



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IXEKIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN PLACAS DE MODERADA A GRAVE

### Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recurrente que afecta a un 1,5-3% de la población general en Europa. En los últimos años, se ha confirmado la asociación de las formas graves de psoriasis con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que justifica que sea considerada como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas.

Los objetivos del tratamiento de la psoriasis serían tanto el control mantenido de la afectación cutánea, como el control de la inflamación sistémica a largo plazo y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas. Aunque no existe un tratamiento curativo, los tratamientos disponibles consiguen frenar su evolución, con un control adecuado de los síntomas y signos de forma duradera.

Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico. Las formas moderadas a graves se definen por PASI >10 y/o afectación de superficie corporal (BSA)>10 y/o afectación importante de la calidad de vida (DLQI>10), y suelen requerir tratamiento sistémico. La presencia de artritis psoriásica o la afectación de zonas con compromiso funcional o estético como manos, pies y cara pueden ser también indicaciones potenciales de tratamiento sistémico.

### Indicaciones formalmente aprobadas:

EMA y AEMPS (2016): Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Para la evaluación de la eficacia de ixekizumab en psoriasis en placas de moderada a grave se dispone de tres ensayos clínicos pivotaes en fase III (**UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3**).

**UNCOVER-1** comparó la eficacia y seguridad de los diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab (80mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160mg) después de 12 semanas y 60 semanas de tratamiento frente a placebo, en 1.296 pacientes con psoriasis moderada a grave, de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI $\geq$ 12, IGA $\geq$ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas. Se excluyeron los pacientes a tratamiento previo con biológicos dirigidos a IL-17 A, o IL-12/IL-23.

**UNCOVER-2 y UNCOVER-3** evaluaron diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab (80mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160mg) en comparación con placebo o etanercept (50 mg dos veces por semana), en un total de 2.570 pacientes con psoriasis en placas crónica de moderada a grave tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados con fármacos biológicos. El objetivo de ambos estudios fue demostrar la superioridad



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IXEKIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN PLACAS DE MODERADA A GRAVE

de ixekizumab comparado con placebo y no inferioridad a etanercept con respecto a las respuestas PASI 75 e sPGA 0/1 (covariables principales) en la semana 12, así como valor la seguridad y la **calidad de vida**.

Además se dispone de un ensayo clínico fase III comparativo de ixekizumab frente a ustekinumab a las dosis aprobadas para dicha indicación, ensayo **IXORA-S**. Se trata de un estudio de **52 semanas**, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de ixekizumab frente a ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave. En dicho estudio, la eficacia se evaluó con la variable principal PASI 90 en la semana 12, y como variables secundarias, se midió el PASI 75 y PASI 100 a la semana 12.

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

Los resultados obtenidos en los tres estudios en la variable principal de eficacia (PASI 75) en la semana 12, en cuanto al RAR (IC 95%) entre ixekizumab con placebo fueron ( $p < 0,0001$ ):

UNCOVER-1: 85.2% (81.7-88.7), UNCOVER-2: 87.4%(83.4-91.3) e UNCOVER-3: 80.0%(75.1-85.0)

En el estudio **UNCOVER-2**, cuando comparan ixekizumab con etanercept, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 75 en la semana 12 fue 48.1% (42.1-54.1) con una  $p < 0,0001$  de superioridad. En el estudio **UNCOVER-3**, el RAR del porcentaje de pacientes que alcanza PASI 75 en la semana 12 fue 33.9% (27.9-39.9) con una  $p < 0,0001$  de superioridad. Los resultados en la covariable de eficacia sPGA 0/1 en los tres estudios en la semana 12, fueron también estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de ixekizumab.

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, se evalúa mediante el cuestionario DLQI, una puntuación superior a 10 se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida. En el ensayo **UNCOVER-2** el porcentaje de pacientes con DLQI 0/1 en la semana 12 fue 64.1%, 33.8% y 6% en el grupo de ixekizumab, etanercept y placebo respectivamente, con una  $p < 0,0001$ , y la diferencia fue clínicamente relevante. En el ensayo **UNCOVER-3** el porcentaje de pacientes con DLQI 0/1 en la semana 12 fue 64.7%, 43.7% y 7.8% en el grupo de ixekizumab, etanercept y placebo respectivamente, con una  $p < 0,0001$ , siendo esta diferencia clínicamente relevante.

En el Ensayo IXORA-S se demuestra superioridad de Ixekizumab frente a Ustekinumab en la semana 12 en el PASI 90.

- **Criterio primario de seguridad:**

En los estudios realizados hasta la comercialización (UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3), los efectos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IXEKIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN PLACAS DE MODERADA A GRAVE

por tiña, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Los más graves, incluyen neutropenia y trombocitopenia (poco frecuentes).

La mayoría de las infecciones relacionadas con la administración de ixekizumab se consideran no graves y de intensidad leve-moderada. En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, ambos con comparador activo (etanercept), se obtuvo una tasa de reacciones adversas graves del 1,9%, y un índice de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos del 1,2% para etanercept y 2,0% para ixekizumab. La tasa de infecciones graves fue 0,5% en pacientes que recibieron ixekizumab, frente al 0,4% con etanercept.

- **Criterio secundario de conveniencia:**

Ixekizumab, secukinumab, adalimumab, etanercept y ustekinumab se administran de forma subcutánea, pero la frecuencia de administración es diferente: ixekizumab y secukinumab se administran cada 4 semanas; adalimumab cada 2 semanas; etanercept, dos veces a la semana (dosis de 25 mg) o una vez a la semana (dosis de 50mg) y ustekinumab cada 12 semanas.

Apremilast es un fármaco oral que se administra una vez cada 12 horas.

Infliximab requiere una administración intravenosa cada 8 semanas en el hospital de día.

- **Criterio secundario de coste:**

No se ha considerado necesario calcular el coste eficacia incremental de ixekizumab (en régimen de cada 2 o 4 semanas) frente a infliximab (5mg/kg cada 8 semanas) o secukinumab (300mg cada 4 semanas), al considerarlos alternativas terapéuticas equivalentes, aceptando que no existen diferencias clínicamente relevantes en eficacia y seguridad. Tendría sentido en este caso, realizar un análisis de minimización de costes según las ofertas en los hospitales.

Existen diferencias estadísticamente significativas y probablemente relevantes en la variable principal de eficacia PASI 75 en la semana 12 frente a etanercept, ustekinumab, adalimumab y apremilast. Por ello, se ha realizado un análisis coste eficacia incremental utilizando para los cálculos los precios notificados, que difieren en este caso considerablemente del escenario real donde se aplican los precios financiados. Así, por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento en el primer año es de 20.411€ frente a ustekinumab, de 17.383€ frente a adalimumab, 12.434 € frente a apremilast y de 17.001 € frente a etanercept.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE  
IXEKIZUMAB  
EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN PLACAS DE MODERADA A GRAVE**

**PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:**

**IXEKIZUMAB (Taltz®)**

Se recomienda que se incluya en la Guía Farmacoterapéutica como otra alternativa terapéutica para el tratamiento de psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no responden y/o tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato, acitretina, y fototerapia. Asimismo, se puede usar como tratamiento de pacientes refractarios a cualquiera de los otros agentes biológicos aprobados en esta indicación.

**En la elección entre los diferentes inhibidores selectivos de la Interleuquina 17 A (IL-17 A)  
se priorizarán criterios de eficiencia.**