

# Bimekizumab

## en psoriasis en placas

▼BIMZELX® (UCB Pharma)

Pablo Caballero Portero\* y Carlos Fernández Moriano\*\*

\* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

\*\* Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

Bimekizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva y con alta afinidad a las isoformas 17A y 17F de la interleucina 17 (IL-17), así como al heterodímero IL-17AF, bloqueando su interacción con el receptor IL-17RA/IL-17RC. Estas citocinas presentan actividad proinflamatoria y parecen desempeñar un papel relevante en la fisiopatología de la psoriasis en placas. En base a este mecanismo, bimekizumab ha sido autorizado, con indicación en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

La eficacia clínica de bimekizumab ha sido adecuadamente evaluada en tres estudios pivotales de fase 3. En el estudio BE SURE, bimekizumab mostró superioridad frente a adalimumab en términos de aclaramiento de la enfermedad en la semana 16 de tratamiento (OR para PASI 90: 7,46; OR para IGA 0/1: 4,34;  $p < 0,001$ ). En el estudio BE VIVID, el nuevo tratamiento se comparó con ustekinumab y con placebo, con una mayor proporción de pacientes que respondieron a bimekizumab (PASI 90 en la semana 16: 85% vs. 50% vs. 5%, respectivamente) y con resultados similares en la semana 56, indicativos del mantenimiento de la respuesta. En el estudio BE READY, bimekizumab fue claramente superior a placebo en términos de PASI 90 en la semana 16 (91% vs. 1%; OR: 496,3;  $p < 0,001$ ). Además de los estudios pivotales, se dispone de los datos de un estudio de fase 3b en el que se comparó al nuevo fármaco con secukinumab. La variable principal de eficacia fue la tasa de PASI 100 en la semana 16, con un resultado favorable para bimekizumab (62% vs. 49%;  $p < 0,001$ ). En la semana 48, este resultado aumentó en los pacientes tratados con bimekizumab hasta el 67% mientras que descendió ligeramente en los tratados con secukinumab (46%). El mantenimiento de la respuesta se considera un aspecto clave. A pesar de que se detectaron anticuerpos antifármaco en más de un 40% de los pacientes tratados con bimekizumab, las tasas de respuesta se mantuvieron

**Caballero Portero P, Fernández Moriano C.** Bimekizumab (Bimzelx®) en psoriasis en placas. Panorama Actual Med. 2023; 47(462): 351-361

elevadas incluso en pacientes con anticuerpos neutralizantes. En un análisis agrupado de los tres estudios pivotales se pudo observar que la tasa de pacientes con PASI 90 en la semana 16 fue del 86% vs. 83% en la semana 52.

El perfil de seguridad de bimekizumab parece similar al de otros tratamientos biológicos utilizados en la psoriasis en placas. Frente a placebo, destaca un mayor número de acontecimientos adversos relacionados con la susceptibilidad a las infecciones, especialmente del tracto respiratorio superior, aunque las detectadas en los ensayos pivotales fueron en la práctica totalidad (> 98%) de carácter leve o moderado. Se detectaron también reacciones de hipersensibilidad con mayor frecuencia que con placebo (eczema y dermatitis), también mayoritariamente de intensidad leve o moderada.

Bimekizumab no presenta un mecanismo novedoso de acción en el tratamiento de la psoriasis en placas, aunque sí amplía el espectro de sus predecesores secukinumab e ixekizumab, al bloquear la acción tanto de la IL-17A como de IL-17F y del heterodímero IL-17AF. En la única comparación directa de la que se dispone hasta la fecha con otra terapia anti-IL-17 (secukinumab), bimekizumab ofreció mayores tasas de respuesta. La comparación con adalimumab y ustekinumab refleja resultados muy superiores para el nuevo fármaco, con un inicio de acción más rápido y una considerable proporción de pacientes –superior al 80%– que tras un año de tratamiento mantiene elevadas tasas de aclaramiento de la enfermedad (PASI 90). Sin embargo, se requiere de estudios poscomercialización que confirmen su eficacia a largo plazo en el contexto de una enfermedad crónica y en un marco comparado con otros tratamientos que han demostrado buenos resultados, como infliximab e ixekizumab. Pese a no ser una cura, su introducción en el arsenal terapéutico de la psoriasis permite obtener a la mayoría de los pacientes tratados un gran control de la enfermedad y una importante mejora en su calidad de vida.

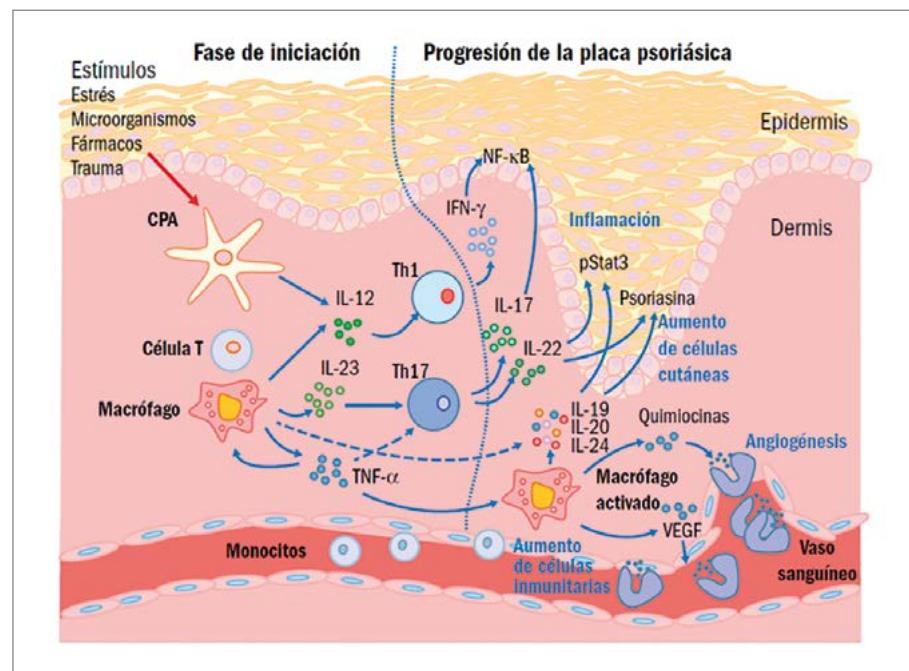
# Aspectos fisiopatológicos

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y no contagiosa que da lugar a lesiones escamosas e inflamadas en la piel, asociadas con frecuencia a otras complicaciones orgánicas. Se trata de una enfermedad autoinmune con un curso que puede ser muy variable, con recaídas y remisiones de duración diversa, en la que participan numerosas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o algunas interleucinas, y también células como los linfocitos Th<sub>17</sub>.

A pesar de que la estimación de la incidencia y de la prevalencia de la enfermedad es complicada, debido a que no existen registros oficiales y a que los estudios epidemiológicos llevados a cabo en diferentes países han empleado metodologías muy dispares, de acuerdo a la OMS (2016) se han reportado prevalencias que fluctúan desde el 0,09% en algunos países hasta el 11,4% en otros. En España, se ha estimado una prevalencia del 1,4%, lo que se deriva del nuevo diagnóstico de aproximadamente 14 casos nuevos al año por cada 10 000 habitantes. Debuta con mayor frecuencia entre los 16 y los 22 años y entre los 57 y los 60 años.

A nivel histológico destaca una hiperplasia epidérmica que se caracteriza por una maduración incompleta de los queratinocitos, un engrosamiento de la epidermis y una capa granular<sup>1</sup> reducida o ausente como consecuencia de la proliferación de queratinocitos epidérmicos. También se puede apreciar una infiltración de células dendríticas en la dermis y de linfocitos T citotóxicos (CD8+) y de neutrófilos en la epidermis, así como un incremento de la angiogénesis y de la inflamación de la piel. En la hiperplasia epidérmica se cree que tienen un papel clave los linfocitos Th<sub>17</sub>, que producen las interleucinas IL-17 e IL-22. Se conoce también el papel de

**Figura 1.** Etiopatogenia de la psoriasis. CPA: célula presentadora de抗ígenos; IFN- $\gamma$ : interferón  $\gamma$ ; IL: interleucina; NF- $\kappa$ B: factor nuclear  $\kappa$ B; Th: linfocitos T helper; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Tomada de (Cuéllar, 2014).



otras interleucinas, como IL-12 e IL-23, que asocian asimismo a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide. De hecho, entre el 5% y el 7% de los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica, aumentando este porcentaje hasta un 40% en caso de enfermedad grave (**Figura 1**).

A pesar de los descubrimientos sobre su fisiopatología, el origen específico de la psoriasis no se conoce. Su aparición se ha relacionado con factores genéticos debido a la marcada agregación familiar y a la concordancia entre gemelos, así como a la asociación con determinados antígenos principales de histocompatibilidad (HLA), siendo más frecuente en presencia del alelo HLA-Cw6; en pacientes con HLA-B27 el debut suele producirse más precozmente y la enfermedad se presenta con cuadros más graves. Además, se han descrito factores externos desencadenantes, como traumatismos, determinadas infecciones, el uso de

algunos fármacos (litio, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), betabloqueantes o antipalúdicos), bebidas alcohólicas, estrés (que también puede ser un factor agravante), el clima (el frío empeora las lesiones, mientras que los climas cálidos y la luz solar se asocian a un menor riesgo) o determinados factores metabólicos, como la hipocalcemia, y endocrinos, como la pubertad o la menopausia.

La psoriasis puede afectar a la piel, uñas, articulaciones y en raras ocasiones también a las mucosas. La lesión característica es una placa de color rojo oscuro, con escamas no adherentes con un color blanco-nacarado y con borde bien delimitado. Las localizaciones más afectadas son los codos y las rodillas, la zona sacra y el cuero cabelludo. 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

1 La capa granular o estrato granuloso es una de las capas que componen la estructura de la epidermis. Estas capas son, de más interna a más externa: estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo. En las palmas de las manos y en las plantas de los pies se distingue una quinta capa, el estrato lúcido, ubicado entre los estratos córneo y granuloso.

vida o durar solo unos meses. Si bien raramente llega a poner en peligro la vida del paciente, puede ser muy dis-capacitante, limitando considerablemente la calidad de vida y el bienestar emocional e implicando un importante impacto socio-económico.

Se pueden distinguir distintas **formas clínicas** de la psoriasis, siendo la más común la denominada **psoriasis en placas** o vulgar, que supone alrededor de un 80% de los casos<sup>2</sup> y se caracteriza por la presencia de lesiones escamas-sas y de color rojizo principalmente en rodillas, codos y cuero cabelludo. Las placas están bien delimitadas, con una distribución simétrica en la mayoría de los casos, aunque pueden confluir. Hay formas leves de la enfermedad, en las que el área corporal afectada es inferior al 2%, moderadas (2-10%) y graves (>10%), si bien este no es el único criterio empleado para determinar el estado del paciente o su respuesta al tratamiento. De hecho, se han validado una serie de escalas de valoración. Entre las que más se usan destaca: el índice PASI (Psoriasis Area and Severity Index), que permite evaluar cada lesión en base a los criterios de eritema, infiltración y descamación, y cuando se utiliza en la determinación de la eficacia de un tratamiento se acompaña de un número que indica el porcentaje de mejoría<sup>3</sup>; el IGA (Investigator's Global Assessment), que valora la psoriasis como aclarada (0), mínima (1), ligera (2), moderada (3), intensa (4) y grave (5); o el índice NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), que suele usarse en el caso de la afectación ungueal.

En la fisiopatología específica de la psoriasis en placas destaca la activación del eje TNF- $\alpha$ -IL-23-Th<sub>17</sub>, que a su vez desemboca en la producción de otras citocinas, principalmente IL-17. La familia de interleucinas IL-17 está

compuesta por seis miembros, producidos por distintos tipos de células, y son importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria. Las principales señales inflamatorias en la psoriasis en placas están mediadas por IL-17A y por IL-17F, ejerciendo

la primera un papel proinflamatorio más potente. Estas citocinas pueden dimerizar formando el heterodímero IL-17AF, con una potencia inflamatoria intermedia. La unión de IL-17A a su receptor (un trímero formado por dos subunidades de IL-17RA y una subunidad de IL-17RC) lleva a la activación de proteínas cinasas intracelulares que a su vez conducen a la activación de la transcripción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas.

Grosso modo, el **tratamiento farmacológico** depende de la gravedad de la enfermedad. En los casos leves se suele recurrir a tratamientos tópicos, pero en casos moderados y graves es habitual emplear tratamientos sistémicos que tienen efectos antiproliferativos sobre la epidermis.

A **nivel tópico** se utilizan distintos tipos de tratamientos dependiendo del resultado que se busque conseguir. Los agentes emolientes y queratolíticos se utilizan habitualmente como adyuvantes con el objetivo de hidratar la piel, evitar la aparición de fisuras y eliminar las escamas. Como queratolíticos se emplean, entre otros, el ácido salicílico (con eficacia baja), la brea de hulla, algo más potente, y el ditranol,

**Figura 2.** Lesiones típicas de la psoriasis en placas.



componente activo de la brea de hulla y más eficaz.

Los **corticosteroides tópicos** producen efectos rápidos y potentes, pero la duración de la remisión suele ser corta y no deben utilizarse durante períodos largos de tiempo. Se suele recurrir a corticoides de potencia media o alta, como la betametasona o el clobetasol; para las zonas pilosas se usan en forma de loción, y en las zonas más queratinizadas, suele recurrirse a ungüentos. Por otro lado, también están disponibles **derivados de la vitamina D** (calcipotriol, tacalcitol) que inhiben la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos. Su eficacia es similar a la de los corticosteroides e incluso permiten obtener períodos de remisión más largos que estos, con una eficacia sinérgica en caso de coadministración (cada vez más empleada). Un efecto algo menor presenta el retinóide tazaroteno (derivado de la vitamina A), que puede combinarse con corticosteroides con el objetivo de incrementar la eficacia, aunque actualmente no se encuentra comercializado en España.

En ocasiones, para tratar la psoriasis también se utilizan la fotoquimioterapia

2 Otras formas clínicas menos comunes son la **psoriasis en gotas** o *guttata*, más común en niños y adolescentes tras una infección estreptocócica y que suele desaparecer espontáneamente en 2 o 3 meses; la **psoriasis invertida**, en la que se afectan especialmente los pliegues axilares, inguinales, submamarios e interglúteos; la **psoriasis pustulosa**, una forma aguda que se inicia con fiebre elevada, malestar general, eritema con pústulas de aparición rápida y piel de color rojo escarlata seca y no descamativa, puede llegar a ser mortal sin tratamiento; por último, la **psoriasis eritrodérmica** es una forma generalizada y grave de la enfermedad que puede aparecer sobre cuadros de psoriasis crónica en forma de eritrodermia exfoliativa seca.

3 Por ejemplo, un PASI 75 se refiere a que el paciente ha experimentado una mejoría del 75% en la enfermedad respecto a la situación basal.

y la fototerapia. La primera permite inducir períodos prolongados de remisión, aunque generalmente se reserva para casos graves y refractarios a otros tratamientos.

El **tratamiento sistémico** de la psoriasis en placas se considera de segunda línea, estando indicado en psoriasis extensas que no responden a otros tratamientos. Entre ellos se encuentran fármacos inmunosupresores (principalmente, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o FAMES) como la ciclosporina, el metotrexato, la leflunomida y el apremilast, e inmunomoduladores como el dimetil fumarato.

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que disminuye la respuesta inmunitaria celular, de utilidad también en artritis psoriásica. El metotrexato, antagonista del ácido fólico, es más utilizado que la ciclosporina, pues presenta, además del efecto inmunosupresor, un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio que también es de utilidad en la artritis psoriásica. La leflunomida, un inmunosupresor, es una alternativa al metotrexato en artritis psoriásica. Apremilast es un inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa 4 que actúa incrementando los niveles de AMPc intracelulares y facilita la reducción de citocinas proinflamatorias, fundamen-

talmente TNF- $\alpha$  e IL-12. Por su parte, el dimetil fumarato presenta un efecto principalmente inmunomodulador: induce la conversión de linfocitos Th1 y Th<sub>17</sub> en linfocitos Th<sub>2</sub>, lo cual permite reducir la formación de interleucinas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, fundamentalmente IL-17.

Por otro lado, las **terapias biológicas**, de más reciente introducción, se reservan para casos moderados y graves. En general, tienen una diana muy específica, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-17 o IL-23 (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Consideraciones de la Asociación Británica de Dermatólogos para la elección de un fármaco biológico en un paciente concreto. No deben nunca reemplazar a la información recogida en Ficha Técnica de los medicamentos. Adaptada de (Smith *et al.*, 2020).

FÁRMACO	Pauta de mantenimiento	Proporción de pacientes que alcanzan PASI 90 tras 3-4 meses de tratamiento	Proporción de pacientes que interrumpe el tratamiento en 3-4 meses por eventos indeseados	Proporción de pacientes que sufre una infección grave en 3-4 meses	Otras patologías que implican contraindicación o uso precautorio	Recomendación en artritis psoriásica
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>						
<b>Adalimumab</b>	1 inyección subcutánea semanal	41%	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
<b>Certolizumab pegol</b>	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 2 semanas	41-48%	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
<b>Etanercept</b>	1 o 2 inyecciones subcutáneas a la semana	23%	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
<b>Infliximab</b>	1 inyección intravenosa cada 8 semanas	53%	5%	Desconocido por ahora	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
<b>Anti-IL-12/23</b>						
<b>Ustekinumab</b>	1 inyección subcutánea cada 12 semanas	46%	1%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Sí
<b>Anti-IL-17</b>						
<b>Brodalumab</b>	1 inyección subcutánea cada 2 semanas	73%	2%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	No autorizado

Continúa en la página siguiente →

<b>Ikekizumab</b>	1 inyección subcutánea cada 4 semanas	72%	3%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal, infección candidiásica recurrente	Sí
<b>Secukinumab</b>	2 inyecciones subcutáneas cada mes	60%	2%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal, infección candidiásica recurrente	Sí
<b>Anti-IL-23</b>						
<b>Guselkumab</b>	1 inyección subcutánea cada 8 semanas	68%	2%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Sí
<b>Tildrakizumab</b>	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	39%	2%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	No autorizado
<b>Risankizumab</b>	2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	74%	1%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Sí

A pesar del amplio arsenal de medicamentos disponible, no todos los pacientes responden a ellos y, concretamente, en el caso de las terapias biológicas, un problema

frecuente es la pérdida de eficacia con el tiempo debido a la aparición de anticuerpos neutralizantes anti-fármaco. Debido a ello, en el tratamiento de la psoriasis en placas

moderada-grave se necesitan nuevos tratamientos que permitan cubrir la necesidad médica que suponen los pacientes refractarios o intolerantes a las opciones citadas.

## Acción y mecanismo

**Bimekizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva y con alta afinidad a las isoformas 17A y 17F de la interleucina 17 (IL-17), así como al heterodímero IL-17AF, bloqueando su interacción con el receptor IL-17RA/IL-17RC. Estas citocinas presentan actividad proinflamatoria y parecen desempeñar un papel relevante en la fisiopatología de la psoriasis en placas, por lo que se comprende que su bloqueo subyace tras el efecto inmunomodulador del fármaco. En base a este mecanismo, bimekizumab ha sido autorizado en el tratamiento por vía subcutánea de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

Los estudios farmacodinámicos llevados a cabo indican que bimekizumab se une con una afinidad aproximadamente 8 veces mayor a la IL-17A

que a la IL-17F y al heterodímero, produciendo también una reducción en la liberación de IL-6 y una inhibición de la quimiotaxis. En modelos animales (macaco cangrejero) se ha observado una afinidad menor por IL-17A y por IL-17F, aunque con una inhibición similar de la secreción de IL-6, lo que parece indicativo de que esta diferencia de afinidad no es clínicamente relevante (EMA, 2021).

Las fisiopatología de la psoriasis en placas está en buena medida condicionada por la acción de las interleucinas IL-17A e IL-17F, especialmente por la primera debido a su mayor potencial proinflamatorio. Estas citocinas pueden dimerizar formando el heterodímero IL-17AF, con una potencia inflamatoria intermedia.

Así, bimekizumab es capaz de unirse directa y selectivamente a estas tres citocinas, a diferencia de sus pre-

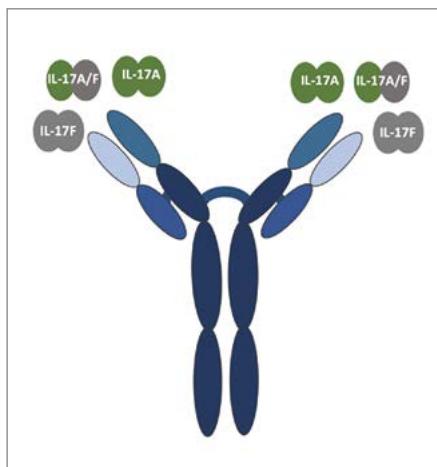
decesores brodalumab, ixekizumab y secukinumab. El primero de ellos bloquea la acción de estas citocinas al unirse al receptor IL-17RA, mientras que ixekizumab y secukinumab se unen de manera selectiva únicamente a IL-17A.

# Aspectos moleculares

Bimekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 (**Figura 3**) producido en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante. Presenta un peso molecular de 149,9 kDa.

Bimekizumab se compone de dos cadenas pesadas idénticas entre sí compuestas por 455 aminoácidos y de dos cadenas ligeras también idénticas entre sí compuestas por 214 aminoácidos. Cada cadena pesada contiene, sobre el residuo 305 de asparagina, un N-glicano con estructura de oligosacárido.

**Figura 3.** Representación esquemática de bimekizumab y sus sitios de unión a las isoformas de la IL-17. Tomada de (Iznardo *et al.*, 2021).



# Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de bimekizumab por vía subcutánea en su indicación y pauta autorizadas han sido adecuadamente evaluadas en tres ensayos pivotales aleatorizados de fase 3, cuyas características y hallazgos principales se comentan a continuación.

En primer lugar, el **estudio BE SURE** fue un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, de no inferioridad y de superioridad, controlado por comparador activo (adalimumab) en el que se aleatorizó (1:1) a 478 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave para recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 56 (brazo BKZ C4S), bimekizumab 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 seguido de una pauta cada 8 semanas hasta la semana 56 (brazo BKZ C8S) o adalimumab hasta la semana 24 seguido de bimekizumab 320 mg/4 semanas hasta la semana 56 (brazo ADA + BKZ). Las características basales demográficas y de la enfermedad de los participantes estuvieron bien balanceadas en todos los grupos.

El objetivo principal del estudio fue la comparación de la eficacia de bimekizumab frente a adalimumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa en función de la tasa de respuesta PASI 90 en la semana 16 y de la tasa de respuesta IGA 0/1 con al menos dos niveles de mejoría en la semana 16. Se estableció un margen de no inferioridad del 10%.

Los resultados divulgados (Warren *et al.*, 2021) indican que la tasa de pacientes que cumplió la variable primaria fue superior en 39 puntos porcentuales en los brazos de bimekizumab –consideradas en conjunto ambas pautas del fármaco– frente a adalimumab, por lo que bimekizumab se consideró no inferior. La demostración de la superioridad del nuevo fármaco frente al control activo se basó en la determinación de la razón de probabilidad (*odds ratio*, OR) respecto a las principales variables de eficacia en la semana 16. Así, se obtuvo una OR de 7,46 para la variable PASI 90 y de 4,34 para IGA 0/1, diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,001$ ).

En la **Tabla 2** se presenta un resumen de los principales resultados de eficacia de este estudio.

En segundo lugar, el **estudio BE VIVID** contó con un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control activo (ustekinumab). Se aleatorizó a 567 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave en proporción 4:2:1 para recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas (brazo BKZ C4S), ustekinumab 45/90 mg según peso al inicio y en semana 4 y posteriormente cada 12 semanas, o placebo durante 16 semanas seguido del régimen de tratamiento BKZ C4S hasta la semana 52 ( $n = 83$ ). Las características basales de los participantes estuvieron adecuadamente balanceadas entre los distintos brazos de tratamiento.

El objetivo principal de este estudio fue la comparación de la eficacia bimekizumab frente a placebo en la semana 16 en el control de la psoriasis en placas, determinada en función de las mismas variables que en el estudio anterior.

4 El régimen de adalimumab consistió en una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg en la semana 1 y, desde entonces, 40 mg/dos semanas.

También se evaluó de forma comparada la eficacia frente a ustekinumab (estableciéndose un margen de no-inferioridad del 10%) y la mejora en el control sintomático.

Los hallazgos clínicos (Reich et al., 2021) reflejan una mejora clínica evidente

en el brazo de bimekizumab respecto a ustekinumab y frente a placebo respecto a la tasa de pacientes con PASI 90 en la semana 16 (85,0% vs. 49,7% vs. 4,8%, respectivamente). En términos de la otra variable primaria de eficacia, IGA 0/1 en la semana 16, se obtuvieron tasas de respuesta muy similares (84,1%

vs. 53,4% vs. 4,8%). Por tanto, el análisis de la eficacia demostró la superioridad estadísticamente significativa de bimekizumab frente a placebo y frente a ustekinumab ( $p < 0,001$ ). En la **Tabla 3** se resumen los principales resultados de eficacia en el estudio BE VIVID.

**Tabla 2.** Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio BE SURE.

	BE SURE (N= 478, duración= 56 semanas)		
Brazos de tratamiento	BKZ C4S	BKZ C8S	ADA + BKZ
Pacientes aleatorizados (N)	158	161	159
PASI 90 a la semana 16 – n (%)		275 (86,2%)	75 (47,2%)
IGA 0-1 a la semana 16 – n (%)		272 (85,3%)	91 (57,2%)
PASI 75 a la semana 4 – n (%)		244 (76,5%)	50 (31,4%)
PASI 90 semana 24 semana 56	137 (85,1%) 133 (82,6%)	136 (86,1%) 134 (84,8%)	82 (51,6%) -
PASI 100 a la semana 16 – n (%)		194 (60,8%)	38 (23,9%)

**Tabla 3.** Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio BE VIVID.

	BE VIVID (N= 567, duración= 52 semanas)		
Brazos de tratamiento	BKZ C4S	Ustekinumab	Placebo + BKZ C4S
Pacientes aleatorizados (N)	321	163	83
PASI 100 a la semana 16 – n (%)	188 (58,6%)	34 (20,9%)	0 (0%)
PASI 90 a la semana 12 – n (%)	273 (85,0%)	71 (43,6%)	2 (2,4%)
PASI 90 a la semana 52 – n (%)	263 (81,9%)	91 (55,8%)	-
PASI 75 a la semana 4 – n (%)	247 (76,9%)	25 (15,3%)	2 (2,4%)
IGA 0/1 a la semana 12 – n (%)	263 (81,9%)	85 (52,1%)	4 (4,8%)
IGA 0/1 a la semana 52 – n (%)	251 (78,2%)	99 (60,7%)	-

Por otro lado, en el **estudio BE READY** se utilizó un diseño multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, para aleatorizar a un total de 435 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave en proporción 4:1 para recibir 320 mg de bimekizumab cada cuatro semanas ( $n=349$ ) o un placebo equivalente ( $n= 86$ ) durante 16 semanas. Los participantes inicialmente aleatorizados para recibir bimekizumab fueron nuevamente aleatorizados en proporción 1:1:1 a los grupos de BKZ C4S, BKZ C8S y placebo (retirada de

bimekizumab) hasta la semana 56. Las características basales de los participantes estuvieron bien balanceadas en todos los brazos de tratamiento.

El objetivo principal fue la evaluación de la respuesta mediante las mismas variables que en los estudios anteriores; se consideraron como variables secundarias de eficacia más relevantes la tasa de pacientes con PASI 100 en la semana 16, la mejora en síntomas dermatológicos o el mantenimiento de la respuesta definido por la tasa de

pacientes con PASI 90 en la semana 56 entre los que habían conseguido un PASI 90 en la semana 16.

Los principales resultados de eficacia (Gordon et al., 2021) demuestran que la tasa de pacientes con PASI 90 en la semana 16 fue del 90,8% en el brazo de bimekizumab vs. el 1,2% en el brazo de placebo, mientras que esa tasa para la variable de IGA 0/1 en ese mismo momento fue similar (92,6% vs. 1,2%), siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), de modo

que bimekizumab se consideró superior a placebo. En los pacientes con PASI 90 en la semana 16, la respuesta en la semana 56 fue ampliamente

superior en los pacientes tratados con cualquiera de los regímenes de bimekizumab (BKZ C4S/C4S o BKZ C4S/C8S) que en los que recibieron place-

bo (88,8% vs. 16,2%). Los principales resultados de eficacia de este estudio se presentan en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio BE READY.

	BE READY (N= 435, duración= 56 semanas)	
Brazos de tratamiento	BKZ C4S	Placebo
Pacientes aleatorizados (N)	349	86
PASI 100 a la semana 16 – n (%)	238 (68,2%)	1 (1,2%)
PASI 75 a la semana 4 – n (%)	265 (75,9%)	1 (1,2%)
IGA 0 a la semana 16 – n (%)	243 (69,6%)	1 (1,2%)

De manera interesante, los análisis por subgrupos realizados en los estudios pivotales ponen de manifiesto que la eficacia de bimekizumab es consistente al desagregar los resultados por factores como la edad, sexo, raza, tiempo de evolución de la enfermedad, peso corporal, PASI inicial y tratamiento previo con un fármaco biológico (AEMPS, 2023). Además, conviene destacar que la eficacia del nuevo fármaco se mostró sostenida en el tiempo en todos los estudios, de modo que una elevada proporción de pacientes mantuvo altas tasas de respuesta durante el seguimiento. Por ejemplo, hasta la semana 52, un 83% de los pacientes tratados con el régimen BKZ C4S y un 89% de los tratados con el régimen BKZ C8S presentaban un PASI 100 (aclaramiento total de la piel), mientras que este porcentaje fue del 90% para un PASI 90, de acuerdo a un análisis agregado de los resultados de los estudios pivotales.

En relación a la mejora en la calidad de vida, los resultados comunicados por los propios pacientes tras 16 semanas de tratamiento en los estudios pivotales indican un cambio notable en la proporción de pacientes que referían una puntuación de 0 o 1 en el

cuestionario DLQI<sup>5</sup> respecto al estado basal, desde un 4% hasta porcentajes del 63-76% en los pacientes tratados con bimekizumab, frente a un incremento más discreto con adalimumab (47%), ustekinumab (42%) o placebo (6-12%).

Pese a que no sustentaron su aprobación, se dispone también de los datos de otros dos ensayos de fase 3. Por un lado, un ensayo abierto, de extensión y actualmente en marcha (estudio OLE) en el que se ha incluido a pacientes (N= 1286) que completaron alguno de los tres estudios pivotales y que hasta la semana 24 habían recibido o bien el régimen BKZ C4S (n= 903) o bien el régimen BKZ C8S (n= 383). A partir de ese punto temporal, todos los pacientes con un PASI 90 podían pasar, a criterio del investigador, a la pauta bimensual. Las tasas de respuesta se mantuvieron altas –en torno al 90%– en ambos brazos hasta la semana 24. Los pacientes procedentes del ensayo BE VIVID que no habían alcanzado un PASI 90 al final de aquel estudio (n= 136) fueron aleatorizados para recibir el régimen BKZ C4S (n= 97) o BKZ C8S (n= 39), con una tasa de respuesta que pasó del 55% hasta el 91% hasta la semana 24 en el primer caso y se mantuvo en el 95% en el

mismo periodo con la pauta bimensual (AEMPS, 2023).

Por otro lado, se han divulgado los datos del estudio BE RADIANT (Reich et al., 2021), de fase 3b, multicéntrico, de brazos paralelos, doble ciego, de no inferioridad y superioridad, en el que se comparó la eficacia y la seguridad clínicas de bimekizumab frente a secukinumab. Se aleatorizó (1:1) a un total de 743 pacientes para recibir BKZ C4S o secukinumab, y los tratados con el nuevo fármaco se volvieron a aleatorizar en la semana 16 para continuar con el mismo régimen o con BKZ C8S en proporción 1:2. La variable principal de eficacia fue la tasa de PASI 100 en la semana 16, con un resultado favorable para bimekizumab (61,7% vs. 48,9%; p< 0,001). En la semana 48, este resultado aumentó en los pacientes tratados con bimekizumab hasta el 67,0% mientras que descendió ligeramente en los tratados con secukinumab (46,2%).

Asimismo, se ha llevado a cabo un metaanálisis (Sbidian et al., 2022) que ha comparado la eficacia de distintos tratamientos sistémicos, tanto biológicos como no biológicos, en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. Con un total de

5 El cuestionario DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) permite evaluar el impacto de la psoriasis en la calidad de vida en una escala de 0 a 3 puntos: una puntuación de 0 indica que la enfermedad no tiene ningún impacto en la calidad de vida del paciente; una puntuación de 1 indica poco impacto; las puntuaciones 2 y 3 indican que la enfermedad tiene mucho o un gran impacto en la calidad de vida.

167 estudios que sumaron 58 912 participantes, los resultados indican que en términos de PASI 90, el fármaco más eficaz fue infliximab (RR: 50,19), seguido de bimekizumab (RR: 30,27), ixekizumab (RR: 30,19) y risankizumab (RR: 28,75).

Respecto al perfil de **seguridad** de bimekizumab, se dispone de los datos procedentes de 8 estudios de fase 2 y 3 y del estudio de extensión OLE, sumando un total de 1789 pacientes tratados.

Respecto a la inmunogenicidad del principio activo, se observaron anticuerpos antifármaco en aproximadamente el 45% de los pacientes tratados con el régimen recomendado de 320 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 seguido de 320 mg cada 8 semanas. De ellos, aproximadamente el 34% presentó anticuerpos neutralizantes. No obstante, no se observó una alteración de la respuesta clínica ni del perfil

de seguridad como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Los acontecimientos adversos reportados con mayor frecuencia fueron infecciones, más frecuentes en los pacientes tratados con bimekizumab en comparación con placebo (20% vs. 7%), siendo estas principalmente nasofaringitis, candidiasis oral e infecciones del tracto respiratorio superior; la mayoría de las infecciones reportadas fueron leves o moderadas y no conllevaron la discontinuación del tratamiento, ni tampoco se vio un aumento de su incidencia con una mayor exposición al fármaco. Entre otras reacciones adversas, se informó de reacciones de hipersensibilidad con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bimekizumab que con placebo (4,2% vs. 0,6%), principalmente eczema y dermatitis de contacto, de intensidad por lo general leve; mientras que la incidencia de reacciones en el lugar de admi-

nistración fue baja (3,1%) y similar con ambos regímenes del fármaco.

Se debe subrayar que la incidencia de eventos adversos graves fue menor en los pacientes tratados con bimekizumab que en los que recibieron placebo (1,6% vs. 2,4%). Durante el desarrollo de los estudios clínicos se produjeron 8 muertes, ninguna de las cuales se consideró relacionada con la medicación. Por todo lo anterior, el perfil de seguridad de bimekizumab se considera en línea con la información disponible para otros tratamientos biológicos de la psoriasis en placas y, especialmente, para anticuerpos monoclonales frente a la IL-17, destacando fundamentalmente el aumento en el riesgo de infecciones.

## Aspectos innovadores

**Bimekizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido de manera selectiva a las isoformas 17A y 17F de la interleucina 17 (IL-17), así como al heterodímero IL-17AF, a los que se une con alta afinidad, bloqueando su interacción con el receptor IL-17RA/IL-17RC. Estas citocinas presentan actividad proinflamatoria y parecen desempeñar un papel relevante en la fisiopatología de la psoriasis en placas, por lo que se comprende que su bloqueo subyace tras el efecto inmunomodulador del fármaco. Así, bimekizumab ha sido aprobado para el tratamiento por vía subcutánea de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

La eficacia clínica de la inyección de bimekizumab en su pauta autorizada ha sido ampliamente contrastada en tres estudios pivotales de fase 3, un

estudio de fase 3b y un estudio de extensión en marcha.

En uno de los pivotales, bimekizumab demostró superioridad en eficacia frente a adalimumab (OR respecto a PASI 90: 7,46; OR respecto a IGA 0/1: 4,34;  $p < 0,001$ ), con tasas de aclaramiento total de las lesiones (PASI 100) muy superiores y estadísticamente significativas en la semana 16 (61% vs. 24% con adalimumab;  $p < 0,001$ ) y 24 (67% vs. 30%;  $p < 0,001$ ). Un efecto destacado fue la rapidez en la instauración del efecto del nuevo fármaco, con alta proporción de pacientes con PASI 75 en la semana 4, esto es, tras una sola dosis (77% vs. 31% con adalimumab;  $p < 0,001$ ). Consistentemente, los pacientes que en la semana 24 cambiaron de brazo de tratamiento desde adalimumab al nuevo fármaco experimentaron una mejoría en términos de PASI 90, desde el 55% al 79% a la semana 28, tras solo una dosis

de bimekizumab. Estos resultados se correlacionaron con los resultados reportados por los pacientes: una proporción notablemente superior en el grupo de bimekizumab consideró que, tras solo 16 semanas de tratamiento, la psoriasis no tenía ningún impacto o impacto escaso en su calidad de vida (67% vs. 42% con adalimumab).

En un segundo estudio pivotal, bimekizumab también se mostró superior a ustekinumab, con una probabilidad notablemente mayor de alcanzar PASI 90 (OR: 6,06) e IGA 0/1 (OR: 4,81) en la semana 16. En ese momento, la proporción de pacientes con aclaramiento total de la piel fue también muy superior con bimekizumab (PASI 100: 59% vs. 21% con ustekinumab; IGA 0: 59% vs. 22%), detectándose significación estadística en todas las comparaciones ( $p < 0,001$ ).

El tercero de los estudios principales reveló que bimekizumab es claramente superior a placebo en términos de PASI 90 en la semana 16 (91% vs. 1%; OR: 496,3;  $p < 0,001$ ) y de IGA 0/1 (93% vs. 1%; OR: 657,3;  $p < 0,001$ ); tras 1 año de tratamiento, las tasas de respuesta medidas como PASI 90 se mantenían claramente superiores tanto con la pauta mensual como bimensual del fármaco (87% y 91% vs. 16% con placebo;  $p < 0,001$ ), lo que demuestra que la eficacia se mantiene elevada en el tiempo. De manera interesante, en ese estudio también se observó un tiempo mediano de recaída tras la discontinuación del tratamiento de 197 días, con una elevada tasa de respuesta en el re-tratamiento (PASI 90: 88% a las 12 semanas).

Precisamente, el mantenimiento de la respuesta es un aspecto clave en este tipo de tratamientos crónicos. Un análisis agrupado de los tres estudios reveló que la tasa de pacientes con respuesta PASI 90 se mantenía casi igual desde la semana 16 (86%) hasta el año de tratamiento (83%), lo mismo que para la respuesta de IGA 0/1 (85% y 80%); además, los pacientes con aclaramiento total iban incluso en aumento (respuesta PASI 100 del 59% a la semana 16 y del 67% a la 52). No obstante, dado que la psoriasis en placas es una enfermedad crónica para la que actualmente no se dispone de tratamiento curativo, se requiere todavía de datos a más largo plazo que confirmen el mantenimiento de la respuesta. Lo que sí parece claro es que la inmunogenicidad que puede comprometer la respuesta a medio y largo plazo de estos tratamientos biológicos no parece afectar a la respuesta a bimekizumab (aparición de anticuerpos anti-fármaco en el > 40% de pacientes).

En su posicionamiento, también deben destacarse los resultados de un estudio de fase 3b comparativo con secukinumab, otro anticuerpo monoclonal dirigido a la IL-17, que arrojó resultados estadísticamente significativos favorables a bimekizumab, por ejemplo, en términos de PASI 100 en

la semana 16 (62% vs. 49%) y en la semana 48 de tratamiento (67% vs. 46%).

Sin embargo, los datos de un metaanálisis en el que bimekizumab se comparó con otros tratamientos biológicos no solo no mostraron diferencias importantes respecto a otros fármacos frente a la IL-17 como ixekizumab, o anti-IL-27 como risankizumab, sino que parecen indicar una mayor eficacia de infliximab, lo que genera incertidumbre sobre su posicionamiento en la práctica clínica habitual.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico del nuevo fármaco está en línea con el de otros anticuerpos usados en la psoriasis en placas, sobre todo de otros anti-IL-17. Frente a placebo, se ha descrito una mayor de eventos adversos relacionados con la susceptibilidad a las infecciones, especialmente del tracto respiratorio superior, aunque fueron leves-moderadas en su práctica totalidad (> 98%). También se vio una incidencia aumentada de reacciones de hipersensibilidad (eczema y dermatitis), pero que tampoco revestían gravedad en su mayoría. Si bien la información sobre la seguridad del fármaco fue considerada suficiente (EMA, 2021), se requiere de datos adicionales derivados de la farmacovigilancia a más largo plazo a fin de evaluar la incidencia de reacciones adversas poco comunes, como podrían ser un aumento en la tasa de neoplasias, reacciones graves de hipersensibilidad o eventos cardiovasculares.

En definitiva, bimekizumab no presenta un mecanismo de acción genuinamente novedoso en su indicación, puesto que ya existen otros anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la IL-17. Sin embargo, sí amplía el espectro de sus predecesores secukinumab e ixekizumab, al bloquear de manera directa la acción tanto de la IL-17A como de IL-17F y del heterodímero IL-17AF, mientras que brodalumab inhibe la acción de estas citocinas mediante su unión al receptor IL-17RA. En la única comparación directa de la que

se dispone hasta la fecha con otra terapia anti-IL-17, bimekizumab ofreció mayores tasas de respuesta que secukinumab. En este sentido, bimekizumab presenta también una posología que puede resultar más cómoda para el paciente, permitiendo una mejor adherencia, al tratarse de una pauta bimensual en la fase de mantenimiento, frente a la pauta mensual de secukinumab e ixekizumab, y bisemanal para brodalumab.

La comparación con otros tratamientos de uso habitual en psoriasis en placas moderada-grave, como adalimumab o ustekinumab, refleja resultados muy superiores para el nuevo fármaco, con un inicio de acción más rápido y una considerable proporción de pacientes –superior al 80%– que tras un año de tratamiento mantiene elevadas tasas de aclaramiento de la enfermedad ( $\geq$  PASI 90). Sin embargo, se requiere de estudios poscomercialización que confirmen su eficacia a largo plazo en el contexto de una enfermedad crónica y en un marco comparado con otros tratamientos que han demostrado buenos resultados, como infliximab e ixekizumab. Pese a no ser una cura, su introducción en el arsenal terapéutico de la psoriasis permite obtener a la mayoría de los pacientes tratados un gran control de la enfermedad y una importante mejora en su calidad de vida.

# Valoración

## Bimekizumab

▼Bimzelx® (UCB Pharma)

**Grupo Terapéutico (ATC): L04AC21. INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA.**

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

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Secukinumab	Cosentyx	Novartis	2016
Ixekizumab	Taltz	Eli Lilly	2016
Brodalumab	Kyntheum	Leo Pharma	2018

## Bibliografía

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

Ficha técnica Bimzelx® (bimekizumab). 2021. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211575002/FT\\_1211575002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211575002/FT_1211575002.pdf).

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

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en tuberculosis multirresistente. PT 92-2023/V1/12012023. 2023.

Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-092-2023-Bimzelx.pdf>.

**Cuellar Rodríguez S.** Psoriasis, hiperqueratosis y trastornos cutáneos crónicos de origen solar. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Agentes farmacológicos de diagnóstico*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. p. 1-46.

**European Medicines Agency (EMA).** Bimzelx®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/393532/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R et al.** Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021; 397(10273): 475-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: Lancet. 2021; 397(10280): 1182.

**Iznardo H, Puig L.** Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. Ther Adv Chronic Dis. 2021; 12: 20406223211037846. DOI: 10.1177/20406223211037846.

**Organización Mundial de la Salud (OMS).** Global report on psoriasis.

World Health Organization. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565189>.

**Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB et al.** Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021; 397(10273): 487-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: Lancet. 2021; 397(10275): 670.

**Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley et al.** Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021; 385(2): 142-52. DOI: 10.1056/NEJMoa2102383.

**Rendon A, Schäkel K.** Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019; 20(6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.

**Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C et al.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 5(5): CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub5.

**Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W et al.** British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol. 2020. DOI: 10.1111/bjd.19039.

**Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A et al.** Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021; 385(2): 130-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2102388.