

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ixekizumab (Taltz®) en Espondiloartritis axial

IPT, 50/2021. V2

Fecha de publicación: 11 de noviembre de 2021[†]

El término espondiloartritis axial (**EspAax**) define una enfermedad crónica inflamatoria con afectación predominante de articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial. Este término engloba tanto la espondilitis anquilosante (EA) como la espondiloartritis axial no radiográfica (**EspAax-nr**) (1-4).

Las manifestaciones clínicas de la **EspAax** se caracterizan por dolor lumbar inflamatorio (de predominio nocturno y rigidez matutina) y función física deteriorada. Otras manifestaciones clínicas incluyen la artritis periférica, la entesitis y la uveítis anterior siendo otras afectaciones sistémicas, como la valvulopatía aórtica o los trastornos de la conducción cardíaca, mucho menos frecuentes. Estos pacientes presentan además comorbilidades relevantes relacionadas fundamentalmente con el riesgo cardiovascular, hipertensión y dislipidemia (5,6).

La EA es la forma de **EspAax** más prevalente y se trata de una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con dolor lumbar inflamatorio, oligoartritis periférica asimétrica, entesitis y presencia del antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) B27 (1) en un porcentaje relevante de pacientes, aunque no se conoce por completo su etiología.

El diagnóstico de EA requiere la presencia de sacroilitis radiográfica (criterios modificados de Nueva York). No obstante, en la actualidad, está bien establecido que los pacientes con **EspAax** que no cumplen con los criterios radiográficos de sacroilitis, cuya forma de denomina **EspAax-nr**, pueden presentar una carga significativa de enfermedad que es similar a la que presentan pacientes con EA establecida. La carga de la enfermedad de la **EspAax** es comparable a la ocasionada por la Artritis Reumatoide (7). El deterioro progresivo y el dolor inducen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, siendo muy incapacitantes dependiendo de su estadio o gravedad, por ello es recomendable el seguimiento del estado emocional del paciente.

El subtipo **EspAax-nr** se puede identificar por la presencia de las características clínicas de EspAax combinado con evidencia de imagen (sacroilitis activa vista en resonancia magnética (RM)) o positividad de HLA-B27 (3).

La prevalencia de EspAax (EA y formas no-radiográficas) se estima que está entre 0,3% y 0,8%. La prevalencia de EA en la población europea es del 0,1-0,5% de la población. La EA es más frecuente en varones (ratio hombres/mujeres 2-3:1) y la franja de edad donde se diagnostican la mayoría de los pacientes es entre los 30 y 45 años de edad (8, 9). Sin embargo, la EspAax-nr es algo más frecuente en mujeres, aunque tiende a ser más grave en varones.

El abordaje terapéutico tiene como principal objetivo maximizar la calidad de vida del paciente mediante el control de los síntomas y la inflamación, la prevención del daño estructural progresivo, la preservación / normalización de la función y la participación social.

Dicho abordaje se basa en la terapia física y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primera línea de tratamiento (10).

Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes, mientras que los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos (no biológicos) no son eficaces en EspAx salvo que se acompañen de manifestaciones periféricas o extraarticulares. Con respecto al uso de biológicos, la incorporación de los anti-TNF en el tratamiento de la espondiloartritis axial supuso un punto de inflexión, ya que han demostrado eficacia en todas las manifestaciones de la enfermedad. A este grupo de FAME biológicos en el año 2015 se sumó el primer inhibidor de IL-17 (secukinumab) el cual ha demostrado eficacia y seguridad tanto en las manifestaciones axiales como periféricas de la EspAax. En la actualidad, se recomienda iniciar tratamiento con FAME biológicos en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional (10). En Europa, numerosos fármacos anti-TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) están autorizados para el tratamiento de ambas formas de espondiloartritis axiales, tanto EA como las formas no-radiográficas con signos objetivos de inflamación, ambas financiadas por el SNS. Asimismo, secukinumab, otro medicamento anti-IL17, está también autorizado y financiado por el SNS para pacientes que fracasan a la terapia convencional con AINE.

IXEKIZUMAB (TALTZ®)

Ixekizumab está autorizado desde 2016 para el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica activa.

Recientemente se ha autorizado para el tratamiento de la **EspAax**:

- Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica): ixekizumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.
- Espondiloartritis axial no radiográfica: ixekizumab está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Este informe corresponde a esta nueva indicación.

La dosis recomendada en EspAax de 160 mg (dos jeringas de 80mg cada una) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de una dosis de 80 mg (1 jeringa) cada 4 semanas.

En todas las indicaciones debe considerarse la interrupción del tratamiento en caso de ausencia de respuesta a entre las semanas 16-20 de tratamiento.

Farmacología (11, 12)

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) contra la IL-17A, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de las enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas. El bloqueo selectivo de esta citocina resulta en la inhibición de la liberación de citocinas, de quimiocinas proinflamatorias y de mediadores del daño tisular, y en la reducción de los efectos mediados por la IL-17A, los cuales participan en la enfermedad autoinmune e inflamatoria.

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Con respecto a pacientes con insuficiencia hepática o renal, no se dispone de información para poder hacer

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de octubre de 2020.

recomendaciones posológicas, ya que dichos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos con ixekizumab. No obstante, no se espera que la insuficiencia renal o hepática influyan en el aclaramiento de ixekizumab.

Eficacia (11, 12)

La eficacia de ixekizumab en el tratamiento de la EspAax se basa en los resultados de 3 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo (2 en EspAax-R [COAST-V y COAST-W], 1 en EspAax-NR [COAST-X]).

Espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-R), espondilitis anquilosante (EA)

La eficacia de ixekizumab se evaluó en un total de 657 pacientes en los estudios COAST-V y COAST-W, ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos ≥ 18 años de edad, con EspAax.

En el *COAST-V* se incluyeron pacientes (n=341) con respuesta inadecuada o intolerantes a AINE y que no habían sido tratados previamente con FAME biológicos, aleatorizados (1:1:1:1) a ixekizumab 80 mg o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o 4 semanas (Q4W), adalimumab 40 mg cada 2 semanas, o con placebo. En la semana 16, los pacientes que recibieron placebo o adalimumab fueron aleatorizados nuevamente para recibir ixekizumab (dosis inicial de 160 mg, seguido de 80 mg Q2W o Q4W). Los pacientes asignados inicialmente a uno de los 2 brazos de ixekizumab, siguieron con la misma pauta hasta la semana 52.

En el *COAST-W* se incluyeron pacientes (n=316) previamente tratados con al menos un antiTNF (90% con respuesta previa inadecuada, 10% intolerantes). Los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1:1) a recibir tratamiento con ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab Q4W o placebo. En la semana 16, los pacientes que recibieron placebo fueron aleatorizados nuevamente para recibir ixekizumab (dosis inicial de 160 mg, seguido de 80 mg Q2W o Q4W) y los pacientes asignados inicialmente a uno de los 2 brazos de ixekizumab, siguieron con la misma pauta hasta la semana 52.

El *objetivo principal* en ambos ensayos clínicos fue evaluar la superioridad de ixekizumab (80 mg cada 2 semanas (Q2W) y 80 mg cada 4 semanas (Q4W) frente a placebo en el tratamiento de pacientes con EspAax en la semana 16.

La *variable principal de eficacia* en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 en la semana 16, definida como una reducción de al menos un 40% y ≥ 2 unidades en una escala de 10 en al menos 3 de los 4 dominios principales y ausencia de empeoramiento en el dominio restante.

Entre las variables secundarias se incluyeron cambios y/o análisis de respondedores en diferentes escalas de actividad de la enfermedad y de función física (BASDAI, BASFI, ASAS 20, ASAS-HI, ASDAS)[‡], escalas de movilidad espinal, cambios en imágenes de RM, así como en escalas de calidad de vida generales y específicas de enfermedad.

En ambos estudios, la duración fue de 52 semanas (16 semanas doble ciego, 36 semanas en extensión abierta con enmascaramiento de la dosis de ixekizumab).

En relación con los criterios de selección, en ambos estudios los pacientes incluidos tenían enfermedad activa, definida como un índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 y dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de calificación numérica (de 0 a 10), a pesar de la terapia con AINE.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-NR)

La eficacia de ixekizumab en EspAax-NR se evaluó en el ensayo clínico COAST-X, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración.

Se incluyeron 303 pacientes adultos con EspAax activa durante al menos 3 meses. Los pacientes debían haber tenido signos objetivos de inflamación con proteína C reactiva (PCR) elevada y / o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), y ninguna evidencia radiográfica definitiva de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. La enfermedad activa se definió por una puntuación BASDAI ≥ 4 , y dolor de espalda ≥ 4 en una escala de calificación numérica) de 0 a 10, a pesar de tratamiento con AINE.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a ixekizumab 80 mg, 80 mg o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas, a 80 mg cada 4 semanas o a placebo. A partir de la semana 16 y hasta la semana 52 se permitió el ajuste de la dosis y / o el inicio de medicamentos concomitantes (AINE, FAMEc, corticosteroides, analgésicos), así como el cambio a ixekizumab 80 mg Q2W de forma abierta.

La *variable principal de eficacia* fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 en la semana 16.

Las variables secundarias fueron similares a las de los estudios COAST-V y COAST-W (BASDAI, ASAS 20, BASFI, ASDAS, etc.).

Resultados

Espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-R o EA)

En el *COAST-V* se incluyeron 341 pacientes naïve a anti-TNF, con una media (DE) de edad de 41,7 (11,66), en su mayoría hombres (81,2%), caucásicos (62,6%), y la mayoría (90,9%) con HLA-B27 positivo.

La media de puntuación en la escala numérica de dolor fue de 7 puntos, en una escala de 0 a 10. La media (DE) de los parámetros de actividad de la enfermedad fueron: ASDAS 3,76 (0,78), BASFI 6,18 (1,96), BASDAI 6,72 (1,4). La concentración media de PCR de 13,5 mg/L (64% de pacientes con media PCR mayor de 5mg/L). El 91% de pacientes realizaba tratamiento con AINE, el 13% con analgésicos, el 9,4% con corticoides orales y el 4,5% con metotrexato.

En el estudio *COAST-W* se incluyeron 316 pacientes con una media (DE) de edad de 46,1 (12,43) años, en su mayoría hombres (80,1%), caucásicos (80,6%), y con HLA-B27 positivo (81,3%). El 2,9% había recibido tratamiento previo con anti-TNF y aproximadamente el 90% presentó respuesta inadecuada a los mismos.

La media de puntuación en la escala numérica fue 7,9 puntos. La media (DE) de los parámetros de actividad de la enfermedad fueron: ASDAS 4,13(0,82), BASFI 7,26 (1,67), BASDAI 7,44 (1,3). La concentración media de PCR de 17,8 mg/L (65,5% e pacientes con media PCR mayor de 5mg/L). El 76,3% de pacientes realizaba tratamiento con AINE, el 30% con analgésicos, el 11,4% con corticoides orales, y el 4,9% con metotrexato.

En ambos estudios, los pacientes habían tenido síntomas de EspA durante una media de 17 años (mediana de 16 años). Aproximadamente el 32% de los pacientes recibían basalmente tratamiento con un FAME concomitante en el momento de su inclusión en el estudio.

- Signos y síntomas (eficacia):

En ambos estudios, se demostró una mejora significativa en las medidas de actividad de la enfermedad (comparado con placebo a la semana 16 (ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas). Los resultados de la pauta autorizada (cada 4 semanas) se muestran en la tabla 1.

[‡] Consultar definiciones y abreviaturas al final del documento

Tabla 1. Resultados clínica ensayos COAST V y COAST-W a semana 16 (11)

	COAST-V; sin tratamiento biológico previo				COAST-W; previamente expuestos a inhibidores del TNF			
	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Diferencia con el placebo [†]	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Taltz 80 mg Q4W ^a (N=104)	Placebo (N=104)	Diferencia con el placebo [†]	
Respuesta ASAS20 ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7; 31,1) **	
Respuesta ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7; 23,2) *	
ASDAS								
Cambio desde el inicio	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***	
Valor inicial	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1		
Puntuación BASDAI								
Cambio desde el inicio	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8; -0,7) ***	
Valor inicial	6,8 [†]	6,8 [†]		6,7 [†]	7,5	7,3		
SPARCC RM columna vertebral ^d								
Cambio desde el inicio	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0; -2,5) **	
Valor inicial	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4		
BASDAI50 ^e , n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%)*	10 (9,6%)*	12,3 (2,8; 21,8)*	
ASDAS <2,1; n (%), NRI (baja actividad de la enfermedad)	35 (43,2%)*	11 (12,6%)*	30,6 (17,7;43,4) ***	34 (37,8%)*	20 (17,5%)*	5 (4,8%)*	12,7 (4,6; 20,8) **	
ASDAS <1,3; n (%), NRI (enfermedad inactiva)	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%)*	1 (1,0%)*	2,5 (-1,3; 6,4)	
ASAS HI ^f								
Cambio desde el inicio	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9; -0,1) *	
Valor inicial	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0		
SF-36 PCS								
Cambio desde el inicio	7,7	3,6	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0; 7,4) ***	
Valor inicial	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6		

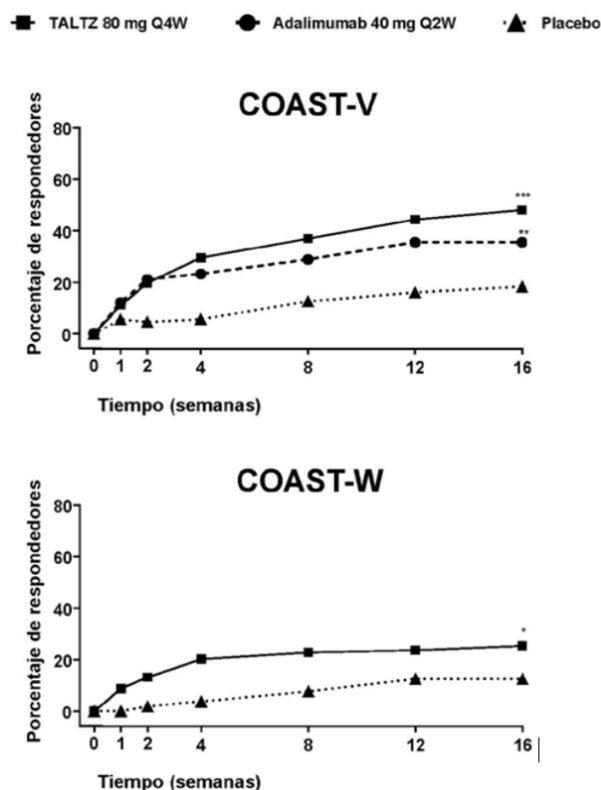
Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; NRI = imputación de no respondedor.

- ^a En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Ixekizumab.
- ^b Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) del dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.
- ^c Variable principal.
- ^d El número de pacientes ITT con datos de RM al inicio son los siguientes: COAST-V: Ixekizumab, n = 81; PBO, n = 82; ADA, n=85. COAST-W: Ixekizumab, n = 58; PBO, n = 51.
- ^e La Respuesta BASDAI50 se define como una mejora del $\geq 50\%$ de la puntuación BASDAI desde el inicio.
- ^f ASAS Health Index (HI) = Índice de salud del grupo ASA (*Assessment of Spondylo Arthritis International Society*) en todos los dominios.
- ^g Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95%) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95%) para las variables continuas.
- ^h Análisis post hoc, sin corrección por multiplicidad.
- ⁱ preespecificado, pero sin control por multiplicidad.

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 en comparación con placebo.

En la Figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 por visita (desde la visita de la primera semana hasta la visita de la semana 16) en el COAST-V y en el COAST-W.

Figura 1. Respuestas ASAS40 en el COAST-V y COAST-W hasta la semana 16, NRIa (9)



a Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 comparado con placebo.

Se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC de resonancia magnética de la columna vertebral. Se demostró la respuesta ASAS40 independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal inicial, puntuación BASDAI inicial y tratamiento biológico previo.

En ambos estudios se mantuvo la eficacia hasta la semana 52, incluyendo las tasas de respuesta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI y ASAS HI.

- Resultados relacionados con la salud

Desde la semana 1 se observaron mejoras del dolor lumbar de mayor magnitud en los tratados con ixekizumab en comparación con los tratados con placebo ya en la semana 1, manteniéndose hasta la semana 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; se observaron mejoras de la fatiga y la movilidad de la columna vertebral frente a placebo a la semana 16. Las mejoras en el dolor lumbar, la fatiga y la movilidad de la columna se mantuvieron hasta la semana 52.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-NR)

En el COAST-X se incluyeron pacientes 303 naïve a anti-TNF, con 40,3 (12,9) años de media (DE) de edad, en su mayoría mujeres (52,8%), raza caucásica (79%), 73,7% con HLA-B27 positivo.

La media global de actividad en la escala numérica de dolor (NRS) fue 7,4/10 puntos, media (DE) de ASDAS 3,83 (0,85), media (DE) BASFI 6,5 (1,96), media BASDAI (DE) 7,2 (1,4) y concentración media de PCR de 12,9 mg/L (63% de pacientes con media PCR mayor de 5 mg/L). Aproximadamente el 90% de pacientes

realizaba tratamiento con AINE, 19% analgésicos, 14% corticoides orales, 4,9% metotrexato.

Al inicio del estudio, los pacientes habían tenido síntomas de EspAax-NR durante una media de 11 años. Aproximadamente el 39% realizaba tratamiento concomitante con FAME clásicos.

- Signos y síntomas (eficacia):

Una mayor proporción de pacientes tratados con ixekizumab 80 mg cada 4 semanas alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con los pacientes tratados con placebo a la semana 16 (Tabla 2). Las respuestas fueron similares independientemente de los tratamientos concomitantes.

Tabla 2: Resultados de eficacia a la semana 16 en el COAST-X, NRI^{a,b(9)}

	Taltz 80 mg Q4W ^c (N=96)	Placebo (N=105)	Diferencia con placebo ^b
Respuesta ASAS20 ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5; 28,8) *
Respuesta ASAS40 ^e , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2; 28,5) **
ASDAS			
Cambio desde el inicio	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Valor inicial	3,8	3,8	
Puntuación BASDAI			
Cambio desde el inicio	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
Valor inicial	7,0	7,2	
SPARCC RM SF^f			
Cambio desde el inicio	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
Valor inicial	5,1	6,3	
ASDAS <2,1; n (%)	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3; 26,3) **
(baja actividad de la enfermedad), NRI^g			
SF-36 PCS			
Cambio desde el inicio	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Valor inicial	33,5	32,6	

^aAbreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; NRI = Imputación de no respondedor. ASDAS = Puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC RM SI = Puntuación de la resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas del Consorcio Canadiense de Investigación de espondiloartritis.

^b los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^c En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de Ixekizumab.

^d Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en el dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^e Variable principal a la semana 16.

^f El número de pacientes ITT con datos de resonancia magnética al inicio y a la semana 16 es el siguiente: Ixekizumab, n = 85; PBO, n = 90.

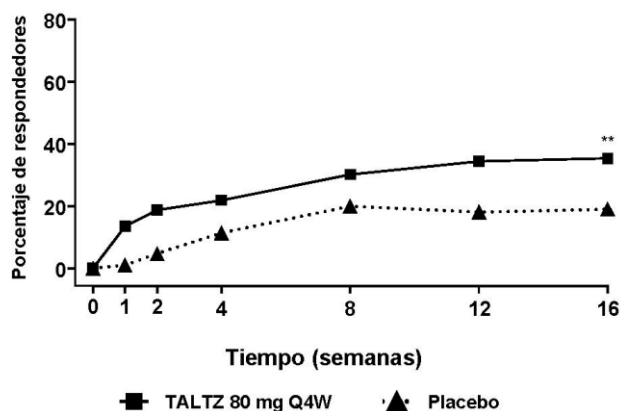
^g Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores. Los porcentajes se basan en el número de pacientes en la población ITT con ASDAS inicial $\geq 2,1$.

^h Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95%) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95%) para las variables continuas.

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 comparado con placebo

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 por visita (desde la visita de la primera semana hasta la visita de la semana 16).

Figura 2. Respuesta ASAS 40 en el ensayo COAST-X hasta semana 16.



a los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores.

** p<0,01 comparado con placebo.

En el estudio COAST-X la eficacia se mantuvo hasta la semana 52.

- Resultados relacionados con la salud

Desde la semana 1 ya se observaron mejoras del dolor lumbar frente a placebo de mayor magnitud en los pacientes tratados con ixekizumab en comparación con los que recibieron placebo, manteniéndose hasta la semana 16 [ixekizumab vs. placebo: -2,4 vs. -1,5]. Además, mayor número de pacientes con ixekizumab en comparación con placebo lograron un buen estado de salud (ASAS HI ≤ 5) a la semana 16 y a la semana 52.

Seguridad

Más de 8.953 pacientes han recibido ixekizumab en los ensayos clínicos ciegos o abiertos en diversas indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes), con más de 6.343 pacientes expuestos a ixekizumab durante al menos un año, lo que representa una exposición de 19.772,1 paciente-año (Tabla 3). El perfil de seguridad de ixekizumab en la indicación objeto de este informe es consistente con el observado en todas las indicaciones.

Tabla 3. Lista de reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización (9)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe, rinitis, candidiasis oral, conjuntivitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, erupción, eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^a

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección observadas de forma más frecuente fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de ixekizumab.

En los estudios de EspA, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14% vs. 9% para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

En los estudios de psoriasis en placas, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25% vs. 14% para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24% vs. 13% para los grupos Q2W y Q4W combinados).

Infecciones

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Durante la fase controlada con placebo de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 27,2% de los pacientes tratados con ixekizumab hasta las 12 semanas comparado con el 22,9% de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Aparecieron infecciones graves en 13 (0,6%) de los pacientes tratados con ixekizumab y en 3 (0,4%) de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). Las infecciones se notificaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8% de los pacientes tratados con ixekizumab (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de

los pacientes tratados con ixekizumab (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Neutropenia y trombocitopenia

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

En los estudios de psoriasis en placas, el 9% de los pacientes que recibieron ixekizumab desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron ixekizumab, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de ixekizumab. El 3% de los pacientes expuestos a ixekizumab pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre <150.000 células/mm³ y ≥75.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

Inmunogenicidad

El 5,2% de los pacientes con espondilitis anquilosante tratados con ixekizumab a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5% (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9% de los pacientes tratados con ixekizumab con EspAax-nr a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones actualmente autorizadas para este medicamento se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

DISCUSIÓN

Ixekizumab ha sido autorizado en adultos para el tratamiento de la EA o EspAax-R activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional y en EspAax-nr activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la PCR y/o evidencia en RM que no han respondido adecuadamente a AINE.

En pacientes con **EspAax-R**, ixekizumab ha demostrado la superioridad frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS 40 tanto en población naïve a anti-TNF (COAST-V: ASAS40 48,1-51,8% vs. 18,4%; p<0,001), como en no respondedores a anti-TNF (COAST-W: ASAS40 25,4-30,6% vs. 12,5%; p=0,003 para 80mg cada 2 semanas, p=0,017 para 80mg cada 4 semanas). En los dos estudios realizados en EA o EspAax-R, el resultado en las variables secundarias ha sido consistente con la variable principal, con mejorías estadísticamente significativas en el resto de las variables que miden síntomas de actividad inflamatoria y función física, así como en la reducción de la progresión radiológica, cambios en marcadores de inflamación, así como en las variables de calidad de vida relacionada con la salud tanto específicas y generales. La relevancia del efecto de ixekizumab en la mejoría de síntomas y la función física queda subrayada por las tasas de baja actividad de enfermedad (ASDAS <2,1: 43,2% ixekizumab y 12,6% placebo; p<0,001 en pacientes naïve a antiTNF; 17,5% en ixekizumab y 4,8% placebo; p<0,001 en no respondedores a anti-TNF) y las tasas de enfermedad inactiva (ASDAS<1,3: 16,0% ixekizumab y 2,3% placebo, p<0,001 en naïve a antiTNF; 3,5% ixekizumab y 1% placebo, en no respondedores a antiTNF).

El efecto observado a las 16 semanas se mantiene a largo plazo (52 semanas).

En el estudio COAST-V se incluyó, además de placebo, un brazo con adalimumab como comparador activo, siendo considerado el tratamiento estándar para la población estudiada. Los resultados en la variable principal y las secundarias favorecen numéricamente a ixekizumab, sin que pueda concluirse sobre su superioridad estadística, ya que la comparación formal adalimumab vs. ixekizumab no estaba predeterminada.

Por otro lado, ixekizumab también ha demostrado beneficio en pacientes con **EspAax-NR** (estudio COAST-X), con tasa de respondedores en la escala ASAS40 (35,4% vs. 19,0%; $p<0,01$), así como mejorías en el resto de las variables que miden síntomas de actividad inflamatoria y función física, y reducción de la progresión radiológica. En estos pacientes, la relevancia del efecto de ixekizumab en la mejoría de síntomas y la función física queda subrayada por las tasas de baja actividad de enfermedad (ASDAS $<2,1$: 27,7% ixekizumab y 12,4% placebo; $p<0,01$).

Una limitación en EspAax-NR es que los resultados derivan de pacientes naïve a anti-TNF, siendo difícil contextualizar su efecto en pacientes previamente tratados con anti-TNF.

La EspAax se considera una enfermedad grave, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes (8). Ixekizumab ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el control de la inflamación y los síntomas, de forma temprana en comparación con placebo. Estos resultados son considerados relevantes ya que contribuyen a la normalización de la función, actividad y participación social de los pacientes (9).

En conclusión, estos resultados en EspAax (tanto EA como EspAax-NR) se consideran clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida y la actividad de los pacientes, y que ya han fracasado al tratamiento estándar con AINE y/o analgésicos. No obstante, los datos en EspAax-NR proceden de pacientes naïve al tratamiento.

En relación con la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al descrito en sus otras indicaciones autorizadas, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas. Por lo general, la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento (3% en los tratados con ixekizumab, frente a 1,4% en placebo) (12). En la actualidad, los datos de seguridad a largo plazo o en poblaciones especiales son limitados.

El abordaje terapéutico se basa en la combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico. Al contrario que en otras enfermedades reumatológicas, el tratamiento no farmacológico, basado en hábitos de vida saludables (ejercicio físico, dieta, evitar tabaco, alcohol, sobrepeso, y estrés), tiene un papel relativamente importante en el manejo de los pacientes. Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE a dosis plenas son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes (respuesta ASAS 20 de $>70\%$, ASAS 40 $>50\%$, y 35% remisión parcial ASAS), así como una menor tasa de mortalidad con su uso (10). Por este motivo, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos.

Los FAME clásicos (no biológicos) tienen una eficacia escasa en esta enfermedad, por lo que su uso sólo se considera en aquellos pacientes que presentan artritis periférica asociada a la EspAax. El uso de FAME biológicos, incluidos anti-TNF e inhibidores de IL-17, debe considerarse en pacientes en los que persiste una elevada actividad a pesar del tratamiento convencional con la terapia física y AINE (o en caso de intolerancia/contraindicación a los mismos).

En la elección del tratamiento con FAME biológicos se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Las guías de práctica clínica (8) recomiendan priorizar el uso de anti-TNF como primera línea de FAME biológicos de forma general en la EspAax debido a que éstos presentan una evidencia científica mucho más extensa y una mayor experiencia de uso. Asimismo, en el momento de actualizar la guía EULAR-ASAS 2016, todavía no había ningún inhibidor de IL-17 autorizado en esta indicación.

- No hay preferencia de un anti-TNF frente a otro, en base a la eficacia y seguridad que presentan.

- El uso de los FAME biológicos en EspAax se restringe a pacientes que no han respondido al tratamiento convencional (en el caso de EA) y/o que presentan signos objetivos de inflamación, definido por elevación de PCR y/o inflamación en RM (en EspAax-NR).

Los datos disponibles (estudio COAST-V) sugieren que la magnitud de la respuesta es mayor con ixekizumab con respecto a adalimumab. Sin embargo, la ausencia de una comparación estadística formal entre ixekizumab y adalimumab, u otros anti-TNF, no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias relevantes entre ellos en el control de enfermedad y/o en la progresión del daño estructural a corto, medio y/o largo plazo. Tampoco se dispone de comparaciones de los anti-TNF respecto al otro fármaco anti IL-17 indicado en la EspAax, secukinumab. No existen en la actualidad comparaciones entre ixekizumab y secukinumab.

La eficacia de secukinumab en EA se ha evaluado en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (MEASURE-1 y MEASURE-2). Aproximadamente el 30% de pacientes incluidos habían presentado una respuesta inadecuada a anti-TNF- α . En el estudio MEASURE-2, un 61% de pacientes tratados con secukinumab 150mg s.c. cada 4 semanas alcanzaron un ASAS20 (variable principal) a la semana 16 de tratamiento, en comparación con 28,4% de los pacientes tratados con placebo. En relación a ASAS40 (incluido en los ensayos clínicos como variable secundaria), 36,1% tratados con secukinumab 150mg s.c. lo alcanzaron, en comparación con 10,8% de los tratados con placebo (13).

En cuanto a su eficacia en EspAax-NR, se ha evaluado en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PREVENT). Secukinumab ha demostrado la superioridad frente a placebo en población naïve a anti-TNF, en base a la tasa de respuesta ASAS40 (41,5% vs. 29,2%; $p=0,0197$) (14).

El perfil de toxicidad de secukinumab es similar al de ixekizumab.

Por lo tanto, en ausencia de esta demostración de diferencias relevantes en términos de eficacia y/o seguridad, ixekizumab se considera una alternativa al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes con EA o **EspAax radiográfica**, así como en aquellos con EspAax-NR, con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o evidencia en resonancia magnética (RM), en adultos que no han respondido adecuadamente a AINE. Ixekizumab presenta un mecanismo de acción diferente a los anti-TNF, lo cual se considera una ventaja desde el punto de vista clínico, al aumentar el arsenal terapéutico en una enfermedad con pocas opciones en pacientes que fracasan a los AINE. Esta ventaja tiene particular valor en pacientes que fracasan al tratamiento con anti-TNF, pues al contrario que en otras enfermedades reumatológicas, no existen alternativas terapéuticas en este contexto.

El posicionamiento final en terapéutica de ixekizumab deberá establecerse siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (EULAR-ASAS 2016), teniendo en cuenta la mayor experiencia de uso y evidencia existente con los fármacos anti-TNF, así como las características individuales del paciente.

CONCLUSIÓN

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL 17A autorizado en adultos para el tratamiento de la EA o EspAax-R que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional y en EspAax-NR activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la PCR y/o evidencia en RM que no han respondido adecuadamente a AINE.

Ixekizumab ha demostrado la superioridad frente a placebo en base a la tasa de respondedores en la escala ASAS 40, tanto en población naïve a anti-TNF, como en previamente tratados (en pacientes con EA o EspAax radiológica).

El resultado en las variables secundarias ha sido consistente con la variable principal, con mejorías estadísticamente significativas en otras escalas de síntomas y función física, en las tasas de remisión parcial y de enfermedad inactiva, en la reducción de la progresión radiológica, en marcadores de inflamación, así como en las variables de calidad de vida relacionada con la salud tanto específicas y generales. Estos resultados son clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida y la actividad de los pacientes, y que ya han fracasado al tratamiento estándar.

En perfil de seguridad de ixekizumab en EspAax (radiográfica y no radiográfica) es consistente con el ya conocido para este medicamento, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas. Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento.

En ausencia de comparaciones directas con otros FAME biológicos que demuestren diferencias relevantes en términos de eficacia y/o seguridad, ixekizumab se considera una alternativa al tratamiento con fármacos anti-TNF en pacientes con EspAax (radiográfica y no radiográfica) activa, con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o evidencia en RM, en adultos que no han respondido adecuadamente a AINE. Sin embargo, dado que los anti-TNF presentan un nivel de evidencia mucho más extenso y una mayor experiencia de uso, en línea con las guías de práctica clínica, parece razonable priorizar el uso de anti-TNF como primera línea de FAME biológicos de forma general en la EspAax (radiográfica y no radiográfica).

Actualmente en el tratamiento de EspAax también está autorizado otro anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, secukinumab. La disponibilidad de fármacos anti-IL-17A, que tienen un mecanismo de acción diferente a los anti-TNF, se considera una ventaja desde el punto de vista clínico al aumentar el arsenal terapéutico en una enfermedad con pocas opciones en pacientes que fracasan a los AINE. Esta ventaja tiene particular valor en pacientes que fracasan al tratamiento con anti-TNF, pues al contrario que en otras enfermedades reumatológicas no existen alternativas terapéuticas en este contexto. En ausencia de comparaciones directas o indirectas, ixekizumab y secukinumab se pueden considerar alternativas terapéuticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para las indicaciones de TALTZ® en el tratamiento de:

- **Espondiloartritis axial:**
 - *Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica): en adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.*
 - *Espondiloartritis axial no radiográfica: en adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).*

Se financiarán estas indicaciones en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.

REFERENCIAS

1. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. Clin Rheumatol. 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
2. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998; 352: 1137–40.
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet 2017;390:73
4. Navarro-Compán V, et al. Consenso ASAS en nomenclatura en español para las espondiloartritis. Reumatol Clin. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.014>
5. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 337–41.
6. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20 (Suppl 28): S11–15.
7. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. (2015) A Comparison of Disease Burden in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. PLoS ONE 10(4): e0123582. doi:10.1371/journal.pone.0123582
8. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis Rheum. 2005; 53:850–55.
9. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol. 1999; 26: 2622–27 [Abstract].
10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:978-991.
11. Ficha técnica de Taltz. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151085004/FT_1151085004.pdf
12. European Public Assessment Report de Ixekizumab. Disponible en: www.ema.europa.eu
13. European Public Assessment Report de Secukinumab (variación EA). Disponible en: www.ema.europa.eu
14. European Public Assessment Report de Secukinumab (variación EspAax-nr). Disponible en: www.ema.europa.eu

ABREVIATURAS



Criterio de Respuesta ASAS 40: se define como una mejoría de al menos un 40% y un cambio absoluto de al menos 2/10 en al menos 3 de los siguientes dominios: evaluación global del paciente, dolor, función, y rigidez matutina, sin empeoramiento en el dominio restante.

EA: Espondilitis Anquilosante

EspAax: Espondiloartritis axial

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

ASAS Health Index (HI) = Índice de salud del grupo ASA (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*);

ASDAS = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante;

BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath;

CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16;

SPARCC de RM de la columna vertebral = puntuación de resonancia magnética de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades discovertebrales).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Concepción Payares Herrera. Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. IIS Puerta de Hierro Majadahonda-Segovia de Arana.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología, la Coordinadora Española de Asociaciones de Espondilitis, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.