

Deucravacitinib, un nuevo tratamiento oral para la psoriasis en placas de moderada a grave.

Eva Tudurí

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

Recientemente aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, el deucravacitinib, comercializado como Sotyktu® se presenta como el primer inhibidor selectivo de TYK2 de administración oral para el tratamiento de la psoriasis en placas; una única dosis diaria que alivia muchos de los síntomas.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, caracterizada por hiperplasia epidérmica, que presenta una prevalencia a nivel mundial del 2% con alta variabilidad entre regiones (1). De los distintos tipos de psoriasis identificados, la psoriasis en placas es la más común y afecta a 9 de cada 10 pacientes con psoriasis (1). Diversos estudios sugieren que la vía de señalización TNF α -IL-23/Th-17 juega un papel crucial en esta patología (2,3), por lo que muchas estrategias terapéuticas han sido dirigidas hacia esta vía con la finalidad de inhibir la patogénesis de las lesiones psoriásicas.

La tirosina cinasa 2 (TYK2) media la señalización de diversas interleucinas entre las que se incluye la interleucina 23 (IL-23). Una de las moléculas más recientemente diseñada para inhibir selectivamente la TYK2 es el deucravacitinib, de nombre comercial Sotyktu, desarrollado por Bristol Myers Squibb. El deucravacitinib fue aprobado el 9 de septiembre de 2022 por la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (4), y el 28 de marzo de 2023 la compañía anunciaba la aprobación del mismo por la Agencia Europea de Medicamento (EMA)

(5). A diferencia de otros inhibidores de TYK2 que actúan por inhibición competitiva, el deucravacitinib actúa a través de un mecanismo alostérico al unirse al dominio pseudocinasa (dominio regulador de la TYK2) en vez de al dominio catalítico activo de la enzima (6).

La eficacia y seguridad de Sotyktu fueron inicialmente evaluadas en los ensayos clínicos POETYK PSO-1 (NCT03624127) y POETYK PSO-2 (NCT03611751); ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con doble simulación, en los que se comparó el efecto del deucravacitinib (6 mg, una vez al día) frente a placebo y apremilast (30 mg, dos veces al día, un tratamiento previamente aprobado para la psoriasis). Los pacientes seleccionados en ambos ensayos eran mayores de 18 años y presentaban psoriasis en placas de moderada a grave, caracterizada por presentar $\geq 10\%$ de superficie de área corporal afectada, índice de gravedad del área de psoriasis (PASI) ≥ 12 , y evaluación global en un momento específico (sPGA) ≥ 3 , y además eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica. La fase III de POETYK PSO-1 contó con un total de 666 pacientes, aleatoriamente distribuidos en los grupos deucravacitinib (n=332), placebo (n=166) y apremilast (n=168), y tuvo una duración de 52 semanas (7). Posteriormente se llevó

a cabo el estudio en fase III POETYK PSO-2, al cual se inscribieron 1020 pacientes, también aleatoriamente distribuidos 2:1:1 en los grupos deucravacitinib, placebo y apremilast, y mantuvo la misma duración; a diferencia del primer estudio, POETYK PSO-2 incluyó una retirada aleatorizada y un período de retratamiento con deucravacitinib en aquellos pacientes del grupo deucravacitinib que alcanzaron PASI 75 tras las primeras 24 semanas (8). A la semana 16 de tratamiento, la dosis oral diaria de 6 mg de deucravacitinib había producido una mejora significativa de PASI 75 y sPGA en ambos ensayos clínicos, alcanzando así los criterios de valoración coprimarios establecidos y superando la eficacia observada en el grupo apremilast. Otros efectos observados incluyeron mejoras en el cuero cabelludo, aclaramiento de la piel y reducción de otros síntomas de psoriasis. Los beneficios del tratamiento continuado con deucravacitinib persistieron hasta la semana 52 (7,8). En base a los resultados satisfactorios, en agosto de 2019 se inició el estudio a largo plazo POETYK PSO-LTE (NCT04036435), cuyos resultados preliminares de 1221 pacientes confirmaron la eficacia del tratamiento y el buen perfil de seguridad del compuesto durante dos años (9).

Este fármaco fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos muy baja, y similar entre el grupo deucravacitinib y los grupos placebo y apremilast. Las reacciones adversas más comunes entre los pacientes que recibieron deucravacitinib fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis. A nivel epidérmico se observó acné, herpes simple y foliculitis, en muy bajo porcentaje (7,8).

Además de POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2, Bristol Myers Squibb evaluó el deucravacitinib en los ensayos en fase III POETYK PSO-3 (NCT04167462) y POETYK PSO-4 (NCT03924427). Actualmente se encuentran activos o reclutando pacientes varios ensayos clínicos multinacionales en fase III con el objetivo de evaluar el efecto de deucravacitinib no sólo sobre la psoriasis en placas, sino también sobre la artrosis psoriásica y otras patologías inmunomediadas como la enfermedad de Crohn, el lupus sistémico eritematoso o la colitis ulcerosa (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
2. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, *et al.* The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. Vol. 31, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1616–26.
3. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. The Journal of Immunology [Internet]. 2018 Sep 15;201(6):1605–13. Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>
4. Bristol Myers Squibb. U.S. Food and Drug Administration Approves Sotyktu™ (deucravacitinib), Oral Treatment for Adults with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Sotyktu-deucravacitinib-Oral-Treatment-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>. 2022.
5. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval of Sotyktu (deucravacitinib), a Once-Daily Oral Treatment for Adults With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2023/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-of-Sotyktu-deucravacitinib-a-Once-Daily-Oral-Treatment-for-Adults-With-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>. 2023.
6. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, *et al.* Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. J Med Chem. 2019 Oct 24;62(20):8973–95.
7. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan 1;88(1):29–39.
8. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan 1;88(1):40–51.
9. Warren R, Sofen H, Imafuku S, Szepietowski J, Blauvelt A, Spelman L, *et al.* Deucravacitinib Long-term Efficacy and Safety in Plaque Psoriasis: 2-Year Results from the Phase 3 POETYK PSO Program [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2022;74 (suppl 9).
10. Hoy SM. Deucravacitinib: First Approval. Drugs. 2022 Nov 1;82(17):1671–9.