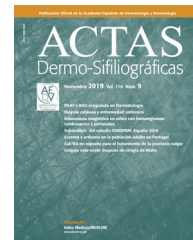




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Nuevos tratamientos en lupus eritematoso cutáneo: presente y futuro

RF - New Treatments in Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Perspectives

M. Mansilla-Polo^{a,b,c,*}, D. Martín-Torregrosa^{a,b} y R. Botella-Estrada^{a,b,c}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^c Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España



PALABRAS CLAVE

Lupus cutáneo;
Ensayos clínicos;
Anifrolumab;
Deucravacitinib;
Litifilimab;
Daxdilimab

KEYWORDS

Cutaneous lupus;
Clinical trials;
Anifrolumab;
Deucravacitinib;
Litifilimab;
Daxdilimab

En los últimos 60 años no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) ningún fármaco para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo (LEC), tras la

aprobación de la hidroxiclороquina y los corticoides con regulaciones previas a los estándares actuales de aprobación de medicamentos con ensayos clínicos. De esta forma, en pacientes refractarios o con efectos secundarios a estos tratamientos, el manejo se ha basado en la extrapolación a la piel de la respuesta en otros órganos en el lupus eritematoso sistémico (LES). Así, se han usado fuera de ficha técnica en el LEC múltiples terapias, entre ellas metotrexato, micofenolato de mofetilo, dapsona, retinoides, talidomida, lenalidomida, etc.¹. Recientemente, a este arsenal terapéutico se han unido dos nuevos fármacos biológicos: rituximab y belimumab. Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se emplea generalmente para el tratamiento de formas severas de LES, como las manifestaciones cardiopulmonares, neuropsiquiátricas o renales, siendo la respuesta en LEC menos definida y con escasa evidencia². Por su parte, belimumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe los linfocitos B al unirse específicamente a la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BLyS). Ha demostrado efectividad frente a placebo en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas del lupus, así como en la reducción de sus brotes, aunque su respuesta máxima puede demorarse hasta un año tras el inicio del tratamiento³.

En un artículo reciente, el grupo de Victoria P. Werth revisó las últimas novedades en ensayos clínicos para LEC¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.yecla96@hotmail.com
(M. Mansilla-Polo).

Tabla 1 Nuevos fármacos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y cutáneo

Fármaco	Mecanismo de acción	Ensayo clínico ^a , referencia	Metodología	Objetivos	Principales resultados a nivel dermatológico	Situación actual ^b
Anifrolumab	Inhibidor de la subunidad 1 del receptor de IFN tipo 1	TULIP-2 (NCT02446899)	Ensayo clínico fase III N = 362 (180 anifrolumab vs. 182 placebo) 52 semanas de seguimiento	Efectividad y seguridad de anifrolumab vs. placebo en pacientes con LES incluido LEC	Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con anifrolumab tuvieron una mejoría $\geq 50\%$ en la actividad del CLASI que placebo (49 vs. 24%, respectivamente, $p = 0,04$) El perfil de seguridad de anifrolumab fue favorable	Aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del LES activo moderado o grave a pesar del tratamiento estándar En la actualización de 2023 de las recomendaciones de la EULAR para el manejo del LES ha sido incorporado al arsenal terapéutico como segunda línea de tratamiento
Deucravacitinib	Inhibidor alostérico de la TYK2	PAISLEY (NCT03252587)	Ensayo clínico fase II N = 363 (91 deucravacitinib 3 mg/día vs. 93 deucravacitinib 6 mg/día vs. 89 deucravacitinib 12 mg/día vs. 90 placebo) 48 semanas de seguimiento	Efectividad y seguridad de deucravacitinib vs. placebo en pacientes con LES incluido LEC	Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con deucravacitinib 3 mg/día tuvieron una mejoría $\geq 50\%$ en la actividad del CLASI que placebo (69,6% vs. 16,7%, respectivamente, $p < 0,001$) El perfil de seguridad de deucravacitinib fue favorable	Tras los buenos resultados en fase II, se encuentran en ejecución 3 ensayos clínicos: 2 en fase III para LES con o sin LEC (NCT05617677 y NCT05620407) y uno en fase II para evaluar específicamente LEC subagudo y/o discoide (NCT048570340)

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Mecanismo de acción	Ensayo clínico ^a , referencia	Metodología	Objetivos	Principales resultados a nivel dermatológico	Situación actual ^b
Litifilimab	Inhibidor del BDCA2 de la superficie de las CDp	LILAC - Parte B (NCT02847598)	Ensayo clínico fase II N = 132 (26 litifilimab 50 mg/día vs. 25 litifilimab 150 mg/día vs. 48 litifilimab 450 mg/día vs. 33 placebo) 16 semanas de seguimiento	Efectividad y seguridad de litifilimab vs. placebo en pacientes con LEC subagudo o crónico con o sin LES	La diferencia con el placebo en el cambio desde el inicio en la actividad del CLASI fue de –24,3 puntos en el grupo de 50 mg de litifilimab, –33,4 puntos en el grupo de 150 mg y –28,0 puntos en el grupo de 450 mg El perfil de seguridad de litifilimab fue favorable	Tras los buenos resultados de este ensayo, se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo fase II/III en pacientes con LEC subagudo y/o crónico con o sin LES (NCT05531565)
Daxdilimab (VIB7734)	Inhibidor del ILT7 de la superficie de las CDp	NCT03817424	Ensayo clínico fase I N = 31	Seguridad y tolerancia de daxdilimab Incluye, además de pacientes con LES con o sin LEC, pacientes con síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, polimiositis y dermatomiositis	Se observó una mejoría en la actividad del CLASI, correlacionada con una reducción en los niveles de CDp y de IFN tipo I El perfil de seguridad de daxdilimab fue favorable	Completado y sin publicar los resultados del ensayo en fase II en LES moderado a severo (NCT04925934) y su estudio de extensión (RECAST SLE OLE) En fase de reclutamiento un ensayo en fase II específico de LEC discoide (NCT05591222)

BDCA2: *Blood Dendritic Cell Antigen 2*; CDp: célula dendrítica plasmocitoide; CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*; EMA: *European Medicines Agency*; EULAR: *European League Against Rheumatism*; FDA: *Food and Drug Administration*; IFN: interferón; ILT: *immunoglobulin-like transcript 7*; LEC: lupus eritematoso cutáneo; LES: lupus eritematoso sistémico; TYK2: tirosina quinasa 2.

^a Se ha seleccionado el ensayo más avanzado para cada fármaco y/o el que tenga más relevancia a nivel dermatológico.

^b A fecha 1 de mayo de 2024.

Fuente: tomando datos Xie et al.¹ y clinicaltrials.gov. Elaboración propia.

Además de los fármacos mencionados, llaman la atención algunos fármacos prometedores en el tratamiento del LES y el LEC (tabla 1). Anifrolumab, un inhibidor selectivo de la subunidad 1 del receptor de interferón (IFN) tipo I, ha sido recientemente aprobado por la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento del LES moderado a grave, tras los resultados de sus ensayos en fase III TULIP-1 y TULIP-2. En este último, que específicamente valoraba la afectación cutánea con el índice CLASI (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*), se encontró una mejoría significativa $\geq 50\%$ en la actividad del CLASI frente a placebo (49 vs. 24%, respectivamente, $p=0,04$). Actualmente se encuentra en marcha un ensayo en fase II/III que evalúa específicamente este fármaco en LEC¹. Este resultado ha sido corroborado en multitud de series de casos recientes en práctica clínica real⁴. Deucravacitinib, un inhibidor específico de la tirosina quinasa 2 (TYK2) aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas, en el ensayo reciente PAISLEY en fase II demostró que un mayor porcentaje de los pacientes tratados con deucravacitinib 3 mg/día tuvieron una mejoría $\geq 50\%$ en la actividad del CLASI frente a placebo (69,6% vs. 16,7%, respectivamente, $p<0,001$), lo que ha motivado nuevos ensayos con este fármaco¹. Por último, resaltar dos nuevos fármacos con resultados prometedores en ensayos clínicos preliminares para el tratamiento del LES y el LEC: lifitilimab y daxilimab¹. Ambos inhiben selectivamente las células dendríticas plasmocitoides, claves en la iniciación y mantenimiento de la cascada inflamatoria en el lupus, al producir distintos tipos de IFN y otras citoquinas⁵.

La gran heterogeneidad de las manifestaciones mucocutáneas en el LES y el LEC, así como la respuesta a los tratamientos, depende en gran medida del peso de las diferentes interleucinas, mediadores inflamatorios y células implicadas en su patogenia, lo que representa el concepto de fenotipo inflamatorio en el LEC, el cual podría explicar el éxito o no de los tratamientos que se proponen en este artículo de actualización^{2,3}. Con los nuevos conocimientos en la fisiopatogenia de esta enfermedad, se espera que en los próximos años aparezcan nuevos fármacos para pacientes con LES y, especialmente, LEC, ambas entidades huérfanas de nuevos tratamientos durante los últimos 60 años.

Bibliografía

1. Xie L, Lopes Almeida Gomes L, Stone CJ, Faden DF, Werth VP. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol*. 2024;51:885–94.
2. González-García A, Cusáovich I, Ruiz-Irastorza G. Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic options. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223:629–39.
3. Niebel D, de Vos L, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:521–40.
4. Gómez-Puerta JA. Real-world data on anifrolumab, the new kid on the block in lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;6:keae136.
5. Pellerin A, Otero K, Czerkowicz JM, Kerns HM, Shapiro RI, Ranger AM, et al. Anti-BDCA2 monoclonal antibody inhibits plasmacytoid dendritic cell activation through Fc-dependent and Fc-independent mechanisms. *EMBO Mol Med*. 2015;7:464–76.