INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-424/V1/02022026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ixekizumab (Taltz®) para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ), en las formas de artritis psoriásica juvenil (APsJ) y artritis relacionada con entesitis (ARE) activa en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg, que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional

Fecha de publicación: 02 de febrero de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Ixekizumab (Taltz®)(17) 3
Farmacología 3
Eficacia(7) 4
Diseño del estudio I1F-MC-RHCG (COSPIRIT-JIA) 4
Resultados 6
Limitaciones del estudio COSPIRIT-JIA 8
Seguridad(7,17) 10
Discusión 11
Conclusión 14
Grupo de expertos 15
Anexo 16
Referencias 20

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que aparecen antes de los 16 años y que persisten durante más de 6 semanas, una vez excluidas otras causas conocidas de artritis, como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias(1,2).

La AIJ es una enfermedad de etiología desconocida y origen multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos, mecanismos inmunes y exposición ambiental que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La activación de la respuesta inmune adaptativa y la activación de la respuesta inmunitaria innata, involucra a macrófagos, neutrófilos

y sinoviocitos, que contribuyen a perpetuar la respuesta inflamatoria mediante la producción de diferentes interleucinas (IL-1, IL-6, etc.) o el factor de necrosis tumoral (TNF-α). Como consecuencia de la respuesta inflamatoria, se produce una hiperplasia de la membrana sinovial y activación de células osteoclásticas, lo que lleva a la degradación del cartílago y hueso adyacente. La inflamación de las articulaciones y el dolor pueden limitar el movimiento en un inicio y el daño articular progresivo puede causar deformidades e incapacidad permanente. Por otro lado, se asocia a manifestaciones extraarticulares importantes como uveítis, glaucoma o edema macular en hasta un 50-70% de los casos graves. La AIJ puede causar trastornos o retrasos del crecimiento en un 10-20% de los pacientes, además de reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis(3,4).

La artritis reumatoide, la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica son enfermedades en adultos que se asemejan a categorías individuales de AIJ con manifestaciones clínicas y mecanismos inmunológicos subyacentes similares. Según la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), la AIJ se divide en siete formas clínicas en función del número de articulaciones afectadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares o biomarcadores: artritis sistémica (AIJs), artritis oligoarticular (AIJo), que a su vez se divide en persistente (≤ 4 articulaciones afectadas) y extendida (> 4 articulaciones afectadas después de los primeros 6 meses), poliarticular (AIJp) con ≥ 5 articulaciones afectadas, con factor reumatoide (FR) negativo o FR positivo, artritis psoriásica (APsJ), artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis indiferenciada. La enfermedad puede persistir en la edad adulta y todas estas presentaciones de la AIJ se asocian con una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud(2,5).

De acuerdo con los criterios ILAR, los pacientes con APsJ deben presentar artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes signos clínicos: dactilitis, piqueteado ungueal u onicolisis, antecedentes de psoriasis en un familiar de primer grado. La ARE se define como artritis y entesitis, o artritis o entesitis y con al menos dos de los siguientes criterios: dolor sacroilíaco y/o dolor inflamatorio lumbosacro, presencia de antígeno HLA-B27, inicio de los síntomas en varón a partir de los 6 años, uveítis anterior aguda, y antecedentes de espondilitis anquilosante, ARE, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado(2,5).

La incidencia y prevalencia anuales aproximadas de la AIJ son, respectivamente, de 10 y 100 casos por cada 100.000 niños. Es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría y una causa importante de discapacidad en niños. Se estima que la APsJ supone aproximadamente entre un 2% y un 11% de los casos de AIJ, y la ARE entre un 3% y un 11%(6).

El objetivo del tratamiento de la AIJ es alcanzar la remisión clínica de la enfermedad o un estado de mínima actividad para prevenir el daño articular, maximizar el funcionamiento físico y promover un desarrollo y crecimiento normal. La actividad de la enfermedad se evalúa mediante escalas multidimensionales (actividad articular, analítica, limitación funcional, impacto sobre la calidad de vida, etc.), como el índice PedACR (*American College of Rheumatology pediatric Index)* en ensayos clínicos y las escalas JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* [JADAS] 10, JADAS27 y JADAS71) y cJADAS (simplificada, que no incluye reactantes de fase aguda) en la práctica clínica. En algunos subtipos de la enfermedad, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides(2,5,7).

El abordaje terapéutico de la APsJ y la ARE incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) (8–11). De forma general, los AINEs se han empleado al inicio de la patología, pero como tratamiento sintomático ya que por sí solos no alteran la progresión de la enfermedad. Los glucocorticoides se emplean de forma intraarticular o por vía sistémica, para proporcionar un alivio rápido de los síntomas inflamatorios y para conseguir una mejora funcional, sin embargo, no deberían ser administrados a largo plazo. Para el tratamiento con FAME, disponemos de los FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), como el metotrexato que es el más utilizado y ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos(12,13). En casos de respuesta insuficiente o intolerancia, se emplean FAME biológicos (FAMEb) como etanercept (autorizado para APsJ y ARE)(14), adalimumab (autorizado para ARE)(15) y secukinumab e ixekizumab (autorizados para APsJ y ARE en pacientes ≥6 años)(16,17). Asimismo, se dispone de FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), inhibidores de la vía de las Janus quinasas (JAK), como tofacitinib (indicado en APsJ)(18) y

baricitinib (indicado en APsJ y ARE en pacientes ≥2 años)(19). A pesar de estas opciones, hasta el 30% de los pacientes pueden mantener actividad a pesar de ser tratados con FAMEsc y FAMEb, lo que requiere estrategias combinadas y seguimiento estrecho. En la Tabla 1 del anexo se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el tratamiento de la APsJ y de la ARE.

Ixekizumab (Taltz®)(17)

Ixekizumab, en monoterapia o en combinación con metotrexato, es un medicamento indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, que incluye tanto formas de artritis psoriásica juvenil, como artritis relacionada con entesitis, en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg, que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Otras indicaciones de ixekizumab son el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños a partir de 6 años y 25 kg de peso, y adultos; en monoterapia o en combinación con metotrexato en adultos con artritis psoriásica con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más FAME; y en adultos con espondiloartritis axial, que incluye pacientes con espondilitis anquilosante que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional y espondiloartritis axial no radiográfica con signos objetivos de inflamación que no han respondido adecuadamente a AINEs.

Ixekizumab se presenta como solución inyectable en jeringa o pluma precargada de 80 mg y de administración por vía subcutánea (SC). La dosis recomendada para el tratamiento de la AIJ se basa en el peso del paciente acorde a la tabla 1.

Tabla 1. Posología de ixekizumab (Taltz ®) para el tratamiento de AIJ en niños de más de 6 años y 25 kg y adultos.

Peso corporal	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Para los niños a los que se les prescriba una dosis de 80 mg o superior, ixekizumab puede ser utilizado directamente desde la jeringa o pluma precargada. En caso de que la jeringa o pluma de 40 mg no esté disponible, las dosis de 40 mg de ixekizumab se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado utilizando las jeringas precargadas comercializadas de ixekizumab 80 mg.

La dosis de ixekizumab no necesita ser ajustada en pacientes de edad ≥ 65 años y no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso corporal inferior a 25 kg.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Farmacología

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con una afinidad alta y de forma específica a la interleucina 17A (IL-17A). La IL-17A, es producida principalmente por células inflamatorias Th17, un subgrupo de células T auxiliares, pero también por otras células T, neutrófilos y mastocitos. Concentraciones elevadas de IL-17A se asocian con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes inflamatorias sistémicas. Ixekizumab modula las respuestas biológicas que están inducidas o reguladas por la IL-17A y ha demostrado que reduce los niveles de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva.

Eficacia(7)

Los datos de eficacia para el tratamiento con ixekizumab de la AIJ en las indicaciones de APsJ y ARE proceden principalmente del estudio I1F-MC-RHCG (COSPIRIT-JIA). Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, que está en marcha actualmente, para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ixekizumab en comparación con adalimumab, en niños de 2 a menos de 18 años con APsJ y ARE durante 16 semanas tras el inicio del tratamiento. En este estudio, la aleatorización se realizó a pacientes sin tratamiento previo con FAMEb y el análisis primario se centró en el brazo de ixekizumab, mientras que la comparación con adalimumab fue de carácter descriptivo.

Diseño del estudio I1F-MC-RHCG (COSPIRIT-JIA)

El estudio consistió en un período de tratamiento abierto (OLT), de la semana 0 a semana 16, seguido de un período de extensión abierta (OLE), de la semana 16 a semana 104, y un período de extensión a largo plazo (LTE), desde la semana 104 a la semana 264.

La dosis de ixekizumab se ajustó en función del peso, medido antes de cada visita. Los pacientes de más de 50 kg recibieron 160 mg la semana 0 y continuaron con 80 mg cada 4 semanas (Q4w); los pacientes entre 25 y 50 kg recibieron 80 mg la semana 0 y continuaron con 40 mg Q4w; y los pacientes entre 10 y 25 kg recibieron 40 mg la semana 0 y continuaron con 20 mg Q4w. La dosis del comparador adalimumab también se ajustó en función del peso. Los pacientes de 30 kg o más recibieron 40 mg cada dos semanas (Q2w), mientras que los pacientes entre 10 y 30 kg recibieron 20 mg Q2W.

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían todos los siguientes criterios:

- Diagnóstico de AIJ (APsJ o ARE) según los criterios definidos de la ILAR
- Edad de 2 a menos de 18 años en caso de APsJ, o edad de 6 a menos de 18 años en caso de ARE
- Presentar al menos 3 articulaciones periféricas activas al inicio del estudio (inflamación articular o, en ausencia de inflamación, una articulación con limitación de movimiento, además de dolor al movimiento y/o sensibilidad a la palpación).
- Peso superior igual o superior a 10 kg.

Se excluyeron los pacientes que cumplían alguno de las siguientes enfermedades o condiciones:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) activa o antecedentes de EII; o antecedentes en un familiar de primer grado de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o EII indiferenciada; Uveítis activa en las 4 semanas previas al inicio; Fibromialgia activa u otra afección de dolor crónico o enfermedad musculoesquelética
- Haber padecido una infección grave, haber estado hospitalizado o haber recibido antibióticos intravenosos 12 semanas previas al inicio; haber tenido una infección grave en los huesos o articulaciones 24 semanas previas al inicio; o haber tenido alguna vez una infección de una prótesis articular.
- Inmunocomprometidos, con inmunodeficiencia conocida o una infección oportunista.
- Herpes zóster u otra infección por el virus de la varicela-zóster 12 semanas previas al inicio; Hepatitis B; o Hepatitis C.
- Tuberculosis activa o latente, o haber tenido contacto con una persona con tuberculosis activa sin haber recibido la profilaxis adecuada para la tuberculosis.
- Haber recibido previamente fármacos dirigidos a reducir la IL-17; FAMEsc 12 semanas previas, cambio de dosis en las 8 semanas previas o recibir tratamiento concomitante con una combinación de al menos dos FAMEsc; Metotrexato a dosis superiores a 0,65 mg/kg/semana o sulfasalazina a dosis superiores a 30 mg/kg/día; FAMEb

(4 semanas previas); anakinra y etanercept (2 semanas previas); abatacept o golimumab (12 semanas previas); infliximab o certolizumab (8 semanas previas);i rituximab (52 semanas previas).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ixekizumab en pacientes pediátricos con AIJ.

Las variables principales y secundarias se describen a continuación:

- Variable principal: porcentaje de pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de ACR30 a la semana 16 (OLT). Se definió como respondedor ACR30 a un paciente que muestra una mejoría de al menos un 30% desde el valor basal en 3 de los 6 componentes definidos a continuación, sin que más de una de las variables restantes empeore en más de un 30%:
  - Número de articulaciones activas (sin unidades; sobre un total de 73 articulaciones; a mayor número, peor estado clínico).
  - Número de articulaciones con limitación del rango de movimiento (sin unidades; sobre un total de 69 articulaciones; a mayor número, peor función articular).
  - Valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico mediante la escala visual analógica [EVA] de 21 círculos (puntuación de 0 a 10 cm; a mayor puntuación, peor estado).
  - Valoración global del bienestar general del paciente por los padres mediante una escala EVA (puntuación de 0 a 100 mm; a mayor puntuación, peor estado).
  - Función física evaluada mediante el cuestionario CHAQ de capacidad funcional infantil (puntuación de 0 a 3 puntos, siendo 0 ausencia de dificultad y 3 incapacidad total para la realización de actividades; a mayor puntuación peor función física).
  - Reactante de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (medida en mm/h; a valores más altos, mayor inflamación sistémica).
- Variables secundarias: las siguientes variables se analizaron en el periodo OLT y OLE.
  - Porcentaje de pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de ACR30/50/70/90/100.
  - Cambios en cada uno de los 6 componentes de la escala ACR.
  - Cambios en el índice de área y severidad de psoriasis (PASI) en pacientes con APsJ que presentaban lesiones afectando aproximadamente el 3% de la superficie corporal en la evaluación basal.
    - La escala PASI va de 0 a 72 puntos. Mide la gravedad de la psoriasis en cabeza, tronco, brazos, piernas, valorando rojez, descamación y grosor de 0 a 4 puntos, siendo 0 sin afectación, y 4 la mayor gravedad. A mayor puntuación total, más gravedad de la psoriasis.
  - Cambios en *Leeds Enthesitis Index* (LEI) en pacientes con ARE.
    - La escala LEI va de 0 a 6 puntos. Evalúa de manera bilateral la inserción del tendón de Aquiles, la fascia plantar en el calcáneo y el epicóndilo lateral del codo, y puntúa 0, si no hay dolor, y 1, si está presente. A mayor puntuación más gravedad.
  - Porcentaje de pacientes con brote de la enfermedad.
    - Se define brote como un empeoramiento ≥30% sobre el basal en 3 de los 6 componentes de ACR.
  - El porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-ixekizumab (ADA).

Los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) con FAMEb fueron aleatorizados a recibir ixekizumab o adalimumab en una proporción de 1:1. La aleatorización se estratificó según la categoría de AIJ (APsJ o ARE). La asignación a los grupos de tratamiento se determinó mediante una secuencia aleatoria generada mediante un sistema interactivo de respuesta web.

Se calculó el tamaño muestral para detectar una tasa de respuesta en la variable principal ACR30 en la AIJ de al menos el 50 % en pacientes tratados con ixekizumab en la semana 16. Se estimó que una muestra de al menos 80 pacientes asignados a ixekizumab presentarían una tasa de respuesta superior al 80 % si la respuesta ACR30 en la AIJ real es del 60 %, con una tasa de falsos positivos inferior al 1 % si la respuesta ACR30 en la AIJ real es similar a placebo (35 %). El tamaño muestral total calculado del estudio fue de 100 pacientes.

Según el protocolo del estudio al menos 20 pacientes debían ser aleatorizados a ixekizumab y 20 a adalimumab. Los pacientes restantes, sin tratamiento previo con FAMEb o con respuesta inadecuada a FAMEb, debían ser asignados a ixekizumab. En la práctica, esto se logró aleatorizando a los primeros 40 pacientes sin tratamiento previo con FAMEb que ingresaron al estudio, según la proporción y la estratificación descritas anteriormente, y asignando los pacientes subsiguientes a ixekizumab.

En el período OLE, todos los pacientes que recibieron ixekizumab durante OLT continuaron recibiéndolo durante aproximadamente 88 semanas. Los pacientes que recibieron adalimumab durante el período de OLT y no alcanzaron una respuesta ACR30 en la AIJ en la semana 16, fueron cambiados a ixekizumab (*switching*) en el período OLE. A los pacientes que recibieron adalimumab durante el período OLT y sí alcanzaron una respuesta ACR30 en la semana 16, se les dio la opción de continuar con adalimumab o de realizar *switching* a ixekizumab en el período OLE. El *switching* de adalimumab a ixekizumab durante el período OLE también podría ocurrir en cualquier otra visita después de la semana 16, a criterio del paciente, su cuidador o del investigador.

En cuanto al análisis estadístico, se especificó un análisis intermedio de la variable principal para parar el estudio por futilidad si el ACR30 en AIJ no superaba el 40%. En caso de superarlo y no pararse, se realizaría un análisis bayesiano de probabilidad posterior de un ACR30 de más del 50% y con un objetivo del 80% para ser positivo. No hubo ajuste por multiplicidad y las variables del estudio fueron analizadas por el principio de intención de tratar (ITT), en el que se analizaron todos los pacientes aleatorizados independientemente de si habían o no recibido el fármaco. Se definieron diferentes subgrupos en función de la enfermedad (APsJ o ARE) o de los tratamientos previos (FAMEb, FAMEsc, AINEs, metotrexato y sulfasalazina).

Resultados

Se incluyeron un total de 101 pacientes, de los cuales 81 recibieron ixekizumab y 20 adalimumab. Un paciente en cada grupo abandonó el estudio antes de completar el periodo OLT. De los 80 pacientes que completaron el OLT, 67 (84%) pacientes entraron en el periodo OLE y 12 (18%) lo habían completado en el momento de corte de los datos (abril 2024). De los 19 pacientes del grupo adalimumab, 10 (53%) entraron en OLE y lo completaron, y 9 (47%) realizaron *switching* a ixekizumab. En el LTE, 15 pacientes continuaban en el estudio recibiendo ixekizumab.

Características basales

Todos los pacientes incluidos tenían entre 5 y menos de 18 años al inicio del estudio y se les había diagnosticado AIJ antes de los 16 años.

En el grupo de ixekizumab (n=81), un 56% eran hombres, la mayoría de raza blanca (85%), con una edad mediana (rango) de 14 (5-18) años, predominantemente (74%) entre 12 y 18 años. El peso medio (desviación estándar [DE]) era de 57 (22) kg, la mayoría (68%) de más de 50 kg. Un 67% padecían ARE y un 33% APsJ, y habían sido diagnosticados en los dos años anteriores (64%) o entre 2 y 5 años previos (17%). Las características basales del grupo de adalimumab (n=20) eran

similares, a excepción de un mayor número de pacientes con ARE (80%) y más pacientes diagnosticados en los últimos 2 años (90%).

En cuanto a los 6 componentes de ACR a nivel basal, el número medio (DE) de articulaciones activas era de 7,6 (5,2), el número de articulaciones con rango de movimiento limitado de 5,3 (3,0), la evaluación global del médico fue de 5,1 (2,0) cm, la evaluación global del padre 53,9 (25,1) mm, la función física (CHAQ) de 0,9 (0,7) puntos y la velocidad de sedimentación glomerular fue de 23,2 (24,1) mm/h. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una actividad alta de la enfermedad con una puntuación media (DE) de la escala de actividad de artritis juvenil-27 (JADAS-27) de 14,7 (6,0) puntos.

En el grupo ixekizumab, el 68% había recibido al menos un tratamiento previo para AIJ, siendo un 32% FAMEsc (principalmente metotrexato), un 31% AINEs, un 26% FAMEb (principalmente adalimumab y etanercept) y un 9% glucocorticoides. De los pacientes que habían recibido FAMEb previo, un 33% habían recibido 2 o más. En el grupo de adalimumab, un 75% había recibido tratamiento previo, principalmente AINEs (60%), FAMEsc (25%) y glucocorticoides (15%), y ninguno había recibido FAMEb.

Resultados de las variables principales y secundarias

- Variable principal (n=81):

El objetivo de ACR30 en AIJ se cumplió en 72 de los 81 pacientes incluidos (88,9%; intervalo de confianza 95% [IC95%] 80,7 a 94,3). La probabilidad posterior de respuesta ACR30 en la AIJ en la semana 16 en el análisis bayesiano fue >99%.

El porcentaje de respuesta ACR30 (IC95%) en los pacientes con ARE (n=54) y APsJ (n=27) fue el mismo [88,9% (78,5 a 95,2) y 88,9% (73,2 a 96,8), respectivamente]. La respuesta en los subgrupos de pacientes que no habían recibido FAMEsc previo (n=67) fue del 89,6%, en los que no habían recibido FAME-b previo (n=60) del 90,0% y en los que sí habían recibido FAME-b (n=21) del 85,7%. El resto de análisis de subgrupos se recogen en la tabla 2 en el anexo.

Los resultados de la variable ACR30 en los pacientes que desarrollaron inmunogenicidad y fueron positivos para ADA, comparados con los que fueron negativos, fue de 85,7% y 90,4%, respectivamente.

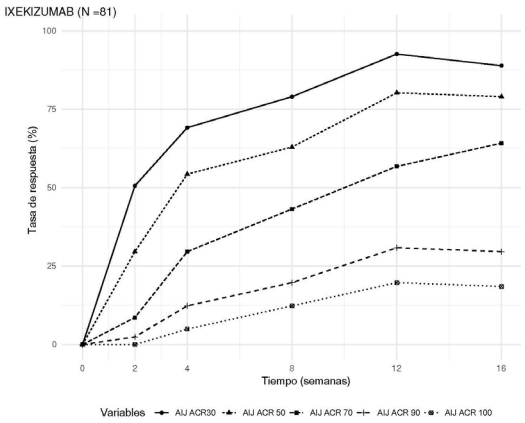
En el grupo adalimumab (n=20), la respuesta en la variable principal ACR30 fue del 95,0%.

- Variables secundarias (n=81):
  - Los porcentajes de respuesta para ixekizumab y adalimumab en función de la mejora en ACR50/70/90/100 a la semana 16 se resumen en la tabla 1. En la figura 1, se puede observar la evolución temporal de la respuesta ACR30/50/70/90/100 en el grupo ixekizumab en función del tiempo.

Tabla 1. Porcentaje de respuesta en las variables secundarias ACR50/70/90/100 para ixekizumab y adalimumab.

	Ixekizumab	Adalimumab
ACR		
ACR50, n (%)	64 (79,0%)	18 (90,0%)
ACR70, n (%)	52 (64,2%)	13 (65,0%)
ACR90, n (%)	24 (29,6%)	8 (40,0%)
ACR100, n (%)	15 (18,5%)	7 (35,0%)

Figura 1. Tasas de respuesta ACR 30/50/70/90/100 en AIJ en el grupo de ixekizumab en función del tiempo en el periodo OLT hasta la semana 16.



- El cambio medio (DE) en cada uno de los 6 componentes del ACR fue de:
  - Número de articulaciones activas: -6,4 (4,6)
  - Número de articulaciones con limitación del rango de movimiento: -4,1 (2,9)
  - Valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico: -3,85 (2,1) cm
  - Valoración global del bienestar general del paciente por los padres: -19,6 (29,0) mm
  - Función física evaluada mediante el cuestionario de capacidad funcional infantil: -0,4 (0,6) puntos
  - Reactante de fase aguda: -8,0 (22,9) mm/h
- El cambio medio (DE) de PASI (n=14) fue de -3,80 (3,54) puntos respecto al basal. En el brazo de adalimumab (n=1 paciente) este cambio fue de -0,70 (DE no estimada).
- Se observó una reducción media (DE) de -1,6 (1,0) puntos y una mejora del 83% en el LEI comparada con el valor basal en los pacientes con ARE (n=40) a la semana 16. En el brazo de adalimumab (n=4) se obtuvo una reducción similar (-1,5 [0,6] puntos y 83% de reducción respecto al basal).
- En ambos grupos de tratamiento, ningún paciente tuvo un brote de la enfermedad durante el periodo de OLT.

En el periodo OLE, más del 80% de los pacientes del grupo de ixekizumab que completaron la semana 56 (n=79) obtuvieron un ACR30 de la AIJ en la fecha de corte de los datos (noviembre de 2024). El resultado para los pacientes con ARE y APsJ fue similar (82,7 % y 77,8 %, respectivamente) y ningún paciente tuvo un brote de la enfermedad.

No se dispone de datos del periodo LTE.

Limitaciones del estudio COSPIRIT-JIA

El diseño del estudio COSPIRIT-JIA cumple con los requerimientos metodológicos establecidos por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la guía sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la AIJ (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2, publicada el 19 de noviembre de 2015)(5). En esta guía se recomienda un comparador activo, una aleatorización 2:1 en caso de utilizar placebo y especifica un tiempo mínimo de 12 semanas de duración para los ensayos. No obstante, pese a describirse como un estudio

aleatorizado frente a adalimumab, cabe destacar que el diseño y el plan de análisis no contemplaban comparaciones estadísticas formales entre tratamientos, por lo que la evidencia generada no puede considerarse comparativa.

Una de las principales limitaciones del estudio COSPIRIT-JIA es que se describe como un estudio aleatorizado en proporción 1:1 frente a adalimumab, como comparador activo. Esta afirmación resulta ser parcialmente correcta, ya que se utilizó la aleatorización para asignar a los primeros 40 pacientes *naïve* a FAMEb a ixekizumab o adalimumab (20 en cada grupo), asignando los siguientes 61 pacientes incluidos en el estudio al grupo de ixekizumab. En cuanto al método estadístico aplicado sobre la variable principal, afectó únicamente al grupo ixekizumab, sin definirse comparaciones de tipo estadístico frente a adalimumab. La ausencia de un análisis comparativo planificado y con potencia suficiente limita la inferencia sobre la eficacia relativa frente a adalimumab y debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. Por tanto, a pesar de la aleatorización y la generación de dos grupos de tratamiento, se considera un estudio principalmente de un solo brazo con una comparación que tiene una naturaleza descriptiva frente a un control activo.

Los criterios de elegibilidad de pacientes son consistentes con la indicación propuesta y con la Guía del CHMP(5). En la práctica terapéutica actual es común comenzar a tratar a los pacientes con AINEs, corticoides o con FAMEsc, antes de agregar un FAMEb. Sin embargo, en los criterios de inclusión no se especifica que los pacientes debían haber fracasado al tratamiento convencional, lo que implicó que ixekizumab se administrara como tratamiento de primera línea en algunos pacientes. El estudio no fue diseñado para comparar ixekizumab frente al tratamiento convencional de primera línea. Los criterios de exclusión fueron relevantes para las indicaciones propuestas.

La guía(5) propone, como variables principales más adecuadas para valorar el efecto, aquellas que producen una reducción relevante en la actividad de la enfermedad, como puede ser la medición de ACR70. En estudios que incluyan pacientes difíciles de tratar, se podría valorar la medición de ACR30 o ACR50. En este estudio se midió ACR30, variable de reducción inferior a ACR70, en una población mayoritariamente *naïve* a FAMEb, por lo que el uso de esta variable como principal podría ser cuestionable y haber sobreestimado el efecto del fármaco. Se analizaron como variables secundarias el porcentaje de respondedores en ACR50/70/90/100. Cabe destacar, que los criterios de respuesta del ACR para la AIJ incluyen variables subjetivas, lo que hace que la escala sea menos apropiada como criterio de valoración en un estudio abierto en el que tanto el paciente, como el médico, conocen el tratamiento que recibe el paciente. No obstante, se valora positivamente que se han proporcionado datos sobre los cambios con respecto al valor basal en cada uno de los 6 componentes del ACR para la AIJ. Otras variables secundarias a destacar fueron el cambio con respecto al valor inicial en el PASI en pacientes con APsJ o en el LEI para pacientes con ARE, y la proporción de pacientes con exacerbación de la enfermedad.

Las características demográficas fueron, en general, comparables entre los grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo adalimumab tenían un diagnóstico más precoz de AIJ y había más pacientes diagnosticados de ARE. Estos pacientes no habían recibido tratamiento con FAMEb. De los 81 pacientes del grupo ixekizumab, dos tercios presentaron ARE y un tercio APsJ, con una puntuación de actividad de la enfermedad elevada (escala JADAS-27). Dos tercios de la población habían recibido tratamiento previo para la AIJ, siendo una tercera parte *naïve* a FAME-c y tres cuartas partes de la población *naïve* a FAME-b. Estas diferencias en las características basales son aceptables y no se considera que pudieran alterar los resultados finales.

En cuanto al análisis estadístico, no se realizó una estimación formal del tamaño muestral. Se estimó la probabilidad del 80% o superior de que al menos el 50 % de los pacientes tratados con ixekizumab alcanzasen una respuesta ACR30. El cálculo se realizó mediante un método bayesiano que tenía en cuenta tanto los resultados del ensayo como la suposición previa al ensayo (probabilidad del 50% de que al menos el 50% de los pacientes alcanzaran ACR30). El análisis de las variables fue descriptivo, se utilizó la población ITT y no se empleó ninguna prueba estadística para comparar los brazos de tratamientos (ixekizumab y adalimumab). Aunque este análisis fue aprobado en el plan de investigación pediátrica, este ensayo no tiene potencia para afirmar que ixekizumab produzca una mejora estadísticamente significativa de la actividad de la enfermedad, ni que ésta sea comparable con la obtenida por adalimumab. Las pérdidas

de pacientes durante las 16 semanas del periodo OLT fueron mínimas (un paciente en cada grupo). En cuanto a los resultados a largo plazo, los resultados del periodo OLE son limitados y no se dispone de datos del periodo LTE.

Seguridad(7,17)

Los datos de seguridad de ixekizumab en APsJ y ARE provienen de la población de seguridad del estudio COSPIRIT-JIA, que incluyó todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco. Se incluyeron 81 pacientes expuestos durante una media de 114 días en el periodo OLT. En el período OLE se incluyeron 80 pacientes, de los cuales 9 hicieron *switching* a ixekizumab; y en el periodo LTE se incluyeron 16 pacientes. El 51% (41 pacientes) de los pacientes había recibido tratamiento más de un año a fecha del corte de los datos.

Durante el periodo OLT, 82% de los pacientes reportaron algún evento adverso (EA) en el grupo de ixekizumab y 80% en el grupo adalimumab. En los periodos OLE y durante el *switching* este porcentaje fue similar (81% y 89%, respectivamente), y se redujo durante el periodo LTE (50%). En el grupo de ixekizumab todos los EA relacionados con el tratamiento fueron de naturaleza leve (46% [n=37]) o moderada (36% [n=29]), mientras que en el grupo adalimumab se notificaron EA graves en hasta un 15% (n=3) de los pacientes. Ningún EA llevó a la discontinuación del fármaco y no se produjo ninguna muerte.

Los EA se clasificaron principalmente en las categorías de infecciones (52%), alteraciones relacionadas con el lugar de inyección (41%) y EA gastrointestinales (25%).

Durante el periodo OLT, los EA más frecuentes (en ≥10% de los pacientes) en el grupo de ixekizumab fueron principalmente cefalea (16%), reacción en el lugar de inyección (16%), nasofaringitis (14%), dolor en el lugar de inyección (10%) y dolor orofaríngeo (10%). Los EA en el grupo adalimumab fueron principalmente nasofaringitis (20%), náuseas (10%) y cefalea (10%). Durante el periodo OLE, los EA en el grupo ixekizumab (n=80) fueron nasofaringitis (16%), enfermedad por coronavirus (COVID)-19 (11%), artralgia (11%), tos (10%) y rinitis (10%); comparados con cefalea (21%), nauseas (21%), dolor en el lugar de inyección (16%), nasofaringitis (16%), infección del tracto respiratorio superior (16%), rinitis (11%), otitis media (11%), dolor abdominal (11%), COVID-19 (11%), tos (11%) y mareo (11%) en el grupo de adalimumab (n=19). En los 9 pacientes que realizaron *switching* a ixekizumab, los EA más frecuentes reportados tras el cambio fueron vómitos (33%), infección del tracto respiratorio superior (22%), nasofaringitis (22%), pirexia (22%), dolor abdominal (22%), artralgia (11%), infección del tracto urinario (11%), gastritis (11%) y tos (11%). En el periodo LTE, el EA más frecuente reportado hasta la fecha de corte fue nasofaringitis (19%).

En cuanto a EA graves, no se reportó ninguno en el periodo OLT. Se reportaron 6 EA graves en cinco pacientes (6%) durante el periodo OLE que fueron infección del tracto respiratorio superior, citomegalovirus, sialoadenitis, fractura de tobillo, púrpura trombocitopénica trombótica e ideación suicida. Se reportó un EA grave de sialolitiasis en un paciente (6%) durante el período LTE.

Los EA de especial interés reportados fueron principalmente infecciones (52%), reacciones en el lugar de inyección (32%) y reacciones de hipersensibilidad (31%). La infección más prevalente relacionada con el tratamiento fue nasofaringitis. En el periodo OLT, hubo dos infecciones graves no relacionadas con el tratamiento (sinusitis y amigdalitis); en el periodo OLE hubo tres infecciones graves, dos relacionadas con el tratamiento (una infección oportunista por citomegalovirus y una infección del tracto respiratorio superior). No ocurrió ninguna infección durante el *switching* ni en el periodo LTE. Las reacciones en el lugar de inyección fueron de naturaleza moderada o leve, ocurrieron principalmente al inicio en el periodo OLT y ningún paciente discontinuó el tratamiento. En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad, todas fueron de tipo no anafilácticas.

En cuanto a la inmunogenicidad de ixekizumab, se evaluaron 79 pacientes en busca de ADA. Un paciente tenía ADA antes de iniciar el estudio. En el periodo agrupado OLT y OLE, 18 pacientes (23%) desarrollaron ADA a títulos entre 1:10 y 1:640, sin ser estos anticuerpos del tipo neutralizante (2 negativos y 16 no concluyentes).

Se ha reportado una muerte, que ocurrió durante el periodo OLE, a causa de un shock hipovolémico secundario a una hemorragia alveolar difusa en una paciente hospitalizada por vómitos, deshidratación, crisis hipertensiva e insuficiencia renal. La paciente había realizado *switching* de adalimumab a ixekizumab. La causa de la muerte no se relacionó con ninguno de los tratamientos administrados ni con ningún proceso del estudio.

Discusión

La AIJ es un grupo heterogéneo de siete enfermedades reumáticas crónica que ocurren antes de los 16 años, entre las que se encuentran la APsJ y la ARE. Estas enfermedades activan la respuesta inmune adaptativa e innata provocando una inflamación a nivel de las articulaciones, dolor y limitación de movimiento, pudiendo causar deformidades e incluso incapacidad permanente. A este cuadro, se suman potenciales manifestaciones extraarticulares que contribuyen a una afectación de la calidad de vida(1–4).

El objetivo del tratamiento es suprimir la inflamación y el dolor, prevenir la afectación de las articulaciones, mantener la función física y un correcto crecimiento de la población pediátrica afectada. Un punto clave en el manejo de la AIJ es la preservación de la función articular, para lo cual se identifica una "ventana de oportunidad". Esta ventana sugiere que iniciar un tratamiento intensivo al comienzo de la enfermedad puede lograr una inducción precoz y mejorar significativamente el curso posterior de la enfermedad. En este contexto, los FAME desempeñan un papel esencial y contribuyen a la preservación de la función articular y al control efectivo de la inflamación, elementos cruciales para el manejo integral de la AIJ. Adicionalmente, se emplean los AINEs como parte del primer escalón terapéutico, especialmente durante el proceso de estudio y diagnóstico. Los AINEs también pueden utilizarse como tratamiento puente, para control sintomático, así como los corticoides, mientras los FAME alcanzan su pleno efecto terapéutico(8–10).

Entre los diferentes FAME disponibles, el metotrexato (FAMEsc) representa el primer escalón y es el más comúnmente prescrito(12,13). Los FAMEb se presentan como una estrategia avanzada en el tratamiento de la AIJ, al dirigirse selectivamente contra moléculas clave implicadas en la inflamación sinovial o modular la respuesta de los linfocitos T. Por su parte, los FAMEsd se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico de la AIJ. En España, los tratamientos autorizados disponibles con indicación para la APsJ y la ARE incluyen FAMEb (etanercept, adalimumab, secukinumab e ixekizumab) y FAMEsd (tofacitinib y baricitinib). Todos ellos indicados para pacientes a partir de los 2 años, excepto secukinumab e ixekizumab que están indicados a partir de los 6 años(14–19).

Ixekizumab es un FAMEb inhibidor de la IL-17 que ha demostrado su eficacia en el estudio COSPIRIT-JIA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en niños de 2 a menos de 18 años con APsJ y ARE. Se trata de un estudio en marcha actualmente, del que disponemos principalmente de los resultados de un periodo de 16 semanas de tratamiento (OLT) y de un periodo de extensión abierto (OLE). El objetivo del estudio era evaluar la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y las características farmacocinéticas de ixekizumab. Se realizó una comparación de tipo descriptivo frente a adalimumab, como fármaco activo. Adalimumab (inhibidor del TNF-α) se incluyó como brazo de referencia activo durante los periodos OLT y OLE para proporcionar control dentro del ensayo y contextualización de los resultados del estudio. Se seleccionó adalimumab, por ser un fármaco aprobado para el tratamiento de la ARE y la experiencia clínica positiva en el tratamiento de APsJ en población pediátrica, además del perfil de eficacia y seguridad bien establecidos en población adulta(7).

El estudio incluyó pacientes representativos de la APsJ y de la ARE, que presentaban al menos 3 articulaciones periféricas activas y que no presentaran otras enfermedades inmunomediadas que pudieran influir en la interpretación de la respuesta, una infección bacteriana, vírica o de otro tipo, un estado de inmunosupresión que pudiera comprometer su participación en el estudio o un tratamiento previo con fármacos dirigidos a la misma diana o a otras dianas específicas para el tratamiento de la APsJ y la ARE. Los criterios de inclusión no mencionaron que los pacientes debían haber fracasado al tratamiento convencional con AINEs o FAMEsc, hecho que difiere de la práctica terapéutica actual,

en la que es común comenzar con AINEs, corticoides o con FAMEsc, antes de agregar un FAMEb. El estudio no fue diseñado para comparar ixekizumab frente al tratamiento convencional de primera línea.

En cuanto a las variables utilizadas, el estudio utilizó como variable principal el ACR30, y como variables secundarias niveles de ACR más exigentes como ACR50/70/90/100. Además, midió cada uno de los componentes del ACR a título individual y lo comparó con su valor basal, el número de pacientes que experimentaron algún brote de la enfermedad y, para población con APsJ y ARE, evaluó el cambio en el PASI y el cambio en el LEI, respectivamente. Las variables medidas se consideran clínicamente adecuadas, no obstante, la guía del CHMP(5) especifica que en los estudios para evaluar la eficacia de fármacos para tratar la AIJ, se deben usar variables clínicamente relevantes y obtener resultados estadísticamente significativos. Para que las variables sean clínicamente relevantes, los estudios deben demostrar una disminución de la actividad de la enfermedad, es decir respuestas ACR70 o superiores y, solo con una justificación adecuada y en pacientes de difícil tratamiento, ACR30 o ACR50. La población incluida en el estudio no se considera de difícil tratamiento para justificar el uso de ACR30.

Las características demográficas fueron, en general, comparables entre los grupos de tratamiento y no se considera que pudieran alterar los resultados finales. El análisis estadístico de las variables fue descriptivo, no comparativo, utilizó la población ITT y se calculó una probabilidad bayesiana de respuesta futura en la variable principal.

El objetivo de la variable principal ACR30 en AIJ se cumplió en 72 de los 81 pacientes incluidos (88,9%; intervalo de confianza 95% [IC95%] 80,7 a 94,3). La probabilidad posterior de respuesta ACR30 en la AIJ en la semana 16 en el análisis bayesiano fue superior al 99 %, que fue superior a la probabilidad del 50 % especificada por el protocolo. El porcentaje de respuesta ACR30 (IC95%) en los pacientes con ARE (n=54) y APsJ (n=27) fue el mismo [88,9% (78,5 a 95,2) y 88,9% (73,2 a 96,8), respectivamente]. La respuesta en los subgrupos de pacientes fue consistente. Los resultados de la variable ACR30 fue similar en los pacientes que desarrollaron inmunogenicidad y fueron positivos para ADA (85,7%).

En cuanto a las variables secundarias, las tasas de respuesta en ACR50 y ACR70, mostraron una relevancia clínica importante (79,0% y 64,2%, respectivamente). El desglose de cada uno de los 6 componentes que mide el ACR mostró resultados compatibles con un efecto de ixekizumab sobre la enfermedad a corto plazo (16 semanas). Se obtuvo un ACR100 o enfermedad indetectable en un 18,5% de los pacientes tratados. Cabe señalar, que son necesarios datos a más largo plazo para evaluar la remisión clínica que implicaría una enfermedad inactiva (6 meses de tratamiento o 12 meses sin tratamiento). Por otro lado, Ixekizumab mostró una respuesta superior al 80% en los pacientes con ARE en la escala LEI.

La confirmación de la eficacia de ixekizumab en la población pediátrica con APsJ y ARE se fundamenta en el marco regulatorio de extrapolación establecido por la EMA, conforme a las guías del CHMP (5), puesto que se exige que exista una mejora estadísticamente significativa en un ensayo clínico confirmatorio. El estudio COSPIRIT-JIA presenta principalmente limitaciones metodológicas que no otorgan la robusteza suficiente para concluir por si sola la eficacia de ixekizumab en población pediátrica con AIJ y, por tanto, la conclusión sobre la eficacia de ixekizumab se ha de basar en los datos descriptivos aportados por el estudio COSPIRIT-JIA y en la extrapolación del efecto en APsJ y ARE obtenido de datos de enfermedades similares en población adulta. Los datos que hacen de soporte para la indicación son los obtenidos en los estudios farmacocinéticos donde se observa una relación con la farmacodinamia de ixekizumab (PK-PD) y de los cuales se extrapola el efecto del fármaco. Otros datos de soporte son los obtenidos en los estudios de ixekizumab para el tratamiento de espondiloartritis axial (Estudios COAST-V, COAST-W y COAST-X)(20,21) y artritis psoriásica (SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2)(22), indicaciones que comparten mecanismos fisiopatológicos y dianas terapéuticas con la APsJ y la ARE y, por lo tanto, es razonable esperar un beneficio terapéutico de ixekizumab en estas indicaciones. Además, el inhibidor de IL-17A secukinumab, con un mecanismo de acción similar, ya ha sido autorizado para el tratamiento de las indicaciones pediátricas de APsJ y ARE, siguiendo este mismo principio de extrapolación(23).

En cuanto a la seguridad de ixekizumab, la población incluida fue tratada principalmente durante las fases OLT y OLE (hasta la semana 104). La seguridad a largo plazo se espera del estudio LTE con un seguimiento hasta la semana 264 de

tratamiento. Los datos disponibles actualmente indican que 16 pacientes se encuentran en esta fase. Los EA reportados hasta la fecha son de naturaleza leve y moderada, principalmente relacionados con infecciones, reacciones en lugar de inyección o a nivel gastrointestinal. Una cuarta parte de los pacientes desarrollaron ADA, sin afectar a la seguridad de ixekizumab. Los datos de seguridad obtenidos en el estudio COSPIRIT-JIA son consistentes con los obtenidos en otras indicaciones(7). No obstante, la seguridad a largo plazo de ixekizumab en población pediátrica no se considera completamente establecida, por lo que se contempla la necesidad de actividades adicionales de farmacovigilancia y de un seguimiento prolongado post-autorización, con el objetivo de caracterizar adecuadamente el perfil de seguridad a largo plazo en esta población.

Aunque el estudio debía incluir a niños de 2 a 18 años, solo se incluyó a un paciente menor de 6 años. Además, solo se incluyeron 6 pacientes con un peso entre 10 y 25 kg. Por lo tanto, la indicación se restringió a pacientes de 6 a menos de 18 años, con un peso superior a 25 kg, en base a la extrapolación de otras indicaciones como psoriasis en placas.

La evidencia de eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes pediátricos de 2 a 18 años con APsJ o ARE proviene del estudio F2304, un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de retirada aleatorizada y dirigido a eventos. El diseño siguió las guías del CHMP y mostró una prolongación significativa del tiempo hasta el brote frente a placebo (HR=0,28; p<0,001). Aproximadamente el 70% de pacientes completaron dos años de tratamiento, con respuestas ACR relevantes (ACR30 en 90%, ACR70 en 70%). El perfil de seguridad fue consistente con datos previos en adultos, destacando infecciones respiratorias, nasofaringitis y alteraciones gastrointestinales como eventos adversos más frecuentes, sin muertes reportadas(16,23).

Etanercept está autorizado para poliartritis y oligoartritis extendida en niños desde 2 años, y para APsJ y ARE en adolescentes desde 12 años tras fallo a metotrexato (14). El estudio pivotal 3338, abierto y multicéntrico, incluyó 127 pacientes y mostró respuesta ACR30 pediátrica en el 88,6% a las 12 semanas, con mejoras clínicas en todas las variables secundarias. La retirada del fármaco en 30 pacientes mostró un tiempo medio hasta el brote de 190 días. El perfil de seguridad fue aceptable, con infecciones respiratorias como eventos más frecuentes y reacciones locales. El seguimiento a largo plazo (10 años) confirmó la persistencia de la eficacia y la posibilidad de retirada y retratamiento según respuesta clínica(24).

Adalimumab está indicado en AIJ poliarticular activa desde los 2 años y en ARE desde los 6 años, en combinación con metotrexato o en monoterapia si existe intolerancia(15). El estudio M-11328, aleatorizado y doble ciego, evaluó 46 pacientes pediátricos con ARE y mostró una reducción del 62,6% en articulaciones activas frente a placebo (-11,6%) a las 12 semanas, manteniendo la mejoría hasta la semana 156 en el periodo abierto. El perfil de seguridad fue consistente con datos previos, con infecciones respiratorias altas, nasofaringitis y gastroenteritis como eventos más comunes, la mayoría leves o moderados(25).

En un avance para el tratamiento de la AIJ, se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico los inhibidores de vía JAK, tofacitinib y baricitinib(18,19). Tofacitinib, primer inhibidor JAK aprobado para AIJ, demostró eficacia en el estudio JIA-I, ensayo fase III, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes de 2 a <18 años con AIJ poliarticular, APsJ y ARE. Tofacinib mostró una reducción significativa de brotes frente a placebo (29% vs 53%, HR=0,46; p=0,0037), mayores tasas de respuesta ACR30/50/70 y menor tiempo hasta la aparición de brote. Los eventos adversos destacables fueron infecciones, cefalea y vómitos, de carácter mayoritariamente leve(26). Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1/JAK2 que está autorizado para AIJ poliarticular, APsJ y ARE en pacientes desde 2 años con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEs previos. El estudio pivotal JAHV (JUVE-BASIS), doble ciego y de retirada aleatorizada, mostró menor riesgo de brote frente a placebo (17% vs 51%, HR=0,24; p<0,001). En el subgrupo de pacientes con ARE, hubo una tendencia a menor incidencia de brotes, y en APsJ ningún paciente tuvo un brote (con una muestra de pacientes limitada). El seguimiento a 1 año sugiere el mantenimiento de la eficacia, aunque se requieren datos a más largo plazo. El perfil de seguridad fue aceptable, con infecciones respiratorias, cefalea y dolor abdominal como eventos más

frecuentes(27). Para ambos fármacos, se debe considerar los riesgos de clase a largo plazo, que incluyen neoplasias y eventos cardiovasculares(28).

La falta de estudios comparativos directos de ixekizumab respecto a otros FAMEb y FAMEsd descritos dificulta la determinación de la eficacia y seguridad relativa respecto a otras opciones de tratamiento en la AIJ, concretamente en la ARE y APsJ. Asimismo, no se han encontrado comparaciones indirectas. Por lo tanto, la ausencia de datos comparativos directos e indirectos limita la capacidad para establecer su eficacia relativa en la actualidad. La realización de estudios específicos y la evaluación de la evidencia acumulada a través de revisiones sistemáticas podrían contribuir a abordar esta cuestión en el futuro.

Conclusión

Ixekizumab ha sido autorizado en el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ):

- Artritis psoriásica juvenil (APsJ): ixekizumab, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la APsJ activa en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg, que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.
- Artritis relacionada con entesitis (ARE): ixekizumab, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la ARE activa en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg, que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Ixekizumab ha demostrado ser eficaz en el estudio COSPIRIT-JIA, un estudio de fase III, en marcha actualmente en su periodo de extensión, en el que un subgrupo de pacientes se comparaba de manera descriptiva con adalimumab como control activo. Durante un periodo inicial abierto de 16 semanas, el 88,9% de los pacientes tratados con ixekizumab alcanzaron la variable de respuesta ACR30. El porcentaje de respuesta fue el mismo tanto para los pacientes con artritis psoriásica juvenil, como para los afectados por artritis relacionada con entesitis, y fue similar en los diferentes subgrupos analizados. Los resultados obtenidos en las variables secundarias fueron consistentes con la variable principal. La proporción de pacientes con respuestas ACR 50, 70,90 y 100 respaldan la mejora general en los síntomas y la función articular en los pacientes tratados con ixekizumab. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes obtuvo un ACR100 o enfermedad inactiva.

En general, el perfil de seguridad de ixekizumab en pacientes con artritis psoriásica juvenil y artritis relacionada con entesitis es consistente con el establecido previamente en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave de la misma edad y peso, o en adultos con artritis psoriásica y espondiloartritis axial. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido completamente, en comparación a otros fármacos con amplia experiencia de uso, como los anti-TNF α, siendo esto especialmente relevante en la población pediátrica.

Para el tratamiento inicial de la artritis psoriásica juvenil y de la artritis relacionada con entesitis se dispone actualmente de antiinflamatorios (AINES y corticoides) y de FAMEsc (metotrexato). En caso de respuesta inadecuada o intolerancia se dispone de, FAMEb como los inhibidores TNF-α (etanercept, adalimumab), inhibidores de la vía JAK (baricitinib y tofacitinib) e inhibidores IL-17 (secukinumab e ixekizumab). Ixekizumab, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado ser una opción más de tratamiento dentro del grupo de los inhibidores IL-17 para pacientes con APsJ o ARE activa a partir de 6 años de edad y 25 kg de peso, cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar el tratamiento convencional. No se dispone de datos comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de ixekizumab frente al resto de opciones terapéuticas. La decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse, teniendo en cuenta la edad, el peso, comorbilidades y las preferencias del paciente y/o sus cuidadores, así como el perfil de seguridad de las terapias disponibles. Se debería considerar que entre los FAME biológicos, los fármacos anti-TNFα cuentan con un mayor nivel de evidencia y una experiencia de uso más amplia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángel Marcos Fendián. Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), Asociación española de pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas disponibles para APsJ y ARE(14–19)

Nombre	**Ixekizumab (Taltz)** (17)	**Secukinumab (Cosentyx)** (16)	**Etanercept** (14)	**Adalimumab** (15)	**Baricitinib (Olumiant)** (19)	**Tofacitinib (Xeljanz)** (18)
Presentación	80 mg Jeringa o pluma precargada	75 mg y 150mg jeringa o pluma precargada	10 y 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable	20 y 40 mg solución inyectable en jeringa precargada	2 y 4 mg comprimidos recubiertos con película	5 mg comprimidos recubiertos con película 1 mg/ml Solución oral
Posología	Dosis inicial de 160 mg para niños > 50kg y 80 mg cada 4 semanas en mantenimiento. Dosis inicial de 80 mg para niños entre 25 y 50 kg, y 40 mg cada 4 semanas en mantenimiento.	75 mg para niños <50kg o 150mg para niños ≥50kg y se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3, y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento.	0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrados 2 veces a la semana (inyección subcutánea), con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados una vez a la semana.	20 o 40mg según peso en inyección subcutánea cada 2 semanas	4 mg una vez al día para pacientes de ≥ 30 kg Para pacientes que pesen >10 kg y <30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.	Vía oral: 3,2 ml, 4 ml o 5 ml de solución oral, o 5 mg comprimidos, 2 veces al día, según peso
Indicación aprobada en FT o no	**- Artritis idiopática juvenil, que incluye Artritis idiopática juvenil a partir de 6 años y 25 kg de peso** - Psoriasis en placas en niños a partir de 6 años y más de 25kg, y en adultos - Artritis psoriásica - Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)	**-Artritis psoriásica juvenil (APsJ), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional** **-Artritis relacionada con entesitis (ARE), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al**	- poliartritis (con FR +/-) y oligoartritis extendida en ≥2 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. - **artritis psoriásica en ≥12 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX.** Otras de interés en niños: - **artritis relacionada con entesitis en ≥12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional.**	-poliartritis, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta insuficiente a uno o más FAMEs. Otras de interés en niños: **-Artritis asociada a entesitis en ≥6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional.** - Uveítis anterior crónica en ≥2 años con respuesta inadecuada o intolerancia al	**- Artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos**: - Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoarticular extendida)	- Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada a FAME Otras de interés en adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica - espondilitis anquilosante

		tratamiento convencional -Psoriasis en placas en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamientos sistémicos. En adultos: -Psoriasis en placas -Artritis psoriásica -Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica) -Hidradenitis supurativa	- psoriasis pediátrica en placas Otras de interés en adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica - espondilitis axial psoriasis en placas	tratamiento convencional. En adultos: - artritis reumatoide artritis psoriásica	- **Artritis relacionada con entesitis, y** - **Artritis psoriásica juvenil.** En monoterapia o en combinación con metotrexato. Otras indicaciones: artritis reumatoide, dermatitis atópica, alopecia areata	colitis ulcerosa
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infección del tracto respiratorio superior, Reacciones en el lugar de la inyección **Frecuentes:** Infección por tiña, herpes simple, dolor orofaríngeo, náuseas	**Muy frecuentes:** Infecciones de las vías respiratorias altas **Frecuentes:** Herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náuseas, fatiga	**Muy frecuentes:** Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea), cefalea, reacciones en la zona de inyección **Frecuentes:** Reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, prurito, erupción, pirexia	**Muy frecuentes:** Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus), cefalea, incremento de lípidos, **Frecuentes:** Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster),infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del	**Muy frecuentes:** Infecciones del tracto respiratorio superior, Hipercolesterolemia **Frecuentes:** Herpes zóster, Herpes simple, gastroenteritis, Infecciones del tracto urinario, neumonía, foliculitis, cefalea, náuseas, dolor abdominal, aumento ALT, erupción, acné, Aumento CPK	**Frecuentes:** Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, linfopenia, anemia, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, acné, artralgia, edema periférico, aumento CPK

				tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones, cáncer de piel excluido el melanoma, Leucocitosis, trombocitopenia, hipersensibilidad, hipopotasemia, parestesias, vértigo, taquicardia		
Conveniencia*	Inyección SC	Inyección SC	Inyección SC	Inyección SC	Vía oral	Vía oral (comprimido y Solución oral)
Utilización de recursos	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	NA	Monitorización estrecha clínica y analítica

Tabla 2. Análisis de subgrupos del estudio COSPIRIT-JIA para la variable ACR 30 en AIJ(7).

Subgrupos	ACR30, n (%)
Subtipos de AIJ	
ARE (N = 54)	48 (88,9)
APsJ (N = 27)	24 (88,9)
FAMEb previos para AIJ	
Nunca recibido (*naïve*) (N = 60)	54 (90,0)
Recibido previamente (N = 21)	18 (85,7)
FAMEb previos para ARE	
Nunca recibido (*naïve*) (N = 40)	37 (92,5)
Recibido previamente (N = 14)	11 (78,6)
FAMEb para APsJ	
Nunca recibido (*naïve*) (N = 20)	17 (85,0)
Recibido previamente (N = 7)	7 (100,0)
FAMEsc previos para AIJ	
Nunca recibido (N = 67)	60 (89,6)
Recibido previamente (N = 14)	12 (85,7)
AINEs previos para AIJ	
Nunca recibido (N = 65)	57 (87,7)
Recibido previamente (N = 16)	15 (93,8)
Metotrexato previo para AIJ	
Sí (N = 22)	19 (86,4)
No (N = 59)	53 (89,8)
Metotrexato previo para ARE	
Sí (N = 12)	10 (83,3)
No (N = 42)	38 (90,5)
Metotrexato previo para APsJ	
Sí (N = 10)	9 (90,0)
No (N = 17)	15 (88,2)
Peso corporal	
>50 kg (N = 55)	47 (85,5)

Referencias

1. Sandborg CI, Schulert GS, Kimura Y. Juvenile Idiopathic Arthritis. New England Journal of Medicine. 9 de julio de 2025;393(2):162-74.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. febrero de 2004;31(2):390-2.
3. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 27 de enero de 2022;8(1):5.
4. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 18 de junio de 2011;377(9783):2138-49.
5. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis.
6. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. marzo de 2014;81(2):112-7.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Taltz - ixekizumab [Internet]. EMA/265031/2025; 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol. mayo de 2015;11(5):290-300.
9. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). abril de 2022;74(4):521-37.
10. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non‐Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis - Ringold - 2019 - Arthritis & Rheumatology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40884
11. Brunello F, Tirelli F, Pegoraro L, Dell'Apa F, Alfisi A, Calzamatta G, et al. New Insights on Juvenile Psoriatic Arthritis. Front Pediatr. 2022;10:884727.
12. Tan J, Renton WD, Whittle SL, Takken T, Johnston RV, Tiller G, et al. Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 9 de febrero de 2024;2(2):CD003129.
13. Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD003129.
14. AEMPS. Ficha técnica ENBREL [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html
15. AEMPS. Ficha técnica HUMIRA [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
16. AEMPS. Ficha técnica COSENTYX [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980004/FT_114980004.html
17. AEMPS. Ficha técnica TALTZ. [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151085004/FT_1151085004.html
18. AEMPS. Ficha técnica XELJANZ [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
19. AEMPS. Ficha técnica OLUMIANT [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161170010/FT_1161170010.htm
20. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 4 de enero de 2020;395(10217):53-64.
21. Dougados M, Wei JCC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis. febrero de 2020;79(2):176-85.
22. Combe B, Tsai TF, Huffstutter JE, Sprabery AT, Lin CY, Park SY, et al. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies. Arthritis Res Ther. 27 de enero de 2021;23(1):41.

23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Cosentyx- secukinumab [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-003729-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf

24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Enbrel - etanercept [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enbrel-h-c-262-ii-145-epar-assessment-report-variation_en.pdf

25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Humira - adalimumab [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-00127-epar-assessment-report-variation_en.pdf

26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Xeljanz - tofacitinib [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0024-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Olumiant - baricitinib [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-x-0035-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

28. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 4 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/