

Deucravacitinib y espesolimab en psoriasis

▼ **SOTYKTU®** (Bristol-Myers Squibb)

▼ **SPEVIGO®** (Boehringer Ingelheim)

Pablo Caballero Portero

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

Resumen

Caballero Portero P. Deucravacitinib (Sotyktu®) y espesolimab (Spevigo®) en psoriasis. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(475): 795-806

Deucravacitinib es un nuevo inhibidor selectivo de TYK2, un miembro de la familia JAK de proteínas con actividad tirosina cinasa. Su unión al dominio regulador de TYK2 estabiliza la interacción entre el dominio regulador y catalítico de la enzima, con un efecto inhibitorio. Así, el fármaco reduce la señalización derivada de las citocinas IL-23, IL-12 y de los interferones de tipo I, implicadas en los aspectos inflamatorios e inmunitarios de la psoriasis en placas. Con este mecanismo, el medicamento ha sido autorizado con indicación en el tratamiento por vía oral de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Se trata del primer inhibidor de la tirosina cinasa TYK2 autorizado en psoriasis. Su eficacia, avalada por dos estudios pivotales, es superior a placebo y también a apremilast: el 51-55 % de los pacientes alcanza un aclaramiento de la piel clínicamente relevante hasta la semana 16, frente al 33-38 % con apremilast y aproximadamente un 10 % con placebo. Esa eficacia parece mantenerse hasta la semana 52 (1 año de tratamiento), pero todavía se debe analizar si es sostenida a más largo plazo, teniendo en cuenta que no supone una cura de la enfermedad y que, por tanto, deberá administrarse de forma crónica. El perfil de seguridad de deucravacitinib no parece plantear aspectos de especial preocupación, pues los eventos adversos relacionados con el tratamiento descritos con mayor frecuencia (1-2 %) fueron nasofaringitis e infecciones respiratorias. Este nuevo fármaco se constituye, pues, como una nueva alternativa por vía oral que amplía el arsenal terapéutico de la psoriasis en placas, con un mecanismo novedoso, pero sin suponer una innovación disruptiva en su indicación.

Por su parte, **espesolimab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de forma selectiva al

receptor de IL-36 (IL-36R), impidiendo su activación por sus ligandos endógenos (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ). Así, bloquea la activación de esa vía de señalización, que se relaciona con la patogenia de la psoriasis pustulosa al estimular la inflamación y la fibrosis a nivel cutáneo inducidas por las vías del NF- κ B y de MAPK.

Espesolimab ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) como monoterapia. Incorpora un nuevo mecanismo de acción que, en base a los resultados presentados, ofrece una eficacia significativamente superior a placebo, con un rápido inicio del efecto que resulta clave en pacientes con PPG, dada la potencial gravedad de los brotes de la enfermedad. Su administración en dosis única al ocurrir un brote de PPG se asocia, tras una semana, con un aclaramiento de las pústulas en un 54 % de los pacientes, frente al 6 % con placebo. En la primera semana, la frecuencia de eventos adversos fue superior con espesolimab (77 % vs. 66 %), pero en su mayoría se describieron como de intensidad leve o moderada. Aparte de la propia PPG, los eventos más frecuentes con espesolimab fueron las infecciones (17 %).

La ausencia de un estándar de tratamiento en PPG limita la posibilidad de establecer una comparación con los fármacos hasta ahora empleados en práctica clínica, principalmente inmunosupresores cuya aplicación se ve limitada por su toxicidad y la carencia de un inicio rápido del efecto. Espesolimab constituye, por tanto, una clara innovación en su indicación, con potencial evidente de mejora de resultados clínicos y calidad de vida de los pacientes.

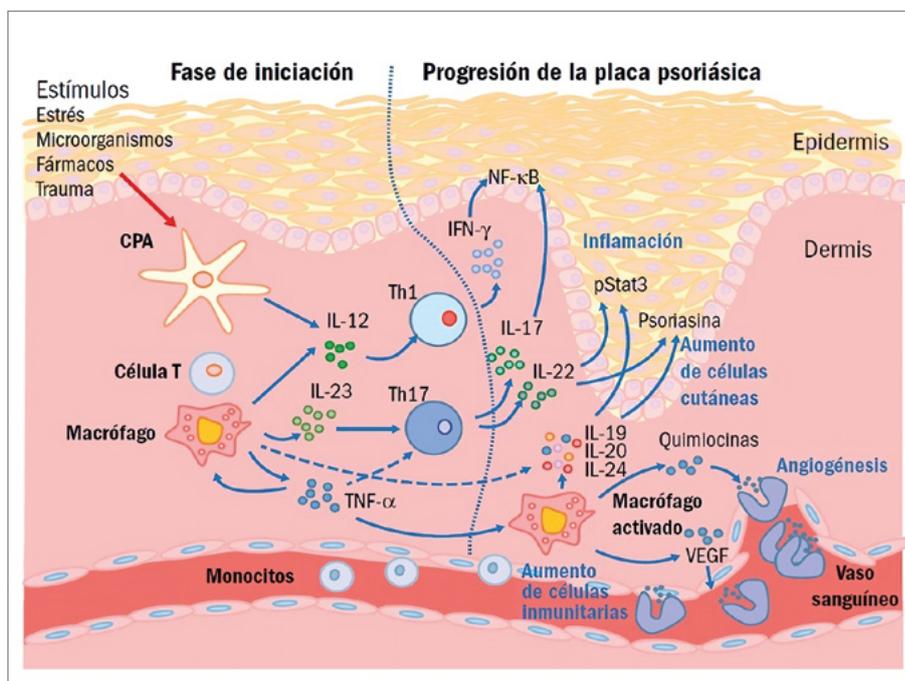
Aspectos fisiopatológicos

La **psoriasis** es una **enfermedad inflamatoria crónica y no contagiosa** que da lugar a lesiones escamosas e inflamadas en la piel, junto con otras complicaciones orgánicas. Se trata de una enfermedad autoinmune en la que participan numerosas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o algunas interleucinas, y también células como los linfocitos Th₁₇.

A pesar de que es complicado establecer una estimación de la incidencia y de la prevalencia de la enfermedad, debido a que no existen registros oficiales y a que los estudios epidemiológicos llevados a cabo en diferentes países han empleado metodologías muy dispares, según 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 aproximada del 1,4 %, lo que supone que se producen 14 casos nuevos al año por cada 10 000 habitantes.

A nivel histológico (**Figura 1**) destaca una hiperplasia epidérmica que se caracteriza por una maduración incompleta de los queratinocitos, un engrosamiento de la epidermis y una capa granular¹ 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 Th17, productores de las interleucinas IL-17 e IL-22. Se conoce también el papel de otras interleucinas, como las 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

Figura 1. Etiopatogenia de la psoriasis. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- γ : interferón γ ; IL: interleucina; NF- κ B: factor nuclear κ B; Th: linfocitos T helper; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Tomada de (Cuéllar, 2014).



los pacientes con psoriasis desarrollan artritis psoriásica, aumentando este porcentaje hasta un 40 % en caso de enfermedad grave.

No obstante lo anterior, el origen específico de la psoriasis no se conoce. La aparición de la enfermedad se ha relacionado con **factores genéticos** debido a la marcada agregación familiar y a la concordancia en 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. Adicionalmente, se han descrito otros **factores externos** desencadenantes de brotes, como traumatismos, determinadas infecciones, el uso de algunos fármacos (litio, anti-inflamatorios 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), determinados factores **metabólicos** como la hipocalcemia y otros de tipo **endocrino** (pubertad, menopausia).

La enfermedad 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 de 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 los casos (> 70 %), la psoriasis presenta un curso crónico con actividad inflamatoria que evoluciona con remisiones y recaídas espontáneas, y puede persistir toda la vida o durar solo unos meses. Si bien raramente llega a poner en peligro la vida del paciente, puede ser muy disca-

¹ La capa granular o estrato granuloso es una de las capas que componen la estructura de la epidermis. Estas capas son, de la más interna a la 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.

pacitante, limitando considerablemente la calidad de vida e implicando una importante carga socio-económica.

Según se ha indicado, se trata de una patología crónica con un curso clínico que puede ser muy variable, con recaídas y remisiones de duración diversa; suele manifestarse por primera vez con mayor frecuencia entre los 16 y los 22 años y entre los 57 y los 60 años. Se distinguen *distintas formas clínicas* de la psoriasis, siendo la más común la denominada **psoriasis vulgar** o en placas, que supone alrededor de un 80 % de los casos². Los pacientes con esta forma de psoriasis presentan lesiones escamosas 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. Se distinguen formas leves, en las que el área corporal afectada es inferior al 2 %, moderadas (2-10 %) y graves (> 10 %).

Para la valoración del estado de los pacientes con psoriasis en placas y su respuesta a los tratamientos, además del porcentaje de superficie corporal afectada, se pueden utilizar otros métodos indirectos, como son los cuestionarios validados. Entre ellos, los más utilizados son: i) 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 (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); ii) el IGA (*Investigator's Global Assessment*), que valora la psoriasis como aclarada (0), mínima (1), ligera (2), moderada (3), intensa (4) y grave (5); iii) o índice NAPSÍ (*Nail*

Psoriasis Severity Index), que suele usarse en el caso de la afectación ungueal.

En la fisiopatología de la psoriasis en placas destaca la activación del **eje TNF- α -IL-23-Th₁₇**, que a su vez desemboca en la producción de otras citocinas, principalmente IL-17. La familia de interleucinas IL-17 está compuesta por 6 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.

El **tratamiento farmacológico** de la psoriasis en placas depende de la gravedad de la enfermedad. En 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, por ejemplo, el ácido salicílico (con eficacia baja), la brea de hulla, algo más potente, y el ditranol, 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 periodos 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 en forma de 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 periodos de remisión más largos que estos, si bien cada vez es más frecuente su uso en combinación, con mejores resultados clínicos. Una eficacia algo menor presenta el retinoide (derivado de la vitamina A) tazaroteno, que también puede combinarse con corticosteroides para incrementar la eficacia, aunque actualmente no se encuentra comercializado en España.

En ocasiones también se utilizan la fotoquimioterapia y la fototerapia. La primera permite inducir periodos 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 FAME) como la ciclosporina, el metotrexato, la leflunomida y el apremilast o inmunomoduladores como el fumarato de dimetilo³.

2 Además de las formas clínicas comentadas aquí (psoriasis en placas y psoriasis pustulosa), se han descrito otras, como son la **psoriasis en gotas** o *guttata*, más común en niños y adolescentes tras una infección estreptocócica y que desaparece espontáneamente en 2-3 meses; la **psoriasis invertida**, en la que se afectan especialmente los pliegues axilares, inguinales, submamaros e interglúteos; o la **psoriasis eritrodérmica**, una forma generalizada y grave de la enfermedad que puede aparecer sobre cuadros de psoriasis crónica en forma de eritrodermia exfoliativa seca.

3 La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que reduce la respuesta inmunitaria celular y es de utilidad también en artritis psoriásica. El metotrexato, antagonista del ácido fólico, es más utilizado que la anterior porque suma al efecto inmunosupresor, un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio también útil 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 (PDE4) que actúa incrementando los niveles de AMPc intracelulares y facilita la reducción de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente TNF- α e IL-12. Por su parte, el dimetil fumarato presenta un efecto principalmente inmunomodulador, induciendo la conversión de linfocitos Th₁ y Th₁₇ en linfocitos Th₂, lo cual permite reducir la formación de interleucinas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, fundamentalmente IL-17.

Por último, las **terapias biológicas** (Tabla 1) se reservan, aunque con un uso creciente, para casos moderados y graves. Por lo general, tienen una diana muy específica (por ejemplo, TNF- α , IL-17 o IL-23).

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 las informaciones recogidas en las fichas técnicas de los medicamentos. Adaptada de (Smith *et al.*, 2020).

FÁRMACO	Pauta de administración de mantenimiento	Proporción de pacientes que alcanzan PASI 90 tras 3-4 meses de tratamiento	Probabilidades de continuar tratamiento tras 1 año	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	Recomendado en pacientes con artritis psoriásica
Anti-TNF-α							
Adalimumab	1 inyección subcutánea semanal	41 %	77-81 %	2 %	< 1 %	Insuficiencia cardiaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Certolizumab pegol	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 2 semanas	41-48 %	Desconocido por ahora	2 %	< 1 %	Insuficiencia cardiaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Etanercept	1 o 2 inyecciones subcutáneas a la semana	23 %	67-73 %	2 %	< 1 %	Insuficiencia cardiaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Infliximab	1 inyección intravenosa cada 8 semanas	53 %	54-74 %	5 %	Desconocido por ahora	Insuficiencia cardiaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Anti-IL-12/23							
Ustekinumab	1 inyección subcutánea cada 12 semanas	46 %	86-92 %	1 %	< 1 %	Ninguna enfermedad en concreto	Sí
Anti-IL-17							
Brodalumab	1 inyección subcutánea cada 2 semanas	73 %	Desconocido por ahora	2 %	< 1 %	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	No autorizado
Ixekizumab	1 inyección subcutánea cada 4 semanas	72 %	Desconocido por ahora	3 %	< 1 %	Enfermedad inflamatoria intestinal (de Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	Sí
Secukinumab	2 inyecciones subcutáneas cada mes	60 %	Desconocido por ahora	2 %	< 1 %	Enfermedad inflamatoria intestinal (de Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	Sí

Anti-IL-23							
Guselkumab	1 inyección subcutánea cada 8 semanas	68 %	Desconocido por ahora	2 %	< 1 %	Ninguna enfermedad en concreto	Sí
Tildrakizumab	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	39 %	Desconocido por ahora	2 %	< 1 %	Ninguna enfermedad en concreto	No autorizado
Risankizumab	2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	74 %	Desconocido por ahora	1 %	< 1 %	Ninguna enfermedad en concreto	Sí

El último fármaco autorizado como tratamiento sistémico de la psoriasis en placas fue **bimekizumab**, disponible en España desde diciembre de 2022. El nuevo anticuerpo amplió el espectro de acción de ixekizumab y secukinumab, al bloquear la acción tanto de IL-17A como de IL-17F y del heterodímero IL-17AF. En los estudios pivotaes, se objetivó una PASI 90 del 83 % en la semana 52 de tratamiento y, frente a secukinumab, una PASI 100 del 62 % vs. 49 % tras 16 semanas de tratamiento. Los datos relativos al mantenimiento de la eficacia a largo plazo son todavía escasos.

Sea como fuere, pese al amplio arsenal disponible de medicamentos, 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 por la aparición de anticuerpos neutralizantes anti-fármaco. Debido a ello, en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave se considera que existe actualmente una necesidad médica no cubierta.

Mención aparte merece la **psoriasis pustulosa**: una forma aguda de psoriasis que se inicia con fiebre elevada, malestar general, eritema con pústulas de aparición rápida y piel de color rojo escarlata seca y no descamativa. Se considera una enfermedad rara que representa aproximadamente el 1 % de los casos de psoriasis, existiendo subtipos generalizados y localizados⁴.

La **psoriasis pustulosa generalizada** (en adelante, PPG), puede ser extrema-

damente grave e incluso mortal. Se ha estimado una mortalidad del 2,5 % en pacientes hospitalizados por un brote de PPG. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, se ha descrito una distribución bimodal en el debut clínico de la PPG, con un patrón de inicio temprano (en los primeros meses o años de vida) y otro patrón de inicio a los 40-50 años.

Su causa y patogenia no se conocen con precisión. Si bien la PPG puede ocurrir como una evolución de la forma en placas, también puede aparecer en pacientes sin historial de la enfermedad. La mutación más frecuentemente asociada a la PPG no relacionada con psoriasis en placas se produce sobre el gen **IL36RN** codificante para el antagonista del receptor de la IL-36 (IL-36RA) que, en condiciones fisiológicas, se opone a los efectos proinflamatorios de las interleucinas IL-1F6, IL-1F8 e IL-1F9, por lo que las mutaciones sobre este gen conllevan una activación exacerbada de las señales de estas citocinas. En los pacientes con psoriasis en placa, una mutación de ganancia de función sobre CARD14 parece predisponer a la aparición de PPG; este gen codifica para una proteína del mismo nombre que activa la vía de señalización del NF-κB (factor nuclear *kappa* B) en los queratinocitos, con efectos proinflamatorios debidos al incremento de la producción de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-α.

Además de estas mutaciones, la PPG se ha asociado con el uso de algunos medicamentos (AI-NE, rituximab, corticosteroides tópicos, terbinafina, amoxicilina,

entre otros), determinadas infecciones, especialmente víricas (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus de la gripe H1N1), pero también bacterianas (por ejemplo, por estreptococos) y fúngicas (por ejemplo, por *Trychophyton rubrum*). Otras condiciones, como el estrés, la exposición excesiva a la radiación UV y las quemaduras solares o la hipocalcemia durante el embarazo también se asocian a un mayor riesgo de aparición de la enfermedad.

El **tratamiento** de la PPG incluye el uso *off label* de fármacos con actividad inmunomoduladora (metotrexato, ciclosporina, retinoides o corticosteroides sistémicos), que cuentan con escasos datos de eficacia en pacientes con esta enfermedad y carecen de indicación específica. Además de la toxicidad asociada a estos tratamientos, por lo general no producen un efecto rápido, siendo ineficaces en el tratamiento de un brote. Tampoco existen datos consolidados en relación a la prevención de brotes subsiguientes con estos tratamientos ni con los fármacos biológicos en ocasiones empleados (por ejemplo, con inhibidores del TNF-α como adalimumab o infliximab; inhibidores de IL-17 como secukinumab o ixekizumab; o inhibidores de IL-23 como risankizumab o guselkumab). En consecuencia, se puede considerar que en el tratamiento de la PPG existe actualmente una importante laguna terapéutica que, de manera ideal, debería ser cubierta con tratamientos más específicos, con un inicio del efecto rápido y con capacidad para prevenir futuros brotes.

4 Entre los subtipos localizados de la psoriasis pustulosa, destaca la forma palmoplantar, que cursa con brotes repetidos de pequeñas pústulas estériles sobre una base eritematosa en las palmas y las plantas, simétricas, y que suelen secarse, dejando escamas y costras marrones; el 25% de estos pacientes padece además psoriasis en placas.

Acción y mecanismo

Deucravacitinib es un nuevo inhibidor selectivo de TYK2, un miembro de la familia JAK de proteínas con actividad tirosina cinasa. Su unión al dominio regulador de TYK2 estabiliza la interacción entre el dominio regulador y catalítico de la enzima, con un efecto inhibitorio. De este modo, el fármaco reduce la señalización derivada de las citocinas IL-23, IL-12 y de los interferones de tipo I, implicadas en los aspectos inflamatorios e inmunitarios de la psoriasis en placas. El medicamento ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Durante su desarrollo preclínico y clínico se ha demostrado *in vitro* la selectividad del fármaco por TYK2. En estos modelos se ha estimado una

potencia inhibitoria definida por una IC50 en el rango nanomolar frente a la respuesta inducida por IFN- α (IC50= 5 nM) e IL-23 (IC50= 8 nM) –dependientes de la señalización por TYK2–, sin afectar, o afectando en mucha menor medida, a las respuestas inducidas por otras citocinas, como IL-2 (dependiente de JAK1/JAK3, con una IC50 de 1886 nM) o IL-6 (dependiente de JAK1/JAK2, con una IC50 de 423-1179 nM).

Por otro lado, **espesolimab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de forma selectiva al receptor de IL-36 (IL-36R), impidiendo la activación por sus ligandos endógenos (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ); dicha activación se relaciona con la patogenia de la psoriasis pustulosa al estimular la señalización proinflamatoria y pro-fibrótica a nivel cutáneo

inducida por las vías del NF- κ B y de MAPK. Con base en ese mecanismo, el medicamento ha sido autorizado para su uso por vía intravenosa a nivel hospitalario con indicación en el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) como monoterapia.

En estudios *in vitro*, utilizando diversas líneas celulares, se ha comprobado la capacidad de espesolimab para inhibir la activación de IL-36R (IC90: 0,7-3,7 nM). Esto se puede correlacionar con una reducción *in vivo* de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (reducción máxima en la semana 4 del 90,7 %) o IL-6 (reducción máxima en la semana 12 del 87,9 %) tras una dosis única del fármaco, según se ha evidenciado en su desarrollo clínico.

Aspectos moleculares

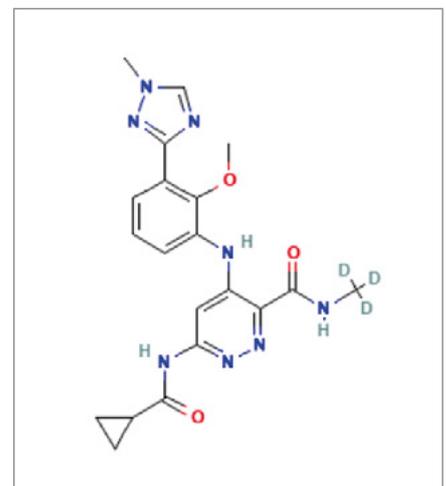
Deucravacitinib (Figura 2) es, desde el punto de vista de su estructura, el 6-(ciclopropanocarbonilamido)-4-[2-metoxi-3-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)-N-(trideuteriometil)piridazin-3-carboxamida. Se corresponde con la fórmula química $C_{20}H_{19}D_3N_8O_3$ y tiene un peso molecular de 425,47 g/mol. En estado puro, se presenta como un polvo no higroscópico de color blanco a amarillo que puede formar grumos y se encuadra en el grupo 2 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debido a su elevada permeabilidad y baja solubilidad (> 3 mg/ml a pH= 1,05 pero de tan solo 0,009 mg/ml a pH= 6,5).

Deucravacitinib está relacionado estructuralmente con otros inhibidores de tirosina cinasas (ITC). Se pueden vislumbrar ciertas características compartidas con otros miembros de esa amplia familia, las cuales son el resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie

de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. Todos los ITCs presentan heterociclos nitrogenados, guardando –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos de relación estructura-actividad para este grupo de moléculas y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

Por su parte, **espesolimab** es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 dirigido frente al receptor de la IL-36 humana. Está compuesto por dos heterodímeros, cada uno de los cuales se compone a su vez de una cadena pesada formada por 449 aminoácidos y una cadena ligera polipeptídica que

Figura 2. Estructura química de deucravacitinib.



contiene 215 aminoácidos, unidas entre sí mediante puentes disulfuro. El anticuerpo, producido en células de ovario de hámster chino, se ha modificado por métodos de ingeniería genética para introducir dos mutaciones en la región Fc y reducir así las funciones efectoras potenciales.

Eficacia y seguridad clínicas

DEUCRAVACITINIB

La eficacia y la seguridad clínicas de deucravacitinib se han analizado en dos estudios pivotaes de fase 3 de similar y adecuado diseño –multi-céntrico, aleatorizado, doble ciego y comparados con placebo y con control activo– en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave. En ambos, se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1:1 para recibir una dosis del fármaco de 6 mg/día por vía oral o un placebo equivalente hasta la semana 16 o apremilast (30 mg dos veces al día, por vía oral) hasta la semana 24. A partir de la semana 16, los pacientes en el brazo de placebo en los dos estudios comenzaron a recibir deucravacitinib.

En el estudio POETYK-PSO1 (en adelante, PSO1), a partir de la semana 24 los pacientes que no alcanzaron al menos un PASI 50 fueron tratados con deucravacitinib, mientras que aquellos con PASI 50 o superior continuaron con apremilast hasta la semana 52. En el caso del estudio POETYK-PSO2 (en adelante, PSO2), en la semana 24 se realeatorizó (1:1) a los pacientes con PASI 75 o superior

en el brazo de deucravacitinib para recibir placebo o continuar con el fármaco hasta la semana 52, mientras que aquellos que no alcanzaron esa respuesta continuaron con deucravacitinib; en el caso de los pacientes en el brazo de apremilast, a partir de la semana 24 los pacientes que no alcanzaron al menos un PASI 75 fueron tratados con deucravacitinib, mientras que aquellos con PASI 75 o superior continuaron con apremilast hasta la semana 52.

En los dos ensayos se incluyeron pacientes de 18 o más años con psoriasis en placas estabilizada⁵ durante al menos 6 meses y una afectación de al menos el 10 % de la superficie corporal. Se excluyó a pacientes con otros tipos de psoriasis o con infecciones crónicas o clínicamente relevantes (VIH, tuberculosis, herpes zóster o hepatitis vírica). El objetivo principal fue analizar la superioridad de deucravacitinib sobre placebo hasta la semana 16, empleando para ello la variable co-primaria de respuesta sPGA⁶ (proporción de pacientes con puntuación sPGA de 0 o 1 y una reducción de ≥ 2 puntos en la semana 16 respecto al inicio) y respuesta PASI 75 (proporción de pacientes que

alcanzó una reducción del ≥ 75 % de la puntuación PASI respecto a la línea de base en la semana 16). Entre los objetivos secundarios, se evaluó su superioridad sobre placebo en la semana 16 respecto a otras variables, como PASI 90 o PASI 100 en la semana 16; su superioridad sobre apremilast en las semanas 16, 24 y 52 en términos de sPGA 0 o 1 y PASI 75; su eficacia en pacientes con afectación palmoplantar, de las uñas o el cuero cabelludo; o la durabilidad de la respuesta (semana 52).

Las características basales de los participantes estuvieron equilibradas entre ambos estudios y los distintos brazos de tratamiento. La edad media fue de 47 años (90 % menores de 65 años), con mayoría de varones (67 %) y de raza caucásica (87 %). Respecto a la enfermedad basal, aproximadamente el 80 % de los participantes tenía una puntuación sPGA de 3 (y el 20 % restante, de 4) y un valor medio de PASI de 21,2 puntos.

Los principales resultados de eficacia divulgados para deucravacitinib en los estudios PSO1 y PSO2 (**Tabla 2**) apuntan a su superioridad sobre placebo en la semana 16.

Tabla 2. Resultados de deucravacitinib en la variable co-primaria de eficacia en los estudios pivotaes.

	Estudio PSO1 (Armstrong <i>et al.</i> , 2023)			Estudio PSO2 (Strober <i>et al.</i> , 2023)		
	Deucravacitinib (n= 332)	Placebo (n= 166)	Apremilast (n= 168)	Deucravacitinib (n= 511)	Placebo (n= 255)	Apremilast (n= 254)
Respuesta sPGA en la semana 16, n (%)	178 (53,6)	12 (7,2)	54 (32,1)	253 (49,5)	22 (8,6)	86 (33,9)
Valor de p vs. placebo	< 0,0001	< 0,0001				
Respuesta PASI 75 en la semana 16, n (%)	194 (58,4)	21 (12,7)	59 (35,1)	271 (53,0)	24 (9,4)	101 (39,8)
Valor de p vs. placebo	< 0,0001			< 0,0001		

5 Se consideró como *enfermedad estabilizada* a la ausencia de cambios morfológicos o brotes significativos, bajo criterio del investigador.

6 El *static Physician's Global Assessment* (sPGA) es una herramienta clínica de evaluación de la gravedad de la psoriasis con una puntuación de entre 0 (lesión blanqueada, equivalente a ausencia de lesión) y 4 (lesión grave). Una puntuación de 1 es indicativa de una lesión mínima o casi blanqueada. Los criterios empleados para la evaluación son el eritema, la induración (elevación de la placa) y la descamación.

Entre las principales variables secundarias, también se vio que una proporción significativamente superior de pacientes alcanzó una PASI 90 en la semana 16 respecto a placebo (35,5 % vs. 4,2 %) y respecto a apremilast (19,6 %) en el estudio PSO1, mientras que en el estudio PSO2 la diferencia respecto a apremilast fue inferior, aunque igualmente significativa (27,0 % vs. 18,1 %). Los datos derivados de pacientes afectación ungueal, palmo-plantar y del cuero cabelludo solo arrojaron una diferencia estadísticamente significativa en el caso de las lesiones del cuero cabelludo: en la semana 16, la tasa de respuesta sPGA de 0 o 1 en el estudio PSO1 fue del 70,3 % con deucravacitinib vs. 17,4 % con placebo y 39,1 % con apremilast; en el estudio PSO2, la respuesta fue del 59,7 % con deucravacitinib, del 17,3 % con placebo y del 36,7 % con apremilast (valor de $p < 0,0001$ en todas las comparaciones). Además, la eficacia del fármaco parece mantenerse a largo plazo –hasta al menos 1 año–, con una tasa de respuesta de alrededor del 80 % tanto en términos de PASI 75 como de sPGA a la semana 52 de tratamiento.

En cuanto al perfil de **seguridad** de deucravacitinib, se dispone de datos de 1364 pacientes tratados con la dosis de 6 mg/día en los estudios pivotaes, de los cuales el 75 % recibió el fármaco durante al menos 52 semanas. Hasta la semana 16, la proporción de eventos adversos fue similar en los pacientes tratados con deucravacitinib (56 %), placebo (50 %) y apremilast (58 %). Esa frecuencia aumentó hasta la semana 52 especialmente en el brazo del nuevo fármaco (73 %) y apremilast (71 %), y en menor medida en el de placebo (52 %).

Los eventos considerados como relacionados con deucravacitinib más frecuentes fueron nasofaringitis (2,4 %), infecciones del tracto respiratorio

superior (2,2 %), diarrea (2,1 %), cefaleas (1,7 %), aumento de creatina-fosfofosinasa en sangre y náuseas (1,0 % ambas). Además de esa baja incidencia, la mayoría fueron leves-moderados en severidad. Entre los eventos graves, los más frecuentes fueron las infecciones (0,6 %) y los trastornos cardiacos (0,4 %), ambos considerados eventos de especial interés. También tuvieron esta consideración las neoplasias malignas, de las cuales se registraron 10 entre los pacientes tratados con deucravacitinib hasta la semana 52 (0,7 %), correspondiendo 7 de ellas a cáncer cutáneo no melanoma. De modo interesante, la discontinuación debida a eventos adversos presentó una baja frecuencia, inferior con deucravacitinib respecto a placebo (3,2 % vs. 3,5 %) y frente a apremilast (6,2 %). No se han documentado casos de anticuerpos anti-deucravacitinib en los estudios clínicos.

ESPE SOLIMAB

La eficacia y la seguridad clínicas de espesolimab se han evaluado en un único estudio pivotal de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes tras sufrir un brote de PPG de intensidad moderada o grave. En él se aleatorizó (2:1) a 53 pacientes a recibir espesolimab en una dosis única de 900 mg por vía intravenosa o placebo en el día 1 (inicio del brote), con el objetivo principal de comprobar la ausencia de pústulas en la semana 1 (día 8) tras la administración, definida esa ausencia como una puntuación de 0 en el dominio de pustulación de la escala GPPGA⁷. Como variable secundaria clave, se analizó la proporción de pacientes con una puntuación global de 0 o 1 en la escala GPPGA en la semana 1. El estudio incluyó a pacientes adultos (18-75 años) con una puntuación de 0 o 1 en la escala GPPGA o con un

brote agudo de intensidad moderada a grave, mientras que excluyó a pacientes con infecciones sistémicas activas con enfermedad hepática avanzada.

Aquellos pacientes que en el día 8 presentaban una puntuación global de GPPGA ≥ 2 con una subpuntuación de pustulación también ≥ 2 y no habían recibido tratamiento de rescate⁸ recibieron una dosis de espesolimab 900 mg por vía intravenosa (segunda dosis para los pacientes inicialmente asignados al brazo de espesolimab y primera dosis para los inicialmente asignados a placebo). El 83,3 % de los pacientes asignados a placebo y el 34,3 % de los del brazo experimental fueron tratados en el día 8 con el nuevo fármaco. Con respecto a la medicación de rescate, ésta fue requerida, respectivamente, por el 22 % y por el 11 % de los pacientes de ambos grupos.

En cuanto a las características basales de los participantes, se observan algunos desequilibrios entre grupos: una mayor proporción de mujeres en el brazo de placebo (83 % vs. 60 % en el de espesolimab) y también una mayor proporción de asiáticos (72 % vs. 46 %). Por otra parte, la edad media fue de 43 años (72 % menores de 50 años), el 81 % de los participantes presentaba una puntuación media de 3 en la escala GPPGA en la línea de base y el 19 %, de 4 puntos.

Los resultados hechos públicos del estudio pivotal (Bachelez *et al.*, 2021) revelan que una proporción significativamente superior de pacientes que recibieron espesolimab de manera inmediata tras la presentación de un brote de intensidad moderada a grave alcanzaron una puntuación de 0 en el dominio de pustulación (ausencia total de pústulas) de la escala GPPGA en la semana 1 tras la administración (54,3 % vs. 5,6 % con placebo; diferencia de riesgo: 48,7 puntos;

7 La escala GPPGA (*Generalized Pustular Psoriasis Physical Global Assessment*) es específica de la psoriasis pustulosa generalizada y permite evaluar la gravedad de un brote de manera análoga a la escala sPGA en psoriasis en placas, utilizando criterios de eritema, descamación y densidad de pústulas, con una puntuación para cada criterio de 0 a 4, siendo 0= aclaramiento completo y 4= brote grave.

8 Dada la potencial gravedad de la enfermedad, se permitió que los pacientes que habían empeorado tras la administración de espesolimab o placebo recibieran un tratamiento de rescate a elección del investigador.

$p=0,0004$). Respecto a la variable secundaria clave, también fue significativamente superior la proporción de pacientes que alcanzó en la semana 1 una puntuación global de 0 o 1 en la escala GPPGA con espesolimab (42,9 % vs. 11,1 %; diferencia de riesgo: 31,7 puntos; $p=0,0118$). En la semana 12, el 60,0 % de los pacientes asignados inicialmente a espesolimab presentaba una puntuación de 0 o 1 en la escala GPPGA y de 0 en la subpuntuación de pustulación: son resultados indicativos de un mantenimiento de la eficacia en el tiempo.

De cara al análisis de **seguridad**, los datos más robustos proceden del estudio pivotal, en el que durante la primera semana la frecuencia de eventos adversos fue superior en el brazo de espesolimab frente a placebo (77 % vs. 66 %). Aunque la mayoría de eventos fueron leves o moderados en

intensidad, la frecuencia de eventos severos fue superior en el brazo de espesolimab (17,1 % vs. 11,1 %). El evento más común en ambos grupos fue la psoriasis pustulosa, ligeramente más frecuente con placebo (37,1 % vs. 38,9 %), seguido de infecciones, más comunes con espesolimab (17,1 % vs. 5,6 %) y pirexia, más común también con placebo (22,2 % vs. 5,7 %).

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica se consideraron de especial interés, registrándose 5 casos entre los pacientes tratados con espesolimab, aunque sin casos de anafilaxia; se confirmó un caso de DRESS (reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), pero se determinó que la causa más probable era el tratamiento concomitante del paciente con espi-ramicina. Asimismo, se consideraron de especial interés las infecciones,

si bien no se reportaron casos de infecciones oportunistas en ninguno de los participantes que recibieron espesolimab en estudios clínicos⁹. En cuanto a su inmunogenicidad, la frecuencia de anticuerpos anti-espesolimab fue elevada entre los pacientes con PPG entre las semanas 12-17 (46 %), con un tiempo mediano hasta la aparición de anticuerpos de 2,3 semanas; no obstante, las reacciones de hipersensibilidad no fueron más frecuentes tras la aparición de anticuerpos y probablemente no estén relacionadas con esa aparición.

Aspectos innovadores

Deucravacitinib es un nuevo inhibidor selectivo de TYK2, un miembro de la familia JAK de proteínas con actividad tirosina cinasa. Su unión al dominio regulador de TYK2 estabiliza la interacción con el dominio catalítico de la enzima, ejerciendo un efecto inhibitorio de la misma, así como de las vías de señalización que media: en consecuencia, reduce los efectos derivados de las citocinas IL-23, IL-12 y de los interferones de tipo I, implicados en los eventos inflamatorios e inmunitarios de la psoriasis en placas. Con base en ese mecanismo, el medicamento ha sido autorizado para en el tratamiento diario por vía oral de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Su aprobación derivó de la demostración de eficacia en dos amplios estudios

pivotal de fase 3 de adecuado diseño –multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparados con placebo y con control activo– en adultos con enfermedad moderada a grave. En ambos se probó que una proporción significativamente superior de pacientes tratados con deucravacitinib alcanza el objetivo principal (superioridad a la semana 16 en términos de respuesta PASI 75 y en la escala sPGA) respecto a placebo, mostrándose también más eficaz que apremilast. Los resultados agrupados de los dos estudios revelan que, de media, tras 4 meses de tratamiento un 51 % de pacientes que recibió el fármaco alcanzó puntuación sPGA de 0 o 1 en la semana frente a 33 % con apremilast y 8 % con placebo, mientras que la respuesta PASI 75 fue del 55 % con deucravacitinib, del 38 % con apremilast y del 11 % con placebo.

Debe hacerse notar que la inclusión de placebo y un comparador activo se realizó de conformidad con lo dispuesto en las directrices de la EMA, si bien la variable primaria se planteó solo frente a placebo, siendo la comparación frente a apremilast un objetivo secundario. En todo caso, los resultados de las variables secundarias respaldaron la superior eficacia del nuevo fármaco, viéndose, por ejemplo, que el tratamiento se asocia a una respuesta PASI 90 superior a placebo (27-36 % vs. 4 %) y también a apremilast (18-20 %); y que la eficacia se mantiene en magnitud similar al menos hasta 1 año de terapia, si bien no se ha podido estimar aún la mediana de tiempo hasta la recaída o nuevo brote. Aunque ha mostrado un potencial interesante frente a las manifestaciones del cuero cabelludo,

9 Además del estudio pivotal en PPG, se dispone de datos de pacientes tratados en un estudio de fase 1 de prueba de concepto y de dos estudios todavía en marcha, así como de pacientes con otras enfermedades distintas a la PPG también tratados con espesolimab, totalizando 400 sujetos que han recibido al menos una dosis del fármaco.

menos claro parece su efecto sobre los casos de enfermedad con afectación ungueal o palmoplantar.

No se dispone de comparaciones directas frente a otros tratamientos comúnmente usados en la psoriasis en placas, más allá de la citada frente a apremilast, pero sí se han realizado algunas comparaciones indirectas –de menor robustez intrínseca– que merecen una reseña. Un metaanálisis en red que comparó la eficacia de distintos inhibidores de tirosina cinasa en esta indicación (Zhang *et al.* 2022) concluyó que tofacitinib (15 mg/12 h) se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar una PASI 75 tras 12 semanas, seguido de tofacitinib (10 mg/12 h) y de deucravacitinib (12 mg/día), mientras que otros inhibidores –como abrocitinib o baricitinib– fueron menos eficaces que deucravacitinib, si bien en España deucravacitinib es el único de estos fármacos que cuenta con indicación en el tratamiento de la psoriasis en placas; además, hay que recordar que la dosis aprobada para deucravacitinib es de 6 mg una vez al día y que el tiempo hasta el análisis de la variable en este metaanálisis fue distinto al empleado en los estudios con deucravacitinib (semana 16). También en términos de PASI 75, se ha realizado una comparación indirecta ajustada por emparejamiento frente a adalimumab (Armstrong *et al.*, 2023), que apuntó a que deucravacitinib permite obtener una mayor respuesta que adalimumab en la semana 112 (67,2 % vs. 54,0 %).

Por otro lado, la seguridad de deucravacitinib no parece plantear aspectos de especial preocupación, teniendo en cuenta que la mayoría de los eventos reportados fueron leves o moderados en intensidad, con una proporción de los relacionados con el tratamiento solo ligeramente superior a placebo (22 % vs. 14 %) e incluso inferior a apremilast (30 %). Los más comunes (1-2 % en frecuencia) fueron nasofaringitis,

infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, cefaleas, aumento de creatina-fosfocinasa en sangre y náuseas. Este benigno perfil toxicológico, en consonancia con lo descrito para otros inhibidores de tirosina cinasa, se traduce en una baja discontinuación por eventos adversos en pacientes tratados con el nuevo fármaco (3 %).

En definitiva, se trata de un nuevo tratamiento oral frente a la psoriasis en placas dirigido a TYK2, incorporando un mecanismo de acción parcialmente novedoso en la indicación, pues es el primer inhibidor de tirosina cinasas –concretamente, de TYK2– que está disponible en España con indicación en el tratamiento de la psoriasis en placas. Su eficacia, superior a placebo y también a apremilast, parece mantenerse al menos 1 año, si bien por tratarse de una enfermedad crónica, todavía se debe analizar si ésta es sostenida a más largo plazo, teniendo en cuenta que no supone una cura de la enfermedad y que, por tanto, deberá administrarse de forma crónica. En este sentido, los medicamentos biológicos de administración subcutánea permiten un mayor espaciamiento de las dosis en fase de mantenimiento –cada 2, 4, 8 o incluso 12 semanas– frente a la administración diaria oral de deucravacitinib.

Por tanto, en términos de posicionamiento, deucravacitinib se constituye como una alternativa por vía oral que amplía el arsenal terapéutico de la psoriasis en placas, ya de por sí notable (incluye diversos fármacos biológicos que han confirmado su beneficio-riesgo en tratamientos prolongados), sin suponer una innovación disruptiva en su indicación.

Por su parte, **espesolimab** es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de forma selectiva al receptor de IL-36 (IL-36R), impidiendo su activación por sus ligandos endógenos (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ); dicha activación

se relaciona con la patogenia de la psoriasis pustulosa al estimular la señalización proinflamatoria y pro-fibrótica a nivel cutáneo inducida por las vías del NF- κ B y de MAPK. El medicamento ha sido autorizado para su administración intravenosa y a nivel hospitalario en el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) como monoterapia.

La demostración de eficacia se sustentó en un único estudio pivotal de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con un brote moderado-grave de PPG con el objetivo principal de evaluar su capacidad de hacer desaparecer las pústulas en la semana 1 (día 8) tras la administración. Los resultados revelaron un prometedor potencial terapéutico: una proporción significativamente superior de pacientes alcanzó un aclaramiento total de las pústulas en la semana 1 (54 % vs. 6 % con placebo; $p=0,0004$), siendo también más alta la proporción de pacientes con una puntuación de 0 o 1 en la escala específica GPPGA (43 % vs. 11 % con placebo), indicativa de enfermedad aclarada o casi aclarada. Si bien casi 2 de cada 3 pacientes (60 %) se mantuvo en remisión o con muy baja actividad de la enfermedad tras 3 meses, curso variable de la PPG complica la interpretación de este resultado. Las limitaciones de la evidencia también se refieren al escaso número de pacientes ($N=53$) y al posible tratamiento con espesolimab a partir de la semana 1 de aquellos asignados inicialmente a placebo (justificado por la gravedad de los brotes), que acorta el periodo de comparación entre tratamientos.

El reducido tamaño del estudio también dificulta las conclusiones sobre la seguridad del nuevo fármaco. En la primera semana tras la administración, la frecuencia de eventos adversos fue superior con espesolimab (77 % vs. 66 %), pero en su mayoría leves

o moderados. Aparte de la propia PPG, los eventos más frecuentes con el fármaco fueron las infecciones (17 %), esperables en vista de su mecanismo de acción. También persisten incertidumbres sobre la seguridad tras una segunda dosis, si bien la alta incidencia de anticuerpos anti-espesolimab (46 % en las semanas 12-17) no parece incrementar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

En ausencia de comparaciones directas o indirectas con otros tratamientos empleados fuera de ficha técnica en el control de esta enfermedad rara, los resultados de eficacia citados para espesolimab y, especialmente, su rapidez en el inicio del efecto, permitirían posicionarlo como primera línea de tratamiento para la mayoría de pacientes adultos (aunque en el estudio pivotal únicamente participaron pacientes con brotes de intensidad moderada

o grave, la indicación autorizada no limita el uso del medicamento según la gravedad del brote), tratándose de la primera opción con indicación específica en el tratamiento de la PPG.

En resumen, espesolimab incorpora un nuevo mecanismo de acción y ofrece una eficacia significativamente superior a placebo, con un rápido inicio del efecto que resulta clave en pacientes con PPG, dada la potencial gravedad de los brotes asociados a la enfermedad. La ausencia de un estándar de tratamiento limita la posibilidad de establecer una comparación con los fármacos hasta ahora empleados, principalmente inmunosupresores cuya aplicación en la práctica clínica se limita por su toxicidad y retraso en el inicio del efecto. Constituye, por tanto, una clara innovación en su indicación terapéutica.

Valoración

Deucravacitinib

▼ **SOTYKTU®** (Bristol-Myers Squibb)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AF07. INHIBIDORES DE LA QUINASA JANUS ASOCIADA (JAK).

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

INNOVACIÓN MODERADA (**)

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

Valoración

Espesolimab

▼ **SPEVIGO®** (Boehringer Ingelheim)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AC22. INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA.

Indicaciones autorizadas: : tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) como monoterapia.

INNOVACIÓN IMPORTANTE
(***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Sotyktu® (deucravacitinib). 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231718006/FT_1231718006.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Spevigo® (espesolimab). 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221688001/FT_1221688001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de deucravacitinib (Sotyktu®) en el tratamiento de psoriasis en placas. PT-222/V1/19012024. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-222-sotyktu-deucravacitinib-psoriasis.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de espesolimab (Spevigo®) en el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada como monoterapia. IPT-198/V1/07112023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-198-Spevigo-espesolimab.pdf>.

Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B,

Thaçi D *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88(1): 29-39. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.002.

Armstrong AW, Park SH, Patel V, Hogan M, Wang WJ, Davidson D

et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Adalimumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023; 13(11): 2589-603. DOI: 10.1007/s13555-023-00977-1. Errata en:

Dermatol Ther (Heidelb). 2023; 13(11): 2605-7. DOI: 10.1007/s13555-023-01043-6.

Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A *et al.*

Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021; 385(26): 2431-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2111563.

European Medicines Agency (EMA). Sotyktu®.

European Public Assessment Report (EPAR). 2023. EMA/68815/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sotyktu-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Spevigo®.

European Public Assessment Report (EPAR). 2023. EMA/50357/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spevigo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P *et al.*

Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88(1): 40-51. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.061.

Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X.

The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis - A network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36(11): 1937-46. DOI: 10.1111/jdv.18263.