

TILDRAKIZUMAB (▼ILUMETRI®, ALMIRALL) EN PSORIASIS EN PLACAS

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

Tildrakizumab 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, pues, mecanismo con guselkumab, diferenciándose de ustekinumab (anti-IL12/IL23) 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.

Su eficacia y seguridad clínicas han sido adecuadamente contrastadas en 2 amplios ensayos clínicos pivotales de fase 3, con diseño aleatorizado, doble ciego y controlados por placebo (uno de ellos, además, con el comparador activo etanercept), que incluyeron un total de 1.862 pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave. A la semana 12, un 61-66% de los pacientes tratados con tildrakizumab alcanzó respuesta PASI 75 y un 55-59% obtuvo una puntuación de PAG de 0-1 con mejora de ≥2 grados; estas cifras representan un beneficio clínico superior a placebo (respuestas PASI 75 y PGA 0-1 del 5,8% y 5-7% de pacientes, respectivamente) e incluso a etanercept (48,2% y 47,6%, respectivamente). Las variables secundarias –incluyendo la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud– fueron consistentes con dichas co-variables primarias y respaldan la eficacia de tildrakizumab, sobresaliendo la cifra del 44-47% de pacientes que alcanzan PASI 100 (blanqueamiento total de las lesiones cutáneas) entre las semanas 48 y 52 de tratamiento. Además, cabe destacar que los datos de seguimiento a largo plazo han demostrado que la eficacia relevante de tildrakizumab se mantiene tras casi 3 años de tratamiento (PASI 75 en el 73-80% de pacientes y de PASI 100 en el 29-33%).

Por otro lado, el perfil toxicológico de tildrakizumab es relativamente benigno y favorable a corto y medio plazo, con una baja incidencia de eventos adversos –en su mayoría leves o moderados– relacionados con el tratamiento (14-15%); el fármaco muestra una tolerabilidad comparable a placebo (13%) y mejor que etanercept (29%), con una tasa muy aceptable de interrupción del tratamiento por toxicidad (2 eventos/100 pacientes-año vs. 6/100 pacientes-año con etanercept). Las reacciones adversas más frecuentes y graves asociadas a tildrakizumab son las infecciones e infestaciones (6%), destacando la nasofaringitis; la cefalea fue la segunda reacción adversa más común (1,2%). No obstante, los datos de seguridad a largo plazo son limitados, y no se puede excluir aún el riesgo potencial de hipersensibilidad, comportamientos suicidas o desarrollo de malignidades.

En definitiva, tildrakizumab ha demostrado una eficacia significativa y clínicamente relevante en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, con un perfil de seguridad similar al de otros biológicos. Sin embargo, no supone ninguna innovación en términos mecanísticos o clínicos respecto a otras alternativas disponibles (como guselkumab, que ha demostrado una eficacia superior). A falta de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, parece que tildrakizumab viene a situarse como una alternativa terapéutica más a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA (la primera línea recomendada por las guías clínicas vigentes).

- Fernández Moriano C. Tildrakizumab (Ilumetri®) en psoriasis en placas. Panorama Actual Med. 2019; 43(427): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La **psoriasis** es una enfermedad inflamatoria de la piel de carácter crónico, aunque fluctuante, que puede afectar a la piel, uñas, 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 un 20-50% 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 más características son los hoyuelos o *pits* (depresiones puntiformes), manchas amarillentas debajo de la placa ungueal (*mancha de aceite*), fragilidad (*onycolisis*) e hipertrofia subungueal.

La psoriasis es la más común de las enfermedades cutáneas crónicas humanas, con una incidencia del 2-4% en la población mundial. La prevalencia en niños varía desde el 0% en Taiwán al 2,1% en Italia, mientras que en los adultos oscila entre el 0,9% de Estados Unidos y el 8,5% de Noruega, con una incidencia entre las 78,9/100.000 persona-año en Estados Unidos y las 230/100.000 persona-año en Italia. Así, los datos sugieren que la aparición de la psoriasis varía según la edad y la región geográfica, siendo en general más frecuente en los países más distantes desde el ecuador. En España, la prevalencia de la patología se estima cercana al 1,4%.

Puede comenzar a cualquier edad, pero es rara en menores de 9 años. Presenta dos picos de máxima incidencia: la segunda década (de origen generalmente familiar) y los 55-60 años. 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 las principales **características histológicas** de la psoriasis pueden 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 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 inmune (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 puede observar 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 inmune es un factor decisivo en el desarrollo de la enfermedad. En definitiva, hoy se considera que la psoriasis es una **enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune** 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 de la piel*.

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 α , TNF α*) 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 así activados producen citocinas y quimiocinas, que atraen a los linfocitos 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 de la piel, además de queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans y, como consecuencia de todo ello, un aumento de la concentración de TNF α en las zonas de la piel afectadas. Es más, se ha observado que una disminución del TNF α , tanto en suero como en las lesiones, se relaciona con una mejora clínica, lo que sugiere un importante rol en la enfermedad.

Asimismo, se ha observado que las **interleucinas (IL)** **12** e **IL-23** tienen también un importante papel patológico en la psoriasis. 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 patogénesis de la psoriasis. 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.

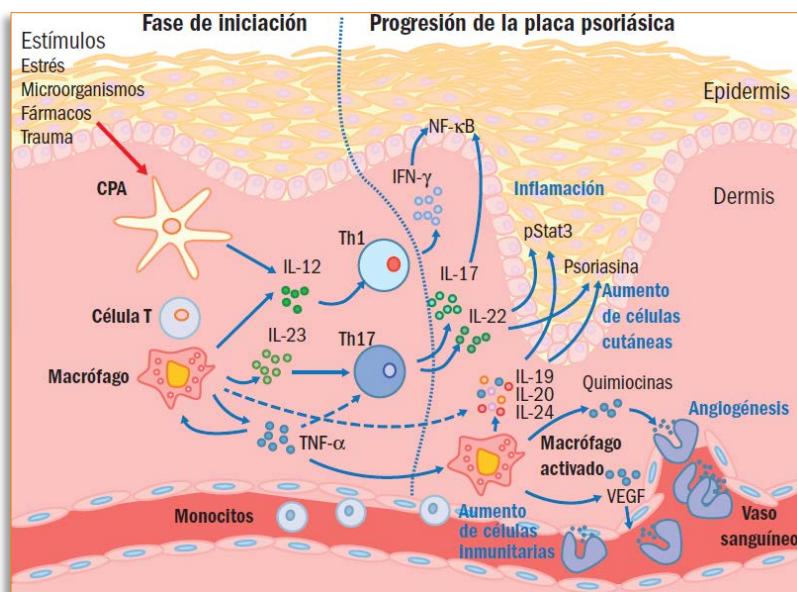


Figura 1. Iniciación y progresión de la lesión psoriásica. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucinas; NF- κ B: factor nuclear κ B; Th: linfocitos T helper (facilitadores); TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Por otro lado, 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 índole 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 afectación articular 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.

También parece que las interacciones entre el *antígeno asociado a la función leucocitaria de tipo 1* (LFA-1) y las *moléculas de adhesión intercelular* 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 las células T activadas en el tejido y a una proliferación anormal de los queratinocitos. Por su parte, 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 la inflamación local. Los neutrófilos se encuentran en grandes cantidades en las lesiones psoriásicas; de hecho, se ha demostrado que algunas citocinas, tales 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 la enfermedad 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 de la psoriasis. En la aparición de la psoriasis influyen significativamente algunos *factores genéticos*,

como lo demuestra la marcada agregación 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 desencadenantes* 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, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), supresión del tratamiento con esteroides, etc.), bebidas alcohólicas, factores psicógenos (especialmente el estrés, que puede actuar como desencadenante o agravante), 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:

- **Psoriasis vulgar o en placas:** es la forma clínica más frecuente (hasta el 90% de los casos), y su nombre hace referencia a las formaciones escamosas y de color rojizo presentes en las zonas de extensión (codos 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%) hasta las formas más graves (>10%), pasando por la forma moderada (2-10%). La enfermedad, considerada como crónica aunque de curso variable (con recaídas y remisiones de duración diversa), 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 brusca fiebre elevada, 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 eritrodérmica** consiste en una forma generalizada y grave. Se instaura generalmente sobre cuadros de psoriasis crónica. 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 asocia con un aumento del riesgo de aterosclerosis y del riesgo de enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión), que se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes más jóvenes y con formas más graves de la enfermedad, reduciendo 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 muy diversas, sino que está condicionada por diversos factores sociales. En principio, deben evitarse los factores desencadenantes y favorecedores conocidos: infecciones, golpes, tabaquismo y estrés. Se ha comprobado que el estrés del paciente tiende a agravar y a hacer más frecuentes las recaídas. Por el contrario, 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 tratamientos no farmacológicos.

No existe un **tratamiento curativo** para la psoriasis, pero en la mayoría de los casos puede controlarse satisfactoriamente, aplicando diferentes tratamientos en función de la gravedad del caso. No obstante, la calificación de los resultados del tratamiento depende en buena medida de la aceptación de los pacientes, de sus criterios estéticos y de su propia personalidad. Las lesiones ungueales asociadas con la psoriasis son difíciles de tratar.

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 es 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. 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 constituye un paso importante en la terapéutica de la psoriasis en placas. La brea de hulla (*coaltar*) es algo más potente como queratolítico que el anterior, pero presenta como inconveniente el olor desagradable; sus efectos son lentos y de baja potencia, 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. Sin embargo, se trata de uno de los tratamientos tópicos más eficaces (más que los anteriores), cuyos efectos aparecen lentamente, aunque no 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, 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 los análogos hormonales de la vitamina D 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 aquéllos.

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. 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.

El empleo de lámparas de **radiación ultravioleta (UV)** constituye uno de los puentes en el tratamiento de casos de psoriasis en placas, siendo ineficaz en el resto de formas de psoriasis. 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*. 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*.

El método PUVA es el tratamiento más eficaz disponible para la psoriasis en placas. Su acción es lenta, pero produce períodos prolongados de remisión. Debido al riesgo de efectos adversos cutáneos se está empleando de forma mucho más restringida, para casos graves refractarios en pacientes de edad media (no en niños ni en jóvenes).

Por su parte, el **tazaroteno** es un retinóide que se utiliza por vía tópica y que presenta una eficacia similar a la de los corticosteroides tópicos en lo que se refiere a la elevación de las placas psoriásicas en los pacientes con psoriasis en placas, 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.

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 antirreumáticos modificadores de la enfermedad** (FAMEs) son ampliamente utilizados como primera opción en el tratamiento de las formas activas moderadas o graves de la psoriasis, en particular en los pacientes con artritis psoriásica. Se trata de potentes inmunosupresores, entre los cuales el más utilizado es, sin duda, el **metotrexato**, considerado como el tratamiento de elección en las formas graves de psoriasis en placas, así como en la artritis psoriásica, la psoriasis pustulosa y la psoriasis eritrodérmica, por sus efectos antiproliferativo y antiinflamatorio. Por su parte, 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 son consideradas como 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), pero de carácter aromático. Actúan sobre receptores específicos, reduciendo la producción de estímulos inflamatorios y la diferenciación y proliferación de los queratinocitos. Revierten los cambios típicos hiperqueratósicos de la psoriasis en placas, pero son potentes teratógenos, por lo que su uso debe ser estrictamente vigilado en mujeres. Actualmente solo está disponible la **acitretina**, que actúa sobre diversos procesos biológicos en la piel, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, la función inmunológica, la inflamación y la producción de sebo. Los efectos de los retinoides son debidos a la activación de receptores específicos del ácido retinoico, conocidos como *RAR (retinoic acid receptors)*. 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.

Teniendo en consideración la relevancia de la citocina TNF α en el desarrollo de la inflamación asociada a la psoriasis (previamente comentada), la **terapia biológica anti-TNF α** fue desarrollada precisamente para bloquear el TNF α e impedir o limitar su actividad y, en consecuencia, reducir las interacciones entre las células inmunes y los queratinocitos. La neutralización del TNF α impide su interacción con sus receptores (TNFR1) y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otros efectos, desemboca en la activación del *factor nuclear kappa B (NF- κ B)*, un complejo proteico que se encuentra en la mayoría de los tipos de células animales y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación UV y antígenos diversos. El NF- κ B juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmunitaria, dado que las cadenas ligeras kappa son componentes básicos de las inmunoglobulinas.

Asimismo, otra de las consecuencias del bloqueo del TNF α es el cambio en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Igualmente, se puede apreciar una disminución de los niveles de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación tisular.

Los **fármacos anti-TNF α** actualmente comercializados en España que están indicados expresamente en la psoriasis son **adalimumab**, **etanercept**, **infliximab** y **certolizumab pegol**. Otro agente anti-TNF disponible en nuestro país es el **golimumab**, que está indicado en la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la espondilitis anquilosante.

Por otra parte, tanto el **secukinumab** como el **ixekizumab** son anticuerpos monoclonales humanos que se unen y neutralizan a la interleucina 17A¹ (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 *factor nuclear κB (NFκB)*. Por su parte, el **brodalumab** se une al receptor de la IL-17A (IL-17AR), bloqueando la actividad de la IL-17A, además de la de IL-17F y del heterodímero IL-17A/F. Estos tres medicamentos 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-23², autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos 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 de etiología autoinmune. De ahí que la formación del complejo de ustekinumab con dichas interleucinas impida la activación del receptor celular de éstas (IL-12R β 1), tanto sólo como formando parte de receptores complejos duales (IL-12R β 1/ β 2 e IL-12R β 1/23R), y en consecuencia, interrumpe la señalización bioquímica mediada por estos receptores, que participa en la secreción de citocinas inflamatorias implicadas en la psoriasis por parte de determinadas poblaciones de linfocitos.

Con la misma indicación que ustekinumab, **guselkumab** es un anticuerpo monoclonal que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la proteína interleucina 23 (IL-23) –sin afectar a la IL-12– y bloquea las acciones biológicas mediadas por esta citocina proinflamatoria, lo cual se traduce también en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis.

¹ La interleucina 17A es una citocina proinflamatoria soluble que forma parte de la familia de las IL-17, que juega un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes. Es producida por los linfocitos Th17, los cuales forman parte de la respuesta inmunitaria adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y γδ, así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killer, NK*). En algunas condiciones patológicas, varios tipos de células del sistema inmunológico 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-γ)* 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-γ inducen la formación del *factor nuclear κB (NFκB)*, implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

Por último, **apremilast** es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) que está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes 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 α e IL-12; asimismo, parece modular los niveles de otras citocinas, en este caso de carácter antiinflamatorio, como la IL-10.

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. 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 de los estudios publicados demostraban eficacia y seguridad favorables para la combinación de ambos tratamientos (EMA, 2018).

En resumen, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan –en base a aspectos clínicos y farmacoeconómicos– el uso de fármacos biológicos solo como segunda línea dentro del tratamiento sistémico, es decir, en pacientes que no respondan o toleren 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, generalmente, no conlleva consecuencias graves para el paciente.

ACCIÓN Y MECANISMO

El **tildrakizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica y selectiva a la subunidad p19 de la 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 (como la cascada de señalización que implica la fosforilación de la proteína STAT3), lo cual se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. Comparte mecanismo, así, con guselkumab, y se diferencia de ustekinumab (anti-IL12/IL23) por su ausencia de selectividad y de unión a la IL-12. El medicamento ha sido oficialmente 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 reguladora heterodimérica 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, las cuales representan fuentes de citocinas efectoras, como IL-17A, IL-17F e IL-22 (que, a su vez, inducen la enfermedad inflamatoria). 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 citosinas 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 (297 picomolar), tildrakizumab 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-

α 17A, IL-17F e IL-22), que se encuentran anormalmente elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas.

ASPECTOS MOLECULARES

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de tipo IgG1 con cadenas ligeras *kappa*. Se compone de dos cadenas pesadas idénticas, de 446 aminoácidos cada una, y dos cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos cada una, unidas por un total de 16 enlaces disulfuro intercatenarios. La molécula está glicosilada en el residuo de asparagina en posición 296 (Asn296) de la cadena pesada. En el extremo C-terminal, las lisinas de ambas cadenas pesadas se recortan y se observa un pequeño grado de alfa-amidación de la prolina; las glutaminas del extremo N-terminal en las cadenas pesadas se convierten mayoritariamente en piroglutamato.

En base a esas modificaciones N- y C-terminales, el peso molecular de la forma más abundante del anticuerpo intacto es de 147 kDa (que se corresponde con una fórmula química de $C_{6426}H_{9918}N_{1698}O_{2000}S_{46}$), mientras que los de las formas más abundantes de las cadenas pesadas y ligeras son 50 y 23,5 kDa, respectivamente. La estructura secundaria de tildrakizumab parece presentar un dominio de hoja β .

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de tildrakizumab por vía subcutánea han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante dos ensayos clínicos pivotales de fase 3 – **reSURFACE1** (P010) y **reSURFACE2** (PSO3002)–, que fueron estudios aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doblemente ciegos, controlados con placebo (el segundo de ellos, además, con etanercept como comparador activo) y de grupos paralelos.

Ambos estudios estuvieron divididos en tres partes en las que se evaluó la eficacia del fármaco en un total de 1.862 pacientes adultos (≥ 18 años) con psoriasis en placas –diagnosticada por más de 6 meses– de moderada a grave y candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico; estos debían de tener al menos el 10% de la superficie corporal afectada y sus marcadores de severidad debían cumplir que la puntuación PGA ≥ 3 y puntuación PASI ≥ 12 . Se excluyeron pacientes con cualquier infección activa, procesos neoplásicos o antecedentes de hospitalización por enfermedad cardiovascular en los 6 meses previos.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir placebo o tildrakizumab (en dos grupos de dosis: 200 mg y 100 mg en las semanas 0 y 4 y cada 12 semanas posteriormente) durante el periodo de duración del estudio; en el segundo estudio, un cuarto grupo de pacientes fue además aleatorizado a recibir etanercept (2 dosis/semana durante 12 semanas y 1 dosis semanal posteriormente, hasta las 28 semanas). Las variables co-principales de ambos ensayos, medidas a la semana 12 de tratamiento, fueron la proporción de pacientes con una respuesta de PASI 75 y una calificación de PGA de 0 (aclarada) a 1 (mínima), con al menos 2 puntos de reducción respecto al estado basal. Otras variables secundarias evaluadas fueron la proporción de pacientes con PASI 90 y PASI 100, y la proporción de pacientes con una puntuación de 0 o 1 en el cuestionario validado DLQI (*Dermatology*

³ La escala PGA (*Physician's Global Assessment* o Evaluación Global por el Médico) permite una evaluación global de la psoriasis (grosor de las placas, eritema y descamación) en una escala de gravedad del 0 al 5, definiendo la psoriasis como aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave.

⁴ La puntuación PASI (índice de Área y Gravedad de la Psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) es un índice que mide superficie 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 PASI >50 supondría ausencia de mejoría.

Life Quality Index o Índice de Calidad de Vida Dermatológica) en distintos puntos temporales; el ensayo reSURFACE2 comparó, además, la eficacia de tildrakizumab con la de etanercept.

Las características basales de las poblaciones de estudio estuvieron bastante equilibradas en los dos ensayos clínicos y en los distintos brazos de tratamiento. En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se recogen éstas junto a los principales resultados de eficacia observados en el total de pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco (Reich *et al.*, 2017).

Tabla 1. Ensayos clínicos pivotales con tildrakizumab.

Brazos de tratamiento	reSURFACE1 (N= 772, duración= 64 semanas)			reSURFACE2 (N= 1.090, duración= 52 semanas)			
	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 100 mg	Placebo	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 100 mg	Etanercept	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)	308	309	155	314	307	313	156
Edad (años, media)	46,9	46,4	47,9	44,6	44,6	45,8	46,4
Varones (%)	73%	67%	65%	72%	72%	71%	72%
Raza blanca (%)	68%	70%	65%	90%	91%	92%	92%
Peso (Kg, media)	88,9	88,5	87,5	88,4	89,4	87,9	88,7
Área corporal afectada (% media)	30,9%	29,7%	29,6%	31,8%	34,2%	31,6%	31,3%
PASI inicial (media)	20,7	20,0	19,3	19,8	20,5	20,2	20,0
Tratamiento previo con biológicos (% pacientes)	23%	23%	23%	12%	13%	12%	13%
Índice DLQI inicial (media)	13,2	13,9	13,2	13,2	14,8	14,5	13,7
Semana 12 (2 dosis de tildrakizumab)							
PASI 75 (%)	62,3%	63,8%	5,8%	65,6%	61,2%	48,2%	5,8%
PGA 0-1 y mejora de ≥2 grados (%)	59,1%	57,9%	7,1%	59,2%	54,7%	47,6%	4,5%
PASI 90 (%)	35,4%	34,6%	2,6%	36,6%	38,8%	21,4%	1,3%
PASI 100 (%)	14,0%	13,9%	1,3%	11,8%	12,4%	4,8%	0
Índice DLQI 0-1 (%)	44,2%	41,5%	5,3%	47,4%	40,2%	35,5%	8,0%
Semana 28 (3 dosis de tildrakizumab)							
Pacientes que continúan (N)	298	299	—	299	294	—	289
PASI 75 (%)	81,9%	80,4%	—	72,6%	73,5%	53,6%	—
PGA 0-1 y mejora de ≥2 grados (%)	69,1%	66,0%	—	69,2%	64,6%	45,3%	—
PASI 90 (%)	59,0%	51,6%	—	57,7%	55,5%	29,4%	—
PASI 100 (%)	31,5%	23,5%	—	27,0%	22,8%	10,7%	—
Índice DLQI 0-1 (%)	56,7%	52,4%	—	65,0%	54,1%	39,4%	—
Mantenimiento a largo plazo (pacientes que alcanzan PASI ≥75 con tildrakizumab en la semana 28)							
Semana 64				Semana 52			
Número de pacientes (N)	114	112	—	105	204	—	—
PGA 0-1 y mejora de ≥2 grados (%)	76,3%	61,6%	—	84,8%	79,4%	—	—
PASI 90 (%)	74,6%	58,0%	—	81,9%	78,4%	—	—
PASI 100 (%)	40,4%	32,1%	—	46,7%	35,3%	—	—
Índice DLQI 0-1 (%)	73,3%	63,7%	—	72,4%	68,8%	—	—

Cabe destacar que en las comparaciones estadísticas, el efecto sobre todas las covariables primarias y secundarias fue significativamente superior ($p \leq 0,001$) para los dos brazos de tratamiento de tildrakizumab en comparación con placebo. En la comparación con etanercept, solo el grupo de tildrakizumab 200 mg mostró eficacia estadísticamente superior ($p \leq 0,001$) en las dos covariables primarias; ninguna dosis de tildrakizumab demostró –en el ensayo reSURFACE2– significación estadística frente a etanercept en el resto de variables secundarias evaluadas.

Adicionalmente, se debe subrayar que las mejoras en los resultados clínicos de psoriasis con tildrakizumab han demostrado mantenerse en el tiempo, tal y como indica un análisis recientemente publicado de los datos agrupados a 148 semanas (casi 3 años) de seguimiento de los estudios reSURFACE1 y reSURFACE (Reich *et al.*, 2019). Este trabajo evaluó la eficacia del fármaco en los pacientes respondedores (definido por alcanzar PASI 75) y los respondedores parciales (PASI 50-75) a tildrakizumab 100 mg y 200 mg en la semana 28, quienes se mantuvieron con la misma dosis cada 12 semanas, y para los respondedores parciales o no respondedores (PASI <50) a etanercept 50 mg en la semana 28, quienes cambiaron su tratamiento a tildrakizumab 200 mg (administrado en las semanas 32 y 36, y cada 12 semanas posteriormente) tras un periodo de lavado de 4 semanas.

A la semana 148, el 72,6%, 53,8% y 28,9% de los pacientes inicialmente respondedores tildrakizumab 100 mg y el 80,2%, 59,9% y 32,6% de los respondedores a tildrakizumab 200 mg alcanzaron respuestas de PASI 75, 90 y 100, respectivamente. Estas cifras son similares a las mostradas ya a la semanas 28 (**Tabla 1**). Con respecto a los pacientes con respuesta parcial inicial, alcanzaron PASI 75, 90 y 100 a la semana 148 el 32,5%, el 25,0% y el 10%, respectivamente, de los tratados con tildrakizumab 100 mg, así como el 47,1%, el 27,5% y el 12,8% de los tratados con tildrakizumab 200 mg. Para los respondedores parciales o no respondedores a etanercept, alcanzaron respuestas de PASI 75, 90 y 100 el 66,9%, el 43,8% y el 14,9%, respectivamente.

Por otro lado, la evaluación de la **seguridad clínica** se basó en los datos combinados de los dos estudios pivotales de fase 3 y un ensayo de fase 2b también controlado por placebo, en los cuales más de 1.400 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco. De ellos, un 48% de los pacientes tratados con tildrakizumab mostró al menos un evento adverso, cifra inferior al 54% de los que recibieron placebo o etanercept. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento acontecieron solo en el 14% y el 14,8% de pacientes en los brazos de tildrakizumab 200 y 100 mg, respectivamente, frente al 13,2% con placebo y 29,4% con etanercept. No se identificaron diferencias de seguridad en los subgrupos de pacientes analizados (por edad, género, índice de masa corporal, etc.).

Las reacciones adversas que más frecuentemente se relacionaron con el tratamiento fueron infecciones e infestaciones, que afectaron a al 5,7% de los pacientes tratados con tildrakizumab, 4,8% de los tratados con placebo y 9,3% con etanercept. Dentro de ellas, la nasofaringitis fue la reacción adversa más común (se relacionó con tildrakizumab en el 2,7% de los pacientes tratados vs. 1,7% con placebo y 4,8% con etanercept), seguido de cefalea (relacionada con tildrakizumab, placebo y etanercept, respectivamente, en el 1,2, 0,3 y 1,6% de los pacientes). Los trastornos generales o en el lugar de administración con tildrakizumab fueron escasos (4,4%).

La incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue muy escasa con tildrakizumab (0,6 eventos/100 pacientes-año) y placebo (0,97/100) en comparación con etanercept (3,26/100), siendo las infecciones e infestaciones los más relevantes. Así, la interrupción del tratamiento por toxicidad se mantuvo en tasas aceptables con tildrakizumab (2,2/100 pacientes-año vs. 2,3/100 con placebo y 5,9 con etanercept). Por último, se ha demostrado el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco en el 7,3% de pacientes, si bien esta inmunogenicidad no se ha relacionado con una menor eficacia o mayor incidencia de eventos adversos (EMA, 2018).

El seguimiento a largo plazo de los estudios pivotales también ha revelado bajas tasas de eventos adversos graves con tratamientos prolongados con tildrakizumab (5,5-5,9/pacientes-año), por lo

cual se confirma que el abandono debido a eventos adversos es poco frecuente (1,2-1,7/100 pacientes-año). Las infecciones graves (1,1 eventos/100 pacientes-año), aunque poco comunes, se mantienen como el principal problema de seguridad del fármaco a largo plazo (Reich *et al.*, 2019).

ASPECTOS INNOVADORES

El **tildrakizumab** 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 (dosis de 100-200 mg a la semana o y 4, y posteriormente cada 12 semanas) de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Los datos de eficacia y seguridad clínicas conducentes a su autorización derivan de 2 amplios ensayos clínicos pivotales de fase 3 –reSURFACE1 y reSURFACE2– cuyo diseño aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo (el segundo de ellos, además, con comparador activo) ha sido adecuado y en línea con las guías de investigación clínica en psoriasis. Con una duración –establecida en tres partes– de 64 y 52 semanas, respectivamente, incluyeron un total de 1.862 pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a tratamiento sistémico.

En la semana 12, periodo establecido para evaluar las co-variables principales, el nuevo fármaco aportó un beneficio clínico notable, definido por una proporción significativamente mayor ($p<0,001$) de pacientes que alcanzan respuesta PASI 75 (61-66%) y puntuación PAG de 0-1 con mejora de ≥ 2 grados (55-59%) en comparación con aquellos tratados con placebo (5,8% y 4,5-7% de pacientes, respectivamente). La tasa de pacientes que alcanzan PASI 75 con tildrakizumab se mantiene por encima del 90% desde la semana 32, llegando hasta el 98,3% para la dosis de 200 mg. En el segundo ensayo pivotal, además, tildrakizumab demostró superioridad clínica frente a etanercept en ambas co-variables, pues la proporción de pacientes tratados con este anti-TNF que alcanzó respuestas de PASI 75 y PGA 0-1 fue de 48,2% y de 47,6%, respectivamente; esto supone, en el mejor de los casos, entre un 17% y 12% más de pacientes respondedores con tildrakizumab 200 mg.

Los resultados de las variables secundarias fueron consistentes y confirman la superior eficacia del fármaco frente a placebo. A este respecto, cabe destacar que las nuevas terapias emergentes frente a psoriasis han elevado la meta del objetivo terapéutico hasta PASI 90 e, incluso, PASI 100. Los datos de respuesta a distintos tiempos demostraron que en torno al 40% de los pacientes alcanzan PASI 100 tras 32-36 semanas de tratamiento, con un efecto máximo (44-47% de pacientes) entre las semanas 48 y 52, dependiendo del estudio. Habida cuenta de la cronicidad de la patología, el mantenimiento de la respuesta en el tiempo también resulta fundamental en el manejo clínico de los pacientes. El seguimiento a largo plazo en los estudios pivotales ha demostrado que tildrakizumab, administrado a pacientes que mostraban respuesta a la semana 28, mantiene una eficacia relevante tras casi 3 años de tratamiento, con respuestas de PASI 75 en el 73-80% de pacientes y de PASI 100 en el 29-33% (Reich *et al.*, 2019).

Además, es importante mencionar que los pacientes tratados con tildrakizumab refieren una mejoría significativa y duradera de la percepción de su sintomatología, alcanzando niveles altos de calidad de vida relacionada con la salud: el 40-47% de pacientes a la semana 12 tienen una puntuación de 0-1 en el índice DLQI (vs. 5-8% con placebo), y el 64-73% de ellos lo mantienen a la semana 52 de tratamiento. Se debe subrayar también que tildrakizumab ha demostrado aportar una mejoría clínica en pacientes no-respondedores o respondedores parciales a etanercept que cambiaron al fármaco experimental (el 81,4% de esos pacientes alcanzó PASI 75 tras tres dosis de

tildrakizumab) y que, incluso en pacientes que habían sufrido alguna recaída, el re-tratamiento con tildrakizumab ejerce una eficacia significativa (EMA, 2018).

Sin diferencias notables de eficacia entre las dos dosis del fármaco, parece que el inicio de acción de tildrakizumab –que muestra la mayor eficacia en términos de PASI 100 no antes de la semana 44– es más lento que el de otros anticuerpos monoclonales recientemente autorizados (por ejemplo, los anti-IL17 brodalumab o secukinumab o el anti-IL23 guselkumab). En cambio, la duración de la eficacia en el tiempo y la dosificación de mantenimiento cada 12 semanas puede suponer una ventaja en términos de comodidad y adherencia terapéutica en comparación con la pauta de administración cada 2-8 semanas de la mayoría de inhibidores de interleucinas indicados en psoriasis.

Por otra parte, el **perfil toxicológico** de tildrakizumab parece relativamente benigno y favorable a corto y medio plazo. En general, la incidencia de eventos adversos –en su mayoría leves o moderados– relacionados con el nuevo fármaco fue baja (14-15%), comparable a placebo (13%) e inferior a etanercept (29%). Por tanto, las interrupciones del tratamiento por toxicidad se mantuvieron en tasas aceptables, cercanas a 2 eventos/100 pacientes-año (vs. casi 6/100 pacientes-año con etanercept). Las reacciones adversas más frecuentes y graves asociadas a tildrakizumab son las infecciones e infestaciones (afectaron casi al 6% de los pacientes), destacando entre ellas la nasofaringitis; la cefalea fue la segunda reacción adversa más común (1,2%). Sin embargo, los datos de seguridad a largo plazo (≥ 3 años) son limitados, y no se puede excluir aún el riesgo potencial de hipersensibilidad, comportamientos suicidas o desarrollo de malignidades (reacciones que se han relacionado con otros fármacos inmunomoduladores que bloquean los efectos de IL-23).

A día de hoy, no se dispone de comparaciones directas de los efectos clínicos de tildrakizumab respecto a otros biológicos empleados en el tratamiento de la psoriasis distintos a etanercept. Sin embargo, un reciente meta-análisis de los datos de 13 estudios (Xu *et al.*, 2019) ha comparado la eficacia y seguridad de los inhibidores de IL-23 en psoriasis, incluyendo tildrakizumab y guselkumab. Además de confirmar la superior eficacia y similar perfil toxicológico de estos fármacos respecto a placebo, los autores concluyen que son más eficaces que adalimumab (anti-TNF α) o ustekinumab (anti IL-12/23), y que guselkumab es el fármaco más potente.

En resumen, tildrakizumab ha demostrado una eficacia significativa y clínicamente relevante en el blanqueamiento de las lesiones cutáneas en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, con un perfil de seguridad benigno y similar al de otros biológicos. Sin embargo, no supone ninguna innovación en términos mecanísticos o clínicos respecto a las alternativas disponibles (como guselkumab). A falta de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, parece que tildrakizumab viene a situarse como una alternativa terapéutica más a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA (la primera línea recomendada por las guías clínicas vigentes).

VALORACIÓN

TILDRAKIZUMAB

▼ Ilumetri® (Almirall)

Grupo Terapéutico (ATC): Lo4AC. 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
Ustekinumab	Stelara	Janssen-Cilag	2009
Secukinumab	Cosentyx	Novartis	2015
Ixekizumab	Taltz	Lilly	2016
Brodalumab	Kyntheum	Leo Pharma	2018
Guselkumab	Tremfya	Janssen-Cilag	2019

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Ilumetri® (tildrakizumab). https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181323001/FT_1181323001.html
- European Medicines Agency (EMA). Ilumetri®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/CHMP/664/213/2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ilumetri-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Cuéllar Rodríguez S. Brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis. *Panorama Actual Med* 2018; 42(416): 789-796.
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017; 390(10091): 276-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
- Reich K, Warren RB, Iversen L, Puig L, Pau-Charles I, Igarashi A, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*. 2019. DOI: 10.1111/bjd.18232.
- 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.
- 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.