores que en pacientes < 65 años.

En general el perfil de seguridad de risankizumab 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.

La falta de datos de seguridad de risankizumab en comparación con placebo a largo plazo (más allá de la semana 16) y la inclusión de los síntomas de la psoriasis como EA son limitaciones a tener en cuenta en la evaluación de la seguridad de risankizumab.

DISCUSIÓN

El objetivo último del tratamiento de la psoriasis es conseguir el blanqueamiento de los síntomas cutáneos, tanto a corto como a largo plazo (14). 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, 19-21).

En la práctica clínica, los antagonistas del 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 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 (19, 20).

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), y secukinumab, brodalumab e ixekizumab que son inhibidores de IL-17 y guselkumab, tildrakizumab y risankizumab que son inhibidores de la IL-23.

Risankizumab (2, 16) en cuatro estudios fase III, ha demostrado de manera robusta una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, frente a placebo, adalimumab y ustekinumab. La proporción de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en el estudio ULTIMMA-1, fue del 75,3% en los pacientes que recibieron risankizumab frente al 4,9% de los pacientes que recibieron placebo y el 42,0% de los pacientes que recibieron ustekinumab y en el estudio ULTIMMA-2, fue del 74,8% en los pacientes que recibieron risankizumab frente al 2,0% de los pacientes que recibieron placebo y el 47,5% de los pacientes que recibieron ustekinumab. El sPGA 0 o 1 en la semana 16 en el estudio ULTIMMA-1 se logró en el 87,8% de los pacientes que recibieron risankizumab, en el 7,8% de los pacientes que recibieron placebo y en el 63,0% de los pacientes que recibieron ustekinumab y en el estudio ULTIMMA-2 fue del 83,7%, 5,1% y 61,6%, respectivamente. Los resultados fueron estadísticamente significativamente más altos para el tratamiento con risankizumab en comparación con el placebo y ustekinumab. 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. El intervalo de PASI 90 fue del 77,6 %-85,9 % en el grupo de risankizumab frente al 30,8 %-56,3 % en el grupo de ustekinumab. El intervalo de sGA 0/1 fue del 79,5 %-90,6 % en el grupo de risankizumab frente al 39,4 %-65,2 % en el grupo de ustekinumab. En un análisis integrado de pacientes en los estudios ULTIMMA 1 y 2 se observó que, de los pacientes que alcanzaron PASI 90 con risankizumab en la semana 16, el 88% mantuvo PASI 90 al cabo de un año (52 semanas) y de los pacientes que alcanzaron PASI 100 con risankizumab en la semana 16, el 80% mantuvo PASI 100 al cabo de un año (52 semanas).

También se informó que risankizumab mejoraba la calidad de vida relacionada con la salud en estudios Fase III. En ULTIMMA 1 y 2, un número significativamente mayor de pacientes tratados con risankizumab obtuvo una puntuación en el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) de 0 o 1 (75% en ULTIMMA-1 y 71% en

ULTIMMA-2) comparado con ustekinumab (47% en ULTIMMA-1 y 44% en ULTIMMA-2) al cabo de un año ($p < 0,001$).

En el estudio de fase III IMMVENT los resultados también fueron estadísticamente significativos a favor del tratamiento con risankizumab en la semana 16 respecto a adalimumab (PASI 90: 72,4% risankizumab vs. 47,4% adalimumab y sPGA: 83,7% risankizumab vs. 60,2% adalimumab; $p < 0,001$). Las altas tasas de aclaramiento de la piel en la semana 16 se mantuvieron al cabo de un año con una pauta de administración cada 12 semanas (17). Tras la reafección de los pacientes en la semana 16, alcanzaron PASI 90 el 66% de los pacientes que empezaron con adalimumab y fueron reasignados a recibir risankizumab frente al 21% de los que siguieron recibiendo adalimumab en la semana 44 ($p < 0,001$). Se cumplieron los criterios de valoración principales de sPGA 0/1 y PASI 90 en la semana 16 ($p < 0,001$).

Además, los resultados del estudio IMMSTANCE mostraron que, entre las personas tratadas con risankizumab que alcanzaron una respuesta de piel aclarada o casi aclarada (sPGA 0/1) en la semana 28 y que fueron reafeccionados para seguir recibiendo risankizumab ($n = 111$), el 87% mantuvo esta respuesta en la semana 52 comparado con el 61% de los reafeccionados a retirada ($n = 225$) y también se cumplieron los criterios de valoración principales de sPGA 0/1 en las semanas 16 y 52 ($p < 0,001$).

Los comparadores activos ustekinumab en los estudios ULTIMMA 1 y 2 y adalimumab en el estudio IMMVENT se consideran aceptables, ya que ambos se prescriben en la práctica y en el momento de iniciarse los estudios no estaban aprobados otros inhibidores de IL-23, además, los pacientes que no estaban adecuadamente controlados con ninguno de estos comparadores activos se cambiaron a risankizumab para demostrar si se producían beneficios adicionales. Los resultados de eficacia con ustekinumab y adalimumab como comparadores activos fueron similares a sus correspondientes estudios pivotaes.

El aclaramiento y el volumen de distribución de risankizumab aumentan con el peso corporal, lo que puede resultar en una reducción de la eficacia en pacientes con elevado peso corporal (> 130 kg). No obstante, esta observación se basa en un número limitado de pacientes. En pacientes con peso corporal > 130 kg risankizumab puede ser menos eficaz, sin embargo no se considera necesario un ajuste de dosis en estos pacientes. La posología basada en el peso no es necesaria para risankizumab, ya que las tasas de respuesta promedio pronosticadas para PASI 90 y PASI 100 solo difieren en aproximadamente un 5% para un peso corporal de 60 kg vs. 120 kg según el modelo PASI PK-PD. Actualmente no se recomienda un ajuste de dosis en función del peso corporal (16).

De los 2.234 pacientes con psoriasis en placas expuestos a risankizumab, 243 tenían 65 años o más y 24 pacientes fueron ≥ 75 años. No se observaron diferencias en la exposición a risankizumab entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad que recibieron risankizumab (16). Hay información de seguridad limitada en pacientes con edad ≥ 65 años. Las tasas de EAG y EA que llevan a la interrupción del tratamiento, fueron mayores en ≥ 65 años.

En el período de 16 semanas después del tratamiento inicial, la tasa de eventos ajustada a la exposición para los EA generales fue mayor con risankizumab que con el placebo, pero más baja que ustekinumab y adalimumab. Los EAG y los EA que llevaron a la suspensión del fármaco del estudio se informaron con menos frecuencia para los grupos de tratamiento con risankizumab en comparación con placebo, adalimumab y ustekinumab, lo que sugiere que en el período de tratamiento inicial risankizumab tiene un perfil de seguridad más favorable; sin embargo, esto no fue consistente para todos los EA, así, las infecciones se informaron con mayor frecuencia después del tratamiento con risankizumab. A más

largo plazo (52 semanas), se informaron menos de EA y EAG, pero los EA fueron más graves. En general, risankizumab 150 mg fue bien tolerado y se suspendió debido a EA en <2% de los pacientes. Los EA fueron predominantemente leves (> 97%). Los EA más frecuentes con risankizumab son las infecciones del tracto respiratorio incluidas las infecciones víricas, artralgia y cefalea. Se observó un aumento de las infecciones fúngicas mucocutáneas (tiña y candidiasis) después del tratamiento con risankizumab, especialmente durante un tratamiento a largo plazo. La tolerabilidad en el lugar de la administración fue mejor en comparación con adalimumab y ustekinumab.

Hubo tres casos de toxicidad hepática relacionada con risankizumab que llevaron a la interrupción del tratamiento, y aunque no hay datos suficientes para incluir la hepatotoxicidad como un riesgo potencial, los casos de hepatotoxicidad se controlarán mediante la farmacovigilancia postcomercialización. También se debe considerar que la tasa global de malignidad en sujetos expuestos a risankizumab 150 mg fue ligeramente superior a la informada en el programa de desarrollo clínico para agentes de tipo similar. Además se hará un seguimiento postcomercialización del efecto de risankizumab en la homeostasis de la glucosa en sangre. Se ha caracterizado la inmunogenicidad durante 104 semanas.

El 1,6% de los sujetos tratados con risankizumab 150 mg suspendieron el tratamiento por EA. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con risankizumab fueron infecciones de las vías respiratorias altas, que ocurrieron en el 13% de los pacientes. Las infecciones del tracto respiratorio superior de etiología vírica, las infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, infecciones fúngicas y sinusitis fueron los EA más frecuentes con risankizumab, siendo la sepsis, la celulitis y neumonía los EAG más frecuentes.

En el estudio M15-992 (IMMHANCE), los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a la retirada de risankizumab respecto a los que continuaron tratamiento con risankizumab, se observó una disminución de la eficacia en la variable sPGA 0/1 en la semana 40 (81,8% vs. 91,9%; $p < 0,01$). Se desconoce si los pacientes que logran una remisión clínica sostenida podrían tratarse con menor dosis o con una menor frecuencia.

No se dispone de comparaciones directas entre los agentes biológicos que actúan sobre las IL-23 aprobados en psoriasis (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab). El primer inhibidor de IL-23 aprobado en psoriasis fue guselkumab, en base a los resultados de los estudios VOYAGE 1 y 2 y NAVIGATE, en los que una mayor proporción de pacientes lograron una Evaluación Global del Investigador (IGA) de 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. Con guselkumab se obtuvo un PASI 90 en el 70%-75,2% de los pacientes y una IGA 0/1 en el 83,5%-84,1% y con adalimumab un PASI 90 en el 46,8%-54,8% de los pacientes y una IGA 0/1 en el 64,9%-67,7% (22). Además, guselkumab fue superior a ustekinumab en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento previo con ustekinumab (22). 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 (22, 23). Aunque el perfil de seguridad de guselkumab sólo se ha caracterizado a corto y medio plazo, es favorable y similar al de otros fármacos biológicos, y más favorable para guselkumab que para ustekinumab, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. Los resultados

después de 2 años de seguimiento son consistentes con los observados al año, no habiéndose encontrado nuevas señales de seguridad (22-24). Debe tenerse en cuenta que los resultados de eficacia y seguridad de guselkumab proceden de estudios a corto y medio plazo.

Tildrakizumab es el otro inhibidor de IL-23 actualmente autorizado. En dos estudios de fase III, reSURFACE-1 y reSURFACE-2, 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%) (25). 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 una valor de p 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. 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.

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 en la zona de inyección y dolor de espalda. 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. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco con tildrakizumab, no se asociaron con una menor eficacia.

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

La eficacia de las distintas opciones terapéuticas se han comparado de forma directa o indirecta en diferentes revisiones sistemáticas (26, 27), si bien por el momento no se han comparado con risankizumab. Los criterios empleados con mayor frecuencia para la comparación son el porcentaje 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, si bien actualmente se prefiere el PASI 90 dada la mayor efectividad de los nuevos agentes en este sentido. 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, brodalumab (7) y risankizumab (2) sobre ustekinumab, la de

guselkumab (22) y risankizumab (2) sobre adalimumab y la de tildrakizumab frente a etanercept (25).

Por otra parte en una revisión Cochrane donde se hace una comparación indirecta entre las diferentes opciones de tratamiento en psoriasis en fase de inducción, 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 α , 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 (28).

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 (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 (19). La elección del tratamiento en cada caso deberá basarse fundamentalmente en la eficacia de las alternativas disponibles y el perfil de seguridad. Además deberá 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.

Particularmente, dentro de los fármacos con su mismo mecanismo de acción (inhibidores de la IL-23), risankizumab podría considerarse una alternativa, si bien debe tenerse en cuenta el hecho de que las variables principales de eficacia sean distintas (PASI 75 o PASI 90, y evaluadas a diferentes tiempos), lo que hace que cualquier comparación se deba tomar con la debida cautela.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en red bayesiano de ensayos clínicos en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, que compara la eficacia a corto plazo de los tratamientos biológicos y no biológicos (apremilast y dimetilfumarato) (29). Los inhibidores de IL-17, 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 (29). Pero dado que la psoriasis es una enfermedad crónica, son precisos estudios comparativos a largo plazo que permitan seleccionar la mejor opción terapéutica en estos pacientes.

Risankizumab ha demostrado ser eficaz tras la administración de ustekinumab y de adalimumab, si bien los resultados son aún provisionales y habrá que esperar a tener los resultados definitivos de los estudios aún en curso para poder corroborarlo.

Podría considerarse una debilidad de tildrakizumab la necesidad de tener que duplicar la dosis (299 mg) para alcanzar los objetivos deseados en determinados pacientes, frente a otras terapias de dosis única. Mientras que para risankizumab, una de las debilidades a tener en cuenta es que precisa dos inyecciones (de 75 mg cada una) para la administración de la dosis recomendada de 150 mg.

Atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales, el posicionamiento de risankizumab en línea con el de guselkumab 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) (7). En este contexto, risankizumab es una alternativa terapéutica con eficacia en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas, superior a ustekinumab y adalimumab, y con una diferente posología en la fase de mantenimiento respecto a algunos de los fármacos disponibles en segunda línea de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con risankizumab, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Si un paciente ha recibido una vacuna de organismos vivos (vírica o bacteriana), se recomienda esperar al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con risankizumab. Los pacientes en tratamiento con risankizumab no deben recibir vacunas de organismos vivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después (16).

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar risankizumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no se pueda confirmar que han recibido un ciclo de tratamiento adecuado.

CONCLUSIÓN

Risankizumab, ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis crónica en placa de moderada a grave, frente a placebo, adalimumab y ustekinumab, en cuatro estudios de fase III. La proporción de pacientes que recibieron risankizumab y lograron respuesta PASI 90 fue del 72,4%-75,3% (p <0,001) y un sPGA de 0 o 1 del 83,7%-87,8% (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 principales 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. En los estudios de fase III, la tasa de efectos adversos con risankizumab fue baja, comparable al placebo y en general, más favorable que ustekinumab y adalimumab. Un 1,6% de los pacientes que recibieron risankizumab suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio incluidas las infecciones víricas, artralgia y cefalea, siendo las infecciones las más frecuentes y graves. Se debe caracterizar mejor el perfil de seguridad a largo plazo, en relación a la posible hepatotoxicidad, incremento de la glucemia y de neoplasias malignas, así como la seguridad cardiovascular, la

seguridad en pacientes >65 años y el impacto clínico de la inmunogenicidad en los estudios actualmente en curso.

Actualmente no existen comparaciones directas de risankizumab con otras alternativas de tratamiento más allá de la comparación con adalimumab y ustekimumab. Con respecto a los otros inhibidores de IL-23 (guselkumab y tildrakizumab), no se puede establecer la superioridad, debido, entre otros, a las diferencias en las variables principales de eficacia y posología.

Con los datos disponibles, risankizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, 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 y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

En casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, risankizumab podría ser una opción terapéutica adecuada. Particularmente en este escenario, la elección del tratamiento biológico deberá basarse fundamentalmente en la eficacia de las alternativas disponibles, el perfil de seguridad y las características propias de cada paciente.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento, si bien, algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

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 ≥ 50 , ≥ 75 , ≥ 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.

sPGA (static 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.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Skyrizi® (risankizumab) 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 o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

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

REFERENCIAS

1. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
2. 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.
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.
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>.
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. 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>.
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. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. Clin Exp Rheumatol 2015; 33 (5 Suppl 93): S14-19.
13. 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.
14. 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.
15. Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol. 2011; 65:137-74.
16. Ficha técnica de Skyrizi® (risankizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html.
17. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltMMa-1 and UltMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet 2018; 392: 650–661.



18. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley J, Ryan C, Krueger J, Tsai T, Flack M, Gu Y, Williams D, Thompson E, Paul C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial; Lancet (Jul 2019)
19. 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
20. 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.
21. 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].
22. 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 (Acceso enero 2018).
23. Ficha técnica de Tremfya® (guselkumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171234001/FT_1171234001.pdf (Acceso enero 2018)
24. 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.
25. European Public Assessment Report de Ilumetri® (tildrakizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso octubre 2018).
26. 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
27. 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.
28. 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.
29. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen 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

Comunidad Autónoma de Murcia

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 Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, 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.