

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en artritis psoriásica

IPT, 6/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019[†]

La artritis psoriásica es una espondiloartropatía seronegativa que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con psoriasis cutánea (1), y que se puede manifestar con artritis periférica, afectación articular axial, dactilitis y entesitis. Se trata de una patología crónica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, destrucción articular y deformidad. La evolución de la enfermedad afecta a la calidad de vida y contribuye a la discapacidad laboral de los pacientes (1-4). Algunos trabajos publicados (5) estiman que el impacto de la artritis psoriásica es similar al de la artritis reumatoide.

El tratamiento debe incluir medidas fisioterapéuticas, educación sanitaria y tratamiento farmacológico. Además de tratamientos tópicos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides intraarticulares, se recomiendan los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (metotrexato [MTX], leflunomida, sulfasalazina [SSZ]) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa. En las formas refractarias, se recomienda el uso de agentes biológicos, en especial anti-TNF (3, 6-8). Entre las alternativas a los FAME convencionales actualmente disponibles destacan infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, ustekinumab, apremilast y secukinumab. Algunos de estos agentes han demostrado eficacia en detener o retrasar la progresión de la enfermedad, pero no están exentos de problemas de seguridad.

IXEKIZUMAB (TALTZ®)

Ixekizumab se encuentra actualmente autorizado en las siguientes indicaciones:

- Psoriasis en placas: Taltz® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.
- Artritis psoriásica: Taltz®, solo o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

En el caso de la artritis psoriásica, la dosis recomendada es de 160 mg por vía subcutánea (sc) (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Si se padeciera concomitantemente psoriasis en placas moderada o grave, se debería utilizar la posología recomendada para esta indicación (160 mg por inyección SC (2 inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas.

De acuerdo con su ficha técnica, se debe considerar discontinuar ixekizumab en caso de ausencia de respuesta entre las semanas 16-20 de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta parcial al inicio,

pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Farmacología

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido contra las IL-17A e IL-17A/F, citoquinas pro-inflamatorias con un papel relevante en la patogenia de la artritis psoriásica y de varias enfermedades inflamatorias sistémicas (9,10).

Los análisis farmacocinéticos llevados a cabo demuestran que las características farmacocinéticas de ixekizumab en artritis psoriásica son similares a las observadas en psoriasis moderada-grave (9,10).

Eficacia

La evaluación de la eficacia de ixekizumab como tratamiento de la artritis psoriásica se fundamenta en los datos recogidos en dos estudios pivotaes fase III: RHAP (SPIRIT-P1) y RHBE (SPIRIT-P2). Ambos estudios se dividieron en dos periodos de tratamiento: un primer periodo doble ciego de 24 semanas controlado con placebo –más un control activo (adalimumab) en el caso del estudio SPIRIT-P1- y un segundo periodo de extensión de 156 semanas durante el cual todos los pacientes recibieron tratamiento con ixekizumab.

El estudio SPIRIT-P1 incluyó a 417 pacientes con artritis psoriásica activa tanto *naïve* como tratados previamente con FAME convencionales. Todos eran *naïve* a terapia biológica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, a razón 1:1:1:1, a recibir durante 24 semanas ixekizumab 80 mg sc. cada 4 semanas, ixekizumab 80 mg sc. cada 2 semanas, adalimumab 40 mg sc. cada 2 semanas o placebo.

El estudio RHBE incluyó a 363 pacientes con artritis psoriásica activa previamente tratados con FAME convencionales, que habían respondido inadecuadamente o presentado intolerancia a anti TNF. Las ramas de aleatorización fueron similares a las del estudio anterior excepto por la ausencia de una rama con control activo.

Tras las primeras 24 semanas de tratamiento (o tras 16 en caso de falta de respuesta), los pacientes en tratamiento con placebo o adalimumab fueron re-aleatorizados a recibir ixekizumab cada 2/4 semanas. El cambio de adalimumab a ixekizumab requería un periodo de lavado de 8 semanas entre administraciones y el inicio de cada periodo de tratamiento con ixekizumab incluía una dosis de inducción de 160 mg.

Se consideraron no respondedores aquellos pacientes que en la semana 16 no hubiesen presentando una mejoría de al menos un 20% en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas respecto al basal.

Los pacientes incluidos debían haber sido diagnosticados de artritis psoriásica activa hacía al menos seis meses, cumplir los criterios CASPAR de clasificación y presentar ≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas a pesar de su tratamiento. En el estudio SPIRIT-P1, los pacientes también debían presentar ≥ 1 articulación erosionada en pies o manos asociadas a artritis psoriásica, en radiografías evaluadas centralmente, 7/o PCR ≥ 6 mg/l.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que logró una mejoría de al menos un 20% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, [ACR 20]) tras 24 semanas de tratamiento.

Las variables secundarias más relevantes fueron el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 a las 12 semanas, ACR20/50/70 a las 24 y 52 semanas, el cambio a las 24 semanas en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

[HAQ- DI]) y en el Índice Total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score* [mTSS]), la proporción de pacientes que alcanzó la mínima actividad de la enfermedad (MDA) a las 24 semanas según los criterios de Coates, la mejoría de la entesitis basal de los pacientes, medida con el Índice de Entesitis de Leeds (*Leeds Enthesitis Index* [LEI]), la proporción de pacientes con >3% de afectación cutánea basal y una mejoría del 75% en su afectación cutánea (PASI 75) a las 12 semanas y la mejoría en la severidad de su picor usando la escala numérica Itch NRS.

Resultados

La media de edad de la población incluida fue de 49,5 años (DS 12 años) en el estudio SPIRIT-P1 y de 51,9 años (DS 12 años) en el estudio RHBE. Las características basales demográficas y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento, con algunas excepciones: se observaron diferencias entre grupos en la mediana de años desde la aparición de la artritis psoriásica (SPIRIT-P1: 6,3 y 7,1 con ixekizumab c/4s y c/2s, respectivamente, 6,3 en el grupo con adalimumab vs. 8,3 en el grupo placebo; SPIRIT-P2: 9,2 años con placebo vs. 11,4 con ixekizumab c/4s y 9,6 con ixekizumab c/2s) y en la proporción de pacientes con dactilitis (SPIRIT-P1: desde 22,8% con adalimumab hasta 50,5% con ixekizumab c/4s; SPIRIT-P2: de 16,9% con placebo a 31,3% con ixekizumab c/4s). La mayoría de los pacientes presentó enfermedad poliarticular basal (SPIRIT-P1: 78,6%; SPIRIT-P2: 83,7%). En el caso del estudio SPIRIT-P1, la proporción fue algo menor en el grupo con ixekizumab c/4s (78,6%) que en el resto de grupos (80,2% con placebo e ixekizumab c/2s y 81,6% con adalimumab). El porcentaje de pacientes *naïve* para FAME convencionales incluidos en el ensayo SPIRIT-P1 varió desde un 12,3% en el grupo con placebo hasta un 15,9-16,5% en los grupos con ixekizumab. En el estudio SPIRIT-P2, el 56%, el 35%, y el 9% de los pacientes habían respondido inadecuadamente a 1 anti-TNF, a 2 anti-TNF, o eran intolerantes, respectivamente. En conjunto, en torno al 57% de los pacientes (SPIRIT-P1: 64%; SPIRIT-P2: 51%) recibieron FAME convencionales concomitantes durante el periodo de estudio. De estos, en el 85% de los casos en SPIRIT-P1 y en el 81% en SPIRIT-P2, el FAME clásico era MTX.

El tratamiento con ixekizumab se asoció a una mayor tasa de respuesta ACR20 alcanzada a las 24 semanas, en comparación con placebo (SPIRIT-P1: 57,9% con ixekizumab c/4s, 62,1% con ixekizumab c/2s vs. 30,2% con placebo [$p \leq 0,001$]; SPIRIT-P2: 53,3% con ixekizumab c/4s, 48% con ixekizumab c/2s vs. 19,5% con placebo [$p \leq 0,001$]), tanto al excluir del análisis a los pacientes que requirieron rescate a las 16 semanas de tratamiento como al considerarlos en un segundo análisis. Los principales resultados de eficacia del periodo doble ciego se resumen en las tablas 1 y 2.

En el estudio SPIRIT-P1, la proporción de respondedores en el grupo con adalimumab (57,4%) fue similar a la proporción en el grupo con ixekizumab c/4s (57,9%), ligeramente menor que con ixekizumab c/2s (62,1%) y superior a placebo (30,2%). Mientras la tasa de respuesta ACR20 fue similar en las dos ramas de administración de ixekizumab, se alcanzaron tasas ACR50 y 70 más altas con la administración cada 2 semanas.

La diferencia observada se alcanzó ya tras 12 semanas de tratamiento, manteniéndose después a lo largo del estudio. Aproximadamente el 80% de los pacientes que lograron una respuesta ACR20/50/70 en la semana 24 mantuvieron esa respuesta en la semana 52 para ambos regímenes de dosificación.

Tabla1. Resultados eficacia a la semana 24 en SPIRIT-P1 (SPIRIT-P1) y SPIRIT-P2 (SPIRIT-P2)

Variables	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2					
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Diferencias en el Índice de Respuesta con respecto a Placebo (IC 95%)	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Diferencias en el Índice de Respuesta con respecto a Placebo (IC 95%)		
n (%) de respuesta ACR20											
Semana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c
n (%) de respuesta ACR50											
Semana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c
n (%) de respuesta ACR70											
Semana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c
n (%) de Mínima Actividad de la Enfermedad (MDA)											
Semana 24	16 (15,1)	32 (30,2)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (8,3, 25,8) ^c	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c
n (%) de respuesta ACR 50 y PASI 100 en pacientes con $\geq 3\%$ BSA afectada de psoriasis al inicio del estudio											
Semana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = tasa de respuesta de la American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superficie corporal; IC = intervalo de confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; N = número de pacientes en el análisis de población; n = número de pacientes en la categoría especificada; NRI = imputación de no respondedor; PASI 100 = índice de severidad y área de psoriasis 100% de mejora; PBO = placebo.
Nota: los pacientes que fueron rescatados a la semana 16 o que discontinuaron o para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores para el análisis a la semana 24. Uso concomitante con FAMEsc incluyendo MTX, leflunomida y sulfasalazina. ap<0,05; bp<0,01; cp<0,001 comparado con placebo.

Ixekizumab inhibió la progresión radiológica del daño articular a la semana 24 y el porcentaje de pacientes sin progresión del daño articular (definido como un cambio desde el estado basal en mTSS de $\leq 0,5$) desde la aleatorización hasta la semana 24 fue del 94,8% en ixekizumab c/2s ($p < 0,001$), 89,0% en ixekizumab c/4s ($p = 0,026$), 95,8% en adalimumab ($p < 0,001$), todos en comparación al 77,4% para placebo. El cambio medio desde el estado basal a la semana 52 en mTSS fue 0,27 para placebo/ixekizumab c/4s, 0,54 para ixekizumab c/4s/ixekizumab c/4s, y 0,32 para adalimumab/ixekizumab c/4s. El porcentaje de pacientes sin progresión radiológica del daño articular desde la aleatorización hasta la semana 52 fue del 90,9% para placebo/ixekizumab c/4s, 85,6% para ixekizumab c/4s /ixekizumab c/4s, y 89,4% para adalimumab/ixekizumab c/4s.

La superioridad de la eficacia de ixekizumab frente a placebo se demostró en todos los subgrupos de pacientes analizados.

Las respuestas ACR20/50/70 observadas fueron similares independientemente de si los pacientes recibían o no tratamiento concomitante con FAME convencionales (en su mayor parte, MTX).

Los resultados de eficacia en pacientes previamente tratados con FAME convencionales fueron consistentes con los de la población general (SPIRIT-P1, ACR20 semana 24 60% IXE c/4s, 62,4% IXE c/2s, ADA 60,9%, 31,2% placebo).

A su vez, entre los pacientes con afectación psoriásica basal de $\geq 3\%$ de la superficie corporal total, la mejoría en el aclaramiento de las lesiones psoriásicas fue estadística y clínicamente superior en los grupos de ixekizumab vs. placebo, y proporcionalmente mayor al grupo de adalimumab, tal y como se observa en los resultados del PASI 75 a la semana 24: SPIRIT-P1 PASI 75 semana 24 71,2% IXE c/4s, 79,7% IXE c/2s, 54,4% ADA vs. 10,4% placebo ($p \leq 0,0001$); SPIRIT-P2 PASI 75 semana 24: 55,9% IXE c/4s, 60,3% IXE c/2s vs. 14,9% placebo ($p \leq 0,0001$).

En los pacientes con $\geq 10\%$ de la superficie de la piel afectada o con psoriasis en la placa moderada-grave concomitante, la respuesta PASI 90 fue mayor tras la administración cada 2 semanas que cada 4.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ixekizumab en comparación con placebo para la mayoría de las variables secundarias principales, con la excepción del cambio en el índice LEI desde el inicio hasta las semanas 12 (SPIRIT-P1) y 24 (SPIRIT-P2) y el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la escala Itch NRS.

En pacientes con dactilitis o entesitis preexistente, el tratamiento con ixekizumab c/4s dio como resultado mejorías en dactilitis y entesitis a la semana 24 en comparación con placebo (resolución: 78% vs. 24%; $p < 0,001$, y 39% vs. 21%; $p < 0,01$, respectivamente).

Tabla 2. Cambio en la puntuación total de Sharp modificada en el SPIRIT-P1

					Diferencias en el Índice de Respuesta con respecto a Placebo (IC 95%)	
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Puntuación basal, media (DE)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Cambio respecto a la basal medio a la semana 24, MMC (ES)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	0,33 (-0,57,-0,09) ^b	-0,42 (-0,66,-0,19) ^c

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confianza; Q4W = Taltz 80 mg cada 4 semanas; Q2W = Taltz 80 mg cada 2 semanas; MMC = media por mínimos cuadrados; N = número de pacientes en el análisis de población; PBO = placebo; ES = error estándar; DE = desviación estándar. ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparado con placebo.

Seguridad

Un total de 7.339 pacientes han sido tratados con ixekizumab durante los estudios en psoriasis en placas, artritis psoriásica y otras enfermedades autoinmunes. De estos, 4.500 se expusieron a ixekizumab durante al menos un año, lo que representa de forma acumulada, una exposición de 13.645 pacientes-año.

La evaluación del perfil de seguridad de ixekizumab en artritis psoriásica se basa en los datos recogidos de un total de 1.118 pacientes con artritis psoriásica activa expuestos a ixekizumab durante el plan de desarrollo clínico del medicamento. El análisis incluyó a 678 pacientes (454 ixekizumab; 224 placebo) de los dos ensayos clínicos anteriormente detallados (SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2) y a 440 de la etapa abierta del ensayo RHBf (SPIRIT 3): un ensayo fase III, actualmente en curso, dividido en un periodo abierto de 36 semanas seguido de un periodo doble ciego hasta la semana 104 controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa *naïve* para terapia biológica y mal-respondedores a FAME convencionales. El objetivo del estudio es evaluar el mantenimiento de la respuesta de ixekizumab c/2s después de la retirada del fármaco.

El perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica tratados con ixekizumab es consistente con el perfil de seguridad observado en psoriasis en placas. No se han identificado nuevos problemas de seguridad no previamente descritos para agentes biológicos con un mecanismo de acción similar y, en general, los efectos adversos (EA) asociados son los típicos de otros tratamientos biológicos indicados para el tratamiento de la artritis psoriásica.

La proporción de pacientes con EA en los estudios de artritis psoriásica fue del 68,1% con ixekizumab, frente a un 56,7% con placebo. La mayoría de los casos fueron leves o moderados y no requirieron discontinuar el tratamiento. En los estudios pivotales, la frecuencia de EAs graves fue del 4,4% con ixekizumab, frente a un 2,7% con placebo, y similar a la tasa observada en el grupo con adalimumab en el estudio SPIRIT-P1 (5%). Globalmente, la tasa de EAs graves entre los pacientes expuestos a ixekizumab fue de un 6,5% y la de discontinuaciones por EAs del 5,7%. Se registraron 2 eventos mortales entre los pacientes tratados con ixekizumab durante el seguimiento a largo plazo (1 accidente cerebrovascular, considerado no relacionado, y una neumonía no hospitalizada, posiblemente relacionado con el tratamiento). Además, no se observaron diferencias en el perfil de EAs debido al uso/no uso concomitante de FAME (MTX, leflunomida, SSZ o hidroxicloroquina).

Los EAs más comunes fueron las reacciones en el lugar de la inyección y las infecciones del tracto respiratorio superior, siendo la nasofaringitis la más frecuente. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes (diferencias estadísticamente significativas) en el grupo de administración bisemanal que en el grupo con ixekizumab cada 4 semanas. El número de infecciones graves notificadas también fue relativamente mayor con la administración cada 2 semanas. El riesgo de infección con 80 mg de ixekizumab c/4s fue comparable al observado con adalimumab.

Reacciones en el lugar de la inyección e hipersensibilidad

La proporción de pacientes con artritis que presentaron reacciones en el lugar de la inyección –en su mayoría leves/moderadas– fue del 11,8% en los 2 estudios pivotales. Un 0,7% (n = 5) de las reacciones se calificaron como graves. La incidencia de eritema fue significativamente mayor con la administración cada 2 semanas que con cada 4, mientras que no se observaron diferencias significativas entre estos grupos en el caso del prurito. Por otra parte, al igual que en el caso de la psoriasis en placas, se apreció una tendencia hacia la aparición de más reacciones a la inyección entre los sujetos de menor peso corporal.

Con respecto a la hipersensibilidad asociada al tratamiento, las reacciones alérgicas/por hipersensibilidad resultaron más frecuentes en los grupos de tratamiento con ixekizumab (c/4s: 4,4%; c/2s: 6,2%) que con placebo (1,8%), en consonancia con la información recogida en psoriasis en placas. Todos estos AEs fueron clasificados como leves o moderados. Destacan en frecuencia los eczemas, rash y urticaria. Un total de 5 pacientes (0,4%) discontinuaron el tratamiento por presentar una reacción de hipersensibilidad. Entre ellos destacó 1 caso de angioedema a los 28 días de comenzar el tratamiento con ixekizumab, que requirió hospitalización durante 8 días.

Infecciones y citopenias

De acuerdo con el perfil de seguridad de ixekizumab previamente conocido, y con lo esperado dada la diana terapéutica sobre la que actúa, se identificó un aumento de riesgo de infección entre los pacientes con artritis psoriásica tratados con ixekizumab comparado con placebo (32,8% vs. 27,7% en los estudios pivotales; tasa global 37,2%). De hecho, el tratamiento con ixekizumab durante infecciones activas clínicamente importantes está contraindicado en ficha técnica e ixekizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con infecciones crónicas. Además, en el estudio SPIRIT-P1, el riesgo de infección con adalimumab fue comparable a ixekizumab cada 4 semanas (ADA: 25,7% vs. IXE: 25,8%).

Los eventos infecciosos más frecuentes fueron las infecciones de tracto respiratorio superior (IXE: 6,8% vs. PBO: 7,1%), la nasofaringitis (IXE: 4,8% vs. PBO: 4%) y la sinusitis (3,3% vs. 2,2%). El 97,7% de los casos fueron leves/moderados y sólo requirieron discontinuar el tratamiento un 0,7%.

Si bien no se encontró diferencia en la tasa global de infecciones al comparar las dos pautas de administración de ixekizumab, la proporción de infecciones oportunistas (IO) fue significativamente mayor en los grupos con administración cada 2 semanas (4,4% vs. 2,2%). Las infecciones oportunistas notificadas en los ensayos pivotaes fueron leves/moderadas. La tasa global de herpes zoster no diseminado entre los pacientes artríticos tratados con ixekizumab fue del 0,7%. No se notificaron casos de herpes zóster diseminado, micosis endémicas, *Aspergillus* invasivo u otras infecciones fúngicas.

Se notificaron pruebas de tuberculina positiva en el 0,3% (n = 3) de los pacientes con artritis tratados con ixekizumab, pero no casos de tuberculosis confirmada activa o reactivada.

Asimismo, cabe destacar que se notificó un evento de hepatitis B en el grupo con ixekizumab: una prueba de ADN cualitativamente positiva en la semana 36, posteriormente negativizada. El paciente interrumpió el tratamiento del estudio. Dada la limitación en la evidencia, por el momento no se han incluido recomendaciones específicas al respecto en la ficha técnica del producto.

Por otro lado, como parte del efecto farmacodinámico inherente a ixekizumab, puede producirse neutropenia asociada al tratamiento. En el caso de la artritis psoriásica, se notificaron casos en el 8-10% de los pacientes, un 3% de los cuales se clasificó como grado ≥ 2 . No se registraron casos grado 3 o 4 durante el período doble ciego de los estudios pivotaes, pero sí neutropenia grado 3 en un 0,3% de los pacientes del conjunto de datos de exposiciones en artritis. Los casos de neutropenia grave no se asociaron a infección concomitante. Tampoco se notificaron casos de trombocitopenia, ni hubo ningún caso de hemorragias asociadas.

Eventos cerebro-cardiovasculares

No se observó ningún caso de evento cerebro-cardiovascular mayor (muerte vascular, ACV o infarto de miocardio) entre los pacientes con artritis psoriásica analizados en los estudios principales. La tasa de incidencia ajustada por exposición resultó en 0,5/100 pacientes-año y fue consistente con las tasas informadas en psoriasis en placa (0,3 a 0,7 / 100 pacientes-año). Sin embargo, en el programa de desarrollo clínico global de ixekizumab para artritis psoriásica y psoriasis en placa, se confirmaron 57 casos, 13 de los cuales resultaron en la muerte del paciente. La incidencia no cambió significativamente a mayor tiempo de exposición.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 11% de los pacientes artríticos tratados con ixekizumab desarrolló anticuerpos antifármaco. La mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8% tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco y no se ha establecido una asociación clara entre la inmunogenicidad y los acontecimientos adversos observados.

Neoplasias malignas

Si bien la incidencia de neoplasias malignas observada en los estudios pivotaes de artritis psoriásica no demostró diferencias entre ixekizumab y placebo, los únicos 2 casos registrados en la fase controlada con placebo pertenecieron al grupo de tratamiento con ixekizumab administrado cada 4 semanas. Los eventos observados fueron un caso de carcinoma de células basales y un cáncer de próstata. En el conjunto de análisis en artritis psoriásica, se observaron neoplasias malignas en el 0,5% de los pacientes tratados con ixekizumab. Tres de estos eventos fueron carcinomas de células basales y los otros tres correspondieron a un caso de cáncer de próstata y dos de mama (uno ductal invasivo). Esta tasa es consistente con la observada en la poblacional general con artritis psoriásica. Por otro lado no se observó un aumento de la incidencia con el aumento de la exposición a ixekizumab. Sin embargo, los

datos disponibles no permiten establecer ni descartar definitivamente una asociación causal y por el momento no existen recomendaciones específicas asociadas a ixekizumab.

Poblaciones especiales

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ixekizumab en poblaciones especiales, como en pacientes con insuficiencia renal o hepática, niños o adolescentes (una categoría de artritis idiopática juvenil). Asimismo, tampoco se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ixekizumab en el embarazo. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

DISCUSIÓN

Ixekizumab está indicado, en monoterapia o en combinación con metotrexato, como tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más FAME.

La evaluación de su eficacia como tratamiento en esta indicación se fundamenta en los datos recogidos en los estudios pivotaes SPIRIT-P1 (SPIRIT-P1) y SPIRIT-P2 (SPIRIT-P2), ambos diseñados de acuerdo con las recomendaciones de la EMA y controlados con placebo. Se incluyeron pacientes con enfermedad activa y al menos 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas a pesar del tratamiento. El estudio SPIRIT-P1 se realizó en pacientes *naïve* para FAME biológicos e incluyó, además de placebo, un brazo comparador con adalimumab (Humira[®]), si bien la potencia estadística del estudio se dirigió a la comparación con placebo. El estudio SPIRIT-P2 incluyó pacientes previamente tratados con FAME, que habían respondido inadecuadamente o presentado intolerancia a anti TNF.

En conjunto, las características de la población incluida en los estudios se asemejaron a las de los estudios pivotaes de otras alternativas terapéuticas.

En lo referente a los resultados obtenidos, ambos estudios demostraron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes a favor de ixekizumab en comparación con placebo para la variable primaria -respuesta ACR20 alcanzada a las 24 semanas- y para la mayoría de variables secundarias (con la excepción del cambio en el índice LEI a las 12 (SPIRIT-P1) y a las 24 (SPIRIT-P2) semanas y el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la Itch NRS). Las tasas ACR20 obtenidas en el estudio SPIRIT-P1 fueron un 57,9% para ixekizumab 80 mg c/4s (superioridad frente a PBO del 27,8% [IC del 95%: 15,0, 40,6], $p < 0,001$), un 57,4% para adalimumab y un 30,2% para placebo. En el estudio SPIRIT-P2 (pacientes que habían respondido inadecuadamente o presentado intolerancia a anti TNF), la tasa de respuesta ACR20 en la semana 24 para ixekizumab c/4s fue de un 53,3% y para placebo del 19,5% (superioridad del 33,8% [IC del 95%: 22,4, 45,2], $p < 0,001$), resultados similares a los observados en la población *naïve*. Esto hace de ixekizumab una opción de tratamiento particularmente interesante en pacientes con fracaso a tratamiento previo con fármacos biológicos.

Las respuestas ACR20/50/70 observadas fueron similares recibiendo los pacientes o no tratamiento concomitante con FAME convencionales. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes sólo recibió MTX, de manera que no disponemos de suficiente evidencia en lo que respecta al tratamiento combinado de ixekizumab con otros FAME convencionales diferentes. Por esta razón, la indicación autorizada incluye la posibilidad de pautar ixekizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato, específicamente.

Además, se observó superioridad para ACR20 ya en la semana 1-2 (en la semana 4 para ACR 50 y en la semana 8 para ACR 70), mejorando hasta alcanzar una meseta alrededor de la semana 8, y las tasas de respuesta se mantuvieron a lo largo del tiempo.

Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, los pacientes tratados con ixekizumab mostraron mejoras estadística y clínicamente relevantes en términos de PASI 75/90/100 en comparación con placebo. Los datos obtenidos del fármaco en el programa de desarrollo clínico para la psoriasis mostraron una eficacia mayor en la semana 12 para las variables de la piel con una pauta inicial de ixekizumab 160 mg seguido de 80 mg cada 2 semanas que con la pauta de cada 4 semanas. Por ese motivo, la posología recomendada en los pacientes con artritis psoriásica con psoriasis en placas de moderada a grave concomitante es la aprobada para esta indicación: 160 mg a la semana 0, seguido de 80mg a las semanas 2, 4, 6, 8, 12 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas.

Los resultados obtenidos en los estudios pivotaes se consideran clínicamente relevantes para la población general estudiada y fueron consistentes en los subgrupos de pacientes analizados. Ixekizumab puede considerarse una alternativa razonable para el tratamiento de los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, tal y como recogen las últimas recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) (11). Como diferencia, mientras la tasa de respuesta ACR20 fue similar en las dos ramas de administración de ixekizumab, se alcanzaron tasas ACR50 y 70 más altas con la administración cada 2 semanas (tasas a las 24 semanas en SPIRIT-P1: ADA 23,5%/20,1%, IXE c/4s 25,1%/17,7%, IXE c/2s 31,5%/28,3%; en SPIRIT-P2: IXE c/4s 30,2%/22,1%, IXE c/2s 28,3%/12,2%). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas y dado que el perfil de seguridad fue discretamente a favor de la pauta de administración mensual, ésta es la pauta recomendada en ficha técnica.

Por otra parte, a diferencia de otros fármacos con el mismo mecanismo de acción, ixekizumab incluyó un brazo comparador con adalimumab en uno de los estudios (en pacientes *naïve* para terapia biológica) y, de cara a comparar la eficacia de ixekizumab con otras alternativas terapéuticas, cabe destacar que, entre estos pacientes, la proporción de respondedores en el grupo con adalimumab fue similar a la proporción en el grupo con ixekizumab c/4s (57,4% y 57,9%), y ligeramente menor que con ixekizumab c/2s (62,1%). Tal y como establecía el protocolo del estudio, no se analizó la significación estadística de estas diferencias, que por otra parte resultan de incierta relevancia clínica.

Asimismo, estos resultados se sitúan en torno a los obtenidos en poblaciones comparables con otros fármacos biológicos indicados en artritis psoriásica como infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab y secukinumab, mientras que las tasas de respuesta parecen estar por encima de las publicadas para ustekinumab y apremilast (12-21). Actualmente no disponemos de comparaciones directas o indirectas formales entre ixekizumab y estas terapias, por lo que debe entenderse la limitación de evidencia que conlleva cualquier posible interpretación del contraste de datos. No obstante, hay un estudio en marcha comparativo con adalimumab en pacientes con artritis psoriásica activa *naïve* a tratamiento con fármacos biológico (22).

En lo que concierne al perfil de seguridad observado con ixekizumab en artritis psoriásica, el tratamiento fue bien tolerado y el perfil de seguridad se considera aceptable en el contexto de estos pacientes: resultó cualitativamente similar al descrito para sus otras indicaciones autorizadas, y los efectos adversos asociados son los típicos de otros tratamientos biológicos de mecanismo de acción similar indicados para el tratamiento de la psoriasis. En general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, y tan sólo un 5,7% de ellas motivó la suspensión del tratamiento. Además, no se observaron diferencias en el perfil de EAs debido al uso/no uso concomitante de FAME.

Por último, cabe destacar que ixekizumab, como la mayoría de alternativas terapéuticas existentes para su indicación en artritis psoriásica, se administra por vía subcutánea, pero la frecuencia de administración varía de un fármaco a otro.

CONCLUSIÓN

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL 17A, actualmente autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas y artritis psoriásica.

Ixekizumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a FAME, habiendo alcanzado para la pauta de administración autorizada una tasa de respuesta ACR20 a las 24 semanas del 57,9% (PBO 30,2%) en pacientes *naïve* para FAME biológicos y del 53,3% (PBO 19,5%) en pacientes no *naïve*, mal-respondedores o intolerantes a anti TNF.

Ixekizumab presenta un perfil de seguridad similar al descrito para sus otras indicaciones autorizadas y consistente con el observado en otros fármacos biológicos con un mecanismo de acción similar. Se considera un fármaco bien tolerado y con un perfil de seguridad aceptable.

Con los resultados disponibles hasta la fecha, ixekizumab (Taltz[®]) constituye una alternativa de tratamiento biológico para pacientes con artritis psoriásica que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Las condiciones de financiación han restringido el uso de ixekizumab a pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF. En la selección de ixekizumab y otras alternativas en esta indicación será necesario considerar criterios de eficiencia.

ABREVIATURAS

- ACR: escala de respuesta del Colegio Americano De Reumatología.
- ADA: adalimumab
- EA: evento adverso.
- FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.
- HAQ- DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (Disability index of the Health Assessment Questionnaire).
- IO: infección oportunista.
- Itch NRS: escala numérica de prurito (itch numeric rating scale).
- IXE: ixekizumab.
- LEI: índice de entesitis de leeds (leeds enthesitis index).
- MDA: mínima actividad de la enfermedad.
- mTSS: índice total de sharp modificado (modified total sharp score).
- MTX: metotrexato.
- PASI: índice de la severidad del área de psoriasis.
- PBO: placebo.
- RI: reacción infusional.
- SSZ: sulfasalazina.

REFERENCIAS

1. Tintle SJ., Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 33 (2015) 127–148.
2. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet], 2015 [Citado el 27 de feb. 2017]; 41:643. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=26476224>.

3. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol* [Internet], 2014 [Citado el 27 de feb. 2017]; 94:627. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24573106>.
4. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*, 2006 [Citado el 27 de feb. 2017]; 54:685-704.
5. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1842-6.
6. Torre Alonso JC, Díaz Del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, Plasencia-Rodríguez C, Ramírez García J, Queiro R. Recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin* [Internet], 27 oct. 2017 [Citado el 27 de feb. 2017]. Disponible en: https://www.ser.es/wpcontent/uploads/2017/12/Recomendaciones_Tratamiento_APs_2017.pdf.
7. Maese J, Díaz Del Campo P, Seoane-Mato D, Guerra M, Cañete JD. Effectiveness of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis: A systematic review. *Reumatol Clin* [Internet], 2017 Jan 13. [Citado el 27 de feb. 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089501>.
8. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet], 2017 [Citado el 27 de feb. 2017];76:948-959. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2017/03/31/annrheumdis-2016-210602.full.pdf>.
9. European Public Assessment Report of Ixekizumab (Taltz®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf.
10. Ficha técnica de ixekizumab (Taltz®). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139360/anx_139360_es.pdf.
11. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3):499-510.
12. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(8):1150-7. 11.
13. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch F et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(7):2264-72. 12.
14. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):3279-89.
15. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1):48-55. 14.
16. Ficha técnica de Simponi® (golimumab) Disponible en: www.aemps.es/cima.
17. Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab) Disponible en: www.aemps.es/cima
18. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional nonbiological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6- month and 1-year results of the phase 3, multicentre, doubleblind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(6):990-9.
19. Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: www.aemps.es/cima.
20. Ficha técnica Cosentyx® (secukinumab). Disponible en: www.aemps.es/cima.
21. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug; 38(4):286-93.
22. A Study of Ixekizumab (LY2439821) Versus Adalimumab in Participants With Psoriatic Arthritis (SPIRIT-H2H) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151551>.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Arantxa Sancho López.

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

Gustavo Centeno.

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Reumatología, la Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.