

# Risankizumab

## en psoriasis en placas

▼**Skyrizi® (Abbvie)**

Carlos Fernández Moriano

### Resumen

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la proteína interleucina 23 (IL-23) e inhibe su interacción con su receptor específico en la superficie celular (IL-23R), bloqueando las acciones biológicas mediadas por esta citocina proinflamatoria: inhibe la diferenciación de linfocitos Th17 y la secreción de la IL-17 y otras citocinas efectoras (como IL-22), las cuales desencadenarían la respuesta inmunitaria implicada en la patogénesis de la psoriasis. Comparte, así, mecanismo con guselkumab y tildrakizumab, diferenciándose de ustekinumab por su ausencia de selectividad y de unión a la IL-12. En base a ello, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Risankizumab ha demostrado una robusta y elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada-grave en 4 amplios ensayos pivotales de fase 3 con diseño aleatorizado, doble ciego y controlados, bien por placebo o bien por comparadores activos (adalimumab y ustekinumab). En global, tras 4 meses de tratamiento, la proporción de pacientes tratados con risankizumab que lograron aclaramiento de la piel con respuesta de PASI 90 fue del 72-75%, significativamente superior ( $p < 0,001$ ) a los comparadores: aumentos de 25 puntos porcentuales frente a adalimumab, de 27-33 puntos frente a ustekinumab y de 70-73 frente a placebo. Resultados comparables se obtuvieron para la proporción de pacientes con puntuación sPGA 0 o 1: 84-88% con risankizumab, 60% con adalimumab, 62-63% con ustekinumab y 5-8% con placebo. Se hallaron también mejoras notables en la calidad de vida y en las manifestaciones en áreas difíciles de tratar (uñas o cuero cabelludo). Estos beneficios se mantienen con magnitud similar al año de tratamiento, con independencia de factores como edad, sexo, gravedad basal de la psoriasis o tratamiento previos (risankizumab también mostró eficacia destacable en pacientes con respuesta inadecuada a adalimumab).

**Fernández Moriano C.** Rizankizumab (Skyrizi®) en psoriasis en placas. Panorama Actual Med. 2020; 44(433): 504-517

El perfil de seguridad, bien definido y relativamente benigno, es similar al de otros biológicos usados para tratar la psoriasis, con una tasa de eventos adversos relacionados con el fármaco baja (12%), comparable al placebo y, en general, más favorable que ustekinumab (15%) y adalimumab (20%); solo un 1,6% de pacientes tratados con risankizumab abandonó el tratamiento por motivos de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (incluidas infecciones víricas), artralgia y cefalea, en su mayoría leves y autolimitadas; entre las graves, destacan las infecciones (sepsis, celulitis o neumonía), los eventos adversos cardiovasculares o la hepatotoxicidad. Con un bajo potencial de inmunogenicidad, se debe aún caracterizar el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas asociado al uso a largo plazo de risankizumab.

No se dispone de comparaciones directas de risankizumab con los otros inhibidores de IL-23, y no se puede establecer su superioridad. Así, a pesar de que ha demostrado una eficacia robusta, duradera –al menos 1 año– y clínicamente relevante, con blanqueamiento notable de la piel (destacan los altos porcentajes de pacientes que alcanzan PASI 100 y sPGA 0) y mejora de otras manifestaciones psoriásicas, incluyendo la afectación de la calidad de vida, no supone ninguna innovación mecanística ni implica ventajas adicionales en términos de adherencia, por lo que se incorpora como una opción más al grupo de los anti-IL-23 (donde ya están guselkumab y tildrakizumab) y no parece que vaya a aportar ninguna mejora en el tratamiento de la psoriasis frente a las opciones ya existentes. Se posicionará, pues, como 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.

# Aspectos fisiopatológicos

La **psoriasis** es una enfermedad inflamatoria de la piel de carácter crónico, aunque fluctuante, que puede afectar también a uñas, cuero cabelludo, articulaciones (artritis psoriásica) y, menos frecuentemente, a las mucosas. La lesión característica es una placa de color rojo oscuro, con escamas no adherentes de un peculiar tono blanco-nacarado y con borde bien delimitado. Se manifiesta habitualmente de forma bilateral, siendo las localizaciones más frecuentes las superficies de extensión articular (codos y rodillas), la zona sacra y el cuero cabelludo. La afectación de las mucosas es muy rara, aunque se han citado casos localizados en los labios y en el pene.

Las uñas están afectadas en aproximadamente el 50% de los casos, especialmente las de las manos; es aún más frecuente si hay afectación articular y en la forma eritrodérmica de psoriasis. Las lesiones ungueales son difíciles de tratar y pueden causar estigmatización social, siendo las más características: los hoyuelos o pits (depresiones puntiformes), manchas amarillentas debajo de la placa ungueal (*mancha de aceite*), fragilidad (onicolisis) e hipertrofia subungueal.

La psoriasis es la **más común de las enfermedades cutáneas crónicas humanas**, con una prevalencia del 2-4% en la población mundial; algunos autores hablan de una prevalencia global del 1,5-3% en Europa y otros amplían el rango hasta el 5% en países desarrollados. Los datos sugieren, no obstante, que la aparición de psoriasis varía según la edad y la región geográfica, siendo en general más frecuente en los países más distantes desde el ecuador. Así, la prevalencia oscila, por ejemplo, en niños desde el 0% en Taiwán al 2,1% en Italia, y en los adultos desde el 0,9% de Estados Unidos al 8,5% de Noruega. La incidencia varía también, entre las 78,9/100.000 persona-año en Estados Unidos y las 230/100.000 persona-año en Italia. En España, la prevalencia de

la patología se estima cercana al 2,3% de la población (Ferrández et al., 2014).

La psoriasis puede debutar a cualquier edad, pero es rara en menores de 9-10 años. Presenta dos picos de máxima incidencia: la segunda década (de origen generalmente familiar) y los 55-60 años. En la mayoría de casos (>70%) presenta un curso crónico con actividad inflamatoria que evoluciona con remisiones y recaídas espontáneas, y puede persistir toda la vida o durar solo unos meses. Si bien raramente llega a poner en peligro la vida del paciente, puede ser muy discapacitante, limitando considerablemente la calidad de vida.

Entre sus principales **características histológicas** puede citarse la **hiperplasia epidérmica**, definida como una diferenciación anormal y maduración incompleta de los queratinocitos, es decir, un engrosamiento de la epidermis y una capa granular reducida o ausente. Todo ello es debido a la hiperproliferación y diferenciación de los queratinocitos epidérmicos de evolución acelerada, cuyo ciclo vital es mucho más rápido y corto de lo normal: 7-10 días en lugar de 50-75 días. También se puede apreciar una infiltración de células del sistema inmunitario (linfocitos T) y de células dendríticas CD11+ en la dermis, así como de células CD8+ y neutrófilos en la epidermis.

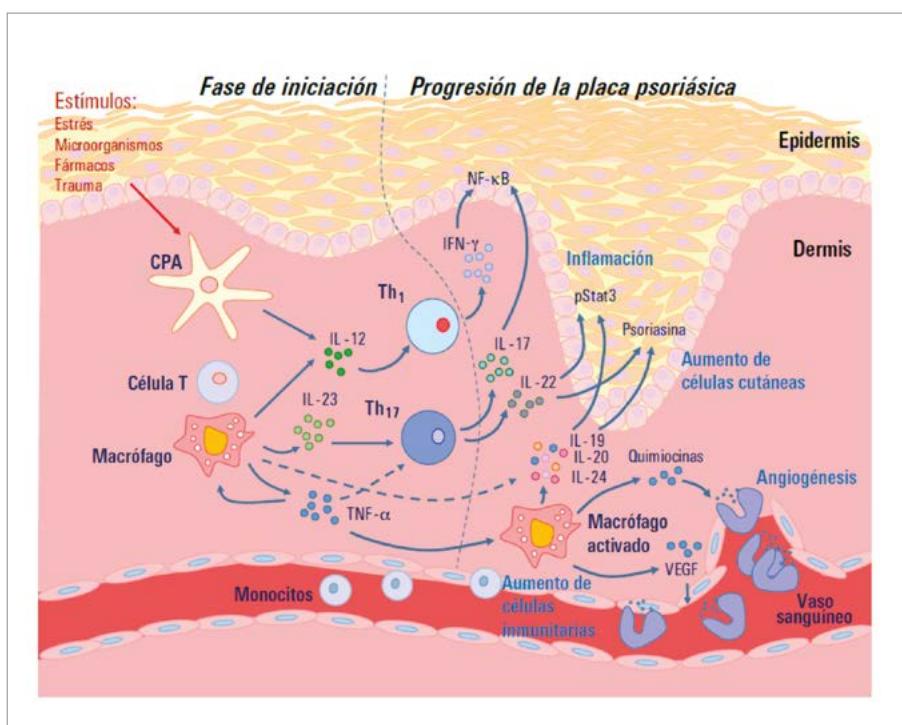
Además de estas presencias celulares anómalas, también se observa un aumento en el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la inflamación de la piel. Aunque durante mucho tiempo se había pensado que la psoriasis es causada simplemente por la hiperproliferación de queratinocitos, actualmente se admite que el sistema inmunitario es un factor decisivo en el desarrollo de la enfermedad. En definitiva, hoy se considera como una **enfermedad inflamatoria crónica de origen autoin-**

**mune** en la cual células dendríticas, linfocitos T, macrófagos y neutrófilos inducen hiperproliferaciones locales de los queratinocitos que, en última instancia, son los responsables de las lesiones cutáneas.

Se ha demostrado la participación directa de varias citocinas en el incremento de la proliferación de los queratinocitos en la psoriasis (**Figura 1**). Particularmente, el **factor de necrosis tumoral alfa** (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) activa el desarrollo de las lesiones mediante el aumento del número de moléculas que participan en la respuesta inflamatoria a las moléculas de adhesión. Los queratinocitos activados producen citocinas y quimiocinas que atraen a los linfocitos T al sitio de la inflamación y que potencian su proliferación. De hecho, se suelen encontrar subpoblaciones de linfocitos Th1 y Th17 en las lesiones psoriásicas, además de queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans y, como consecuencia de todo ello, un aumento de la concentración de TNF $\alpha$  en las zonas de la piel afectadas. Es más, se ha observado que una disminución del TNF $\alpha$ , tanto en suero como en las lesiones, se relaciona con una mejora clínica, lo que sugiere un importante rol de esta citocina en la enfermedad.

Asimismo, se ha observado que las **interleucinas** (IL) 12 e IL-23 tienen también un importante papel patológico. La IL-12 -producida por las células presentadoras de antígenos- es capaz de inducir la producción de nuevas poblaciones de linfocitos T e incrementar las respuestas de los linfocitos Th1, sobre todo en la producción de interferón (IFN); estas células también parecen estimular la inmunidad mediada por células y la síntesis de anticuerpos fijadores del complemento. Por su parte, la IL-23 facilita la adquisición de memoria inmunológica por los linfocitos T, en especial de las subpoblaciones de linfocitos Th17, y parece tener un papel crítico en la patogéne-

**Figura 1.** Iniciación y progresión de la lesión psoriásica. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL: interleucinas; NF- $\kappa$ B: factor nuclear  $\kappa$ B; Th: linfocitos T helper (facilitadores); TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.



sis. En este sentido, datos procedentes de modelos inflamatorios de la piel sugieren que los linfocitos Th17, que producen IL-17 e IL-22, podrían ser los inductores principales de la hiperplasia epidérmica, modificando la diferenciación epidérmica en la psoriasis.

Se ha observado que las anomalías en la regulación de IL-12 e IL-23 no solo se asocian a psoriasis, sino también a otras patologías de ínole autoinmune, como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa, entre otras. De hecho, entre el 5% y el 7% de todos los pacientes con psoriasis y hasta un 40% de aquellos con la forma más grave (>10% de superficie corporal afectada) desarrollan **artritis psoriásica**, usualmente entre 5 y 10 años tras el inicio de la enfermedad cutánea. La deformación articular –e incapacidad asociada a la artritis psoriásica– es más frecuente en los pacientes de 40-50 años, siendo la forma más común (50-70%) la oligoarticular asimétrica seronegativa, que afecta a las pequeñas articulaciones de algunos dedos de las manos.

Por otro lado, parece que las interacciones entre el **antígeno asociado a la**

**función leucocitaria de tipo 1 (LFA-1)** y las moléculas de adhesión intercelular también están involucradas en la patogenia de la psoriasis. En concreto, favorecen la migración de los linfocitos T desde la circulación sistémica a los tejidos de la dermis y epidermis, y su consiguiente reactivación. Todo ello conduce a una infiltración de células T activadas en el tejido y a una proliferación anormal de los queratinocitos. Y, como se ha sugerido previamente, la alta producción de factores de crecimiento endoteliales vasculares (*vascular endothelial growth factors*, VEGF) en los queratinocitos psoriásicos promueve la angiogénesis, lo que provoca un aumento de la vascularización y amplifica la inflamación local. Los neutrófilos también se encuentran en grandes cantidades en las lesiones psoriásicas; se ha demostrado que algunas citocinas, como la IL-8, causan la acumulación de neutrófilos en la piel.

Sin embargo, a pesar de todos los mecanismos bioquímicos mencionados, **el origen específico de esta enfermedad multifactorial sigue siendo desconocido**, toda vez que se ignora qué es lo que provoca la respuesta

inmunológica y desencadena la hiperqueratosis y el resto de manifestaciones patológicas.

En su aparición influyen significativamente algunos **factores genéticos**, como lo demuestra la marcada agrupación familiar, así como la concordancia en gemelos y la asociación a determinados antígenos principales de histocompatibilidad (HLA): es más frecuente en presencia del alelo Cw6 y, en pacientes con HLA B27, el inicio de la psoriasis es más precoz y la evolución más grave.

Entre los **factores externos** que se han descrito como desencadenantes de psoriasis pueden citarse traumatismos externos, determinadas infecciones (la forma “en gotas” aparece poco después de una faringitis estreptocócica), el uso de determinados fármacos (litio, betabloqueantes, antipalúdicos, anti-inflamatorios no esteroideos, supresión del tratamiento con esteroides, etc.), bebidas alcohólicas, factores psicogénos (especialmente el estrés, que puede actuar como desencadenante o agravante, haciendo más frecuentes las recaídas), el clima (el clima cálido y la luz solar son beneficiosos mientras que el frío empeora las lesiones), factores metabólicos (hipocalcemia, alcoholismo, diálisis, etc.) y factores endocrinos (mayor incidencia en la pubertad y la menopausia, mejora en el embarazo).

## FORMAS CLÍNICAS

Se han descrito hasta cinco tipos distintos de psoriasis:

- **Psoriasis vulgar o en placas:** es la forma clínica más frecuente (80-90% de los casos), y su nombre hace referencia a las formaciones escamosas y de color rojizo presentes en las zonas de extensión (codas y rodillas, principalmente), así como en el cuero cabelludo. Se trata de placas bien delimitadas con una distribución simétrica en la mayoría de los casos, aunque pueden confluir y formar

figuras policíclicas. El porcentaje del cuerpo afectado por las placas psoriásicas puede variar desde una forma leve (<2% de la superficie corporal) hasta las formas más graves (>10%), pasando por la forma moderada (2-10%); aunque la mayoría de pacientes suele presentar formas leves, los casos moderados-graves pueden llegar a representar hasta uno de cada tres casos totales y pueden provocar un importante deterioro de la calidad de vida, con altos niveles de discapacidad física, psicológica o sociolaboral. Se considera como una enfermedad crónica de curso variable, y suele manifestarse por vez primera en dos grupos de edad: 16-22 y 57-60 años.

- La denominada **psoriasis en gotas** suele cursar con numerosas lesiones puntiformes (menores de 1 cm), sobre todo en el tronco. Es más común en niños y adolescentes, siendo típica su erupción aguda 10-14 días tras una infección estreptocócica, habitualmente de garganta, y que desaparece espontáneamente en 2-3 meses.
- Por su parte, la **psoriasis invertida** afecta a grandes pliegues (axilar, submamario, interglúteo) y presenta placas rojas lisas y brillantes, de color vivo, sin descamación y ocasionalmente con fisuras.
- La **psoriasis pustulosa** es una forma aguda y poco frecuente. Puede ser generalizada (tipo von Zumbusch), como la forma de comienzo de una psoriasis, o aparecer en el curso de una psoriasis crónica. Cursa con una fiebre elevada y brusca, malestar general, eritema con pústulas en pocas horas, piel de color rojo escarlata seca y no descamativa. Sin tratamiento puede ser mortal. La forma localizada palmoplantar cursa con brotes repetidos de pústulas estériles sobre una base eritematosa en las palmas y las plantas, simétricas, y que suelen secarse, dejando escamas y costras marrones.
- Finalmente, la **psoriasis eritrodémica** consiste en una forma gene-

ralizada y grave. Se instaura por lo general sobre cuadros de psoriasis crónica y se presenta como una eritrodermia exfoliativa seca, que afecta todo el tegumento, incluyendo el pelo y, sobre todo, las uñas.

Los datos epidemiológicos apoyan que la inflamación incontrolada en la psoriasis se relaciona con un aumento del riesgo de aterosclerosis y del riesgo de enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión), asociándose también con mayores tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes más jóvenes y con formas más graves de la enfermedad, que ven reducida su esperanza de vida. Además de las complicaciones vasculares, la psoriasis se ha relacionado con un incremento de la incidencia de algunas metabolopatías de alta incidencia, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y síndrome metabólico.

## TRATAMIENTO

El **tratamiento** de la psoriasis es **complejo**, ya que no solo se lucha contra una enfermedad de etiología desconocida y con formas clínicas diversas, sino que tiene un fuerte condicionante social. En principio, deben evitarse los factores desencadenantes y favorecedores conocidos: infecciones, golpes, tabaquismo o estrés. También se ha descrito que el sol tiene un efecto beneficioso, siendo capaz de producir una mejoría significativa de las lesiones. No hay evidencias sólidas sobre la posible eficacia de otros tratamientos no farmacológicos.

Si bien **no existe un tratamiento curativo** para la psoriasis, en la mayoría de los casos puede manejarse satisfactoriamente aplicando diferentes tratamientos en función de la gravedad del caso (definida por la extensión, localización de lesiones, grado de inflamación e impacto en la calidad de vida) y siempre con el objetivo de conseguir un control mantenido de la afectación cutánea y de la inflamación sistémica, para prevenir la aparición

y progresión de comorbilidades sistémicas. Se debe abordar también la afectación psicológica y social de los pacientes (que repercute en su calidad de vida) con una intervención apropiada tras la necesaria valoración integral de cada paciente. De hecho, la calificación de los resultados terapéuticos depende en buena medida de la aceptación de los pacientes, de sus criterios estéticos y de su propia personalidad.

Los **tratamientos tópicos** son empleados en los **casos más leves** (afectación menor del 2% de la superficie corporal) y constituyen la forma más común de tratamiento de la psoriasis en placas, pero también la menos eficaz en los casos graves. Carecen de utilidad en la artritis psoriásica o en la forma pustulosa o eritrodérmica.

Los **agentes emolientes y queratolíticos** son utilizados habitualmente como adyuvantes a otros tratamientos para hidratar, evitar la aparición de fisuras y eliminar las escamas (sobre todo a nivel de cuero cabelludo); no deben aplicarse en pliegues. Entre los agentes queratolíticos, el ácido salicílico es el menos eficaz de todos los tratamientos disponibles, pero también el más barato y el mejor aceptado por los pacientes, por lo que ha constituido un paso importante en la terapéutica de la psoriasis en placas. La brea de hulla (coaltar) es algo más potente que el anterior, pero presenta como inconveniente el olor desagradable; sus efectos queratolíticos son lentos, aunque produce remisiones generalmente prolongadas en los pacientes sensibles al tratamiento. El ditranol (antralina) es uno de los componentes activos de la brea de hulla; debido a su poder irritante para la piel y a su capacidad para manchar la ropa y teñir las uñas y la piel, muchos pacientes tienden a rechazar este tratamiento y ha caído en desuso; sin embargo, se trata de uno de los tratamientos tópicos más eficaces (más que los anteriores), cuyos efectos aparecen lentamente –tanto como los de la brea de hulla– y producen remisiones algo más cortas que ésta.

Los **corticosteroides tópicos** producen efectos rápidos y potentes, pero la duración de las remisiones es más bien corta. Se pueden considerar de primera elección en la psoriasis leve que no responde a otros tratamientos tópicos y en determinadas localizaciones como la cara, el cuero cabelludo, los pliegues o los genitales (localizaciones que no toleran otros tratamientos tópicos). Presentan el inconveniente de que, tras la suspensión del tratamiento, la enfermedad puede reactivarse. No es infrecuente la combinación de corticosteroides tópicos con agentes queratolíticos, de efectos menos potentes y rápidos, pero considerablemente más prolongados.

Por otro lado, el **calcipotriol** y el **tacalcitol** son análogos hormonales de la vitamina D de aplicación tópica, similares al calcitriol. Su empleo en la psoriasis en placas se debe a la observación de que este tipo de compuestos son capaces de inhibir la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos. Su eficacia es similar a la de los corticosteroides (aunque se asocian a una mayor incidencia de eventos adversos locales) e incluso inducen períodos de remisión algo más largos que aquellos. Los análogos de la vitamina D producen por lo general mejores resultados que el alquitrán de hulla, pero los resultados en relación con el ditranol son dispares. Cabe destacar que, en pacientes con psoriasis en el cuerpo y el cuero cabelludo, el **tratamiento combinado con vitamina D y corticosteroides** (por ejemplo, la combinación de betametasona y calcipotriol) funciona mucho mejor que cualquiera de estos solos.

Otra opción para el tratamiento tópico es el **tazaroteno**, un retinoide que presenta una eficacia similar a la de los corticosteroides tópicos en lo que se refiere a la elevación de las placas psoriásicas pero su efecto es algo menor en cuanto a la reducción del eritema. La combinación de tazaroteno y corticosteroides produce mejores resultados que el tazaroteno solo.

A medio camino hacia el tratamiento sistémico, la **fototerapia** con el uso de lámparas de **radiación ultravioleta (UV)** constituye otro de los puentes del manejo de la psoriasis en placas, siendo ineficaz en el resto de formas clínicas. Según la longitud de onda de la radiación se distinguen dos tipos básicos de radiación. La de longitud de onda más larga (**UVA**) tiene una menor capacidad de penetración en la piel, por lo cual requiere la administración previa de sustancias que sensibilicen la piel (generalmente psoralenos); esta forma de tratamiento es lo que se conoce como terapia **PUVA** (psoralenos + UVA) o **fotoquimioterapia**. El método PUVA es el tratamiento más eficaz disponible para la psoriasis en placas: su acción es lenta pero produce períodos prolongados de remisión; por el riesgo de efectos adversos cutáneos se emplea de forma restringida, para casos graves refractarios en pacientes de edad media (no en niños ni en jóvenes). Por su parte, la radiación de longitud de onda más corta (**UVB**) tiene una mayor capacidad de penetración y no requiere ninguna sustancia sensibilizante, aunque se suele emplear brea de hulla previamente; este método es conocido como **fototerapia**.

En el **tratamiento sistémico** se emplean agentes con efectos antiproliferativos sobre la epidermis, sobre todo fármacos inmunosupresores y derivados retinoides aromáticos. Son considerados como el **segundo nivel de tratamiento**, estando indicados en psoriasis extensas que no responden a otros tratamientos, formas eritrodérmicas y pustulosas y formas incapacitantes.

Los denominados **fármacos anti-rreumáticos modificadores de la enfermedad** (FAMEs) son ampliamente utilizados como primera opción en el tratamiento de las formas activas moderadas o graves, en particular en los pacientes con artritis psoriásica. Se trata de potentes inmunosupresores clásicos, entre los cuales el más utilizado es, sin duda, el **metotrexato**, considerado de primera elección en las formas graves de psoriasis en placas, así como en la artritis psoriásica,

sica, la psoriasis pustulosa y la psoriasis eritrodérmica, por su efecto dual antiproliferativo y antiinflamatorio. La **ciclosporina**, agente inmunosupresor que actúa inhibiendo especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras (aunque también inhibe la producción y liberación de linfocinas, sobre todo de IL-2), tiene una eficacia clínica similar a la del metotrexato en la psoriasis en placas y en la psoriasis pustulosa, pero algo menor en la psoriasis eritrodérmica y en la artritis psoriásica. En general, el metotrexato, la ciclosporina, los UVB y los PUVA se consideran las formas más eficaces de tratamiento sistémico de los casos graves o moderadamente graves de psoriasis, facilitando la desaparición prácticamente completa de las manifestaciones clínicas en gran parte de los pacientes. Una vez alcanzado este objetivo, el tratamiento puede ser reducido o incluso suspendido, al menos hasta que se produzca una recidiva (si es que llega a producirse).

Los **retinoides** son análogos estructurales de la vitamina A (ácido retinoico) de carácter aromático. Revierten los cambios hiperqueratósicos típicos de la psoriasis en placas, pero son potentes teratógenos, por lo que su uso debe ser estrictamente vigilado en mujeres en edad fértil. Los efectos de los retinoides son debidos a la activación de receptores específicos del ácido retinoico, conocidos como RAR (retinoic acid receptors). Actualmente solo está disponible como antipsoriásico la **acitretina**, la cual interfiere en diversos procesos biológicos en la piel, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, la función inmunológica, la inflamación y la producción de sebo. Tanto acitretina, como ciclosporina y metotrexato se asocian a toxicidad significativa sobre diversos órganos y tienen limitaciones en los tratamientos a largo plazo de formas crónicas de psoriasis.

Por su parte, el **apremilast** es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) también indicado en el tratamiento de psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pa-

cientes adultos que no han respondido, tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA). Al inhibir a la enzima PDE4, implicada en el metabolismo de AMPc, incrementa los niveles intracelulares de éste y facilita la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente TNF $\alpha$  e IL-12; asimismo, parece modular los niveles de otras citocinas, en este caso de carácter antiinflamatorio, como la IL-10.

Teniendo en consideración la relevancia del TNF $\alpha$  en el desarrollo de la inflamación asociada a la psoriasis, la **terapia biológica anti-TNF $\alpha$**  fue desarrollada precisamente para bloquear esta citocina e impedir o limitar su actividad y, en consecuencia, reducir las interacciones entre las células inmunitarias y los queratinocitos. La neutralización del TNF $\alpha$  impide su interacción con sus receptores (TNFR1) y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otros efectos, desembocaría en la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), un complejo proteico presente en la mayoría de tipos de células animales e implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación UV y antígenos diversos; NF- $\kappa$ B juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmunitaria, dado que las cadenas ligadas kappa son componentes básicos de las inmunoglobulinas. Otras consecuencias del bloqueo del TNF $\alpha$  son el cambio en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1) y la disminución de los niveles de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación tisular. Los **fármacos anti-TNF $\alpha$**  actualmente comercializados en España que están indicados expresamente

en psoriasis son **adalimumab, etanercept, infliximab y certolizumab pegol**. Otro agente anti-TNF $\alpha$  disponible en nuestro país es el golimumab, que está indicado en artritis psoriásica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante.

De entre el arsenal de fármacos biológicos, tanto el **secukinumab** como el **ixekizumab** son anticuerpos monoclonales humanos que se unen y neutralizan a la interleucina 17A<sup>1</sup> (IL-17A), una citocina proinflamatoria considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia y diferenciación epidérmica observada en la psoriasis, a través de la formación de NF- $\kappa$ B. Un tanto particular es el mecanismo del **brodalumab**, que se une al receptor de la IL-17A (IL-17AR), bloqueando la actividad de la IL-17A, pero también de la IL-17F y del heterodímero IL-17A/F. Estos tres fármacos han sido autorizados para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal frente a IL-12 e IL-23<sup>2</sup>, autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo metotrexato, ciclosporina y PUVA. La IL-12 y la IL-23 contribuyen a la activación de los linfocitos natural killer (NK) y a la activación y diferenciación de los linfocitos CD4+, y su regulación parece estar alterada en pacientes con psoriasis y otras patologías autoinmunes. De ahí que la formación del complejo de ustekinumab con dichas interleucinas impida la activación del receptor celular de éstas (IL-12R $\beta$ 1), tanto solo como formando parte de receptores complejos duales (IL-12R $\beta$ 1/ $\beta$ 2 e IL-12R $\beta$ 1/23R) y, en consecuencia,

interrumpa la señalización bioquímica mediada por ellos (que desemboca en la secreción de citocinas inflamatorias pro-psoriásicas por parte de determinadas poblaciones de linfocitos).

Con la misma indicación que ustekinumab, **guselkumab** y el más recientemente autorizado **tildrakizumab** son dos anticuerpos monoclonales de administración subcutánea que se unen con elevada afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la proteína IL-23, sin afectar a la IL-12 (lo que los diferencia de ustekinumab). Bloquean, por tanto, la interacción de la IL-23 con su receptor específico en la superficie celular (IL-23R) y bloquean sus efectos proinflamatorios: inhiben la diferenciación de linfocitos Th17 y la secreción de la IL-17 y otras citocinas efectoras (como IL-22), minimizando la respuesta inmunitaria responsable de las manifestaciones de la psoriasis.

Los datos publicados de varios ensayos clínicos que han evaluado la **adición de terapias tópicas a los fármacos biológicos** con la intención de mantener las respuestas iniciales, aunque limitados, sugieren que tal combinación es una estrategia eficaz y bien tolerada para controlar la psoriasis y mejorar la calidad de vida de los pacientes (permitiendo rotar entre ellos para evitar períodos de tratamiento largos que impliquen toxicidad acumulativa). De igual modo, una publicación reciente revisó la evidencia disponible sobre la **combinación de fármacos biológicos y de fototerapia** para la psoriasis moderada a grave y concluyó que 9 de cada 10 estudios publicados demostraban eficacia y seguridad favorables para la combinación de ambos tratamientos (EMA, 2019).

En resumen, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan –en base a aspectos clínicos y farmacoeconómicos–

1 La interleucina 17A es una citocina proinflamatoria soluble que, como parte de la familia de las IL-17, juega un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes. Es producida por los linfocitos Th17, los cuales están implicados en la respuesta inmunitaria adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y linfocitos  $\gamma\delta$ , así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killer*, NK). En ciertas condiciones patológicas, otros tipos de células del sistema inmunitario humano –macrófagos, astrocitos, mastocitos y neutrófilos– también pueden producir IL-17A.

2 Las interleucinas IL-12 e IL-23 son producidas fundamentalmente por macrófagos. La interleucina IL-12 induce la liberación de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por poblaciones de linfocitos Th1, mientras que la IL-23 actúa –induciendo la diferenciación y expansión– sobre poblaciones de linfocitos Th17, que producen IL-17A e IL-22; tanto la IL-17A como el IFN- $\gamma$  promueven la formación del factor NF $\kappa$ B, implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

micos – el uso de fármacos biológicos solo como segunda línea dentro del tratamiento sistémico, es decir, en pacientes que no tengan una respuesta adecuada (o ésta se reduzca con el tiempo), no toleren o cumplan alguna contraindicación a una primera línea de tratamiento sistémico convencional, incluyendo PUVA. Esto está justificado por el hecho de que en la mayoría de pacientes la psoriasis es una enfermedad relativamente benigna y el retraso en la implementación de un tratamiento efectivo, generalmen-

te, no conlleva consecuencias graves para el paciente. De hecho, suele ser una pequeña proporción de pacientes los que finalmente requieren terapia biológica.

La adecuada respuesta clínica suele definirse por alcanzar al menos el 75% de mejora en la puntuación de la escala PASI<sup>3</sup> (PASI 75), aunque actualmente se prefiere el PASI 90 dada la mayor efectividad de los nuevos agentes que van apareciendo. No obstante, entre pacientes con casos moderados-gra-

ves, incluso con un tratamiento acorde a las recomendaciones e incluyendo las novedades terapéuticas, una mayoría no alcanza un control suficiente para un completo aclaramiento de la piel: sigue existiendo una necesidad de nuevos fármacos y mecanismos que aporten mejores resultados clínicos, teniendo siempre en consideración que la psoriasis es una enfermedad crónica en que una adherencia apropiada al tratamiento es determinante (suele ser uno de los principales problemas terapéuticos).

## Acción y mecanismo

El **risankizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23) e inhibe su interacción con su receptor específico en la superficie celular (el complejo IL-23R), bloqueando las acciones biológicas mediadas por esta citocina proinflamatoria (como la cascada de señalización que implica la fosforilación de la proteína STAT3 o la liberación de más citocinas proinflamatorias), lo cual se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. Comparte mecanismo, así, con guselkumab y tildrakizumab, pero se diferencia de ustekinumab (anti-IL12/IL23) por su ausencia de selectividad y de unión a la subunidad p40 de la IL-23, que es también compartida por la IL-12. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

La IL-23 es una citocina heterodimérica reguladora principalmente producida y liberada por macrófagos, que afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (por ejemplo, células Th17 y células Tc17) y subgrupos de células inmunitarias innatas, células T $\gamma\delta$  y células NK, las cuales representan fuentes de citocinas efectoras como IL-17A, IL-17F e IL-22 (que, a su vez, inducen la inflamación y destrucción tisular, así como una aberrante reparación del daño). Una creciente evidencia confirma que la vía de las IL-23/IL-17 contribuye significativamente a la fisiopatología de muchas enfermedades inmunomedidas, entre las que se incluye la psoriasis en placas, eritrodérmica y pustular (en cuyas lesiones dérmicas se ha demostrado la sobre-expresión de las subunidades p19 y p40 de IL-23 y la acumulación de células Th17 y citocinas relacionadas), la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal. La susceptibilidad a la psoriasis ha sido

asociada, incluso, con polimorfismos genéticos en IL-23 y su receptor específico (IL-23R) (Puig, 2017).

Por tanto, mediante la neutralización de la IL-23, a la cual se une con alta afinidad ( $K_d < 29$  picomolar en ensayos *in vitro*), risankizumab es capaz de inhibir la respuesta inmunitaria que desencadena la IL-17 liberada por los linfocitos Th17. En seres humanos, se ha demostrado que el bloqueo selectivo de la IL-23 normaliza la producción y concentraciones séricas de ésta y otras citocinas relacionadas (IL-17A, IL-17F e IL-22), que se encuentran anormalmente elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. Así, por ejemplo, en esos pacientes, la administración de dosis únicas de risankizumab disminuyó la expresión de genes asociados al eje IL-23/IL-17, lo cual se correlacionaba con la observación de reducciones del grosor epidérmico, de la infiltración de células inflamatorias y de la expresión de marcadores de enfermedad psoriásica.

<sup>3</sup> La puntuación PASI (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) es un índice que mide la superficie de piel afectada y su gravedad. Se obtiene a partir de las tres manifestaciones más relevantes de una placa psoriásica: inflamación, descamación y espesor, asignándoles un valor de 0 a 4 (de más leve a más grave); adicionalmente, se puntuá el grado de afectación de cada región de 0 a 6, hasta totalizar una puntuación máxima de 72. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción en la puntuación basal del PASI  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$ . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones mientras que un PASI  $> 50$  puntos supondría ausencia de mejoría.

# Aspectos moleculares

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se produce por ingeniería genética -tecnología del ADN recombinante- en células de ovario de hámster chino (CHO). Se compone de dos heterodímeros idénticos formados cada uno por una cadena polipeptídica pesada de 449 aminoácidos y una cadena ligera de 214 aminoácidos, y contiene

un total de 12 puentes disulfuro intracatenarios, 4 de ellos en cada cadena pesada y otros 2 en cada cadena ligera. El peso molecular aproximado de risankizumab es de 146 kDa.

La molécula ha sido diseñada con 2 mutaciones en la región Fc (*Leu234Ala* y *Leu235Ala*) para reducir la potencial función efectora del receptor Fc $\gamma$  y

minimizar la unión del complemento. Además, en cada cadena pesada, que contienen un único sitio de N-glicosilación en el residuo de asparagina en posición 297, se ha eliminado la lisina en el extremo C-terminal para reducir la heterogeneidad de carga de la molécula.

# Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de risankizumab por vía subcutánea han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis (150 mg a la semana 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas) autorizadas mediante cuatro ensayos pivotales de fase 3 – ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE e IMMVENT-, que fueron estudios aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doblemente ciegos y controlados con placebo (tres de ellos) y/o con un comparador activo (también en tres de ellos). En conjunto, incluyeron un total de 2.109 pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico/ fototerapia por una psoriasis en placas de moderada a grave, definida por una superficie corporal afectada (BSA) de  $\geq 10\%$ , una puntuación  $\geq 3$  en la escala sPGA<sup>4</sup> y una puntuación  $\geq 12$  en el índice PASI.

A grandes rasgos, las características demográficas y clínicas de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento y entre los distintos estudios. Si se considera la población global de pacientes, se puede destacar que aproximada-

mente un tercio de ellos eran mujeres, el 80% eran de raza blanca (solo un 3% de raza negra o afroamericanos), y la mayoría de pacientes era  $< 65$  años, con solo el 10% entre 65 y 74 años y  $\sim 1\% \geq 75$  años. En cuanto a la gravedad basal de la psoriasis: la mediana del índice PASI fue de 17,8 puntos, la mediana de BSA fue del 20%, la mediana del índice DLQI<sup>5</sup> fue de 13,0 puntos, la puntuación de sPGA al inicio era de 4 (grave) en el 19% de los pacientes y de 3 (moderada) en el 81% de los pacientes, y casi el 10% de los pacientes tenían antecedentes de artritis psoriásica; con respecto a su historia terapéutica, el 31% de los pacientes no habían recibido previamente ningún tratamiento sistémico y, en el resto de pacientes: el 38% había recibido fototerapia o fotoquimioterapia, el 48% un tratamiento sistémico no biológico y el 42% un tratamiento biológico (el 24% al menos un fármaco anti-TNF $\alpha$ ).

Los cuatro ensayos compartieron como variables co-primarias de eficacia la evaluación de PASI 90 (mejoría de al menos el 90% en el índice PASI) y una puntuación en la escala sPGA de 0

o 1 (correspondiente a la desaparición de las lesiones o lesiones mínimas, respectivamente) en la semana 16. Se tomó ese punto temporal por tratarse del periodo de inducción en todos los estudios, que tuvieron un posterior periodo de mantenimiento hasta la semana 44 (estudio IMMVENT) o 52 (ULTIMMA-1 y 2); además, el estudio IMMANCE investigó el efecto de la retirada y la reintroducción de risankizumab tras un periodo inicial doble ciego de 28 semanas.

En primer lugar, los estudios **ULTIMMA-1** y **ULTIMMA-2**, idénticos en diseño, aleatorizaron (3:1:1) a un total de 997 pacientes con psoriasis crónica ( $\geq 6$  meses de evolución) a recibir risankizumab, ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las semanas 0, 4 y, desde entonces, cada 12 semanas. En la semana 16, los pacientes asignados a placebo pasaron a recibir risankizumab, continuando el resto de pacientes con su tratamiento inicial. Se excluyeron pacientes con formas de la patología distintas a psoriasis en placas, pacientes con otras enfermedades inflamatorias activas, con infecciones

<sup>4</sup> La escala de evaluación global estática por el médico, o sPGA por sus siglas en inglés (*static Physician's Global Assessment*), es una escala que refleja la valoración por el especialista de la severidad de la psoriasis, midiendo la gravedad del espesor/induración de las placas, el eritema y la descamación. Tiene un rango de puntuación que va desde 0 (piel sin lesiones) o 1 (piel casi blanqueada) a 5 (afectación muy grave).

<sup>5</sup> El Índice de Calidad de Vida en Dermatología, o DLQI por sus siglas en inglés (*Dermatology life Quality Index*), es un cuestionario validado que, a través de 10 preguntas, se usa para medir el impacto de la enfermedad cutánea en la calidad de vida de una persona afectada por psoriasis (de  $\geq 16$  años), incluyendo aspectos como síntomas, afectación psicológica, actividades de ocio, deporte o trabajo, sexualidad o tratamiento. Cada pregunta se puntuó de 0 (sin impacto en la calidad de vida) a 3 (impacto máximo), resultando un rango posible de 0 a 30 puntos: 0-1= sin efecto sobre la calidad de vida; 2-5= efecto pequeño; 6-10= efecto moderado; 11-20= efecto muy grande; y 21-30= efecto extremadamente grande. La mínima variación clínicamente significativa en este cuestionario debería ser de 4 puntos.

crónicas (tuberculosis activa, VIH o hepatitis) o quienes hubieran recibido previamente tratamiento con risankizumab o ustekinumab. Algunas de las variables secundarias más relevantes 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, la puntuación en el índice DLQI de 0 o 1 en la semana 16 y la proporción de pacientes con puntuación de 0 en la escala de síntomas de psoriasis (PSS) en la semana 16 (que se traduce ausencia de dolor, prurito, eritema y quemazón durante las últimas 24 h).

Los principales resultados de eficacia (Gordon *et al.*, 2018) tras un *análisis por intención de tratar* (ITT) se muestran en la **Tabla 1**. Cabe destacar que en todas las comparaciones de risankizumab frente a ustekinumab y placebo, el fármaco experimental se mostró

significativamente superior; en el análisis por subgrupos no se hallaron diferencias en función de factores como la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, la puntuación PASI al inicio o los tratamientos previos.

Además de lo anterior, los pacientes tratados con risankizumab mostraron mejoras notables en la psoriasis con afectación de zonas difíciles de tratar (cuero cabelludo, uñas, palmas de las manos y plantas de los pies), desde la semana 16 y hasta la 52. E, incluso, hubo un beneficio clínico sobre la ansiedad y la depresión asociadas a la psoriasis –medidas a través de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)– en los pacientes tratados con risankizumab en la semana 16: el análisis combinado de los estudios ULTIMMA-1 y -2 mostró una reducción de 3

puntos en la puntuación de ansiedad y de 2,7 puntos en la de depresión en la comparación con placebo, y de 2,2 y 2 puntos, respectivamente, en la comparación con ustekinumab; esos beneficios se mantenían tras 1 año.

El estudio **IMMHANCE**, por su parte, comparó la eficacia y seguridad de la suspensión del tratamiento y el re-tratamiento con risankizumab frente a placebo (aleatorización inicial 4:1) en un total de 507 pacientes con psoriasis en placas crónica moderada-grave, quienes recibieron tratamiento en la semana 0, semana 4 y a partir de entonces, cada 12 semanas. Desde la semana 16 a la 28, ambos grupos recibieron risankizumab (parte A); aquellos pacientes que alcanzaron con risankizumab una respuesta de sPGA 0 o 1 en la semana 28 fueron realeatorizados para seguir recibiendo risankizumab o placebo

**Tabla 1.** Principales resultados de los ensayos ULTIMMA con risankizumab.

	ULTIMMA-1 (N= 506, duración= 52 semanas)			ULTIMMA-2 (N= 491, duración= 52 semanas)			
	Brazos de tratamiento	Risankizumab	Ustekinumab	Placebo	Risankizumab	Ustekinumab	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)	304	100	102	294	99	98	
<b>VARIABLES CO-PRIMARIAS – N (%)</b>							
<b>PASI 90</b> – semana 16	229 (75,3%)	42 (42,0%)	5 (4,9%)	220 (74,8%)	47 (47,5%)	2 (2,0%)	
<b>sPGA 0-1</b> – semana 16	267 (87,8%)	63 (63,0%)	8 (7,8%)	246 (83,7%)	61 (61,6%)	5 (5,1%)	
<b>VARIABLES SECUNDARIAS – N (%)</b>							
<b>PASI 90</b> – semana 52	249 (81,9%)	44 (44,0%)	-	237 (80,6%)	50 (50,5%)	-	
<b>sPGA 0-1</b> – semana 52	262 (86,2%)	54 (54,0%)	-	245 (83,3%)	54 (54,5%)	-	
<b>sPGA 0</b> (sin lesiones) 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%)	-	
<b>PASI 75</b> 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%)	-	
<b>PASI 100</b> 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%)	-	
<b>DLQI – puntuación 0 o 1</b> (sin impacto en calidad de vida) 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%)	-	
<b>PSS – puntuación 0</b> (ausencia de síntomas) 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 significación estadística con un valor de  $p<0,001$  (excepto para PASI 75 en la semana 52 en el estudio ULTIMMA-2, donde  $p = 0,001$ )

**Tabla 2.** Principales resultados del estudio IMMANCE con risankizumab.

Parte A (N= 506, duración= 28 semanas)		
Brazos de tratamiento	Risankizumab	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)	407	100
PASI 90 – semana 16 (N; %)	298 (73%)	2 (2%)
sPGA 0-1 – semana 16 (N; %)	340 (83%)	7 (7%)
PASI 75 – semana 16 (N; %)	361 (89%)	8 (8%)
PASI 100 – semana 16 (N; %)	192 (47%)	1 (1%)
sPGA 0 – semana 16 (N; %)	189 (46%)	1 (1%)
DLQI puntuación 0 o 1 – semana 16 (N; %)	266 (65%)	3 (3%)

Parte B: posterior a la re-aleatorización en la semana 28 (N= 336, duración= 76 semanas)		
Brazos de tratamiento	Risankizumab (RZB / RZB / RCB)	Placebo (RZB / RZB / PBO)
Pacientes aleatorizados (N)	111	225
sPGA 0-1 – semana 52 (N; %)	97 (87%)	138 (61%)
PASI 90 – semana 52 (N; %)	103 (93%)	161 (72%)
PASI 75 – semana 52 (N; %)	95 (86%)	118 (52%)
PASI 100 – semana 16 (N; %)	71 (64%)	68 (30%)

RZB / RZB / RZB: pacientes que responden a risankizumab en la fase ciega y que se vuelven a asignar aleatoriamente a recibir risankizumab; RZB / RZB / PBO: pacientes que responden a risankizumab cegado reasignados a recibir placebo.

cada 12 semanas o dejar de recibir el tratamiento. En tres puntos temporales predefinidos, si los pacientes recaían, volvían a recibir risankizumab sin cegamiento, hasta la semana 88 de tratamiento, tras la cual se hizo un seguimiento final de 16 semanas (parte B).

Las variables co-primarias de la parte A fueron las ya comentadas (PASI 90 y puntuación sPGA 0/1 en la semana 16), mientras que en la parte B se evaluó la puntuación sPGA de 0 o 1 en la semana 52. El estudio tiene en curso una fase de extensión hasta la semana 156, por lo que los datos presentados en el EPAR son preliminares: un *análisis por intención de tratar* a las 52 semanas (EMA, 2019). 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. Los

principales resultados se resumen en la **Tabla 2**.

El análisis por subgrupos reveló que la eficacia de risankizumab se mostraba independiente de factores como edad, sexo, gravedad basal de la psoriasis o tratamientos previos; únicamente no se identificó una mejora significativa frente a placebo en subgrupos de pacientes de raza no blanca, de la región de Asia o con IMC < 25. El tiempo medio hasta la pérdida de respuesta fue de 29-31 semanas y el de recaída de 41 semanas. En pacientes a quienes se retiró el tratamiento con risankizumab no se observaron casos de rebote (definido como un aumento de  $\geq 25\%$  en PASI) en los 2 meses posteriores a la retirada.

Los datos actualizados de este estudio (AEMPS, 2019) confirman que, entre los pacientes con sPGA de 0 (desaparición

de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) en la semana 28, el 81% (90/111) de los que fueron realeatorizados para continuar el tratamiento con risankizumab mantuvieron esta respuesta en la semana 104, en comparación con el 7% (16/225) de los que fueron reasignados para dejar de recibir el tratamiento; alcanzaron el valor de 0 en la escala sPGA el 63% y el 2%, respectivamente. También se obtuvieron resultados significativamente superiores en el grupo de risankizumab en comparación con el grupo placebo para PASI 75, PASI 90 y PASI 100, e incluso para los resultados del tratamiento en áreas difíciles (cuero cabelludo, uñas y palmoplantar).

Finalmente, el estudio **IMMVENT** enroló a 605 pacientes que fueron asignados (1:1) a recibir risankizumab o adalimumab en un protocolo doble ciego y de doble simulación. Tuvo una duración total de 44 semanas, si bien debemos subrayar que, tras una primera parte de 16 semanas y en función de la respuesta, los pacientes tratados con adalimumab continuaron (si cumplían PASI 90) o cambiaron (si PASI < 50) de tratamiento o fueron realeatorizados a adalimumab o a risankizumab (si PASI de 50 a 90). Las variables co-primarias de eficacia y las secundarias fueron muy similares a las comentadas para los estudios previamente citados.

Los resultados divulgados (Reich *et al.*, 2019) muestran que, en la semana 16, un 83,7% (252/351) de los pacientes tratados con risankizumab mostraba desaparición de las lesiones o lesiones mínimas de psoriasis (sPGA 0-1) frente al 60,2% de los tratados con adalimumab (183/304). En términos de PASI, el 90,7%, 72,4% y 39,9% de los pacientes tratados con risankizumab alcanzó PASI 75, PASI 90 y PASI 100, respectivamente, frente al 71,7%, 47,4% y 23,0% de aquellos en el grupo de adalimumab. Con respecto a la calidad de vida<sup>6</sup>, también se observada una

6 En la semana 16, también se observaba que los pacientes tratados con risankizumab tenían un beneficio destacable 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% vs. 1,9%;  $p<0,05$ ). Esos beneficios se mantenían hasta al menos la semana 44 (-3,3% vs. -2,6%).

mejoría notable en la proporción de pacientes sin deterioro: el 65,8% (198) de pacientes en el grupo risankizumab frente al 48,7% (148) en el grupo control de adalimumab tuvieron puntuación 0 o 1 en el cuestionario DLQI. Todas las comparaciones alcanzaron significación estadística ( $p < 0,001$ ) a favor del nuevo fármaco.

Considerando los subgrupos de pacientes realeatorizados en la semana 16, se observaron diferencias en las tasas de respuesta favor del cambio a risankizumab (N= 53) frente a la continuación con adalimumab (N= 56): a las 28 semanas después de la realeatoriaización (semana 44), alcanzaron PASI 90 el 66,0% de los que cambiaron frente al 21,4% de los que se mantuvieron con adalimumab, mientras que para PASI 100 esas respuestas eran del 39,6% y el 7,1%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que continuaron en tratamiento con risankizumab presentaron 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.

La determinación de la **seguridad clínica** de risankizumab deriva fundamentalmente de los datos combinados de los 4 ensayos pivotales. Si bien a lo largo de su desarrollo clínico han recibido al menos una dosis casi 2.500 pacientes con psoriasis, el análisis inicial de seguridad se centró en los datos de 1.590 pacientes tratados con

risankizumab por períodos de hasta 77 semanas (año y medio aproximadamente). En general, la incidencia de eventos adversos en pacientes tratados con risankizumab (48% a los 4 meses y 70% al año de tratamiento) parece más favorable que con los comparadores activos adalimumab y ustekinumab, y similar o solo ligeramente superior a placebo; por ejemplo, a los 4 meses, las tasas de eventos adversos relacionados con el tratamiento y de su interrupción por ellos fueron menores con risankizumab (12% y 1,0%, respectivamente) que con adalimumab (20,1% y 2,0%), ustekinumab (15,1% y 1,3%) y placebo (10% y 3%).

Como con otros biológicos usados en psoriasis, los eventos adversos más comunes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (22% a los 4 meses y 45% al año de tratamiento), incluidas infecciones víricas y sinusitis, que en su mayoría fueron leves-moderadas (graves solo en el 0,4% de los casos) y no requirieron tratamiento; también destacan por su frecuencia la cefalea, la fatiga y el eritema en el lugar de inyección. Las reacciones adversas graves tuvieron baja incidencia con risankizumab (2,4% a los 4 meses y 7% al año), y en todo caso, menor que con placebo (4,0% a los 4 meses), ustekinumab (5,0% a los 4 meses y 9% al año) o adalimumab (3% a los 4 meses). Entre los eventos adversos graves, algunos de los cuales llevaron a la interrupción

del fármaco, destacan la insuficiencia cardíaca congestiva, patología isquémica, lesión hepática, carcinomas (de mama, esofágico y de células basales), sepsis, celulitis y neumonía. En los pacientes que cambiaron de adalimumab a risankizumab sin periodo de lavado (estudio IMMVENT), el perfil de seguridad de risankizumab fue consistente con el tratamiento de inicio.

Por último, aunque al año de tratamiento los datos apuntan a que la tasa de neoplasias malignas no difería significativamente entre risankizumab y placebo, la última actualización de seguridad (marzo 2018) informa de una prevalencia del 1,4% en pacientes tratados con el fármaco (1,4 eventos/100 pacientes-año). Esa tasa parece ligeramente más elevada que las comunicadas para ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab y brodalumab (0,81-1,3 eventos/100 pacientes-año), pero los datos de exposición a risankizumab a largo plazo ( $> 1,5$  años) son limitados y no se pueden establecer aún conclusiones sobre su posible causalidad. En términos de inmunogenicidad, se describió la aparición –aproximadamente desde el 4º mes– de anticuerpos anti-fármaco en el 24% de los pacientes al año de tratamiento (en el 14% eran neutralizantes), si bien parece que éstos no tienen efecto sobre la eficacia y seguridad del fármaco; la incidencia global parece aumentar cuando se suspende el tratamiento y se reinicia más tarde (EMA, 2019).

## Aspectos innovadores

El **risankizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la proteína interleucina 23 (IL-23), bloqueando las acciones biológicas mediadas por esta citocina proinflamatoria, lo que se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. El medicamento ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento por vía subcutánea de la psoriasis en placas de

moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Los datos clínicos de eficacia y seguridad clínicas conducentes a su autorización derivan de 4 amplios ensayos pivotales de fase 3 cuyo diseño (aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado –por placebo y también con comparador activo–) ha sido adecuado y en línea con las guías de investigación clínica en psoriasis.

Con una duración global de entre 44 y 52 semanas de tratamiento, incluyeron un total de 2.109 pacientes adultos con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico, una población heterogénea representativa de los destinatarios finales del fármaco en la práctica clínica.

Los resultados de los ensayos ULTIMA-1 y -2 revelan que el tratamiento con risankizumab es clínicamente

superior a placebo y a ustekinumab en el blanqueamiento de la piel. Así, a la semana 16, la proporción de pacientes que alcanzó PASI 90 fue del 75% con el nuevo fármaco, frente al 42–48% con ustekinumab y al 2–5% con placebo; resultados similares se obtienen con la escala sPGA, con un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzando las puntuaciones de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas): 84–88% con risankizumab vs. 62–63% con ustekinumab y 5–8% con placebo. Su eficacia se mantiene, e incluso aumenta, en la práctica totalidad de pacientes por períodos de 1 año, cuando se observan valores de PASI 90 en el 81–82% de pacientes (vs. 40–51% de los tratados con ustekinumab) y de sPGA 0–1 en el 83–86% (vs. 54–55% con ustekinumab). El beneficio aportado por risankizumab impacta de forma directa en la calidad de vida de los pacientes, notablemente mejor que con ustekinumab al cabo de un año (71–75% de pacientes con puntuación 0–1 en el cuestionario DLQI vs. 44–47% con ustekinumab).

Aunque diferente en su diseño, el ensayo IMMANCE arroja resultados similares, con una amplia superioridad de risankizumab sobre placebo en términos de PASI 90 (73% de respondedores vs. 2% con placebo) y de sPGA 0–1 (83% vs. 7%) a la semana 16. Además, a pesar de la retirada del fármaco, y cierta disminución de la respuesta, se mantiene una considerable eficacia en el tiempo: el 87% mantuvo respuesta de sPGA 0–1 al año en comparación con el 61% de los realeatorizados a retirada tras 28 semanas. Por su parte, el estudio IMMVENT complementa a los anteriores al incluir adalimumab como comparador activo. Sus resultados también muestran significación estadística a favor de risankizumab a la semana 16, alcanzándose los objetivos primarios de eficacia con un aumento del 25% en la tasa de respondedores PASI 90 (72% de pacientes tratados con risankizumab vs. 47% con adalimumab) y del 24% en la proporción de

pacientes con sPGA 0–1 (84% vs. 60%). Ese mayor beneficio se mantuvo a las 44 semanas de tratamiento, con datos notablemente favorables al cambio a risankizumab frente a la continuación en adalimumab (66% de pacientes con PASI 90 vs. 21%).

Los análisis por subgrupos evidenciaron que la eficacia<sup>7</sup> del fármaco es independiente de factores como la edad, el sexo, la gravedad basal de la psoriasis o los tratamientos previos; esto último es relevante en el sentido de que risankizumab será beneficioso tanto en pacientes *naïve* para el tratamiento sistémico como aquellos pre-tratados con otros biológicos que no hayan alcanzado una respuesta adecuada. Cabe destacar que también se vieron mejoras en las manifestaciones difíciles de tratar, en zonas como uñas, cuero cabelludo o palmas y plantas. El tiempo medio hasta la pérdida de respuesta al cesar el tratamiento se estimó en 29–31 semanas y el de recaída en 41 semanas. Se desconoce aún si los pacientes que logran una remisión clínica sostenida podrían tratarse con menor dosis o con una menor frecuencia.

El empleo de ustekinumab y adalimumab como comparadores activos se considera aceptable (AEMPS, 2020), habida cuenta de que ambos fármacos son ampliamente usados en la práctica clínica y de que en el momento de iniciarse los estudios no estaban aprobados otros inhibidores de IL-23; también se debe considerar que los pacientes que no estaban adecuadamente controlados con dichos comparadores –los cuales mostraron resultados de eficacia similares a sus estudios pivotales– cambiaron a risankizumab en la investigación clínica.

Por otro lado, el perfil toxicológico de risankizumab parece bien definido y está dentro de lo esperable a la vista de la seguridad de otros agentes anti-interleucinas usados en psoriasis, con una adecuada tolerabilidad a corto y medio plazo. La incidencia de eventos

adversos relacionados con el nuevo fármaco –leves en su práctica totalidad (> 97%)– fue baja (12%), ligeramente superior a placebo (10%) e inferior a ustekinumab (15%) y adalimumab (20%), manteniéndose consistente en plazos de hasta 1 año; por ello, la tasa de interrupción del tratamiento fue aceptable (< 2%). Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento fueron las infecciones del tracto respiratorio (13%), incluidas infecciones víricas, la artralgia y la cefalea, si bien presentó menor riesgo de eventos en el lugar de administración que los comparadores. Entre los eventos adversos graves destacan la insuficiencia cardíaca congestiva, eventos isquémicos, hepatotoxicidad, carcinomas, sepsis, celulitis y neumonía. Como otras proteínas terapéuticas, risankizumab tiene cierto potencial de inmunogenicidad, pero parece que los anticuerpos anti-fármaco (desarrollados en hasta el 24% de pacientes tras 1 año) no afectarían a su perfil beneficio-riesgo. Hay que subrayar que los datos de seguridad a largo plazo (≥ 2 años) son limitados, y no se puede excluir aún el riesgo potencial de desarrollo de neoplasias malignas, cuya tasa de incidencia es ligeramente superior que con fármacos similares. Estas incertidumbres de seguridad deben ser esclarecidas en un estudio de cohortes post-autorización en marcha.

El posicionamiento de risankizumab en el arsenal terapéutico se dificulta por el hecho de que actualmente no existen comparaciones directas con otras alternativas diferentes a adalimumab y ustekinumab. Es particularmente relevante su comparación frente a los otros inhibidores de IL-23 comercializados en 2019, guselkumab y tildrakizumab, cuyos estudios pivotales también aportaron resultados clínicos a corto y medio plazo. En este sentido, recientemente se han publicado dos interesantes revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Una de ellas (Sawyer

<sup>7</sup> Aunque parece que podría verse afectada por el peso corporal, los datos son limitados y actualmente no se recomienda un ajuste posológico en función de ello.

et al., 2019) establece, mediante una comparativa indirecta de la eficacia a corto plazo, que los inhibidores de IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab), guselkumab y risankizumab son más eficaces que tildrakizumab, ustekinumab, los anti-TNF $\alpha$  y otros tratamientos sistémicos no biológicos en todos los niveles de respuesta PASI; en concreto, brodalumab, ixekizumab, risankizumab y guselkumab mostraron los niveles más altos de eficacia a corto plazo.

El segundo trabajo en cuestión (Xu et al., 2019) es un meta-análisis de 13 ensayos que compara indirectamente la eficacia y seguridad de los tres inhibidores de la subunidad p29 de IL-23 en psoriasis: además de confirmar su superior eficacia y similar perfil toxicológico respecto a placebo, se concluye que son más eficaces que adalimumab o ustekinumab y, de entre ellos, guselkumab es el fármaco más potente y risankizumab el mejor tolerado. En cualquier caso, dado que la psoriasis es una enfermedad crónica, son precisos estudios comparativos directos a largo plazo que permitan seleccionar la mejor opción terapéu-

tica en estos pacientes (las comparaciones indirectas tienen limitaciones inherentes y escasa robustez para extraer conclusiones) y, por ahora, no se puede establecer la superioridad de risankizumab frente a otros anti-IL-23, debido, entre otros motivos, a las diferencias en las variables principales de eficacia y posología.

En resumen, risankizumab ha demostrado una eficacia robusta y elevada en el blanqueamiento de la piel (destacando los altos porcentajes de pacientes que alcanzan PASI 100 y sPGA 0) y en la mejora de otras manifestaciones psoriásicas, que conllevan incrementos en la calidad de vida (frente a ustekinumab, adalimumab o placebo). Ese beneficio clínicamente relevante se mantiene por períodos de tratamiento de al menos 1 año, con un perfil de seguridad benigno y comparable al de otros fármacos similares. No obstante, no supone ninguna innovación mecánistica (se incorpora como una opción más al grupo de los anti-IL-23, donde ya están guselkumab y tildrakizumab) ni implica ventajas adicionales importantes en términos de adherencia –vía de administración o régimen

posológico–, por lo que no parece que vaya a aportar ninguna mejora en el tratamiento de la psoriasis frente a las opciones ya existentes.

Las guías clínicas recomiendan actualmente que el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada-grave y candidatos a tratamiento sistémico se haga de forma individualizada en base a las características del paciente, perfil beneficio-riesgo de los fármacos y el momento evolutivo de la enfermedad. Los anti-IL-23, risankizumab entre ellos, se sitúan como una alternativa más a otros fármacos biológicos de alta eficacia (anti-IL-17 o anti-TNF $\alpha$ ) en segunda línea de tratamiento, restringidos a pacientes que no respondan bien o tengan contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina, acitretina) o PUVA en primera línea. Solo en casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requieran terapia con biológicos desde el inicio, risankizumab también podría ser una opción terapéutica adecuada de primera elección.

## Valoración

# Risankizumab

▼ **Skyrizi® (AbbVie)**

**Grupo Terapéutico (ATC):** L04AC. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Inmunosupresores. Inhibidores de la interleucina.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

# Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
<b>Ustekinumab</b>	Stelara	Janssen-Cilag	2009
<b>Secukinumab</b>	Cosentyx	Novartis	2015
<b>Ixekizumab</b>	Taltz	Lilly	2016
<b>Brodalumab</b>	Kyntheum	Leo Pharma	2018
<b>Guselkumab</b>	Tremfya	Janssen-Cilag	2019
<b>Tildrakizumab</b>	Illumetri	Almirall	2019

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica Skyrizi® (risankizumab). 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT\\_1191361001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas. IPT, 7/2020. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT\\_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x58054](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x58054)

**Cuéllar Rodríguez S.** Brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis. Panorama Actual Med 2018; 42(416): 789-96.

**European Medicines Agency (EMA).** Skyrizi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/191996/2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**Fernández Moriano C.** Guselkumab (Tremfya®) en psoriasis en placas. Panorama Actual Med. 2019a; 43(421): 207-16.

**Fernández Moriano C.** Tildrakizumab (Illumetri®) en psoriasis en placas. Panorama Actual Med. 2019b; 43(427): 1095-1104.

**Ferrández C, Carrascosa JM, Toro M.** Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105: 504-9.

**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 (UltIMM-1 and UltIMM-2): results from two double-blind,

randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018; 392(10148): 650-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6.

**Puig L.** The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13(6): 525-34. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1292137.

**Reich K, Gooderham M, Thaci D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG et al.** Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; 394(10198): 576-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.

**Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohrt 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.

**Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C et al.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD011535.

**Xu S, Zhang X, Pan M, Shuai Z, Xu S, Pan F.** Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2019; 75: 105841. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105841.