

# Risankizumab per al tractament de la psoriasi en plaques en pacients adults

## Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

29 de juny de 2020

**Autoria:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Jaume Notario, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Gerència del Medicament del CatSalut: Manel Fontanet, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Gemma Garrido.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Risankizumab per al tractament de la psoriasi en plaques en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: risankizumab, medicament biològic, psoriasi.

**Alguns drets reservats**

©2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

**Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

**Índex**

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	6
2.1. Descripció del problema de salut.....	6
2.2. Tractament de la malaltia <sup>1,3</sup> .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
4. Evidència disponible .....	7
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis .....	19
6. Avaluació de la seguretat.....	20
6.1. Esdeveniments adversos .....	21
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	23
6.3. Pla de gestió de riscos .....	24
6.4. Revisions sistemàtiques i metanàlisi .....	24
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	25
8. Àrea econòmica.....	26
8.1. Cost del tractament .....	26
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	29
Annex 1. Disseny dels estudis.....	30
Annex 2. Avaluació de fonts secundàries .....	32
Bibliografia .....	35

## 1. Punts clau

- Risankizumab (RZB) és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix a la subunitat p19 de la interleucina 23 (IL-23), cosa que inhibeix la interacció d'aquesta IL amb el seu receptor. Està indicat en el tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults candidats a tractament sistèmic.
- La posologia recomanada de RZB és de dues dosis de 150 mg separades quatre setmanes, seguit de 150 mg cada 12 setmanes. En cada dosi s'han d'administrar dues injeccions de 75 mg per via subcutània.
- L'eficàcia i seguretat de RZB s'ha avaluat en cinc estudis fase 3 aleatoritzats (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMVENT, IMMSTANCE i IMMERGE) i un estudi d'extensió (LIMMITLESS).
- Els estudis pivots (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMVENT i IMMSTANCE) van ser aleatoritzats, fase 3, multicèntrics, de cegament doble, controlats amb placebo (PBO, ULTIMMA-1 i 2 i IMMSTANCE) i/o amb un comparador actiu (ustekinumab [UST] en ULTIMMA-1 i 2 i adalimumab [ADA] en IMMVENT) i de superioritat. Les variables coprimàries de tots quatre van ser la proporció de pacients amb Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-90 i la proporció de pacients amb static Physician's Global Assessment (sPGA) 0 o 1, ambdues mesurades a la setmana 16. Amb les variables secundàries es va mesurar la gravetat a més llarg termini, la qualitat de vida i l'eficàcia després de canvis de tractament o realeatoritzacions, entre altres paràmetres.
- RZB va mostrar ser superior a PBO, UST i ADA en les variables primàries i secundàries dels estudis pivots. RZB es va comparar amb UST en pacients naïf a inhibidors de la IL-23 i UST, i amb ADA en pacients naïve a inhibidors de la IL-23 i ADA, i també en pacients no responsius a ADA. No obstant això, aproximadament entre un 30% i un 50% dels pacients inclosos en aquests estudis havien rebut tractament previ amb altres biològics. D'altra banda, l'estudi IMMSTANCE va demostrar que l'efecte de RZB en pacients responsius disminueix després de la seva retirada i que la majoria d'aquests pacients responen al retractament amb RZB.
- L'estudi IMMERGE va ser aleatoritzat, fase 3, multicèntric, obert i controlat amb secukinumab (SCK). RZB va mostrar ser no inferior a SCK en l'assoliment del PASI-90 a la setmana 16 i superior a la setmana 52.
- LIMMITLESS és un estudi obert d'un sol braç en què es van incloure pacients amb psoriasi en plaques moderada o greu que havien completat un estudi aleatoritzat fase 2/3 de RZB. Es disposa dels seus resultats preliminars, que mostren que després de canviar UST o ADA per RZB hi va haver un increment en la proporció de pacients responsius.
- Les reaccions adverses de RZB descrites a la fitxa tècnica són, com a molt freqüents ( $\geq 1/10$ ), les infeccions de les vies respiratòries altes; i com a freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), les infeccions per tinya, la cefalea, el prurit, la fatiga i les reaccions en el lloc de la injecció. La majoria de les infeccions van ser de gravetat lleu a moderada i no van causar la interrupció del tractament.
- El finançament de RZB està restringit a pacients amb resposta inadequada, contraindicació o intolerància a tractaments sistèmics convencionals o fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA (PUVA), i que hagin estat tractats prèviament amb un inhibidor del factor de necrosi tumoral o en qui aquests agents estiguin contraindicats.

**Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:**

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La psoriasi és una malaltia cutània inflamatòria, immunomediada i crònica que cursa amb remissions i recaigudes.<sup>1</sup> Es caracteritza per la hiperproliferació de queratinòcits i de limfòcits T a la pell que sobreexpressen mediadors proinflamatoris, cosa que produeix lesions cutànies escamoses i gruixudes.

La prevalença de la psoriasi a Europa oscil·la entre el 0,6% i el 8,5%.<sup>1</sup> A Espanya, s'estima que és d'un 2,3%.<sup>2</sup> La forma més freqüent és la psoriasi en plaques, que afecta el 80-90% dels pacients.<sup>1</sup> Entre els pacients amb psoriasi en plaques, el 80% presenten malaltia lleu o moderada i el 20% malaltia greu.

La psoriasi s'associa amb comorbiditats greus i amb una discapacitat psicosocial significativa que afecta de forma negativa la qualitat de vida.<sup>1</sup> La inflamació produïda per la malaltia pot contribuir al desenvolupament d'algunes comorbiditats, com ara les malalties cardiovasculars, l'obesitat, la diabetis *mellitus* tipus 2, l'artritis o la malaltia renal crònica. Al voltant del 30% dels malalts amb psoriasi pateixen artritis psoriàsica concomitant. D'altra banda, la psoriasi també es relaciona amb malalties psiquiàtriques, entre les quals s'inclouen la depressió, l'ansietat, la conducta i la ideació suïcida (CIS) i l'abús de substàncies.

### 2.2. Tractament de la malaltia<sup>1,3</sup>

L'objectiu principal del tractament de la psoriasi és l'aclariment de les lesions cutànies.<sup>1</sup> Per al tractament de les formes lleus a moderades se solen utilitzar medicaments tòpics, com ara els corticoides, els agents queratolítics, la brea d'hulla, els anàlegs de la vitamina D o els retinoides. La fototeràpia amb radiació ultraviolada (UVA) A o B es fa servir habitualment en casos en què l'àrea de superfície corporal afectada és extensa.

El tractament sistèmic es reserva per a pacients amb psoriasi moderada o greu. Hi ha disponibles l'acitretina, la ciclosporina, el metotrexat, l'apremilast, el dimetil fumarat, la fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA i diversos agents biològics. En l'elecció del tractament, cal tenir en compte les característiques del pacient (edat, pes, comorbiditats i adherència), del medicament (perfil de seguretat i d'eficàcia i via d'administració), de la mateixa psoriasi (evolució clínica i grau d'activitat de la malaltia) i criteris d'eficiència.

Actualment, es disposa d'11 agents biològics aprovats per al tractament de la psoriasi moderada a greu, que inclouen els inhibidors de la via del factor de necrosi tumoral (TNF): adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CTZ), etanercept (ETN) i infliximab (IFX); i els inhibidors de interleucines (IL): ustekinumab (UST; inhibidor de la IL-12 i la IL-23), brodalumab (BRO), ixekizumab (IXK), secukinumab (SCK) (inhibidors de la via de la IL-17), guselkumab (GUS), risankizumab (RZB) i tildrakizumab (TIL) (inhibidors de la IL-23). Addicionalment, fins al moment es disposa de biosimilar per a IFX, ETN i ADA.

En aquest informe només s'avalua RZB. L'avaluació de la resta de biològics i de l'apremilast es pot consultar al [web del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut](#).

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de risankizumab

<b>Principi actiu<sup>4</sup></b>	Risankizumab (RZB)
<b>Nom comercial<sup>4</sup></b>	Skyrizi®
<b>Laboratori<sup>4</sup></b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Presentacions<sup>4</sup></b>	75 mg solució injectable en xeringa precarregada
<b>Excipients de declaració obligatòria<sup>4</sup></b>	Sorbitol
<b>Codi ATC<sup>4</sup></b>	L04AC18
<b>Procediment d'autorització<sup>5</sup></b>	Centralitzat
<b>Condicions de dispensació<sup>6</sup></b>	Hospitalària sense cupó precinte
<b>Indicació i data d'autorització EMA<sup>4,5</sup></b>	26/04/2019 Tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults candidats a tractament sistèmic.
<b>Indicació finançada i data d'alta<sup>7</sup></b>	01/04/2020 Finançament restringit al tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults candidats a tractament sistèmic que compleixin els criteris següents: Resposta inadequada, contraindicació o intolerància a tractaments sistèmics convencionals o PUVA, i Ús previ o contraindicació a fàrmacs biològics anti-TNF.
<b>Mecanisme d'acció<sup>4</sup></b>	RZB és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix a la subunitat p19 de la interleucina 23 (IL-23), cosa que inhibeix la interacció d'aquesta IL amb el seu receptor.
<b>Posologia, forma d'administració i avaluació de la resposta<sup>4</sup></b>	150 mg (dos injeccions de 75 mg)/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. S'administra per via subcutània i és possible l'autoadministració. S'ha de considerar la interrupció del tractament amb RZB en pacients que no han mostrat resposta després de 16 set. Alguns pacients amb resposta parcial a les 16 set. poden millorar posteriorment amb el tractament continuat.
<b>Poblacions especials que requereixen un ús diferent<sup>4</sup></b>	Pediatria: no es disposa de dades sobre l'ús de RZB per a la psoriasi en plaques de moderada a greu en nens i adolescents de 6 a 18 anys. El seu ús en nens amb <6 anys no és apropiat. Dones en edat fèrtil: fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 21 setmanes després de la interrupció. Embaràs: és preferible evitar el seu ús. Lactància: cal decidir si s'interromp la lactància o el tractament.

PUVA: fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA; RZB: risankizumab; set.: setmanes; TNF: factor de necrosi tumoral.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de juny de 2020. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de RZB per al tractament de la psoriasi en plaques prové de cinc estudis fase 3 aleatoritzats, un estudi d'extensió i dos revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa independents.

Estudis fase 3 aleatoritzats:

- **ULTIMMA-1** (M16-008; NCT02684370) i **ULTIMMA-2** (M15-995; NCT02684357): estudis pivot de dues parts (A i B) amb una durada total de 52 setmanes en què RZB es va comparar amb placebo (PBO) i UST. En la part A els pacients es van aleatoritzar en

proporció 3:1:1 durant 16 setmanes, i en la part B els pacients del grup PBO van passar a rebre RZB fins al final de l'estudi.<sup>1,8</sup>

- **IMMVENT** (M16-010; NCT02694523): estudi pivot de dues parts (A i B) amb una durada total de 44 setmanes en què RZB es va comparar amb ADA. En la part A, els pacients es van aleatoritzar en proporció 1:1 durant 16 setmanes, i en la part B, en funció de la resposta, els pacients del grup ADA van continuar amb el mateix tractament, van passar a rebre RZB o es van realeatoritzar.<sup>1,9</sup>
- **IMMHANCE** (M15-992; NCT02672852): estudi pivot de dues parts (A i B) amb una durada total de 104 setmanes en què es va avaluar l'efecte de la retirada i el retractament amb RZB. En la part A, els pacients es van aleatoritzar en proporció 4:1 a RZB o PBO durant 16 setmanes, i a partir d'aquí tots van passar a rebre RZB fins la setmana 28. En la part B, en funció de la resposta, els pacients van continuar amb el mateix tractament o es van realeatoritzar.<sup>1,10</sup>
- **IMMERGE** (M16-766; NCT03478787): estudi amb una durada total de 88 setmanes en què RZB es va comparar amb SCK. Els pacients es van aleatoritzar en proporció 1:1 durant 52 setmanes i després se'ls va fer un seguiment fins la setmana 88.<sup>11,12</sup>

Estudi d'extensió:

- **LIMITLESS** (M15-997; NCT03047395): estudi obert d'un sol braç en què es van incloure pacients amb psoriasi en plaques moderada o greu que havien completat un estudi aleatoritzat fase 2/3 (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMVENT, IMMSTANCE, M16-004<sup>13</sup>, M16-178<sup>14</sup>).<sup>1,15</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

Revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa independents:

- **Bai et al. 2019:** revisió que compara l'eficàcia i seguretat a curt termini de BRO, SCK, IXK, UST, GUS, TIL i RZB en el tractament sistèmic de la psoriasi en plaques moderada o greu.<sup>16</sup>
- **Sbidian et al. 2020:** revisió Cochrane que compara l'eficàcia i seguretat a curt termini de 19 fàrmacs per al tractament sistèmic de la psoriasi moderada o greu.<sup>17</sup>

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics



## Característiques principals dels assaigs

Taula 2. Característiques dels assaigs clínics de risankizumab en el tractament de la psoriasi

Estudi	Disseny*	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció (N) <sup>#</sup>	Grup(s) control (N) <sup>#</sup>	Variables avaluades en l'informe
ULTIMMA-1 ULTIMMA-2	<p>ACA, fase 3, multicèntrics, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlats amb PBO i UST, de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: pes (<math>\leq</math> 100 kg o <math>&gt;</math> 100 kg) i exposició prèvia a biològics anti-TNF (sí o no)</p> <p><u>Part A</u> Set. 0-16 Aleatorització 3:1:1 (RZB:PBO:UST)</p> <p><u>Part B</u> Set. 16-52 (56 per als pacients que no van entrar al LIMMITLESS) Pacients dels grups RZB i UST: continuació del tractament Pacients del grup PBO: canvi a RZB</p>	<p>N ULTIMMA-1 = 506 N ULTIMMA-2 = 491</p> <p>Edat <math>\geq</math> 18 anys Psoriasi en plaques amb APs o sense Malaltia de moderada a greu: BSA <math>\geq</math> 10%, PASI <math>\geq</math> 12 i sPGA <math>\geq</math> 3 Candidats a tractament sistèmic (inclòs UST) o fototeràpia No haver rebut prèviament RZB, UST, GUS o TIL</p>	<p>RZB sc 150 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set. N part A: ULTIMMA-1 = 304 ULTIMMA-2 = 294</p>	<p>PBO sc N part A: ULTIMMA-1 = 102 ULTIMMA-2 = 98</p> <p>UST sc N ULTIMMA-1 = 100 N ULTIMMA-2 = 99 Pes <math>\leq</math> 100 kg: 45 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set Pes <math>&gt;</math> 100 kg: 90 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set</p>	<p>Coprimàries: PASI-90 a la set. 16 vs. PBO sPGA 0 o 1 a la set. 16 vs. PBO</p> <p>Secundàries: PASI-75 a la set. 12 vs. UST PASI-90 a les set. 16 i 52 vs. UST PASI-100 a la set. 16 vs. PBO i UST i a la set. 52 vs. UST sPGA 0 o 1 a la set. 16 vs. UST DLQI 0 o 1 a la set. 16 vs. PBO i UST</p>

Estudi	Disseny*	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció (N) <sup>#</sup>	Grup(s) control (N) <sup>#</sup>	Variables avaluades en l'informe
IMMVENT	<p>ACA, fase 3, multicèntric, CD, doble simulació, grups paral·lels, controlat amb ADA, de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: pes (<math>\leq</math> 100 kg o <math>&gt;</math> 100 kg) i exposició prèvia a biològics anti-TNF (sí o no)</p> <p><u>Part A</u> Set. 0-16 Aleatorització 1:1 (RZB:ADA)</p> <p><u>Part B</u> Set. 16-44 Pacients del grup RZB: continuació del tractament Pacients del grup ADA amb PASI <math>&lt;</math> 50 a la set. 16: canvi a RZB Pacients del grup ADA amb PASI <math>&gt;</math> 90 a la set. 16: continuació del tractament Pacients del grup ADA amb PASI 50-90 a la set. 16: realeatorització 1:1 a RZB (grup ADA/RZB) o ADA (grup ADA/ADA)</p>	<p>N = 605</p> <p>Edat <math>\geq</math> 18 anys Psoriasi en plaques amb o APs o sense Malaltia de moderada a greu: BSA <math>\geq</math> 10%, PASI <math>\geq</math> 12 i sPGA <math>\geq</math> 3 Candidats a tractament sistèmic (inclòs ADA) o fototeràpia No haver rebut prèviament RZB, ADA, GUS o TIL</p>	<p>RZB sc 150 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set. N part A = 301</p>	<p>ADA sc 80 mg la set. 0, 40 mg la set. 2 i després 40 mg/2 set. N part A = 304</p>	<p>Coprimàries part A: PASI-90 a la set. 16 sPGA 0 o 1 a la set. 16</p> <p>Secundàries part A: PASI-75 a la set. 16 PASI-100 a les set. 16</p> <p>Primària part B: PASI-90 a la set. 44 en els pacients realeatoritzats a la set. 16</p> <p>Secundària part B: PASI-100 a les set. 44 en els pacients realeatoritzats a la set. 16</p>

Estudi	Disseny*	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció (N) <sup>#</sup>	Grup(s) control (N) <sup>#</sup>	Variàbles avaluades en l'informe
IMMHANCE	<p>ACA, fase 3, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO, de superioritat</p> <p>Criteris d'estratificació: pes (<math>\leq 100</math> kg o <math>&gt; 100</math> kg) i exposició prèvia a biològics anti-TNF (sí o no)</p> <p><u>Part A</u> Aleatorització 4:1 (RZB:PBO) Part A1: set. 0-16. A la set. 16 tots els pacients reben una dosi cega de RZB Part A2: set. 16-28</p> <p><u>Part B</u> Set. 28-88: Pacients amb sPGA <math>\geq 2</math> a la set. 28: canvi a RZB obert Pacients amb sPGA 0-1 a la set. 28 del grup PBO: canvi a RZB cec Pacients amb sPGA 0-1 a la set. 28 del grup RZB: re-aleatorització 1:2 a RZB cec (grup RZB/RZB) o PBO cec (grup RZB/PBO) Set. 88-104: seguiment</p>	<p>N = 507</p> <p>Edat <math>\geq 18</math> anys Psoriasi en plaques amb APs o sense Malaltia de moderada a greu: BSA <math>\geq 10\%</math>, PASI <math>\geq 12</math> i sPGA <math>\geq 3</math> Candidats a tractament sistèmic o fototeràpia No haver rebut prèviament RZB, GUS o TIL</p>	<p>RZB sc 150 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set. N part A = 407</p>	<p>PBO sc N part A = 100</p>	<p>Coprimàries part A: PASI-90 a la set. 16 sPGA 0 o 1 a la set. 16</p> <p>Secundàries part A: PASI-75 a la set. 16 PASI-100 a les set. 16 DLQI 0 o 1 a la set. 16</p> <p>Primària part B: sPGA 0 o 1 a la set. 52 en els pacients realeatoritzats a la set. 28</p> <p>Secundària part B: sPGA 0 o 1 a la set. 104 en els pacients realeatoritzats a la set. 28</p>
IMMERGE	<p>ACA, fase 3, multicèntric, obert (cec per a l'avaluador de l'eficàcia), grups paral·lels, controlats amb SCK, de no inferioritat i de superioritat.</p> <p>Set. 0-52: aleatorització 1:1 (RZB:SCK) Set. 52-88: seguiment</p>	<p>N = 327</p> <p>Edat <math>\geq 18</math> anys Psoriasi en plaques amb o sense APs Malaltia de moderada a greu: BSA <math>\geq 10\%</math>, PASI <math>\geq 12</math> i sPGA <math>\geq 3</math> Candidats a tractament sistèmic No haver rebut prèviament RZB o SCK</p>	<p>RZB sc 150 mg les set. 0 i 4 i després c/12 set. N = 164</p>	<p>SCK sc 300 mg les set. 0, 1, 2, 3 i 4 i després c/4 set. N = 163</p>	<p>Coprimàries: PASI-90 a la set. 16 (marge de no inferioritat: 12%) PASI-90 a la set. 52 (superioritat) Secundàries: PASI-75 a la set. 52 PASI-100 a la set. 52 sPGA 0 o 1 a la set. 52</p>

Estudi	Disseny*	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió	Grup intervenció (N) <sup>#</sup>	Grup(s) control (N) <sup>#</sup>	Variables avaluades en l'informe
LIMITLESS	AC fase 3, multicèntric, obert, d'un sol braç	Pacients amb psoriasi en plaques de moderada a greu que van completar algun dels estudis següents: ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMVENT, IMMSTANCE, M16-004 <sup>13</sup> , M16-178 <sup>14</sup>	RZB sc 150 mg/12 set.	-	Principal: EA fins a la set. 272  Secundàries: sPGA 0, PASI-100, PASI-75, PASI-90, sPGA 0 o 1 fins a la set. 252

AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADA: adalimumab; APs: artritis psoriàsica; BSA: àrea de superfície corporal (de l'anglès, *body surface area*); CD: cegament doble; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EA: esdeveniments adversos; GUS: guselkumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; RZB: risankizumab; SCK: secukinumab; sPGA: static Physician Global Assessment; TIL: tildrakizumab; TNF: factor de necrosi tumoral; sc: subcutani; set.: setmanes; UST: ustekinumab

\*Vegeu l'annex 1, disseny dels estudis

<sup>#</sup>En els assaigs ULTIMMA-1 i 2, IMMVENT, IMMSTANCE i LIMITLESS es va permetre l'ús concomitant de corticoides tòpics de baixa potència (classe 6 o 7),<sup>18</sup> excepte 24 h abans d'una visita. Es desconeixen els tractaments permesos i prohibits a l'estudi IMMERGE.

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 3. Escales utilitzades als assaigs clínics de risankizumab en el tractament de la psoriasi

	<b>Comentaris</b>
<b>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)<sup>19</sup></b>	<p>Mesura la gravetat (eritema, induració/gruix, descamació/escamació) i la superfície corporal afectada per la psoriasi en quatre regions anatòmiques (cara/coll, extremitats superiors, tronc i extremitats inferiors).</p> <p>Rang: 0-72. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat.</p> <p>En els assaigs clínics habitualment es mesuren canvis relatius en el PASI. Per exemple, un pacient assoleix un PASI-75 quan la seva puntuació en aquesta escala disminueix almenys un 75% en un període de temps determinat.</p>
<b>Static Physician's Global Assessment (sPGA)<sup>1</sup></b>	<p>Mesura la gravetat de la psoriasi.</p> <p>Rang: 0-4. Les puntuacions més altes indiquen més gravetat (blanquejament total = 0; blanquejament gairebé total = 1; psoriasi lleu = 2; psoriasi moderada = 3; psoriasi greu = 4).</p>
<b>Dermatology Life Quality Index (DLQI)<sup>20</sup></b>	<p>Mesura la qualitat de vida relacionada amb la salut en pacients adults amb malalties de la pell.</p> <p>Rang: 0-30. Les puntuacions més altes indiquen menys qualitat de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0-1 = la malaltia no afecta la qualitat de vida</li> <li>2-5 = efecte petit</li> <li>6-10 = efecte moderat</li> <li>11-20 = efecte molt gran</li> <li>21-30 = efecte extremadament gran</li> </ul> <p>MCID: 4</p>

MCID: mínima diferència clínicament rellevant (de l'anglès, *minimal clinically important difference*)

## Característiques dels pacients inclosos

Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics aleatoritzats de risankizumab en el tractament de la psoriasi

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT		IMMHANCE		IMMERGE	
	RZB	UST	PBO	RZB	UST	PBO	RZB	ADA	RZB	PBO	RZB	SCK
Edat, mitjana	48,3	46,5	49,3	46,2	48,6	46,3	45,3	47,0	51*	48*	47,3	46,8
Homes, %	70%	70%	77%	69%	67%	68%	70%	70%	69,5%	73,0%	68,3%	62,0%
> 100 kg, %	26%	26%	25%	31%	30%	32%	27%	29%	30,5%	32,0%	31,7%	33,1%
APs, %	28% <sup>#</sup>	23% <sup>#</sup>	35% <sup>#</sup>	25% <sup>#</sup>	27% <sup>#</sup>	33% <sup>#</sup>	7,6% <sup>†</sup>	12,2% <sup>†</sup>	nd	nd	nd	nd
BSA, mitjana	26,2%	25,2%	27,9%	26,2%	20,9%	23,9%	26,5%	25,5%	25,9%	28,3%	23,8%	26,0%
PASI, mitjana	20,6	20,1	20,5	20,5	18,2	18,9	20,0	19,7	19,9	21,2	19,8	20,1
sPGA, %	Moderat: 84% Greu: 16%	Moderat: 85% Greu: 15%	Moderat: 84% Greu: 16%	Moderat: 78% Greu: 22%	Moderat: 82% Greu: 18%	Moderat: 79% Greu: 21%	Greu: 19%	Greu: 19%	Moderat: 79,4% Greu: 20,6%	Moderat: 77,0% Greu: 23,0%	Moderat: 85,4% Greu: 14,6%	Moderat: 84,0% Greu: 15,3%
DLQI, mitjana	13,0	13,6	12,3	13,5	11,7	12,9	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Biològics per a la psoriasi previs, %	Qualsevol: 34% Anti-TNF: 22% No anti-TNF: 18%	Qualsevol: 30% Anti-TNF: 19% No anti-TNF: 17%	Qualsevol: 39% Anti-TNF: 22% No anti-TNF: 24%	Qualsevol: 40% Anti-TNF: 23% No anti-TNF: 26%	Qualsevol: 43% Anti-TNF: 24% No anti-TNF: 31%	Qualsevol: 43% Anti-TNF: 27% No anti-TNF: 26%	Qualsevol: 39% Anti-TNF: 15% No anti-TNF: 32%	Qualsevol: 37% Anti-TNF: 15% No anti-TNF: 27%	Qualsevol: 56,5% Anti-TNF: 36,9% No anti-TNF: 41,3%	Qualsevol: 51,0% Anti-TNF: 35,0% No anti-TNF: 40,0%	Qualsevol: 37,8% Anti-TNF: 23,2% Anti-IL-17: 7,9% Anti-IL-23: 1,8% UST: 9,1%	Qualsevol: 35,8% Anti-TNF: 23,3% Anti-IL-17: 7,4% Anti-IL-23: 1,2% UST: 13,5%

ADA: adalimumab; APs: artritis psoriàsica; BSA: àrea de superfície corporal (de l'anglès *body surface area*); DLQI: Dermatology Life Quality Index; nd: no disponible; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; RZB: risankizumab; sPGA: static Physician Global Assessment; TNF: factor de necrosi tumoral; UST: ustekinumab.

\*Mediana.

<sup>#</sup>Diagnòstic confirmat o sospita.

<sup>†</sup>Diagnòstic confirmat.

Les característiques fisiològiques i de la malaltia dels pacients realeatoritzats en les part B dels estudis IMMVENT i IMMFACE en general van ser similars a les característiques basals de la població total. Com a excepció, una proporció més gran de pacients del grup ADA/RZB de l'estudi IMMVENT havien rebut prèviament un biològic (60,4%) en comparació amb el grup ADA/ADA (41,1%).

## Resultats

Totes les variables secundàries incloses en l'informe estaven ajustades per multiplicitat.

Taula 5. Resultats de risankizumab davant de placebo en el tractament de la psoriasi

	ULTIMMA-1	ULTIMMA-2	IMMHANCE
<b>VARIABLES PRIMÀRIES</b>			
<b>PASI-90 a la set. 16, % de pacients</b>			
RZB	75,3	74,8	73,2
PBO	4,9	2,0	2,0
Diferència (IC 95%); p	<b>70,3</b> (64,0 a 76,7); < 0,001	<b>72,5</b> (66,8 a 78,2); < 0,001	<b>70,8</b> (65,7 a 76,0); < 0,001
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 16, % pacients</b>			
RZB	87,8	83,7	83,5
PBO	7,8	5,1	7,0
Diferència (IC 95%); p	<b>79,9</b> (73,5 a 86,3); < 0,001	<b>78,5</b> (72,4 a 84,5); < 0,001	<b>76,5</b> (70,4 a 82,5); < 0,001
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 52, % pacients</b>			
RZB/RZB (n = 111)	-	-	87,4
RZB/PBO (n = 225)	-	-	61,3
Diferència (IC 95%); p	-	-	<b>25,9</b> (17,3 a 34,6); < 0,001
<b>VARIABLES SECUNDÀRIES</b>			
<b>PASI-75 a la set. 16, % de pacients</b>			
RZB	nd	nd	88,7
PBO	nd	nd	8,0
Diferència (IC 95%); p	nd	nd	<b>80,6</b> (74,5 a 86,6); < 0,001
<b>PASI-100 a la set. 16, % de pacients</b>			
RZB	35,9	50,7	47,2
PBO	0	2,0	1,0
Diferència (IC 95%); p	<b>35,5</b> (30,0 a 41,0); < 0,001	<b>48,2</b> (41,9 a 54,6); < 0,001	<b>45,5</b> (40,3 a 50,8); < 0,001
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 104, % pacients</b>			
RZB/RZB (n = 111)	-	-	81,1
RZB/PBO (n = 225)	-	-	7,1
Diferència (IC 95%); p	-	-	<b>73,9</b> (66,0 a 81,9); < 0,001
<b>DLQI 0 o 1 a la set. 16, % pacients</b>			
RZB	65,8	66,7	65,4
PBO	7,8	4,1	3,0
Diferència (IC 95%); p	<b>57,9</b> (50,4 a 65,3); < 0,001	<b>62,2</b> (55,5 a 68,9); < 0,001	<b>62,1</b> (56,4 a 67,9); < 0,001

DLQI: Dermatology Life Quality Index; nd: no disponible; PBO: placebo; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: risankizumab; set. : setmanes; sPGA: static Physician's Global Assessment.

A continuació s'exposen altres resultats destacables de l'estudi **IMMHANCE**, a banda dels reflectits en la taula 5:

- 153 dels 225 pacients del grup RBZ/PBO van perdre la resposta (static Physician Global Assessment [sPGA]  $\geq 3$ ) i es van retractar amb RZB. La mediana de temps fins la pèrdua de la resposta va ser de 41 setmanes. Setze setmanes després del retractament el 83,7% dels pacients van presentar sPGA 0 o 1, el 75,8% Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-90 i el 42,5% PASI-100.
- Cap pacient del grup RBZ/PBO va patir una reactivació, definida com un augment del 25% en el PASI respecte al basal durant els 60 dies posteriors a la realeatorització.
- 63 pacients no van respondre a RZB a la setmana 28. Tanmateix, el 38,1% i el 49,2% d'aquests pacients van presentar sPGA 0 o 1 a les setmanes 32 i 52, respectivament.



Taula 6. Resultats de risankizumab davant d'altres biològics en el tractament de la psoriasi

	ULTIMMA-1 vs. UST	ULTIMMA-2 vs. UST	IMMVENT vs. ADA	IMMERGE vs. SCK
<b>VARIABLES PRIMÀRIES</b>				
<b>PASI-90 a la set. 16, % de pacients</b>				
RZB	Variable secundària	Variable secundària	72,4	73,8%
Comparador	Variable secundària	Variable secundària	47,4	65,6%
Diferència (IC 95%); p	Variable secundària	Variable secundària	24,9 (17,5 a 32,4); < 0,001	8,2 (-2,2 a 18,6) <sup>#</sup> ; nd
<b>PASI-90 a la set. 44, % de pacients</b>				
RZB/RZB (n = 56)	nd	nd	66,0	nd
RZB/ADA (n = 53)	nd	nd	21,4	nd
Diferència (IC 95%); p	nd	nd	45,0 (28,9 a 61,1); < 0,001	nd
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 16, % pacients</b>				
RZB	Variable secundària	Variable secundària	83,7	nd
Comparador	Variable secundària	Variable secundària	60,2	nd
Diferència (IC 95%); p	Variable secundària	Variable secundària	23,3 (16,6 a 30,1); < 0,001	nd
<b>PASI-90 a la set. 52, % de pacients</b>				
RZB	Variable secundària	Variable secundària	nd	86,6
Comparador	Variable secundària	Variable secundària	nd	57,1
Diferència (IC 95%); p	Variable secundària	Variable secundària	nd	29,8 (20,8 a 38,8); < 0,001
<b>VARIABLES SECUNDÀRIES</b>				
<b>PASI-75 a la set. 12 (UST) i a la set. 16 (ADA), % de pacients</b>				
RZB	86,8	88,8	90,7	nd
Comparador	70,0	69,7	71,7	nd
Diferència (IC 95%); p	17,0 (7,4 a 26,6); < 0,001	19,2 (9,5 a 28,8); < 0,001	18,9 (13,0 a 24,9); < 0,001	nd
<b>PASI-75 a la set. 52, % de pacients</b>				
RZB	nd	nd	-	89,6
Comparador	nd	nd	-	69,9
Diferència (IC 95%); p	nd	nd	-	20,0 (11,7 a 28,3); < 0,001
<b>PASI-90 a la set. 16, % de pacients</b>				
RZB	75,3	74,8	Variable primària	Variable primària
Comparador	42,0	47,5	Variable primària	Variable primària
Diferència (IC 95%); p	33,5 (22,7 a 44,3); < 0,001	27,6 (16,7 a 38,5); < 0,001	Variable primària	Variable primària

	<b>ULTIMMA-1 vs. UST</b>	<b>ULTIMMA-2 vs. UST</b>	<b>IMMVENT vs. ADA</b>	<b>IMMERGE vs. SCK</b>
<b>PASI-90 a la set. 52, % de pacients</b>				
RZB	81,9	80,6	nd	Variable primària
Comparador	44,0	50,5	nd	Variable primària
Diferència (IC 95%); p	<b>38,3</b> (27,9 a 48,6); < 0,001	<b>30,2</b> (19,6 a 40,9); < 0,001	nd	Variable primària
<b>PASI-100 a la set. 16, % de pacients</b>				
RZB	35,9	50,7	39,9	nd
Comparador	12,0	24,2	23,0	nd
Diferència (IC 95%); p	<b>23,8</b> (15,5 a 32,1); < 0,001	<b>27,0</b> (17,0 a 37,0); < 0,001	<b>16,7</b> (9,5 a 23,9); < 0,001	nd
<b>PASI-100 a la set. 44, % de pacients</b>				
ADA/RZB (n = 56)	nd	nd	39,6	nd
ADA/ADA (n = 53)	nd	nd	7,1	nd
Diferència (IC 95%); p	nd	nd	<b>32,8</b> (18,8 a 46,9); < 0,001	nd
<b>PASI-100 a la set. 52, % de pacients</b>				
RZB	56,3	59,5	-	65,9
Comparador	21,0	30,3	-	39,9
Diferència (IC 95%); p	<b>35,1</b> (25,7 a 44,6); < 0,001	<b>29,5</b> (18,9 a 40,1); < 0,001	-	<b>26,2</b> (15,9 a 36,5); < 0,001
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 16, % pacients</b>				
RZB	87,8	83,7	Variable primària	nd
Comparador	63,0	61,6	Variable primària	nd
Diferència (IC 95%); p	<b>25,1</b> (15,2 a 35,0); < 0,001	<b>22,3</b> (12,0 a 32,5); < 0,001	Variable primària	nd
<b>sPGA 0 o 1 a la set. 52, % pacients</b>				
RZB	nd	nd	-	87,8
Comparador	nd	nd	-	58,3
Diferència (IC 95%); p	nd	nd	-	<b>29,8</b> (20,9 a 38,8); < 0,001
<b>DLQI 0 o 1 a la set. 16, % pacients</b>				
RZB	65,8	66,7	-*	nd
Comparador	43,0	46,5	-*	nd
Diferència (IC 95%); p	<b>23,0</b> (11,9 a 34,0); < 0,001	<b>20,2</b> (9,1 a 31,4); < 0,001	-*	nd

ADA: adalimumab; DLQI: Dermatology Life Quality Index; nd: no disponible; PBO: placebo; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: risankizumab; set.: setmanes; sPGA: static Physician's Global Assessment; UST: ustekinumab.

<sup>†</sup> L'anàlisi d'aquesta variable no està ajustada per multiplicitat i no s'inclou a l'informe

#IC 96,25%

En l'estudi **IMMVENT**, la proporció de pacients realeatoritzats a RZB en la part B de l'estudi que van assolir un PASI-90 a la setmana 44 (66,0%) va ser més baixa que la proporció de pacients aleatoritzats a RZB inicialment que van assolir un PASI-90 a la setmana 16 (72,4%). La causa d'aquesta diferència podria ser que els pacients realeatoritzats en la part B, que són aquells que no van respondre a ADA després de 16 setmanes de tractament, són més difícils de tractar que la població total de l'estudi.<sup>1</sup>

En l'estudi **IMMERGE**, RZB va demostrar ser no inferior a SCK en l'assoliment del PASI-90 a la setmana 16 i superior a la setmana 52.

En els assaigs ULTIMMA-1 i 2, IMMVENT, IMMSTANCE i LIMMITLESS es van realitzar anàlisis preespecificades de les variables primàries en diversos subgrups. En general, l'efecte de RZB en els subgrups va ser consistent amb el de la població total.

RZB ha mostrat que assoleix el seu efecte màxim a la setmana 16 i que aquest es manté almenys durant 52 setmanes.<sup>1</sup>

Es disposa d'una anàlisi intermèdia dels resultats de l'estudi **LIMMITLESS**. En els pacients dels estudis ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 aleatoritzats a UST i en els pacients de l'estudi IMMVENT aleatoritzats a ADA, la proporció de responsius es va incrementar 12 setmanes després de rebre la primera dosi de RZB de l'estudi LIMMITLESS.

## 5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

### Bai *et al.* 2019<sup>16</sup>

La revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Bai *et al.* 2019 va incloure 19.840 pacients de 28 assaigs clínics aleatoritzats, de cegament doble i controlats amb PBO portats a terme en pacients adults amb psoriasi en plaques moderada o greu. L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat dels biològics anti-IL-17 (BRO, SCK, IXK), anti-IL-12/23 (UST) i anti-IL-23 (GUS, TIL i RZB) a curt termini, a les primeres 12 o 16 setmanes de tractament.

A continuació es mostren els resultats de la metanàlisi en xarxa en les variables d'eficàcia, ordenats de forma descendent. Els biològics davant dels quals la diferència amb RZB és estadísticament significativa es mostren en cursiva.

- **PASI-75:** IXK 80 mg/2 setmanes > SCK 300 mg > IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada) > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > BRO 210 mg > RZB > UST 90 mg > TIL 200 mg > GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > TIL 100 mg > GUS 100 mg > *UST 45 mg > BRO 140 mg (dosi no autoritzada)*.

RZB va ser significativament superior a UST 45 mg (RR 1,24; IC 95% 1,12 a 1,37) i BRO 140 mg (dosi no autoritzada; RR 1,27; IC 95% 1,12 a 1,44).

- **PASI-100:** BRO 210 mg > IXK 80 mg/2 setmanes > IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada) > RZB > BRO 140 mg (dosi no autoritzada) > SCK 300 mg > GUS 100 mg > GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > *UST 90 mg > UST 45 mg > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > TIL 100 mg > TIL 200 mg*.

RZB va ser significativament superior a UST 45 mg (RR 2,28; IC 95% 1,48 a 3,50) i UST 90 mg (RR 2,21; IC 95% 1,26 a 3,88).

- **sPGA 0 o 1/Investigator Global Assessment (IGA) 0 o 1/PGA 0 o 1:** SCK 300 mg > IXK 80 mg/2 setmanes > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > IXK 80 mg/4 setmanes

(posologia no autoritzada) > **RZB** > BRO 210 mg > UST 90 mg > TIL 200 mg > GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > BRO 140 mg (dosi no autoritzada) > GUS 100 mg > UST 45 mg > TIL 100 mg.

RZB va ser significativament superior a BRO 140 mg (dosi no autoritzada; RR 1,32; IC 95% 1,16 a 1,51), UST 45 mg (RR 1,36; IC 95% 1,22 a 1,52) i UST 90 mg (RR 1,25; IC 95% 1,10 a 1,42), i significativament inferior a SCK 300 mg (RR 0,55; IC 95% 0,33 a 0,92).

### Sbidian *et al.* 2020<sup>17</sup>

La revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa de Sbidian *et al.* 2020 és una revisió Cochrane que va incloure 51.749 pacients de 140 estudis aleatoritzats, controlats amb PBO i/o amb un comparador actiu, portats a terme en pacients adults amb psoriasi en plaques moderada o greu. L'objectiu de la revisió va ser comparar l'eficàcia i la seguretat de 19 tractaments sistèmics per a la psoriasi a curt termini, entre les setmanes 8 i 24 després de l'inici del tractament. La variable principal d'eficàcia va ser el PASI-90 i la de seguretat els esdeveniments adversos greus.

Els resultats en eficàcia més destacables de la metanàlisi en xarxa van ser els següents:

- IFX, els biològics anti-IL-17(BRO, SCK, IXK i bimekizumab [BKZ]) i els biològics anti-IL-23 (RZB i GUS, no pas TIL) van mostrar ser significativament més eficaços en l'assoliment del **PASI-90** que UST, ADA, CTZ i ETN. D'altra banda, ADA i UST van ser significativament superiors a CZT i ETN en aquesta variable. Pel que fa a RZB, va mostrar ser significativament superior a BRO (RR 1,26; IC 95% 1,07 a 1,48), ADA (RR 1,55; IC 95% 1,37 a 1,76), TIL (RR 1,62; IC 95% 1,22 a 2,15), UST (RR 1,61; IC 95% 1,41 a 1,85), CTZ (RR 2,28; IC 95% 1,65 a 3,16) i ETN (RR 2,85; IC 95% 2,39 a 3,39).
- En comparació amb PBO, els biològics més eficaços en l'assoliment del **PASI-90** són: IFX, BRO, SCK, IXK, BKZ, RZB i GUS. Tots set presenten una eficàcia similar i la seva evidència és de qualitat moderada o alta, excepte la de BKZ, que és baixa.
- Es va realitzar una anàlisi del PASI-90 amb la dosi estàndard de cada tractament que va mostrar resultats comparables als de l'anàlisi principal.

## 6. Avaluació de la seguretat

La informació sobre seguretat considerada en l'avaluació de RZB procedeix de la fitxa tècnica<sup>4</sup>, l'EPAR<sup>1</sup> i les revisions de Bai *et al.* 2019<sup>16</sup> i de Sbidian *et al.* 2020<sup>17</sup>. En l'estudi IMMERGE, les dades de seguretat del qual no es van analitzar a l'EPAR i ni tampoc estan incloses a la fitxa tècnica, el perfil de seguretat de RZB es va considerar comparable al de SCK i no es van identificar problemes de seguretat nous.<sup>12</sup>

Inicialment, el perfil de seguretat de RZB es va analitzar en tres grups de pacients:<sup>1</sup>

- Primary safety pool (N = 2.232; exposició a RZB = 420,7 pacients-any): pacients amb psoriasi aleatoritzats a ADA, PBO, RZB o UST en estudis de fase II o III que van rebre tractament fins a 16 setmanes.
- Ustekinumab-controlled analysis set (N = 797; exposició a RZB = 584,0 pacients-any): pacients aleatoritzats a RZB o UST en els estudis ULTIMMA-1 i ULTIMMA-2 que van rebre tractament fins a 52 setmanes.
- All risankizumab psoriasis analysis set (N = 2.234; exposició a RZB 2.166,6 pacients-any): pacients amb psoriasi que van rebre almenys una dosi de RZB fins a 77 setmanes.

Posteriorment, es va actualitzar l'anàlisi amb dades a més llarg termini (fins a 7 mesos més) i

amb pacients procedents d'altres estudis de RZB en psoriasi.<sup>1</sup> Aquesta actualització va incloure un total de 2.471 pacients que havien rebut almenys una dosi de RZB, amb una exposició de 3.351,6 pacients-any. El 68% dels pacients van estar exposats a RZB  $\geq$  1 any, el 7%  $\geq$  2 anys i el 3,4%  $\geq$  3 anys.

No es van identificar problemes de seguretat nous en els pacients retractats amb RZB després d'haver retirat el tractament (IMMHANCE) o en els pacients que van passar a rebre RZB després d'ADA (IMMVENT).<sup>1</sup>

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses (RA) de RZB descrites a la fitxa tècnica són, com a molt freqüents ( $\geq$  1/10), les infeccions de les vies respiratòries altes; i com a freqüents ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10), les infeccions per tinya, la cefalea, el prurit, la fatiga i les reaccions en el lloc de la injecció.<sup>4</sup>

Quant als grups de pacients en què es va analitzar el perfil de seguretat de RZB a l'EPAR:<sup>1</sup>

- Primary safety pool (N = 2.232, 16 setmanes): un 12% dels pacients del grup RZB van presentar RA, davant d'un 10% en el grup PBO, un 15,1% en el grup UST i un 20,1% en el grup ADA.
- Ustekinumab-controlled analysis set (N = 797, 52 setmanes): aproximadament un 20% i un 26% dels pacients dels grups RZB i UST, respectivament, van presentar RA.
- All risankizumab psoriasis analysis set (N = 2.234, 77 setmanes): un 17,7% i un 20,4% del total de pacients exposats a RZB i dels que van rebre la dosi de 150 mg, respectivament, van presentar RA.

### Esdeveniments adversos d'interès

Les taxes d'infecció en els diferents grups de pacients van ser les següents:<sup>1</sup>

- Primary safety pool (N = 2.232, 16 setmanes): es van comunicar casos d'infecció en un 22,1% dels pacients del grup RZB 150 mg (90,8 esdeveniments/100 pacients-any), davant d'un 14,7% en el grup PBO (56,5 esdeveniments/100 pacients-any), un 20,9% en el grup UST (87,0 esdeveniments/100 pacients-any) i un 24,3% en el grup ADA (104,2 esdeveniments/100 pacients-any).
- Ustekinumab-controlled analysis set (N = 797, 52 setmanes): es van comunicar casos d'infecció en un 44,8% i un 52,3% dels pacients (73,9 i 90,1 esdeveniments/100 pacient-any) dels grups RZB i UST, respectivament.
- All risankizumab psoriasis analysis set (N = 2.234, 77 setmanes): es van comunicar casos d'infecció en el 40,8% dels pacients exposats a RZB (75,5 esdeveniments/100 pacients-any).
- Anàlisi actualitzada (N = 2.471): es van comunicar casos d'infecció en el 50,1% dels pacients exposats a RZB (72,1 esdeveniments/100 pacients-any).

La majoria de les infeccions esdevingudes en els pacients exposats a RZB va ser de gravetat lleu a moderada i no van causar la interrupció del tractament.<sup>4</sup>

Respecte a la immunogenicitat, es van detectar anticossos antifàrmac (AAF) en el 24% dels pacients que van rebre RZB durant un màxim de 52 setmanes i anticossos neutralitzants en el 14%. Aproximadament l'1% dels pacients amb anticossos van presentar un títol elevat ( $>$  128) relacionat amb una resposta reduïda a RZB. D'altra banda, les reaccions en el lloc de la injecció

van ser més freqüents en els pacients que presentaven AAF en comparació amb els que no els presentaven, tant a curt termini (primary safety pool, 16 setmanes: 2,7% vs. 1,3%) com a llarg termini (all risankizumab psoriasis analysis set, 52 setmanes: 5,0% vs. 3,3%).<sup>4</sup>

A la setmana 104 la proporció de pacients amb AAF i anticossos neutralitzats va ser del 27% i del 17%, respectivament.<sup>1</sup> Aquests valors són semblants als de la setmana 52.

La taxa global d'esdeveniments cardíacs adversos greus (MACE) en els pacients tractats amb RZB es va considerar baixa (0,5/100 pacients-any) i similar a l'observada en el desenvolupament clínic en psoriasi d'altres inhibidors d'interleucines. Tanmateix, després d'ajustar la taxa de RZB per exposició, es va veure una tendència a l'increment en el nombre de MACE i d'altres esdeveniments cardiovasculars a llarg termini.<sup>1</sup>

Pel que fa a les neoplàsies, la taxa ajustada per exposició en els pacients tractats amb RZB 150 mg va ser d'1,5 esdeveniments/100 pacients-any, més alta que l'observada en el desenvolupament clínic en psoriasi d'altres inhibidors d'interleucines (rang: 0,81 a 1,3 neoplàsies/100 pacients-any).<sup>1</sup> Tanmateix, es va considerar que les dades disponibles respecte a això no eren suficients per extreure conclusions fermes.

No es va consumir cap suïcidi en els pacients exposats a RZB durant el seu desenvolupament clínic. D'altra banda, la taxa de casos de CIS va ser similar a l'observada amb GUS, SCK o IXK durant el seu desenvolupament clínic.<sup>1</sup>

### Esdeveniments adversos greus

Les taxes d'esdeveniments adversos greus (SAE) en els diferents grups de pacients van ser les següents:<sup>1</sup>

- Primary safety pool (N = 2.232, 16 setmanes): un 2,4% dels pacients del grup RZB 150 mg van presentar SAE (9,9 esdeveniments/100 pacients-any), davant d'un 4,0% en el grup PBO (17,4 esdeveniments/100 pacients-any), un 5,0% en el grup UST (18,4 esdeveniments/100 pacients i any) i un 3,3% en el grup ADA (14,7 esdeveniments/100 pacients-any).
- Ustekinumab-controlled analysis set (N = 797, 52 setmanes): aproximadament un 7,0% i un 9,0% dels pacients (9,4 i 10,9 esdeveniments/100 pacient-any) dels grups RZB i UST, respectivament, van presentar SAE.
- All risankizumab psoriasis analysis set (N = 2.234, 77 setmanes): en el total de pacients exposats a RZB la taxa de SAE va ser de 9,8 esdeveniments/100 pacients-any i en els que van rebre la dosi de 150 mg de 9,9.
- Anàlisi actualitzada (N = 2.471): en el total de pacients exposats a RZB la taxa de SAE va ser de 9,3 esdeveniments/100 pacients-any.

Els SAE més freqüents van ser les infeccions, els esdeveniments cardíacs i les neoplàsies.<sup>1</sup> En l'actualització de les dades de seguretat del total de pacients exposats a RZB, la taxa d'infeccions greus va ser d'1,4 esdeveniments/100 pacients-any.

Globalment, van presentar RA greus l'1% dels pacients exposats a RZB.<sup>1</sup>

### Morts

Es van produir deu morts entre els pacients exposats a RZB, cap de les quals es va relacionar amb el medicament.<sup>1</sup>



## Discontinuacions per esdeveniments adversos

Les taxes d'interrupcions del tractament per esdeveniments adversos (EA) en els diferents grups de pacients van ser les següents:<sup>1</sup>

- Primary safety pool (N = 2.232, 16 setmanes): < 1% dels pacients del grup RZB 150 mg van interrompre el tractament per EA (2,7 esdeveniments/100 pacients-any), davant d'un 3,0% en el grup PBO, un 1,3% en el grup UST i un 2,0% en el grup ADA.
- Ustekinumab-controlled analysis set (N = 797, 52 setmanes): un 0,8% i un 2% dels pacients (0,8 i 2 esdeveniments/100 pacients-any) dels grups RZB i UST, respectivament, van interrompre el tractament per EA.
- All risankizumab psoriasis analysis set (N = 2.234, 77 setmanes): en els pacients que van rebre RZB 150 mg la taxa d'interrupcions per EA va ser de l'1,8% (2,2 esdeveniments/100 pacients-any).

RZB es considera un tractament ben tolerat.<sup>1</sup>

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### Contraindicacions<sup>4</sup>

- Hipersensibilitat a RZB o a algun dels excipients.
- Infeccions actives clínicament importants (per exemple, tuberculosi)

### Precaucions i interaccions<sup>4</sup>

- Fer servir amb precaució en pacients amb una infecció crònica, antecedents d'infecció recurrent o factors de risc d'infecció. Si durant el tractament amb RZB un pacient desenvolupa una infecció clínicament important o no respon a un tractament antiinfecció, s'ha de monitorar estretament i s'ha d'interrompre RZB fins que es resolgui la infecció.
- Si el pacient presenta antecedents de tuberculosi latent o activa i no es pot confirmar que va ser tractada adequadament, s'ha de considerar la instauració d'un tractament antituberculós abans d'iniciar RZB. Així mateix, s'ha de monitorar la presència de signes i símptomes de tuberculosi activa en qualsevol pacient tractat amb RZB.
- Després de l'administració d'una vacuna viva es recomana esperar quatre setmanes abans d'iniciar el tractament amb RZB. D'altra banda, els pacients tractats amb RZB no han de rebre vacunes vives durant el tractament i fins a 21 setmanes després de finalitzar-lo.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat greu, s'ha de suspendre immediatament l'administració de RZB i iniciar un tractament adequat.
- No hi ha dades d'eficàcia i seguretat sobre la combinació de RZB amb altres biològics o amb fototeràpia.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 7. Riscos importants i informació pendent de RZB en el tractament de la psoriasi<sup>21</sup>

Riscos identificats	Cap
<b>Riscos potencials</b>	Esdeveniments cardíacs adversos greus (MACE) Infeccions greus Neoplàsies Reaccions d'hipersensibilitat greus
<b>Informació pendent</b>	Ús en dones embarassades i lactants Ús en pacients amb hepatitis B crònica o hepatitis C crònica Ús en pacients amb neoplàsies actives probables o confirmades, o amb història de neoplàsia en els darrers 5 anys (excepcions: carcinoma de cèl·lules escamoses de la pell, carcinoma <i>in situ</i> del coll de l'úter) Seguretat a llarg termini

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

### 6.4. Revisions sistemàtiques i metanàlisi

#### Bai *et al.* 2019<sup>16</sup>

A continuació es mostren els resultats de la metanàlisi en xarxa en les variables de seguretat, ordenats de forma descendent. Els biològics davant dels quals la diferència amb RZB és estadísticament significativa es mostren en cursiva.

- **Risc d'EA:** *IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada) > IXK 80 mg/2 setmanes > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > BRO 210 mg > SCK 300 mg > BRO 140 mg (dosi no autoritzada) > UST 45 mg > GUS 100 mg > RZB > UST 90 mg > GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > TIL 100 mg > TIL 200 mg.*

RZB va presentar un risc d'EA significativament inferior que *IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada; RR 0,79; IC 95% 0,67 a 0,93)* i *IXK 80 mg/2 setmanes (RR 0,80; IC 95% 0,68 a 0,94)*.

- **Risc de SAE:** *GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada) > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > SCK 300 mg > BRO 140 mg (dosi no autoritzada) > TIL 200 mg > GUS 100 mg > IXK 80 mg/2 setmanes > UST 90 mg > UST 45 mg > BRO 210 mg > TIL 100 mg > RZB.*

RZB va presentar un risc de SAE significativament inferior que *IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada; RR 0,34; IC 95% 0,11 a 0,99)*.

- **Risc d'interrupcions del tractament per EA:** *IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada) > IXK 80 mg/2 setmanes > GUS 100 mg > TIL 200 mg > SCK 300 mg > SCK 150 mg (dosi no autoritzada) > UST 90 mg > BRO 140 mg (dosi no autoritzada) > TIL 100 mg > BRO 210 mg > UST 45 mg > GUS 50 mg (dosi no autoritzada) > RZB.*

RZB va presentar un risc d'interrupcions del tractament per EA significativament inferior que *IXK 80 mg/4 setmanes (posologia no autoritzada; RR 0,11; IC 95% 0,03 a 0,51)*, *IXK 80 mg/2 setmanes (RR 0,13; IC 95% 0,03 a 0,56)* i *GUS 100 mg (RR 0,19; IC 95% 0,04 a 0,88)*.

#### Sbidian *et al.* 2020<sup>17</sup>

Els resultats en seguretat més destacables de la metanàlisi en xarxa van ser els següents:



- No es van observar diferències estadísticament significatives en el **risc de SAE** entre els tractaments i PBO, ni tampoc entre els biològics. Aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució perquè l'anàlisi es basa en evidència de qualitat molt baixa a moderada.
- Es va realitzar una anàlisi dels SAE amb la dosi estàndard de cada tractament que va mostrar resultats comparables als de l'anàlisi principal.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Fins al moment, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica ha avaluat tots els biològics autoritzats a Europa i comercialitzats a Espanya per al tractament de la psoriasi moderada a greu (ADA, BRO, CTZ, ETN, GUS, IFX, IXK, TIL, SCK i UST), a més de l'apremilast.<sup>22,23</sup> GUS i TIL tenen el mateix mecanisme d'acció que RZB.

El desenvolupament clínic de RZB per al tractament de la psoriasi en plaques moderada o greu es considera complet i està en línia amb l'assessorament científic proporcionat pel CHMP i amb la Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis de l'EMA.<sup>1</sup> L'EMA va considerar que RZB presenta un efecte consistent i clínicament rellevant en el tractament de la psoriasi moderada a greu.

RZB va mostrar ser superior a PBO, UST i ADA en les variables primàries i secundàries dels estudis ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMVENT i IMMSTANCE. Amb aquestes variables es va mesurar la gravetat de la psoriasi (PASI i sPGA) a curt (16 setmanes) i llarg termini (44, 52 i 104 setmanes), i el seu impacte en la qualitat de vida (DLQI) a curt termini (16 setmanes). RZB es va comparar amb UST en pacients naïf a inhibidors de la IL-23 i UST, i amb ADA en pacients naïf a inhibidors de la IL-23 i ADA, i també en pacients no responsius a ADA. No obstant això, aproximadament entre un 30% i un 50% dels pacients inclosos en aquests estudis havien rebut tractament previ amb altres biològics. D'altra banda, l'estudi IMMSTANCE va demostrar que l'efecte de RZB en pacients responsius disminueix després de la seva retirada i que la majoria d'aquests pacients responen al retractament amb RZB. A més, en els resultats preliminars de l'estudi LIMITLESS es va veure un increment en la proporció de responsius després del canvi d'UST o ADA per RZB.

Posteriorment a la comercialització de RZB s'ha publicat l'estudi IMMERGE, en què RZB va mostrar ser superior a SCK en l'assoliment del PASI-90 a llarg termini (52 setmanes).

Del perfil de seguretat de RZB destaquen les infeccions, que també són una RA molt freqüent o freqüent de la resta de biològics per al tractament de la psoriasi.<sup>22</sup> En la majoria dels casos van ser de gravetat lleu a moderada i no van causar la interrupció del tractament. Les infeccions greus són un dels riscos potencials assenyalats en el Pla de gestió de riscos de RZB, juntament amb els MACE, les neoplàsies i les reaccions d'hipersensibilitat greus. D'altra banda, la taxa d'interrupcions del tractament per EA és < 2%, de manera que RZB es considera un medicament ben tolerat.<sup>1</sup>

De tots els biològics disponibles per al tractament de la psoriasi, RZB només s'ha comparat directament amb ADA, UST i SCK. Tot i així, es disposa de dues revisions sistemàtiques amb metanàlisi en xarxa independents que el comparen amb altres biològics.

En la revisió de Bai *et al.* 2019, RZB va mostrar una eficàcia significativament superior a UST en les tres variables que es van analitzar, i inferior a SCK en la variable sPGA 0 o 1/IGA 0 o 1/PGA 0 o 1. Quant a la seguretat, RZB va presentar un risc d'EA i de SAE significativament inferior a IXK, i un risc d'interrupcions per EA significativament inferior a IXK i GUS. Globalment, la revisió

va concloure que els inhibidors de l'IL-17 són els més eficaços i els que presenten un perfil de seguretat més desfavorable.<sup>16</sup> A més, la conclusió destaca que RZB va presentar, relativament, una eficàcia alta i un risc baix. Cal tenir en compte que aquesta revisió no va incloure els biològics inhibidors del TNF ni estudis no controlats amb PBO, i que només proporciona resultats a les 12-16 setmanes, cosa que es considera insuficient per valorar tractaments potencialment crònics.

En la revisió de Sbidian *et al.* 2020, RZB va mostrar una eficàcia significativament superior a BRO, ADA, TIL, UST, CZT i ETN en l'assoliment del PASI-90. Respecte a aquesta variable, la revisió va concloure que, en comparació amb PBO, els biològics més eficaços van ser IFX, BRO, SCK, IXK, BKZ, RZB i GUS i que no hi havia diferències entre els biològics per a la psoriasi en el risc de SAE.<sup>17</sup> D'altra banda, quan es van valorar conjuntament els resultats de les variables principals d'eficàcia i de seguretat, es va veure que els tractaments més eficaços també van ser els menys segurs, i que BKZ, que encara no està autoritzat, i RZB semblen ser els biològics amb un balanç benefici-risc més favorable. Aquesta revisió, a diferència de la de Bai *et al.* 2019, inclou tots els biològics disponibles al nostre àmbit per al tractament de la psoriasi. Tanmateix, cal tenir en compte que les dades de SAE provenen d'evidència de qualitat molt baixa a moderada i que aquesta revisió, igual que la de Bai *et al.* 2019, només proporciona resultats a curt termini, en aquest cas a les 8-24 setmanes.<sup>17</sup> Per tant, RZB no disposa de dades comparatives, directes o indirectes, d'eficàcia i de seguretat a llarg termini davant d'altres biològics diferents d'ADA, UST i SCK.

La freqüència d'administració de RZB, UST i TIL és de 12 setmanes, la més llarga de tots els biològics per al tractament de la psoriasi. Tanmateix, el fet que s'hagin d'administrar dues injeccions de RZB per dosi suposaria un inconvenient davant dels altres biològics, excepte SCK, que es troba en la mateixa situació. No hi ha dades sobre la possibilitat d'optimitzar el tractament amb RZB en pacients responsius, amb l'administració d'una dosi més baixa i/o menys freqüent, o d'intensificar-lo en pacients no responsius, amb l'administració d'una dosi més alta i/o més freqüent. D'altra banda, cal destacar que no es requereix ajustar la dosi de RZB en pacients amb sobrepès, a diferència d'UST i TIL.

Tot i haver demostrat ser superior a ADA, el finançament de RZB està restringit a pacients que hagin estat tractats prèviament amb un anti-TNF o en qui els anti-TNF estiguin contraindicats.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb els medicaments biològics autoritzats en el tractament de la psoriasi. Només s'inclou el cost dels medicaments, sense tenir en compte l'aprofitament de vials, els costos d'administració, les optimitzacions o les intensificacions.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats com a exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 8. Cost dels biològics inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF) indicats en el tractament de la psoriasi

	Adalimumab Humira <sup>®</sup>	Adalimumab biosimilar	Certolizumab Cymzia <sup>®</sup>	Etanercept Enbrel <sup>®</sup>	Etanercept biosimilar	Infliximab Remicade <sup>®</sup>	Infliximab biosimilar
		Amgevita <sup>®</sup> Hulio <sup>®</sup> Hyrimoz <sup>®</sup> Idacio <sup>®</sup> Imraldi <sup>®</sup>			Benepali <sup>®</sup> Erelzi <sup>®</sup>		Flixabi <sup>®</sup> Inflectra <sup>®</sup> Remsima <sup>®</sup> Zessly <sup>®</sup>
<b>Presentacions</b>	Xeringa o ploma precarregada 40 i 80 mg	Xeringa o ploma precarregada 40 mg	Xeringa o ploma precarregada 200 mg	Xeringa o ploma precarregada 50 mg	Xeringa o ploma precarregada 50 mg	Vial 100 mg	Vial 100 mg
<b>Preu unitari</b> <sup>6,24</sup> (PVL notificat + IVA) – deducció facturació RDL 8/2010)	40 mg: 534,71 € 80 mg: 1.069,42 €	Amgevita <sup>®</sup> : 454,51 € Hulio <sup>®</sup> : 454,51 € Hyrimoz <sup>®</sup> : 534,56 € Idacio <sup>®</sup> : 326,04 € Imraldi <sup>®</sup> : 481,24 €	455,99 €	175,83 €	Benepali <sup>®</sup> : 197,82 € Erelzi <sup>®</sup> : 175,83 €	557,73 €	Flixabi <sup>®</sup> : 501,96 € Inflectra <sup>®</sup> : 457,34 € Remsima <sup>®</sup> : 457,34 € Zessly <sup>®</sup> : 418,30 €
<b>Posologia (via d'administració)</b>	80 mg a la set. 1 i 40 mg/2 set. a partir de la set. 2 (sc)		400 mg/2 set. x 3 dosis i després 200 mg/2 set (sc)	50 mg 2 cops/set. fins a la set. 12 i després 50 mg/set. (sc)		5 mg/kg (80 kg: 400 mg) <sup>β</sup> les set. 1, 3 i 7, i després c/8 set. (iv)	
<b>Nombre unitats any 1<sup>α</sup></b>	40 mg: 25,5 80 mg: 1	26,5	29	64	64	7,75	7,75
<b>Cost tractament any 1</b>	14.704,55 €	Amgevita <sup>®</sup> : 12.044,41 € Hulio <sup>®</sup> : 12.044,41 € Hyrimoz <sup>®</sup> : 14.165,84 € Idacio <sup>®</sup> : 8.640,06 € Imraldi <sup>®</sup> : 12.752,84 €	13.223,65 €	11.253,30 €	Benepali <sup>®</sup> : 12.660,38 € Erelzi <sup>®</sup> : 11.253,30 €	17.289,67 €	Flixabi <sup>®</sup> : 15.560,64 € Inflectra <sup>®</sup> : 14.177,54 € Remsima <sup>®</sup> : 14.177,54 € Zessly <sup>®</sup> : 12.967,25 €
<b>Nombre unitats any 2 i següents<sup>α</sup></b>	40 mg: 26	26	26,0	52	52	6,5	6,5
<b>Cost tractament any 2 i següents</b>	13.902,48 €	Amgevita <sup>®</sup> : 11.817,16 € Hulio <sup>®</sup> : 11.817,16 € Hyrimoz <sup>®</sup> : 13.898,56 € Idacio <sup>®</sup> : 8.477,04 € Imraldi <sup>®</sup> : 12.512,22 €	11.855,69 €	9.143,31 €	Benepali <sup>®</sup> : 10.286,56 € Erelzi <sup>®</sup> : 9.143,31 €	14.501,01 €	Flixabi <sup>®</sup> : 13.050,86 € Inflectra <sup>®</sup> : 11.890,84 € Remsima <sup>®</sup> : 11.890,84 € Zessly <sup>®</sup> : 10.875,76 €

iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana

<sup>α</sup>1 any = 52 setmanes<sup>β</sup>Pes mitjà dels pacients amb psoriasi inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) a data 22 de gener de 2019.

Taula 9. Cost dels biològics inhibidors d'interleucines indicats en el tractament de la psoriasi

	<b>Brodalumab</b> Kyntheum®	<b>Guselkumab</b> Tremfya®	<b>Ixekizumab</b> Taltz®	<b>Risankizumab</b> Skyrizi®	<b>Secukinumab</b> Cosentyx®	<b>Tildrakizumab</b> Ilumetri®	<b>Ustekinumab</b> Stelara®
<b>Presentacions</b>	Xeringa precarregada 210 mg	Xeringa o ploma precarregada 100 mg	Xeringa o ploma precarregada 80 mg	Xeringa precarregada 75 mg	Xeringa o ploma precarregada 150 mg	Xeringa precarregada 100 mg	Xeringa precarregada 45 i 90 mg
<b>Preu unitari</b> <sup>6,24</sup> (PVL notificat+ IVA) – deducció facturació RDL 8/2010)	505,13 €	2.439,73 €	971,62 €	1.843,91 €	549,84 €	3.367,00 €	2.642,96 €
<b>Posologia (via d'administració)</b>	210 mg/set. x 3 dosis i després c/2 set. (sc)	100 mg/4 set. x 2 dosis i després c/8 set. (sc)	160 mg a la set. 1 seguit de 80 mg/2 set. x 6 dosis i després 80 mg/4 set. (sc)	150 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc)	300 mg/set. x 5 dosis i després c/4 set. (sc)	100 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc) <sup>β</sup>	45 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc) <sup>γ</sup>
<b>Nombre unitats any 1<sup>α</sup></b>	27	7	17	10	30	5	5
<b>Cost tractament any 1</b>	13.638,43 €	17.078,10 €	16.517,54 €	18.439,09 €	16.495,22 €	16.835,00 €	13.214,80 €
<b>Nombre unitats any 2 i següents<sup>α</sup></b>	26	6,5	13	8,67	24	4,33	4,33
<b>Cost tractament any 2 i següents</b>	13.133,30 €	15.858,23 €	12.631,06 €	15.980,54 €	13.196,18 €	14.590,33 €	11.452,83 €

iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana

<sup>α</sup>1 any = 52 setmanes. Excepció: per a SCK 1 any = 12 mesos<sup>β</sup>En pacients amb determinades característiques (per exemple, amb un impacte elevat de la malaltia o un pes ≥ 90 kg) pot ser més eficaç la dosi de 200 mg. Per als càlculs s'ha fet servir la dosi de 100 mg perquè el pes mitjà dels pacients amb psoriasi inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) a data 22 de gener de 2019 era de 80 kg.<sup>γ</sup>En pacients amb > 100 kg la posologia és 90 mg/4 set. x 2 dosis i després c/12 set. (sc). Per als càlculs s'ha fet servir la dosi de 45 mg perquè el pes mitjà dels pacients amb psoriasi inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) a data 22 de gener de 2019 era de 80 kg. No obstant això, ambdues presentacions tenen el mateix preu.

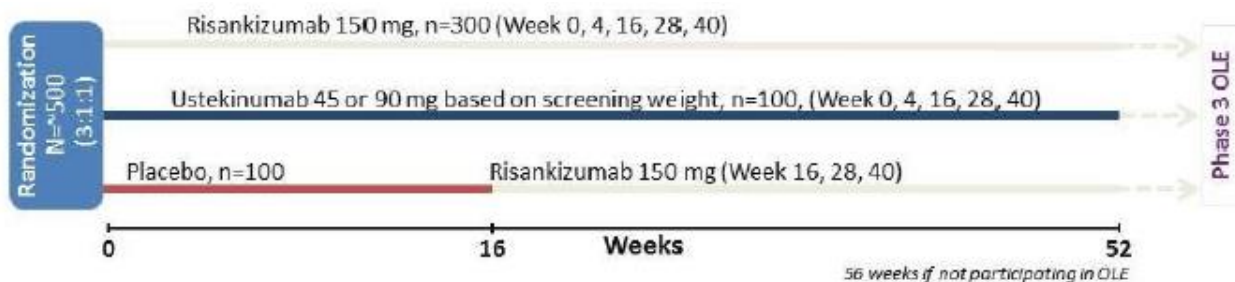
## **8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari**

Al gener de 2019, hi havia registrats 6.005 tractaments amb biològics per a la psoriasi al Registre de pacients i tractaments (RPT) de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA). D'aquests, 2.851 tractaments estaven actius i 511 estaven informats com a primera línia.

No s'espera que la introducció de risankizumab en l'arsenal terapèutic de la psoriasi modifiqui de forma rellevant el nombre de tractaments amb biològics per a aquesta malaltia i tampoc la despesa en aquests tractaments.

Annex 1. Disseny dels estudis

Figura 1. Disseny dels estudis ULTIMMA-1i ULTIMMA-2<sup>1</sup>



OLE = open-label extension

Figura 2. Disseny de l'estudi IMMVENT<sup>1</sup>

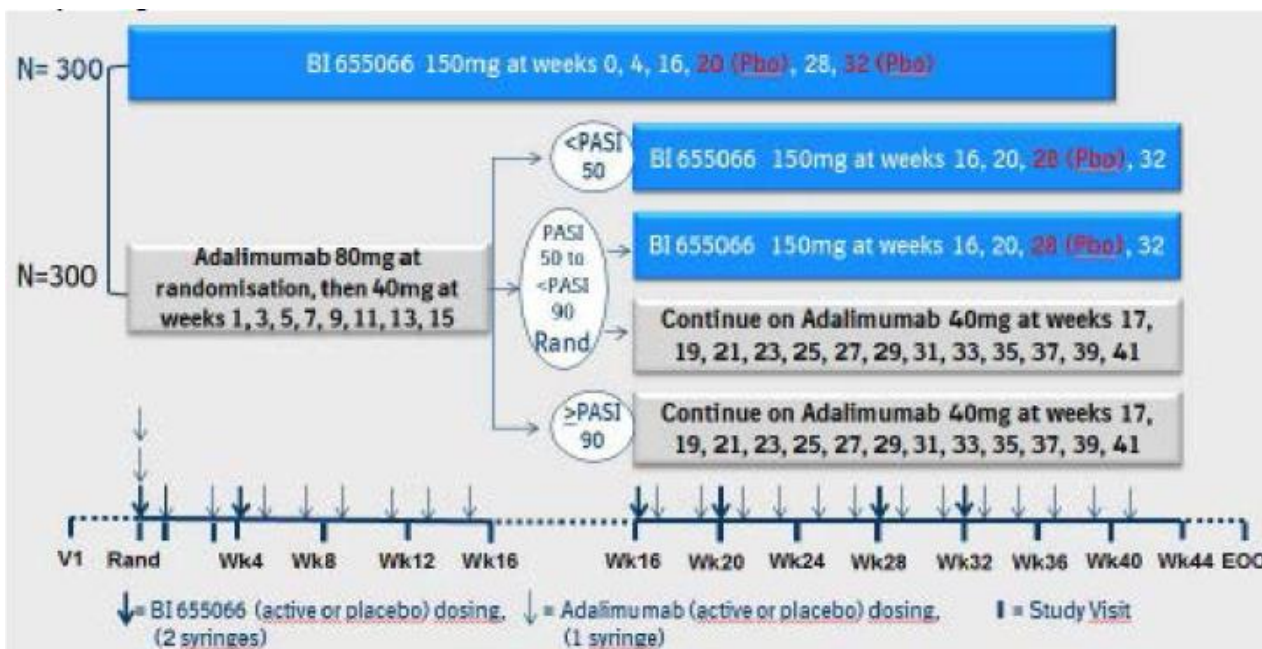
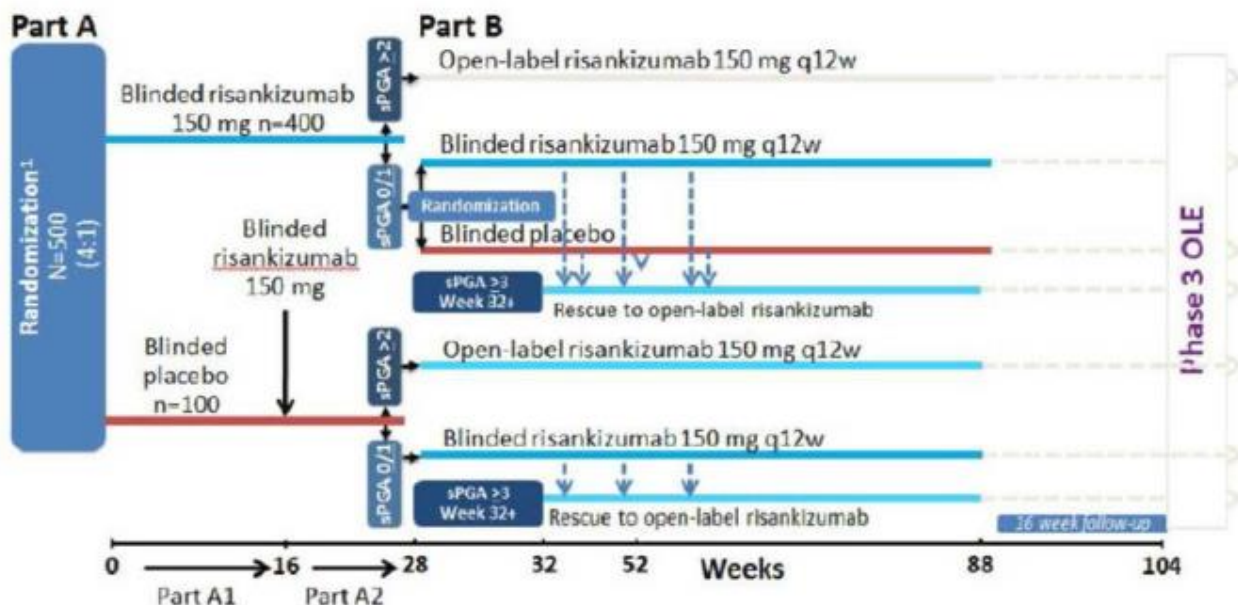




Figura 3. Disseny de l'estudi IMMANCE<sup>1</sup>



OLE = open-label extension; q12w = every 12 weeks; sPGA = Static Physician Global Assessment

Figura 4. Disseny de l'estudi IMMERGE<sup>12</sup>

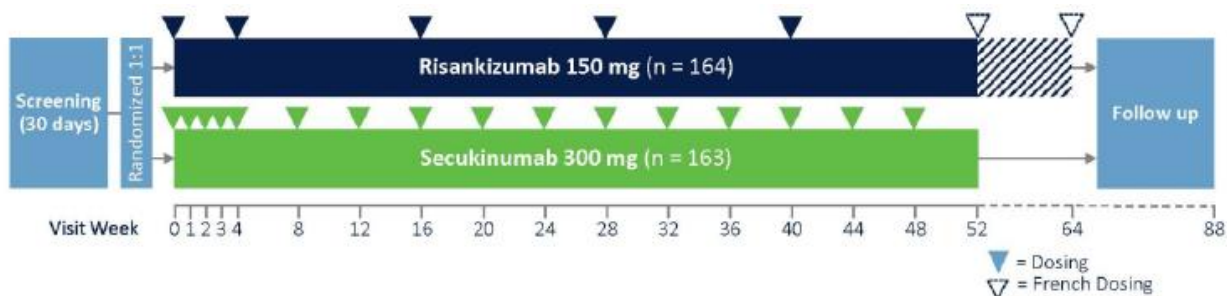
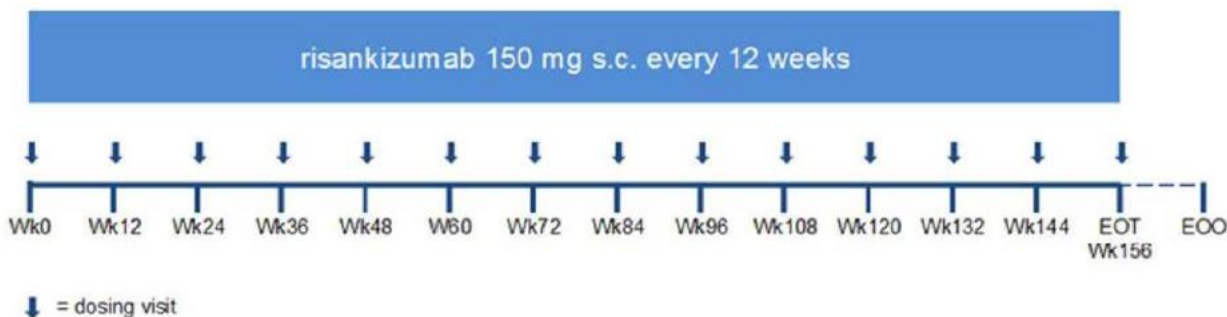


Figura 5. Disseny de l'estudi LIMMITLESS<sup>1</sup>



## Annex 2. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Només s'inclouen les recomanacions sobre RZB i les relacionades directament.

- British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update<sup>25</sup>

RZB és una de les opcions de tractament per als pacients amb psoriasi que compleixen els criteris d'inici d'un biològic i per a aquells que no han respost a un altre biològic. En la selecció entre un biològic i un altre s'han de tenir en compte les característiques del pacient i de la malaltia, i el cost del tractament. D'altra banda, la guia no inclou recomanacions sobre la intensificació del tractament amb BRO, GUS, RZB o SCK, a diferència dels altres biològics.

### Informe de posicionament terapèutic<sup>26</sup>

#### Conclusió

*“Risankizumab, ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de la psoriasis crónica en placa de moderada a grave, frente a placebo, adalimumab y ustekinumab, en cuatro estudios de fase III. La proporción de pacientes que recibieron risankizumab y lograron respuesta PASI 90 fue del 72,4%-75,3% ( $p < 0,001$ ) y un sPGA de 0 o 1 del 83,7%-87,8% ( $p < 0,001$ ) en la semana 16. También en la semana 52, la proporción de pacientes que alcanzó puntuaciones PASI 90 y sPGA 0/1 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron risankizumab que en los que recibieron ustekinumab o adalimumab. El 87% de los pacientes que habían respondido a risankizumab, mantuvieron una respuesta PASI 90 y cumplieron los criterios de valoración principales de sPGA 0/1 en la semana 52 ( $p < 0,001$ ).*

*Su perfil de seguridad es similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. En los estudios de fase III, la tasa de efectos adversos con risankizumab fue baja, comparable al placebo y en general, más favorable que ustekinumab y adalimumab. Un 1,6% de los pacientes que recibieron risankizumab suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio incluidas las infecciones víricas, artralgia y cefalea, siendo las infecciones las más frecuentes y graves. Se debe caracterizar mejor el perfil de seguridad a largo plazo, en relación a la posible hepatotoxicidad, incremento de la glucemia y de neoplasias malignas, así como la seguridad cardiovascular, la seguridad en pacientes >65 años y el impacto clínico de la inmunogenicidad en los estudios actualmente en curso.*

*Actualmente no existen comparaciones directas de risankizumab con otras alternativas de tratamiento más allá de la comparación con adalimumab y ustekimumab. Con respecto a los otros inhibidores de IL-23 (guselkumab y tildrakizumab), no se puede establecer la superioridad, debido, entre otros, a las diferencias en las variables principales de eficacia y posología.*

*Con los datos disponibles, risankizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales, o PUVA y que sean candidatos a tratamiento sistémico.*

*En casos excepcionales de pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, risankizumab podría ser una opción terapéutica adecuada. Particularmente en este escenario, la elección del tratamiento biológico*



*deberá basarse fundamentalmente en la eficacia de las alternativas disponibles, el perfil de seguridad y las características propias de cada paciente.*

*Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento, si bien, algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.”*

#### Consideracions finals del GCPT

*“Skyrizi® (risankizumab) ha sido financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

*En la selección entre risankizumab y sus alternativas terapéuticas, se deberán considerar criterios de eficiencia.”*

#### Avaluacions d'altres organismes

**Taula 10. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre risankizumab en el tractament de la psoriasi**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	05.2019 <sup>27</sup> Es recomana finançar RZB per al tractament de la psoriasi en plaques moderada a greu en adults si es compleixen les condicions següents, les quals són similars a les d'altres biològics finançats en aquesta indicació: <ul style="list-style-type: none"> <li>• El tractament s'ha d'interrumpre si no hi ha resposta a la setmana 16</li> <li>• El cost del tractament amb RZB no supera el cost del tractament amb el biològic per a la psoriasi més econòmic.</li> </ul>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	06.11.2019 <sup>28</sup> El benefici clínic de RZB per al tractament de la psoriasi en plaques en adults és important només en pacients amb malaltia greu, definida per: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta insuficient, contraindicació o intolerància a almenys dos tractaments sistèmics no biològics i a la fototeràpia; i</li> <li>• Una afectació extensa i/o un impacte psicosocial significatiu.</li> </ul> Taxa de reemborsament recomanada: 65%. El benefici clínic de RZB en altres tipus de psoriasi és insuficient per justificar el seu finançament. El valor clínic afegit de RZB en pacients adults amb psoriasi en plaques greu és inexistent (V) en comparació amb SCK. Aquesta valoració es fonamenta en els arguments següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RZB ha demostrat la seva superioritat davant d'ADA i UST, amb l'assoliment de diferències clínicament rellevants en les variables PASI-90 i sPGA 0 o 1 a la setmana 16 i amb el manteniment d'aquestes diferències fins a la setmana 52.</li> <li>• RZB és no inferior a SCK en la variable PASI-90 a la setmana 16.</li> <li>• El perfil de seguretat de RZB és comparable al d'altres biològics inhibidors d'interleucines.</li> <li>• Manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, més enllà de la setmana 104.</li> </ul>

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	<p>21.08.2019<sup>29</sup></p> <p>Es recomana RZB com una opció per al tractament de la psoriasi en plaques en adults si es compleixen els criteris següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasi greu, definida com una puntuació en el PASI <math>\geq 10</math> o en el DLQI <math>&gt; 10</math>.</li> <li>• Psoriasi que no respon a altres tractaments sistèmics, incloent-hi ciclosporina, MTX i fototeràpia, o quan aquestes opcions estan contraindicades o no es toleren.</li> <li>• El laboratori proporciona el medicament conforme a l'acord comercial.</li> </ul> <p>El tractament amb RZB s'ha de discontinuar si no hi ha resposta a la setmana 16. Es considera resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI-75, o</li> <li>• PASI-50 i reducció <math>\geq 5</math> punts en el DLQI.</li> </ul> <p>En el cas que un pacient sigui candidat a RZB, GUS, SCK o IXK, s'hauria de triar el més econòmic, considerant els costos d'administració, la posologia, el preu del medicament i els acords comercials.</p> <p>Les recomanacions del NICE es fonamenten en els arguments següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RZB es considera una alternativa a altres biològics recomanats pel NICE en el tractament de la psoriasi en plaques greu en pacients adults.</li> <li>• Els assaigs clínics mostren que RZB es més eficaç que ADA i UST, i les comparacions indirectes suggereixen que proporciona un benefici similar a GUS i millors taxes de resposta PASI que molts altres biològics.</li> <li>• El cost del tractament amb RZB és similar o més baix que el de GUS.</li> </ul>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	<p>07.10.2019<sup>30</sup></p> <p>S'accepta l'ús restringit de RZB per al tractament de la psoriasi en plaques moderada a greu en adults candidats a tractament sistèmic, només en pacients que no han respost a altres tractaments sistèmics, incloent-hi ciclosporina, MTX i fototeràpia, o quan aquestes opcions estan contraindicades o no es toleren.</p> <p>RZB va ser superior a PBO, a un inhibidor del TNF i a un inhibidor de la IL-12/23 en la millora dels símptomes en pacients adults amb psoriasi en plaques moderada o greu.</p> <p>Aquesta recomanació ha tingut en compte els beneficis del Patient Access Scheme (PAS) en la millora de la cost-efectivitat de RZB, i és vigent mentre que el PAS estigui disponible o el preu sigui equivalent o més baix.</p>

DLQI: Dermatology Life Quality Index; GUS: guselkumab; IL: interleucina; IXK: ixekizumab; MTX: metotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RZB: risankizumab; SCK: secukinumab; sPGA: static Physician's Global Assessment; TNF: factor de necrosi tumoral.

## Bibliografia

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Skyrizi® (risankizumab). EMEA/H/C/004759/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); febrer 2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
2. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504–9.
3. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador avanzado. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
4. Fitxa tècnica de Skyrizi® (risankizumab). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); març 2020. Available from: [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)
5. European Medicines Agency - Find medicine - Skyrizi [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
7. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de ABRIL - 2020 [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725628>
8. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650–61.
9. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10198):576–86.
10. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatology.* 2020 Apr 8;
11. Risankizumab Versus Secukinumab for Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03478787>
12. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Jun 28 [cited 2020 Jul 30];bjd.19341. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19341>
13. Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, Suzaki K, Flack M, Huang X, et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from

- the SustalMM phase 2/3 trial. *J Dermatol.* 2019;46(8):686–94.
14. A Study to Assess the Efficacy of Risankizumab Compared to FUMADERM® in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to and Candidates for Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255382?term=m16-178+risankizumab&draw=2&rank=1>
  15. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS) - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03047395?term=m15-997+risankizumab&draw=2&rank=1>
  16. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network. *J Immunol Res.* 2019;(2019:2546161).
  17. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(1. Art. No.: CD011535):1465–858.
  18. Goldstein BG, Goldstein AO. Topical corticosteroids: Use and adverse effects - UpToDate. 2020;
  19. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) - MDCalc [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.mdcalc.com/psoriasis-area-severity-index-pasi#evidence>
  20. Dermatology Life Quality Index - School of Medicine - Cardiff University [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>
  21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Risk management plan summary. Skyrizi® (risankizumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juny 2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/skyrizi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/skyrizi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
  22. Adalimumab (Psoriasi). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/adalimumab-psoriasi>
  23. Apremilast (Psoriasi). CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/apremilast>
  24. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).
  25. Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. *Br J Dermatol.* 2020;
  26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de risankizumab (Skyrizi®) en el tratamiento de psoriasis en placas. IPT, 7/2020. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); marzo 2020. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x91906](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x91906)
  27. Risankizumab. SR0583-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); maig 2019. Available from:

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583 Skyrizi - CDEC Final Recommendation May 28%2C 2019\\_For posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583_Skyrizi_-_CDEC_Final_Recommendation_May_28%2C_2019_For_posting.pdf)

28. Skyrizi. CT17924. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); novembre 2019. Available from: [https://webzine.has-sante.fr/jcms/p\\_3117564/fr/skyrizi](https://webzine.has-sante.fr/jcms/p_3117564/fr/skyrizi)
29. Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. TA596. London (England, United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); agost 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA596/chapter/1-Recommendations>
30. Risankizumab (Skyrizi®). SMC2196. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); octubre 2019. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risankizumab-skyrizi-full-smc2196/>