

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 116-2023/V1/21032023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en Artritis Psoriásica

**Fecha de publicación: 21/03/2023**

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético, generalmente asociada a psoriasis y a un factor reumatoide negativo, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a la diversidad de fenotipos que presenta (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis), así como a las manifestaciones extraarticulares, particularmente piel y uñas, pero también de otros órganos (uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal) (1,2). La evolución de la enfermedad afecta a la calidad de vida y contribuye a la incapacidad laboral de los pacientes (3,4). Está asociada a una mayor prevalencia de ansiedad y depresión (5).

Afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con psoriasis cutánea (4). En España, la prevalencia es del 0,58% (IC95%: 0,9-14,0)(6) y la incidencia anual estimada de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes (7).

El objetivo del tratamiento es controlar la inflamación, preservar y mejorar la capacidad funcional, alcanzado la remisión clínica o mínima actividad de la enfermedad (8,9).

El abordaje farmacológico incluye antiinflamatorios no esteroideos, corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc) [metotrexato (MTX), leflunomida, sulfasalazina] como tratamiento de primera línea de la APs periférica activa, siendo el MTX de primera elección, por sus efectos sobre las manifestaciones articulares y la psoriasis(10).

En las formas refractarias, en pacientes intolerantes a FAMEsc o de afectación más grave y en la APs axial se recomienda el uso de FAME biológicos (FAMEb). Los primeros en comercializarse fueron los anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab).

Otros FAMEb que cuentan con la indicación son ustekinumab (antagonista IL-12/23), guselkumab (antagonista IL-23 p19), secukinumab e ixekizumab (antagonistas IL-17A) y abatacept (CTLA4-Ig).

También están autorizados otros FAME orales sintéticos con diana específica (FAME-e) como apremilast (inhibidor de fosfodiesterasa 4) y los inhibidores del JAK tofacitinib y upadacitinib.

En la [Tabla 1 del anexo](#) se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el manejo de los pacientes con APs moderada-grave (alternativas similares),

disponiéndose tanto de originales como de biosimilares en algunos casos

## RISANKIZUMAB (SKYRIZI®) (11)

Risankizumab está autorizado en la UE para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más FAMEsc; en monoterapia o en combinación con MTX. También está autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Se presenta como solución inyectable en pluma precargada y jeringa precargada de 150mg. La dosis recomendada en APs y psoriasis es de 150 mg subcutáneo en la semana 0, semana 4 y, posteriormente, cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento si no hay respuesta al cabo de 16 semanas de tratamiento.

## Farmacología (11,12)

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

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, no se ha evaluado en combinación con otros fármacos inmunosupresores (excepto MTX), biológicos o fototerapia.

## Eficacia (11,12)

Los datos de eficacia de risankizumab en APs proceden de dos estudios pivotaes fase 3 doble ciego y controlados con placebo (M15-998/KEEPsAKE2 (13) y M16-011/KEEPsAKE1 (14,15)), ambos diseñados de acuerdo con las recomendaciones de la EMA y con 1407 pacientes en total.

## Diseño

Ambos estudios tuvieron 3 períodos:

1) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (recibiendo 3 dosis de risankizumab 150 mg o placebo según aleatorización en semana 0, 4 y 16);

2) período abierto: a las 24 semanas recibieron lo contrario a lo aleatorizado; y posteriormente, para todos los participantes sólo risankizumab desde la semana 28 cada 12 semanas; manteniendo un seguimiento abierto de tratamiento hasta 208 semanas;

3) seguimiento abierto de otras 20 semanas tras la suspensión del tratamiento.

Así, todos los participantes acabaron recibiendo en algún momento risankizumab con la posología autorizada en semana 0, 4 y, posteriormente, cada 12 semanas.

Se permitió el tratamiento concomitante con hasta 2 FAME no biológicos. A los sujetos clasificados como no respondedores en la semana 16 (por no haber logrado mejoría de  $\geq 20\%$  en el conteo de articulaciones inflamadas o dolorosas en las semanas 12 y 16 respecto al basal) se les permitió usar medicación de rescate (modificar dosis de analgésicos, inyección intraarticular/tendinosa de corticoides o aumentar dosis o número de FAMEsc). En la semana 36 se interrumpió el tratamiento a los sujetos no respondedores.

#### Población

En el estudio M16-011/KEEPsAKE1 (N=964 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis; 483 aleatorizados a risankizumab y 481 a placebo) se incluyeron adultos con APs moderada-grave activa que habían tenido previamente una respuesta inadecuada o intolerancia o contraindicación al tratamiento con FAME no biológicos (el más frecuente, MTX, 89,9%) y no habían recibido fármacos biológicos con anterioridad.

En el estudio M15-998/KEEPsAKE2 (N=443 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis; 224 aleatorizados a risankizumab y 219 a placebo) se incluyeron adultos con APs moderada-grave activa que habían tenido respuesta inadecuada o intolerancia a FAME no biológicos (53,5%) y/o a tratamientos biológicos (46,5%, a 1 el 30,7%, a 2 el 8,6%). El 45,8% habían recibido previamente anti-TNF.

Los pacientes de ambos estudios tenían un diagnóstico de APs desde hacía al menos 6 meses, conforme a los criterios de clasificación de la artritis psoriásica (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR), una mediana de duración de la APs de 4,9 años al inicio,  $\geq 5$  articulaciones dolorosas y  $\geq 5$  articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa, con al menos una placa psoriásica de  $\geq 2$  cm de diámetro o psoriasis ungueal al inicio. Además, los pacientes del KEEPsAKE 1 presentaban al menos una erosión evidenciada por radiografía o proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs)  $\geq 3,0$  mg/L.

El 16,4% era mayor de 65 años.

El 55,9% de los pacientes tenía una superficie corporal con psoriasis en placas activa  $\geq 3\%$ .

El 63,4% y el 27,9% de los pacientes presentaba entesitis y dactilitis, respectivamente.

Al inicio del estudio, se notificó la presencia de espondilitis psoriásica clínica en el 19,6% de los pacientes (7,9% diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) del estudio KEEPsAKE1 y en el 19,6% (5% diagnosticados por radiografía o resonancia magnética) de los pacientes del estudio KEEPsAKE2.

En KEEPsAKE1, donde se evaluó más a fondo la psoriasis ungueal, el 67,3% tenía psoriasis ungueal.

En ambos estudios, el 59,6% de los pacientes recibía metotrexato (MTX) concomitante, el 11,6%, FAMES no biológicos concomitantes distintos de MTX y el 28,9%, risankizumab en monoterapia. Las características basales estaban balanceadas en ambos grupos.

#### Variables de resultados

En ambos estudios, la variable primaria fue la proporción de sujetos en ambas ramas con respuesta ACR20 ( $\geq 20\%$  de mejora en los criterios de la *American College of Rheumatology criteria*: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, valoración del dolor por el paciente, valoración global de la enfermedad por el paciente y por el médico, índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud y reactantes de fase aguda) en semana 24.

En ambos estudios, como variables secundarias (ajustadas por multiplicidad) se incluyeron evaluaciones también en la semana 24 de la proporción de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad (MDA), del cambio en el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* [HAQ-DI]; rango 0-3; cuanta más puntuación más discapacidad), la valoración del componente físico de la encuesta de salud SF-36 V2 (rango 0-50; cuanta más puntuación más calidad de vida), la evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*: FACIT-F]; rango 0-52; cuanta más puntuación menos fatiga) y del PASI90 (*Psoriasis Area and Severity Index*, proporción de pacientes con una mejoría del 90% de la afectación cutánea). Además, también se midió la respuesta ACR20 en semana 16. En ambos estudios, se evaluó la proporción de sujetos con entesitis/dactilitis basal que presentaron resolución (índice de entesitis de Leeds (LEI [*Leeds enthesitis index*]) = 0 o índice de dactilitis de Leeds (LDI [*Leeds Dactylitis Index*] = 0) en semana 24 (aunque únicamente ajustado por multiplicidad el análisis conjunto de los resultados de los dos estudios). En KEEPsAKE1 también se evaluaron en la semana 24 la eficacia en psoriasis ungueal [con las variables del índice de intensidad de la psoriasis ungueal modificado (*modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI; rango 0-80; cuanta más puntuación más gravedad) y de la evaluación global del médico de la psoriasis ungueal (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F); rango 0-4; cuanta más puntuación más gravedad], así como la inhibición de la progresión del daño estructural [que se evaluó mediante

radiografías y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (*modified Total Sharp Score*, **mTSS**; rango 0-528; cuanto más puntuación más daño) para la APs mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) de la mano, en comparación con el valor inicial].

### Resultados

*Variable principal ACR20 y otras relacionadas con la actividad de la enfermedad (ACR20/50/70, MDA, PsARC y DAS28-) (KEEPSAKE 1 y 2):*

En ambos estudios, risankizumab demostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la variable principal (ACR20) en semana 24 (ver tabla 1), independientemente del uso concomitante de FAME no biológico, el número de FAME no biológicos previos, la edad, el sexo, la raza y el IMC. En el estudio KEEPSAKE2, las respuestas se observaron independientemente del tratamiento previo con fármacos biológicos. No obstante, hubo una respuesta ACR20 ligeramente mayor en KEEPSAKE 1 (57,3% risankizumab vs 33,5% placebo; diferencia 24%) respecto a KEEPSAKE 2 (51,3% vs 26,5%; diferencia 24,5%); lo que podría explicarse por la inclusión de sujetos con respuesta inadecuada a FAMEb en KEEPSAKE2.

**Tabla 1. Principales resultados de eficacia sobre la actividad de APs en KEEPSAKE1 y 2 (ACR20/50/70, LEI/LDI=0, MDA).**

Variable	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	Placebo N = 481 n (%)	Risankizumab N = 483 n (%)	Placebo N = 219 n (%)	Risankizumab N = 224 n (%)
<b>Respuesta ACR20</b>				
Semana 16	161 (33,4)	272 (56,3)*	55 (25,3)	108 (48,3)*
Semana 24	161 (33,5)	277 (57,3)*	58 (26,5)	115 (51,3)*
Semana 52*	-	338/433 (78,1)	-	131/191 (68,6)
<b>Respuesta ACR50</b>				
Semana 24	54 (11,3)	162 (33,4) <sup>b</sup>	20 (9,3)	59 (26,3) <sup>b</sup>
Semana 52*	-	209/435 (48,0)	-	72/192 (37,5)
<b>Respuesta ACR70</b>				
Semana 24	23 (4,7)	74 (15,3) <sup>b</sup>	13 (5,9)	27 (12,0) <sup>c</sup>
Semana 52*	-	125/437 (28,6)	-	37/192 (19,3)
<b>Resolución de la entesitis (LEI = 0)</b>				
Semana 24*	156/448 (34,8) <sup>d</sup>	215/444 (48,4) <sup>a,e</sup>	-	-
Semana 52*	-	244/393 (62,1) <sup>d</sup>	-	-
<b>Resolución de la dactilitis (LDI = 0)</b>				
Semana 24*	104/204 (51,0) <sup>e</sup>	128/188 (68,1) <sup>a,e</sup>	-	-
Semana 52*	-	143/171 (83,6) <sup>e</sup>	-	-
<b>Respuesta de actividad mínima de la enfermedad (MDA)</b>				
Semana 24	49 (10,2)	121 (25,0)*	25 (11,4)	57 (25,6)*
Semana 52*	-	183/444 (41,2)	-	61/197 (31,0)

\*se muestran los datos de los pacientes disponibles en formato n/N observados (%).  
<sup>a</sup> p ≤ 0,001 en la comparación entre risankizumab y placebo controlada por multiplicidad.  
<sup>b</sup> p ≤ 0,001 nominal en la comparación entre risankizumab y placebo.  
<sup>c</sup> p ≤ 0,05 nominal en la comparación entre risankizumab y placebo.  
<sup>d</sup> Resumido a partir de los datos agrupados de KEEPSAKE1 y KEEPSAKE2 de pacientes con LEI >0 al inicio.  
<sup>e</sup> Resumido a partir de los datos agrupados de KEEPSAKE1 y KEEPSAKE2 de pacientes con LDI >0 al inicio.

*Abreviaturas: ACR20/50/70: tasa de respuesta de la American College of Rheumatology 20%/50%/70%; LEI: Índice de entesitis de LEEDS; LDI: Índice de dactilitis de LEEDS; MDA: Minimal Disease Activity.*

La diferencia de efecto respecto a placebo se observó ya en la semana 4 con una mayor respuesta ACR20 en el grupo de risankizumab (25,7 % y 19,6% en KEEPSAKE1 y 2).

La mejora fue consistente en los distintos componentes individuales de la escala ACR (número de articulaciones dolorosas de un total de 68 (TJC68), número de articulaciones tumefactas de un total de 66 (SJC66), valoración global de la enfermedad por el paciente (PtGA), valoración del dolor por el paciente (Patient's Assessment of Pain) y PCRhs y con el análisis a las 52 semanas.

La respuesta ACR50 en la semana 24 favoreció a risankizumab (no ajustado por multiplicidad, tabla 1) mientras que la ACR70 fue no significativa.

### Otras variables secundarias:

Los resultados en la variable principal fueron apoyados por los resultados en las variables secundarias.

#### - Entesitis y dactilitis (LEI o LDI = 0)(KEEPSAKE1):

También demostró eficacia en otros aspectos de la APs como la entesitis y dactilitis (tabla 1, análisis conjunto de los datos de ambos ensayos con el ajuste de multiplicidad establecido KEEPSAKE1). Así, la diferencia de efecto para la resolución de dactilitis en la semana 24 fue de 16,9 % (IC 95% 7,5-26,4%, p<0,001) y para la entesitis de 13,9 % (IC 95% 7,6-20,2%, p<0,001).

#### - Función física y calidad de vida relacionada con la salud (KEEPSAKE 1 y 2):

En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab presentaron una mejoría estadísticamente significativa con respecto al inicio en la función física evaluada mediante el HAQ-DI en la semana 24 (KEEPSAKE1 [-0,31] en comparación con placebo [-0,11] [p ≤ 0,001]), (KEEPSAKE2 [-0,22] en comparación con placebo [-0,05] [p ≤ 0,001]). Las mejoras en la función física se mantuvieron hasta la semana 52.

En ambos estudios, los pacientes tratados con risankizumab mostraron mejorías significativas en las puntuaciones del resumen del componente físico del SF-36 V2 (KEEPSAKE 1: risankizumab 6,5 vs. Placebo 3,2; p nominal <0,001; KEEPSAKE 2: 5,9 vs. 2,0; p < 0,001) y en las puntuaciones en FACIT-Fatigue en la semana 24 (KEEPSAKE 1: risankizumab 6,5 vs. Placebo 3,9; p nominal <0,001; KEEPSAKE 2: 4,9 vs. 2,6; p < 0,01), en comparación con placebo, y las mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

#### - Psoriasis cutánea (PASI90) (KEEPSAKE 1 y 2):

Risankizumab mejoró de forma estadísticamente significativa las manifestaciones cutáneas de la psoriasis valoradas mediante el PASI90 (KEEPSAKE 1: risankizumab 52,3% vs. Placebo 9,9%; p < 0,001; KEEPSAKE 2: 55,0% vs. 10,2%, p < 0,001).

#### - Respuesta radiográfica (mTSS)(KEEPSAKE1):

En la semana 24, la progresión media del daño estructural con risankizumab (mTSS media de 0,23), en comparación con placebo (mTSS media de 0,32), no fue estadísticamente significativa (p=0,496).

En la semana 24, la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (definida como un cambio con respecto al valor inicial en  $mTSS \leq 0$ ) fue mayor con risankizumab (92,4%) que con placebo (87,7%). Esta respuesta se mantuvo hasta la semana 52.

- *Afectación axial*

Los pacientes con artritis psoriásica y afectación axial evaluada clínicamente que recibieron tratamiento con risankizumab presentaron mejorías clínicas con respecto a las puntuaciones del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI), en comparación con placebo en la semana 24 (sin ajuste por multiplicidad). Las mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

Sin embargo, no hay datos suficientes de la eficacia de risankizumab en pacientes con artropatía psoriásica similar a la espondilitis anquilosante confirmada por radiografía o resonancia magnética, debido al reducido número de pacientes estudiados.

- *Psoriasis ungueal (KEEPSAKE1):*

Risankizumab produjo una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones del índice mNAPSI y de la evaluación PGA-F en pacientes con psoriasis ungueal al inicio del estudio KEEPSAKE1 (67,3%). Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 52 (ver tabla 2).

**Tabla 2. Resultados de eficacia en psoriasis ungueal del estudio KEEPSAKE1.**

	Placebo N = 338	Risankizumab N = 309
<b>Cambio con respecto al inicio en mNAPSI*</b>		
Semana 24	-5,57	-9,76 <sup>b</sup>
Semana 52	-	-13,64
<b>Cambio con respecto al inicio en PGA-F*</b>		
Semana 24	-0,4	-0,8 <sup>b</sup>
Semana 52	-	-1,2
<b>Ausencia de lesiones/lesiones mínimas y mejoría de grado <math>\geq 2</math> en PGA-F<sup>c</sup></b>		
Semana 24, n (%)	30 (15,9)	71 (37,8) <sup>d</sup>
Semana 52, n (%)	-	105 (58,0)

\* Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal al inicio (placebo, N = 338; risankizumab, N = 309; en la semana 52, mNAPSI, observado con risankizumab N = 290; PGA-F, observado con risankizumab N = 291).  
<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  en la comparación entre risankizumab y placebo controlada por multiplicidad.  
<sup>c</sup> Resumido para los pacientes con psoriasis ungueal y una puntuación en la evaluación global de PGA-F de "Leve", "Moderada" o "Grave" al inicio (placebo, N = 190; risankizumab, N = 188; en la semana 52, observado con risankizumab N = 181).  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$  nominal en la comparación entre risankizumab y placebo.

Abreviaturas: mNAPSI: *modified Nail Psoriasis Severity Index*; PGA-F: *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*.

Evaluaciones por otros organismos

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)(16)

Lo recomiendan tras fracaso o intolerancia a FAME convencional sólo en pacientes con artritis periférica con 3

o más articulaciones afectadas, psoriasis moderada-grave y que hayan probado dos FAMEsc y al menos 1 FAMEb. Entre risankizumab y otros inhibidores IL-23 como guselkumab, se debe elegir el más eficiente.

*IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania)*(17)

- Adultos con APs activa que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con FAME: beneficio adicional no probado.

- Adultos con APs activa que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a una terapia previa con FAMEb: beneficio adicional no probado

HAS (*Haute Autorité de Santé*)(18)

Los anti-TNF y los anti-interleucinas (anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-IL17) tienen ambos una autorización de comercialización a partir de la 2ª línea, sin embargo, el Comité ha recomendado que estos últimos se utilicen preferentemente en caso de fracaso de los anti-TNF (es decir, en 3ª línea y posterior) dada la ausencia de datos comparativos directos frente a los anti-TNF, el seguimiento de más de 15 años con estos fármacos (la autorización de etanercept data de 2003) y la demostración de su eficacia en la destrucción articular. A falta de una comparación directa de risankizumab con las otras opciones de tratamiento disponibles tras el fracaso de al menos un anti-TNF (anti-interleucinas y anti-JAK), no se puede especificar su papel en relación con estos fármacos.

**Seguridad(11,12)**

Los datos de seguridad provienen de estudios fase II y de los dos estudios fase 3 mencionados KEEPSAKE 1y2) y que incluyeron un total de 1542 sujetos). En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con APs tratados con risankizumab fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con psoriasis en placas. No se identificó ninguna reacción adversa nueva.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones de las vías respiratorias altas (muy frecuentes). La tasa de infecciones fue de 43,0 eventos por cada 100 pacientes-año en los estudios clínicos de artritis psoriásica, incluyendo la exposición a largo plazo. La mayoría de los casos eran leves o moderados y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. La tasa de infecciones grave fue de 2,6 eventos por 100 pacientes-año. La tasa de eventos adversos hepáticos en pacientes con artritis psoriásica tratados con risankizumab fue de 13,1 por 100 pacientes-año, que es superior a la de los pacientes con psoriasis tratados con risankizumab (5,6 por 100 pacientes-año).

Otras reacciones frecuentes fueron las infecciones por tiña, cefalea, prurito, fatiga y reacciones en el lugar de la inyección.

Se han publicado datos de seguridad a largo plazo (100 semanas) (19), con tasas de eventos adversos ajustadas por



exposición de 130,1-180,5 por 100 pacientes-año (7,6-9,9 para eventos graves). Se reportaron tasas bajas de infecciones graves (1,6-2,3/100) u oportunistas (<0,1-0,2). No se produjeron muertes consideradas relacionadas con el tratamiento.

#### *Inmunogenicidad*

En los pacientes tratados con risankizumab a la dosis clínica recomendada durante un máximo de 28 semanas en ensayos clínicos de APs, se detectaron anticuerpos anti-fármaco y anticuerpos neutralizantes durante el tratamiento en el 12,1% (79/652) y el 0% (0/652) de los pacientes evaluados, respectivamente. En los pacientes con APs, los anticuerpos antirisankizumab no se asociaron a cambios en la respuesta clínica ni a la seguridad.

#### **Valoración del beneficio clínico**

En la [Tabla 2 del Anexo](#) puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según la variable primaria (tasa de respuesta ACR20 a las 24 semanas) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar y para algunas variables secundarias clave.

## **DISCUSIÓN**

Risankizumab ha demostrado superioridad frente a placebo en la obtención de respuesta ACR20 en la semana 24 independientemente del uso concomitante de FAME no biológico (51,3% vs 26,5%;  $p < 0,001$ ), resultado respaldado por las variables secundarias y consistente en el subgrupo con insuficiente respuesta a  $\leq 2$  FAMEb en KEEPsAKE2. No obstante, hubo una respuesta ACR20 ligeramente mayor en KEEPsAKE 1 (57,3% risankizumab vs 33,5% placebo; diferencia 23,8%) respecto a KEEPsAKE 2 (51,3% vs 26,5%; diferencia 24,8%); lo que podría explicarse por la inclusión de sujetos con respuesta inadecuada a FAMEb en KEEPsAKE2. En KEEPsAKE1 se confirmó la eficacia en ACR20 en semana 24 (57,3% vs 33,5%,  $p < 0,001$ ) en pacientes que no habían recibido tratamiento con biológicos así como en las variables secundarias. Igualmente se confirmó la alta eficacia demostrada en psoriasis cutánea (20). La población incluida en los estudios se asemeja a la de la población en práctica clínica. El perfil de seguridad es aceptable y no parece diferir de la indicación en psoriasis en placas. La tasa de discontinuación por eventos adversos fue baja e inferior a la del placebo (0,8% vs 1,4%) en la fase controlada con placebo; en la fase a largo plazo se mantuvo <2%.

Como limitaciones e incertidumbres de los ensayos, puede considerarse que 1) la variable principal ACR20, a pesar de constar en la última versión de la guía que publicó la EMA en 2007 para la evaluación de tratamientos en APs (21) y ser también la base de la autorización de otros productos, no deja de estar alejada de los objetivos perseguidos en práctica clínica y valora principalmente la afectación articular periférica; 2) no se ha comparado con un tratamiento activo; 3) no existen suficientes datos en

combinación con otros FAMEsc distintos de MTX; 4) no existen suficientes datos tras respuesta inadecuada a otros FAMEb distintos de anti-TNF; 5) no existen datos de eficacia en espondilitis diagnosticada radiológicamente; 6) se requieren más datos de seguridad a largo plazo; 7) se requieren más datos sobre la prevención del daño estructural a largo plazo.

Las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con APs periférica el MTX como primera línea por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (22,23). En caso de intolerancia o contraindicación a MTX se pueden utilizar otros FAMEsc. En segunda línea tras fracaso de FAMEsc, existen autorizados una gran variedad de tratamientos (FAMEb y FAMEsd). El posicionamiento de estas terapias es cambiante conforme a la generación de nueva evidencia. Las nuevas guías GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) de 2021 (24) recomiendan que se prioricen los tratamientos que tengan acción en la mayor cantidad de dominios de la APs posibles (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis, psoriasis ungueal y psoriasis cutánea), motivo por el cual se prefieren los anti-TNF y los anti-IL17 sobre el resto de biológicos. En tercera línea tras fracaso de anti-TNF/IL-17, podrían considerarse el resto de biológicos y terapias dirigidas. En cualquier caso, la decisión terapéutica debe ser individualizada en consenso con el paciente, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, actividad de la enfermedad, factores pronósticos, daño estructural y comorbilidades.

Risankizumab ha demostrado beneficio frente a placebo en APs en los siguientes aspectos: artritis periférica, entesitis, dactilitis, psoriasis cutánea y ungueal, función física y calidad de vida. Sólo existen datos de eficacia clínica en pacientes con APs y afectación axial. No se ha comparado con otros anti-IL23 ni con el resto de fármacos biológicos utilizados habitualmente en esta patología.

Con fecha de marzo de 2022 no se han identificado comparaciones indirectas independientes entre FAME biológicos para el tratamiento de la APs que incluyan a risankizumab.

## **CONCLUSIÓN**

El anti-IL-23 risankizumab ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con artritis psoriásica, con una mejor respuesta ACR20 en los ensayos KEEPsAKE1 (57,3% vs 33,5% en pacientes con fracaso previo a FAME no biológicos) y KEEPsAKE 2 (51,3% vs 26,5% en pacientes con fracaso de biológicos, mayoritariamente anti-TNF). También ha demostrado eficacia en las variables secundarias entesitis y dactilitis, la función física y la calidad de vida. Es necesario caracterizar su eficacia en afectación axial y en la prevención del daño articular a largo plazo.

Su perfil de seguridad es consistente con su uso en psoriasis en placas, con reacciones más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio. Se debe caracterizar mejor el perfil de seguridad a largo plazo.

No existen comparaciones directas ni indirectas con otras alternativas por lo que no puede caracterizarse su eficacia relativa. Sin embargo, por un lado, los anti-TNF presentan amplia experiencia de uso frente a los anti-IL23. Por otro lado, los anti-IL23 no han demostrado actividad frente a la espondiloartritis axial.

En general, risankizumab sería una alternativa terapéutica tras fracaso, respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEsc y anti-TNF en pacientes con AP periférica.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Skyrizi® (risankizumab), solo o en combinación con metotrexato (MTX), en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). La financiación se restringe al tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y que han utilizado previamente un fármaco biológico antiTNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

## GLOSARIO

**ACR** (American College of Rheumatology): criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología que evalúa la afectación articular.

**ACR20**: mejoría de al menos un 20% en los criterios de criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) en comparación con los valores de referencia.

**BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath): evalúa la afectación axial con índices validados para la espondilitis anquilosante. La puntuación BASDAI varía de 0 (sin actividad de la enfermedad) a 10 (actividad máxima de la enfermedad). Se utiliza un punto de corte de 4 para definir la enfermedad activa.

**BSA** (Body Surface Area): área de superficie corporal afectada por la psoriasis. **FACIT-F**: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness TherapyFatigue).

**FAME**: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**FAME sintéticos convencionales** (FAMEsc): metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF) o ciclosporina.

**FAME sintéticos dirigidos** (FAMEsd): inhibidores de la fosfodiesterasa-4 como apremilast.

**FAME biológicos** (FAMEb): inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-12/23, inhibidores e inhibidores de la interleucina-17.

**FAME específico** (FAME-e): apremilast.

**HAQ-DI** (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire): índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud. Evalúa la severidad de la enfermedad, permite evaluar el efecto de la enfermedad en la funcionalidad del paciente. Cuestionario que mide la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades de su vida diaria.

**sIGA** (static Investigator's Global Assessment): Evaluación Global del Investigador (escala 0-5).

**Itch NRS**: escala numérica de prurito (itch numeric rating scale).

**LDI**: Índice de dactilitis de LEEDS.

**LEI**: Índice de entesitis de LEEDS.

**MASES** (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) índice que evalúa la afectación de las entesitis.

**MDA** (Minimal Disease Activity): mínima actividad de la enfermedad. Los criterios de MDA en APs incluyen varios aspectos de la enfermedad: enfermedad articular, compromiso cutáneo, evaluación de la enfermedad y del dolor por el paciente y función.

**PASDAS** (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score).

**PASI** (Psoriasis Area Severity Index): índice que mide la superficie afectada y su gravedad. La respuesta PASI 50, 75 y 90 significa el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría (reducción) en la puntuación basal del PASI  $\geq 50$ ,  $\geq 75$ ,  $\geq 90$ . PASI 100 significa un aclaramiento completo de las lesiones.

**PGA** (physician's global assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema.

**sPGA** (static Physician's Global Assessment): Escala que se utiliza para medir la mejoría global durante el tratamiento de acuerdo con la impresión del médico sobre cambios en la gravedad de la induración, descamación y eritema. Se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica blanqueamiento completo y 5 indica enfermedad grave.

**SF-36**: encuesta de salud SF-36 (Short Form Health Survey).

**sIGA** (static Investigator Global Assessment): Evaluación Global del Investigador.

**mTSS**: índice total de Sharp modificado (modified Total Sharp Score).

## REFERENCIAS

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1973 [citado 7 de febrero de 2022];3(1):55-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4581554/>
2. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 6 de marzo de 2015 [citado 7 de febrero de 2022];27(2):111-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25603036/>
3. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. abril de 2006 [citado 7 de febrero de 2022];54(4):685-704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16546593/>
4. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic arthritis for the dermatologist. *Dermatol Clin* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 7 de febrero de 2022];33(1):127-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412788/>
5. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. Prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología. *Reumatol Clínica* [Internet]. 1 de enero de 2011 [citado 28 de septiembre de 2022];7(1):20-6. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-prevalencia-sintomas-ansiedad-depresion-pacientes-articulo-S1699258X10001026>
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 7 de febrero de 2022];15(2):90-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774657/>
7. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MÁ, et al. Early spondyloarthritis: Results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2010 [citado 7 de febrero de 2022];28(4):498-503. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=767>
8. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clínica* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 7 de febrero de 2022];14(5):254-68. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-articulo-S1699258X17302310>
9. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 9 de febrero de 2022];79(6):700-12. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/6/700.1>
10. Sheane BJ, Thavaneswaran A, Gladman DD, Chandran V. Attainment of Minimal Disease Activity Using Methotrexate in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 7 de febrero de 2022];43(9):1718-23. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/43/9/1718>
11. CHMP. Ficha Técnica risankizumab (Skyrizi). [citado 3 de febrero de 2022]; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf)
12. CHMP. CHMP extension of indication variation assessment report. Risankizumab (Skyrizi). 2021 [citado 3 de febrero de 2022]; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-ii-0014-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
13. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 23 de noviembre de 2021 [citado 9 de febrero de 2022];annrheumdis-2021-221048. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34815219/>
14. Kristensen LE, Soliman AM, Papp K, Merola JF, Barcomb L, Wang Z, et al. Effects of risankizumab on nail psoriasis in patients with active psoriatic arthritis: results from KEEPSAKE 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 28 de enero de 2022 [citado 9 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35032356/>
15. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. febrero de 2022 [citado 9 de febrero de 2022];81(2):225-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34911706/>
16. NICE. Risankizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs.

- Technol Apprais Guid [TA803]. 13 de julio de 2022;
17. [A21-156] Risankizumab (psoriatic arthritis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-156.html>
  18. Haute Autorité de Santé - SKYRIZI (risankizumab) - Rhumatisme psoriasique [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3334262/fr/skyrizi-risankizumab-rhumatisme-psoriasique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334262/fr/skyrizi-risankizumab-rhumatisme-psoriasique)
  19. Erik L, Papp K, White D, Asnal C, Lu W, Soliman A, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 100-Week Results from the KEEPsAKE 1 and KEEPsAKE 2 Trials - ACR Meeting Abstracts [Internet]. ACR Convergence . 2022 [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-risankizumab-for-active-psoriatic-arthritis-100-week-results-from-the-keepsake-1-and-keepsake-2-trials/>
  20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas. 2020 [citado 14 de febrero de 2022]; Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_7-2020-risankizumab-Skyrizi-v2.pdf?x95149](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_7-2020-risankizumab-Skyrizi-v2.pdf?x95149)
  21. CHMP. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS . 2007 [citado 9 de febrero de 2022]; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf)
  22. Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for Psoriatic Arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 14 de febrero de 2022];35(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824068/>
  23. EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización de la EspoGuía 2015. Sociedad Española de Reumatología (SER). . [citado 14 de febrero de 2022]; Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualización-2017\\_guia-rapida\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualización-2017_guia-rapida_DEF.pdf)
  24. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 28 de septiembre de 2022];18(8):465-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35761070/>



## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo Patología Reumática o Dermatológica.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación ConArtritis, la Acción Psoriasis, la Liga Reumatológica Española, la Fundación Internacional de Artrosis y la Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en segundas y terceras líneas tras FAMEsc (continúa en la siguiente)

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares								
Nombre	Risankizumab	Etanercept	Infliximab	Certolizumab pegol	Golimumab	Adalimumab	Secukinumab	Ixekizumab
Mecanismo de acción	Anti-IL-23	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-IL-17A	Anti-IL-17A
Presentación	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada o viales + jeringas	Vial	Jeringa precargada	Pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Pluma precargada
Posología	150 mg en semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 sem	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la semana	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 6-8 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semanas > 100 kg y sin una respuesta clínica adecuada después de 3-4 dosis, considerar aumentar a 100 mg una vez al mes	40 mg cada 2 semanas	150 mg sem 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con respuesta clínica se puede aumentar a 300mg cada 4 semanas	160 mg semana 0 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas
Indicación aprobada en FT	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa y progresiva en adultos tras respuesta inadecuada a FAME.	APs activa y progresiva en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME	APs activa y progresiva en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa y progresiva en adultos tras respuesta inadecuada a FAME	APs activa y progresiva en adultos tras respuesta inadecuada a FAME	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX
Otras indicaciones	APs, psoriasis	AR, APs, psoriasis, AIJ, EspAax (EA y Esp-Ax-nr)	AR, APs, EA, EC, CU, psoriasis	AR, APs, psoriasis, EspAax-r, EspAax-nr	AR, APs, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, APs, artritis asociada a entesitis, AIJ, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	Psoriasis, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, APs, EspAax (EA y EspAax-nr)
Efectos adversos	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuente: tiña, cefalea, prurito, fatiga, reacción en lugar de inyección Poco	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea Frecuentes:	Muy frecuentes: reacción infusional Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, sinusitis, infecciones por herpes virus o por influenza	Frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas Poco frecuentes: sepsis, TBC, infecciones fúngicas, neoplasias del	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea Poco frecuente:	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuentes: herpes, rinorrea, diarrea, náuseas Poco frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, tiña, herpes simple, dolor orofaríngeo, náuseas, reacciones en lugar de inyección

	frecuentes: foliculitis	alergia, autoanticuerpos Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis Raros: pancitopenia, TBC, LES Otros: cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, prurito y fiebre.	virus, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma Otros: neumonía, bronquitis, fiebre, dolor abdominal, edema, fatiga, escalofríos, dolor de espalda y mialgias, diarrea, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, palpitaciones, conjuntivitis, infección urinaria e insomnio	sistema linfático, tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma Raros: pancitopenia, esplenomegalia, melanoma, pericarditis, EPI, neumonitis Otros: Dolor y reacción local, exantema, náuseas, hepatitis, hipertensión, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos vasculares, de la sangre o del sistema linfático y reacción en lugar de inyección	fúngicas, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea Poco frecuentes: TBC, ICC, sepsis, neoplasias, hiperglucemia, hiperlipemia, trombotosis, arritmias, trastornos oculares Raros: reactivación VHB, linfoma, pancitopenia Otros: influenza, abscesos, trastornos gastrointestinales, asma, prurito, erupción, reacción en lugar de inyección	LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía, eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor musculoesquelético.	urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa Raros: anafilaxia Otros: sd pseudogripal, fatiga, cefalea	
Contraindicaciones (además de hipersensibilidad a componentes)	Infecciones activas	Embarazo y lactancia. Sepsis o riesgo de sepsis. Infecciones activas.	Embarazo y lactancia. Infección activa IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Infección activa IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo y lactancia. Infección activa IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Embarazo y lactancia. Infección activa IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Infección activa	Infección activa
Utilización de recursos y conveniencia	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Administración en hospital de día (iv)	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Autoadministración sc
Otras características diferenciales	Cada 12 semanas después de la semana 0 y 4	1 o 2 veces a la semana	Cada 6-8 semanas	Cada 2 semanas Ajuste de dosis en poblaciones especiales	1 vez al mes	Cada 2 semanas No es preciso ajuste de dosis en edad avanzada	1 vez al mes en mantenimiento o No datos en IR o IH	1 vez al mes Datos limitados en >75, IR o IH
Abreviaturas: AR: Artritis reumatoide; APs: Artritis psoriásica; EA: Espondilitis anquilosante; EspAx: espondiloartritis axial, EC: Enfermedad de Chron, CU: Colitis Ulcerosa, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; iv: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Association; sc: subcutáneo; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral								

**Tabla 1B.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (continuación).

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Risankizumab	Ustekinumab	Guselkumab	Upadacitinib	Tofacitinib
Mecanismo de acción	Anti-IL-23	Anti-IL12/23	Anti-IL23	iJAK	iJAK
Presentación	Jeringa o pluma precargada	Vial con solución inyectable y jeringa precargada	Jeringa o pluma precargada	Comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos recubiertos con película
Posología	150 mg en semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 sem	Dosis inicial de 45 mg semana 0, 4 y 12 seguida de otra dosis y luego cada 12 semanas Si >100kg, 90 mg	100 mg semana 0 y 4 posteriormente cada 8 sem o cada 4 sem a criterio del médico	15 mg / d	5 mg 2 veces al día
Indicación aprobada en FT o no	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME.	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX	APs activa en adultos tras respuesta inadecuada a FAME. En monoterapia o combinado con MTX
Otras indicaciones	APs, psoriasis	APs, psoriasis, CU, Crohn	APs, psoriasis	APs, AR, EA, DA	APs, AR, CU
Efectos adversos	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuente: tiña, cefalea, prurito, fatiga, reacción en lugar de inyección Poco frecuentes: foliculitis	Muy frecuentes: nasofaringitis, cefalea Frecuentes: mialgias, dolor de espalda, cansancio, diarrea, mareos Poco frecuente: infecciones víricas vías respiratorias, infección fúngica, depresión, psoriasis pustular, reacción en lugar de inyección Raro: anafilaxia	Aumento de ALT/AST, nasofaringitis, bronquitis, cefalea, reacción en lugar de inyección, dolor orofaríngeo, neutropenia, hiperuricemia, esteatosis hepática, urticaria, tiña, gastroenteritis, herpes simple	Infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes zóster y simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, elevación de CK y ALT/AST, aumento de peso, y cefalea  En revisión por la EMA los problemas de seguridad de los iJAK (riesgo cardiovascular, tromboembolismo, infección, cáncer). Se recomienda no usar en mayores de 65 y usar con precaución en pacientes con riesgo de tromboembolismo.	Neumonía, gripe, herpes zoster, infección tracto urinario, infección tracto respiratorio superior, bronquitis, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, erupción, artralgia elevación de CK, pirexia, edema periférico, fatiga En revisión por la EMA los problemas de seguridad de los iJAK (riesgo cardiovascular, tromboembolismo, infección, cáncer). Se recomienda no usar en mayores de 65 y usar con precaución en pacientes con riesgo de tromboembolismo.
Contraindicaciones (además de hipersensibilidad a componentes)	Infecciones activas	Infecciones activas	Infecciones activas	Embarazo y lactancia Infección activa IH grave	Embarazo y lactancia Infección activa IH grave
Utilización de recursos y conveniencia	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Autoadministración sc	Administración oral diaria, lo que podría influir en la adherencia al tratamiento	Administración oral
Otras características diferenciales					



**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

<b>RESULTADOS DE VARIABLE PRIMARIA</b>					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<b>Risankizumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95 %)</b>
<i>Proporción de respuesta ACR20 en semana 24 (variable principal) en KEEPSAKE 1</i>	57,3%	33,5%	23,8% (IC95:17,8% a 30,1%)	P<0,001	4 (3-6)
<i>Proporción de respuesta ACR20 en semana 24 (variable principal) en KEEPSAKE 2</i>	51,3%	26,5%	24,8% (IC95:16,1% a 34,1%)	P<0,001	4 (3-6)
<b>RESULTADOS DE VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE</b>					
	<b>Risankizumab</b>	<b>Placebo</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>p</b>	
<b>Proporción de respuesta ACR20 en semana 16</b>					
<i>KEEPSAKE 1</i>	48,3%	25,3%	22,6% (IC95: 13,9%, 31,2%)	P<0,001	
<i>KEEPSAKE 2</i>	56,3%	33,4%	23,1% (IC95: 16,8%, 29,4%)	P<0,001	
<b>MDA: Puntuación para la evaluación de baja actividad de la enfermedad al cumplir 5 de los siguientes 7: TJC ≤1, SJC ≤1, PASI ≤1 o BSA ≤3, patient Pain-VAS ≤15, PGA-Disease Activity VAS ≤20, HAQ-DI ≤0.5 y Tender enthesal points ≤1</b>					
<i>KEEPSAKE 1</i>	25,0%	10,2%	14,8% (IC95: 10.2%, 19.4%)	P<0,001	
<i>KEEPSAKE 2</i>	25,6%	11,4%	14,0% (IC95: 7,0%, 21,0%)	P<0,001	
<b>Cambio respecto al basal de HAQ-DI</b>					
<i>KEEPSAKE 1</i>	-0,31	-0,11	-0,20 (IC95: -0.26, -0.14)	P<0,001	
<i>KEEPSAKE 2</i>	-0,22	-0,05	-0,16 (IC95: -0.26, -0.07)	P<0,001	
RAR: Reducción Absoluta del Riesgo, IC: Intervalo de Confianza, NNT: Número Necesario a Tratar					