

# IXEKIZUMAB

## en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave

Informe para la CURMP

Diciembre 2017

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	2
2.1 Área descriptiva del medicamento.....	2
2.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
2.2.a Descripción del problema de salud y tratamiento actual .....	3
2.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	4
3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	5
3.1 Mecanismo de acción. ....	5
3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	5
3.3 Posología, forma de preparación y administración.....	5
3.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	5
4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....	6
4.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	6
4.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	6
4.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	16
4.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	16
4.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	17
4.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	19
5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	19
5.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	19
5.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....	19
5.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	22
5.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	25
5.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	25
6. AREA ECONÓMICA .....	25
6.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	25
6.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	27
6.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	27
7. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....	28
7.1 Descripción de la conveniencia .....	28
7.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	29
8. AREA DE CONCLUSIONES.....	29
8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	29
9. BIBLIOGRAFÍA .....	31

#### Glosario:

ATE: Alternativas Terapéuticas Equivalentes

BSA: "body surface area" (área de superficie corporal afectada).  
 CEI: Coste Eficacia Incremental  
 CCII: Comparaciones indirectas  
 DLQI: "Dermatology Life Quality Index" (índice de Calidad de Vida dermatológica).  
 IL: interleucinas  
 PGA: "Physician's Global Assessment" (evaluación global del médico).  
 PASI: "Psoriasis Area and Severity Index" (índice de gravedad y área afectada de psoriasis).  
 PUVA: psoralenos + UVA  
 TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

Este informe es una actualización del realizado por: Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2016.

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Ixekizumab

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica.

**Autores / Revisores:** Virginia García Jiménez. Hospital Valle del Nalón. Área VIII

**Tipo de informe:** Actualización

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** no existen.

## 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 2.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ixekizumab.

**Nombre comercial:** Taltz®.

**Laboratorio:** Eli Lilly and Company Limited.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina.

**Código ATC:** L04AC13

**Vía de administración:** Subcutánea.

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico hospitalario.

**Información de registro:** Procedimiento centralizado.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL-7,5%	Coste por unidad PVL (notificado) -7,5% + IVA
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	1 JERINGA PRECARGADA	711213	934,25	971,62
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	2 JERINGAS PRECARGADAS	711214	1868,5	1.943,24
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA	1 PLUMA PRECARGADA	711211	934,25	971,62
TALTZ 80 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA	2 PLUMAS PRECARGADAS	711212	1868,5	1.943,24

## **2.2 Área descriptiva del problema de salud**

### **2.2.a Descripción del problema de salud y tratamiento actual <sup>(1-3)</sup>**

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. Asimismo, se reconoce actualmente la asociación de la psoriasis grave con un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes afectados, debido a su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual y económico.

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 puede ser también indicaciones potenciales de tratamiento sistémico.

Los tratamientos tópicos incluyen el uso de agentes emolientes, queratolíticos, retinoides tópicos, análogos de la vitamina D, corticoides e inmunomoduladores tópicos como tacrolimus/pimecrólimus. Entre los tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis moderada/grave se incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta A, ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, metotrexato, acitretina y apremilast) y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, y secukinumab).

La EMA recomienda que se deberían utilizar dos variables para valorar la eficacia: una puntuación estandarizada global validada (ej. Evaluación global por el médico-PGA-) y el PASI. Consideran que el PASI solo no es suficiente para evaluar la gravedad de la psoriasis en los valores basales y en el tratamiento.

Se considera respuesta adecuada al tratamiento la reducción del 75% de PASI comparada con PASI inicial (PASI 75) o bien una reducción  $\geq 50\%$  de PASI (PASI 50) (o % BSA donde PASI no es aplicable) y una mejora  $\geq 5$  puntos en DLQI.

### 2.3 Características comparadas con otras alternativas similares [1]

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares								
Nombre	IXEKIZUMAB [5]	SECUKINUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB	APREMILAST	
Presentación	80 mg/ml jeringas plumas precargadas	150 mg/ml jeringas, plumas precargadas, vial	25mg, 50mg jeringas prec. 10 mg (uso pediátrico) 50 mg plumas prec. Actualmente, también existe biosimilar de etanercept: 50mg jeringa prec.	Vial 100 mg Actualmente, también existe biosimilar de infliximab	40 mg jeringas y plumas precargadas	Vial 45 mg/ 0.5 mL	10 mg, 20 mg, 30 mg comprimidos recubiertos	
Posología	Semana 0: 160 mg Semana 2-12: 80 mg cada 2 semanas  Después 80 mg /4 semanas	300 mg semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Después 300 mg cada mes	25 mg 2 veces por semana o 50 mg semanales Puede administrarse 50 mg 2 veces/semana durante las primeras 12 semanas Autorizado uso intermitente	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6 después cada 8 semanas	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg / 2 semanas	Peso < 100 kg: 45 mg Peso > 100 kg: 90 mg  Administrar semanas 0 y 4, después cada 12 semanas	30 mg 2 veces al día Es necesario un programa inicial de escalado de dosis.	
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica		Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia (PUVA: psoraleno más luz ultravioleta A)					
			Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada					Artritis psoriásica activa, solo o en combinación con FAME, en adultos con respuesta inadecuada/intolerancia a FAME
			Id. psoriasis a partir de los 6 años de edad	-	Id. psoriasis a partir de los 4 años de edad	-	-	
Efectos adversos	Infecciones vías respiratorias altas, nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgias, reacción en el sitio de inyección	Infección de vías respiratorias superiores, diarrea y síndrome pseudogripal	Reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea, alergia, autoanticuerpos	Reacción infusional. Cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea	Reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea	Infección respiratoria de vías altas. Celulitis, faringolaringitis, congestión nasal, depresión, mareos, diarrea, cefalea, prurito, exantema, urticaria, autoanticuerpos	Diarrea, náuseas, infección tracto respiratorio superior, bronquitis, dolor de espalda, nasofaringitis, migraña, cefalea, tos, vómitos	
Utilización de recursos	Permite la auto-administración			Administración IV por personal especializado en un hospital	Permite la auto-administración		Administración oral que permite la toma en domicilio	
Conveniencia	Administración SC			Perfusión IV (2h) Administración en hospital de día	Administración SC		Administración oral escalado inicial de la dosis.	
Otras características diferenciales	Administración cada 4 semanas  Diana terapéutica: IL-17A		Administración cada semana  Diana terapéutica: TNF $\alpha$	Administración cada 8 semanas  Diana terapéutica: TNF $\alpha$	Administración cada 2 semanas  Diana terapéutica: TNF $\alpha$	Administración cada 12 semanas  Diana terapéutica: IL-12/IL-23	Administración diaria.  Diana terapéutica: Fosfodiesterasa 4 (PDE 4)	

En relación a la posología, cabe destacar los resultados en el re-tratamiento con adalimumab y etanercept. Según ficha técnica, un 76,5% (218/285) de los pacientes con adalimumab, alcanzaron una respuesta PGA de “sin lesiones” o “mínimas lesiones” después de 16 semanas de re-tratamiento, con un perfil de seguridad y una tasa de anticuerpos similar al de antes de la retirada. En el caso de etanercept, también existen estudios que avalan el beneficio del re-tratamiento en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento. Asimismo, la pauta intermitente de etanercept obtiene mejoría clínica con una menor exposición del paciente al fármaco, por lo que, en cada caso, se podrá seleccionar entre terapia intermitente o continua de etanercept.

### **3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

#### **3.1 Mecanismo de acción<sup>4</sup>.**

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, que se une con alta afinidad y especificidad a ambas formas de la interleucina 17A (IL-17Ae IL-17A/F). Ixekizumab actúa neutralizando la IL-17A e inhibe la proliferación y activación de queratinocitos que están implicados en la patogénesis de la psoriasis.

La IL-17A es una citoquina natural que está involucrada en las respuestas inflamatorias e inmunes normales. Ixekizumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas.

#### **3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**EMA:** Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos. (Fecha de aprobación: 25 de Abril de 2016)<sup>20</sup>.

**AEMPS:** Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos. (Fecha de aprobación: 15 de Junio de 2016)<sup>4</sup>.

**FDA:** Antagonista de la IL-17A indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia. (Fecha de aprobación: 22 Marzo 2016)<sup>5</sup>.

#### **3.3 Posología, forma de preparación y administración<sup>4</sup>**

**Presentación:** Hay 2 presentaciones para Taltz® según la ficha técnica: plumas precargadas y jeringas precargadas de administración subcutánea.

**Conservación:** Refrigerado 2-8 °C. Proteger de la luz. No congelar. No usar si ha sido congelado. No agitar. No está fabricado de látex de caucho natural. Autoinyector y jeringa precargada de un solo uso.

**Administración:** Inyección subcutánea.

**Posología:** La dosis recomendada es de 160 mg (2 inyecciones subcutáneas de 80 mg) de ixekizumab inicialmente en la semana 0 (dosis de inducción), seguido por 80 mg (una inyección) las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12, y luego, cada 4 semanas a partir de la semana 12 (dosis de mantenimiento).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta después de 16 a 20 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta parcial inicialmente pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado más allá de 20 semanas<sup>4</sup>.

#### **3.4 Utilización en poblaciones especiales<sup>4</sup>.**

**Pediatría:** La seguridad y la eficacia de ixekizumab en pacientes pediátricos (< 18 años) no ha sido evaluada.

**Embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. La IgG humana puede atravesar la barrera placentaria. Ixekizumab puede ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

**Mayores de 65 años:** De los 4204 sujetos con psoriasis que recibieron ixekizumab en los ensayos clínicos, un total de 301 eran mayores de 65 años, y 36 sujetos eran mayores de 75 años. A pesar de que no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre los sujetos de mayor edad y los más jóvenes, el número de sujetos mayores de 65 años y más, no fue suficiente para determinar si responden diferente a los más jóvenes.

**Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática:** Ixekizumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

#### **4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

##### **4.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Para la evaluación de la eficacia de ixekizumab en psoriasis en placas de moderada a grave se dispone de tres ensayos clínicos en fase III (**UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3**). Se espera que los resultados definitivos se completen en 2019.

**UNCOVER-1** comparó la seguridad y eficacia de los diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab frente a placebo después de 12 semanas y 60 semanas de tratamiento. **UNCOVER-2 y UNCOVER-3** evaluaron diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab en comparación con placebo o etanercept durante 12 semanas.

Se incluyeron un total de 3.866 pacientes en estos estudios, de los cuales el 64% habían recibido terapia sistémica previa (con agentes biológicos o inmunosupresores tradicionales, psoralenos y PUVA), 43.5% había recibido fototerapia previa, 49.3% terapia sistémica convencional y 26.4% había sido tratado con agentes biológicos. El 23.4% de los pacientes tenía historia de artritis psoriásica en el momento de su inclusión en los estudios. *La mediana basal de puntuación en la escala PASI estaba entre 17.4 y 18.3; entre el 48.3% y el 51.2% de los pacientes tenían una puntuación entre grave y muy grave en el sPGA en la basal; y la mediana basal de puntuación de la escala itch NRS estaba entre 6,3 y 7,1 en el momento de inclusión en los estudios. El 26,4% había sido tratado con agentes biológicos.*

Además se dispone de un ensayo clínico fase III comparativo de ixekizumab 80 mg frente a ustekinumab a las dosis aprobadas para dicha indicación (ustekinumab 45 mg o 90 mg), 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.

##### **4.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

**Tabla 1.** ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1)<sup>4,6</sup>

En el estudio se evaluó la seguridad y eficacia de ixekizumab en comparación con placebo en los pacientes con psoriasis moderada a grave.

**-Nº de pacientes:** 1296.

**-Diseño:** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos.

El ensayo pivotal **UNCOVER-1** se dividía en dos fases: **fase de inducción** (hasta la semana 12) y **fase de mantenimiento** (hasta la semana 60). Además, incluyó una **fase de extensión a largo plazo** hasta la semana 264.

Los pacientes aleatorizados al grupo de ixekizumab que respondían (sPGA 0-1) en la semana 12 fueron de nuevo aleatorizados para recibir placebo o ixekizumab (ixekizumab 80 mg cada 4 semanas o ixekizumab 80 mg cada 12 semanas) durante 48 semanas adicionales (**UNCOVER-1 y UNCOVER-2**); los pacientes aleatorizados a recibir placebo o ixekizumab no respondedores (sPGA >1) o quienes recaían (sPGA ≥3) en la semana 12 recibieron ixekizumab cada 4 semanas hasta la semana 48 (**UNCOVER-1 y UNCOVER-2**).

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes fueron randomizados (3 brazos) a recibir en proporción 1:1:1, Ixekizumab (Ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160 mg), o placebo, durante 12 semanas: **Fase de inducción**.

**-Criterios de inclusión:** Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI ≥ 12, IGA ≥ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada; enfermedad no controlada con tratamientos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas.

**-Criterios de exclusión:** Fundamentalmente, tratamiento previo con biológicos dirigidos a IL-17A o IL-12/IL-23.

**-Pérdidas:** No se describen las pérdidas en la bibliografía disponible en el momento de la realización del informe.

**-Tipo de análisis:** Intención de tratar.

**- Cálculo de tamaño muestral:**

**Resultados a la SEMANA 12**

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=433)	Placebo (n=431)	Significación (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	386 (89.1%)	17 (3.9%)	p<0,0001	85.2%(81.7-88.7)	1(1.1-1.2)
Resultado principal: % pacientes con sPGA "aclaramiento completo" o "prácticamente completo"	354 (81.8%)	14 (3.2%)	p<0,0001	78.5%(74.5-82.5)	1(1.2-1.3)
Resultados secundarios de interés					
% pacientes que alcanzan PASI 90	307 (70.9%)	2 (0.5%)	p<0,0001	70.4%(66.1-74.8)	1(1.3-1.5)
% pacientes que alcanzan PASI 100	153 (35.3%)	0 (0.0%)	p<0,0001	35.3%(30.8-39.8)	3(2.5-3.2)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	160 (37%)	0 (0.0%)	p<0,0001	37.0%(32.4-41.5)	3(2.4-3.1)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥4	*336 (85.9%)	*58 (15.5%)	p<0,0001	70.4%(65.4-75.5)	1(1.3-1.5)

Se exponen solo los datos de Ixekizumab 80 mg/2 semanas, que es la dosis de inicio hasta la semana 12.

**Tabla 2.** Griffiths et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (**UNCOVER-2 and UNCOVER-3**): results from two phase 3 randomised trials. The Lancet. 2015;386:541-51<sup>4,7</sup>.

Ambos estudios (**UNCOVER-2 y UNCOVER-3**) evaluaron la eficacia después de **12 semanas** de tratamiento con ixekizumab subcutáneo, a una dosis de 80 mg cada 2 o 4 semanas, con una dosis inicial de ixekizumab de 160 mg, comparado con placebo o etanercept, y evaluar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de ambos estudios fue demostrar la superioridad de ixekizumab cada 2 o 4 semanas comparado con placebo y no inferior o superior a etanercept en sujetos con psoriasis en placas crónica de moderada a grave con respecto a las respuestas PASI 75 e sPGA 0/1 (covariables principales) en la semana 12.

UNCOVER-2: 1224 pacientes.

UNCOVER-3: 1346 pacientes.

-Diseño: Ambos estudios son fase III, prospectivos, multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y con un grupo activo (etanercept).

El ensayo pivotal UNCOVER-2 se dividía en dos fases: fase de inducción (hasta la semana 12) y fase de mantenimiento (hasta la semana 60). Además, incluyó una fase de extensión a largo plazo hasta la semana 264.

Los pacientes aleatorizados al grupo de ixekizumab que respondían (sPGA 0-1) en la semana 12 fueron de nuevo aleatorizados para recibir placebo o ixekizumab (ixekizumab 80 mg cada 4 semanas o ixekizumab 80 mg cada 12 semanas) durante 48 semanas adicionales (UNCOVER-1 y UNCOVER-2); los pacientes aleatorizados a recibir placebo, etanercept o ixekizumab no respondedores (sPGA >1) o quienes recaían (sPGA ≥3) en la semana 12 recibieron ixekizumab cada 4 semanas hasta la semana 48 (UNCOVER-1 y UNCOVER-2).

EL ensayo UNCOVER-3 incluyó dos fases: fase de inducción (hasta la semana 12) y una fase de extensión a largo plazo desde la semana 12 hasta la semana 264, en la cual los pacientes eran asignados a recibir ixekizumab 80 mg cada 4 semanas.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: UNCOVER-2 Y 3: Los pacientes fueron randomizados (4 brazos) a recibir en proporción 2:2:2:1, Ixekizumab (Ixekizumab 80 mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160 mg), etanercept 50 mg 2 veces por semana o placebo, durante 12 semanas: Fase de inducción.

-Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave diagnosticada al menos 6 meses antes de la aleatorización, con un índice de PASI ≥ 12, IGA 3 (moderada) o 4 (grave) y con al menos ≥10% de superficie corporal afectada; candidatos a fototerapia, terapia sistémica o ambos.

-Criterios de exclusión: Pacientes con psoriasis pustulosa, eritrodérmica, y / o guttata. Historia de psoriasis inducida por fármacos. Haber tenido un brote clínicamente significativo de psoriasis durante las 12 semanas anteriores al inicio del estudio.

Tratamiento previo con etanercept. Haber recibido terapia sistémica convencional (incluyendo, pero no limitado a los psoralenos orales y luz ultravioleta A [PUVA], ciclosporina, corticosteroides, metotrexato, retinoides orales, micofenolato de mofetilo, tioguanina, hidroxiurea, sirolimus, azatioprina, derivados del ácido fumárico, o 1,25 dihidroxi vitamina D3 y análogos) o fototerapia 4 semanas previas al inicio del estudio. Tratamiento con terapia tópica (incluyendo,

pero no limitado a, los corticosteroides, antralina, calcipotriol, derivados tópicos de la vitamina D, retinoides, tazaroteno,

emolientes y otros productos tópicos sin receta que contienen urea, >3% de ácido salicílico, o alfa o beta hidroxí

ácidos y champús [por ejemplo, aquellos que contienen >3% de ácido salicílico, corticoesteroides,

alquitrán, o vitamina D3 análogos]) 2 semanas previas al inicio del estudio. Terapia previa con biológicos inhibidores de IL-17A, incluyendo ixekizumab. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

-Pérdidas: En el estudio UNCOVER-2, 9 y 19 en ixekizumab cada 2 semanas y ixekizumab cada 4 semanas, respectivamente, 25 en el brazo de etanercept y 10 pacientes en el brazo de placebo. En el estudio UNCOVER-3 22 y 26 en ixekizumab cada 2 semanas y ixekizumab cada 4 semanas, respectivamente, 13 en el brazo de etanercept y 10 pacientes en el brazo de placebo.

-Tipo de análisis: intención de tratar.

- Cálculo de tamaño muestral:

**Resultados UNCOVER-2 semana 12**

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=351)	Etanercept 50 mg 2 veces/semana (n=358)	Placebo (n=168)	Significación (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	315 (89.7%)	149 (41.6%)	4 (2.4%)	p<0,0001	¶87.4%(83.4-91.3) †48.1%(42.1-54.1)	¶1(1.1-1.2) †2(1.9-2.4)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0/1	292 (83.2%)	129 (36.0%)	4 (2.4%)	p<0,0001	¶80.8%(76.3-85.4) †47.2%(40.8-53.5)	¶1(1.2-1.3) †2(1.9-2.5)
Resultados secundarios de interés % pacientes que alcanzan PASI 90	248 (70.7%)	67 (18.7%)	1 (0.6%)	p<0,0001	¶70.1%(65.2-75.0) †51.9%(45.7-58.2)	¶1(1.3-1.5) †2(2.1-2.9)
% pacientes	142 (40.5%)	19	1 (0.6%)	p<0,0001	39.9%(34.6-	¶3(2.2-2.9)



que alcanzan PASI 100		(5.3%)			45.1) †35.2%(29.5-40.8)	†3(2.5-3.4)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	147(41.9%)	21(5.9%)	1 (0.6%)	<i>p</i> <0,0001	¶41.3%(36.0-46.6) †36.0%(30.3-41.7)	¶2(2.2-2.8) †3(2.4-3.3)
% pacientes con DLQI 0/1	225(64.1%)	121(33.8%)	10(6%)	<i>p</i> <0,0001	¶58.2%(52.0-64.3) †30.3%(23.3-37.3)	¶2(1.6-1.9) †3(2.7-4.3)
% pacientes con Itch NRS reduction ≥4	258*(85.1%)	177*(57.8%)	19*(14.1%)	<i>p</i> <0,0001	¶71.1%(64.0-78.2) †27.3%(20.5-34.1)	¶1(1.3-1.6) †4(2.9-4.9)

**Resultados UNCOVER-3 semana 12**

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=385)	Etanercept 50 mg 2 veces/semana (n=382)	Placebo (n=193)	Significación (p)	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas RAR (IC95%) Diferencia Riesgo absoluto	NNT (IC95%)
Resultado principal: % pacientes que alcanzan PASI 75	336(87.3%)	204(53.4%)	14(7.3%)	<i>p</i> <0,0001	¶80.0%(75.1-85.0) †33.9%(27.9-39.9)	¶1(1.2-1.3) †3(2.5-3.6)
Resultado principal: % pacientes con sPGA 0-1	310(80.5%)	159(41.6%)	13(6.7%)	<i>p</i> <0,0001	¶73.8%(68.5-79.1) †38.9%(32.6-45.2)	¶1(1.3-1.5) †3(2.2-3.1)
Resultados secundarios de interés						
% pacientes que alcanzan PASI 90	262(68.1%)	98(25.7%)	6 (3.1%)	<i>p</i> <0,0001	¶64.9%(59.7-70.2) †42.4%(36-48.8)	¶2(1.4-1.7) †2(2.1-2.8)
% pacientes que alcanzan PASI 100	145(37.7%)	28(7.3%)	0 (0%)	<i>p</i> <0,0001	¶37.7%(32.8-42.5) †30.3%(24.8-35.8)	¶3(2.4-3.1) †3(2.8-4.0)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	155(40.3%)	33(8.6%)	0 (0%)	<i>p</i> <0,0001	¶40.3%(35.4-45.2) †31.6%(26.0-37.3)	¶2(2.2-2.8) †3(2.7-3.9)
% pacientes con DLQI 0-1	249(64.7%)	167(43.7%)	15(7.8%)	<i>p</i> <0,0001	¶56.9%(50.8-63.0)	¶2(1.6-2.0)

% pacientes con Itch NRS reduction $\geq 4$	*264(82.5%)	*200(64.1%)	*33(20.9%)	$p < 0,0001$	†21.0%(14.1-27.9)	†5(3.6-7.1)
					¶61.6%(54.0-69.2)	¶2(1.5-1.9)
					‡18.4%(11.6-25.2)	‡5(4.0-8.6)

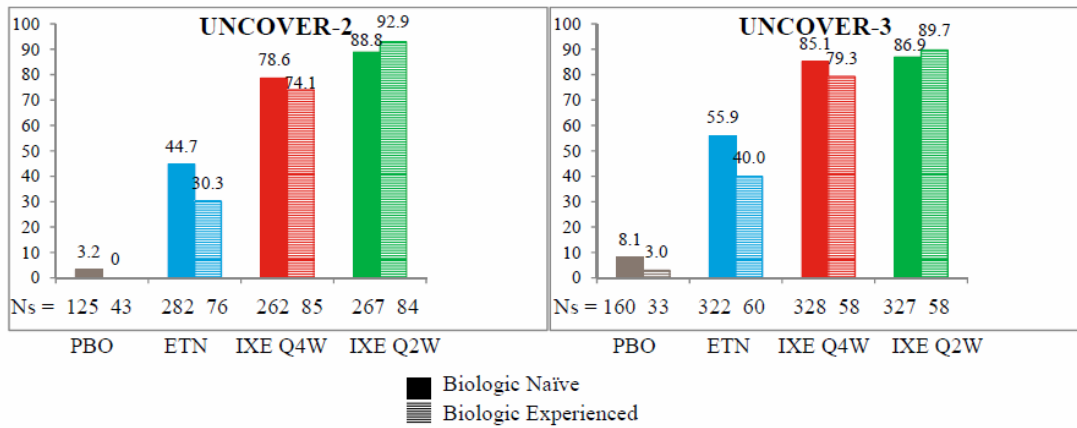
¶ Diferencia vs placebo

‡ Diferencia vs etanercept

Se exponen solo los datos de Ixekizumab 80 mg/2 semanas, que es la dosis de inicio hasta la semana 12.

En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados con fármacos biológicos. Se realizó un análisis por subgrupos predefinido previamente y se valoró la respuesta PASI 75 en la semana 12 en pacientes naive o previamente tratados. Los resultados se muestran en la figura 3 suplementaria del apéndice del ensayo<sup>7</sup>.

Supplemental Figure 3: PASI 75 response by prior biologic use in UNCOVER-2 and UNCOVER-3.



$P < 0.0001$  for each ixekizumab group vs. placebo and etanercept and for etanercept vs. placebo in either biologic naïve or biologic experienced subgroups.

<b>TABLA 3. Resultados UNCOVER-2 Semana 12</b>									
<b>Pacientes naive</b>									
<b>Variable</b>	<b>Placebo</b>	<b>ETN</b>	<b>IXE 2sem</b>	<b>IXE c/2S vs placebo</b>		<b>IXE c/2S vs ETN</b>		<b>IXE c/4S vs IXE c/2S</b>	
	<b>N=125</b>	<b>N=282</b>	<b>N=267</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
% pacientes que alcanzan PASI 75	3,2	44,7	88,8	85,6 (80,72 a 90,48)	1 (1,11 a 1,24)	44,1 (37,17 a 51,03)	2 (1,96 a 2,69)	10,2 (3,96 a 16,44)	10 (6,08a 25,27)
<b>Pacientes pretratados</b>									
<b>Variable</b>	<b>Placebo</b>	<b>ETN</b>	<b>IXE 2sem</b>	<b>IXE c/2S vs placebo</b>		<b>IXE c/2S vs ETN</b>		<b>IXE c/4S vs IXE c/2S</b>	
	<b>N=43</b>	<b>N=76</b>	<b>N=84</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
% pacientes que alcanzan PASI 75	0,0	30,3	92,9	92,9 (87,41 a 98,39)	1 (1,02 a 1,14)	62,6 (50,9 a 74,3)	2 (1,35 a 1,96)	18,8 (7,9 a 29,61)	5 (3,38 a 12,52)
<b>Resultados UNCOVER-3 Semana 12</b>									
<b>Pacientes naive</b>									
<b>Variable</b>	<b>Placebo</b>	<b>ETN</b>	<b>IXE 2sem</b>	<b>IXE c/2S vs placebo</b>		<b>IXE c/2S vs ETN</b>		<b>IXE c/4S vs IXE c/2S</b>	
	<b>N=160</b>	<b>N=322</b>	<b>N=327</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
% pacientes que alcanzan PASI 75	8,1	55,9	86,9	78,8 (73,21 a 84,39)	1 (1,18 a 1,37)	31,0 (24,46 a 37,54)	3 (2,66 a 4,09)	1,8 (-3,51 a 7,11) NS	-
<b>Pacientes pretratados</b>									
<b>Variable</b>	<b>Placebo</b>	<b>ETN</b>	<b>IXE 2sem</b>	<b>IXE c/2S vs placebo</b>		<b>IXE c/2S vs ETN</b>		<b>IXE c/4S vs IXE c/2S</b>	
	<b>N=33</b>	<b>N=60</b>	<b>N=58</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
% pacientes que alcanzan PASI 75	3,0	40,0	89,7	86,7 (76,95 a 96,45)	1 (1,04 a 1,3)	49,7 (35,04 a 64,36)	2 (1,55 a 2,85)	10,4 (-2,64 a 23,44) NS	-

Se exponen solo los datos de Ixekizumab 80 mg/2 semanas, que es la dosis de inicio hasta la semana 12.

**Tabla 4. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1014-1023<sup>8</sup>**

En el estudio se evaluó la seguridad y eficacia de ixekizumab en comparación con ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a grave. Objetivo principal: demostrar la NO inferioridad ( $\Delta$  -12,6%) y que ixekizumab es superior en el PASI 90. Objetivos secundarios: pacientes que alcanzan PASI 75, PASI 100, sPGA 0, sPGA 0 ó 1 entre otros. En la semana 12.

-**Nº de pacientes:** 302.

-**Diseño:** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con ustekinumab de grupos paralelos.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Los pacientes fueron randomizados (2 brazos) a recibir en proporción 1:1 Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas tras una dosis inicial de 160 mg durante el periodo de inducción (12 semanas) y posteriormente Ixekizumab 80 mg/4 semanas o Ustekinumab 45 mg/90 mg según peso < ó >100 kg en la semana 0, 4 y cada 12 semanas posteriormente.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes  $\geq 18$  años; diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave de al menos 6 meses de evolución, con un índice de PASI  $\geq 10$ , con fallo o contraindicación a tratamiento sistémico previo (ciclosporina, metotrexato y fototerapia).

-**Criterios de exclusión:** Fundamentalmente, tratamiento previo con biológicos dirigidos a IL-17A o IL-12/IL-23.

-**Pérdidas:** 4 en el grupo de ixekizumab (2 por efectos adversos) y 8 en el de ustekinumab (1 por efectos adversos, 1 por falta de eficacia).

-**Tipo de análisis:** Intención de tratar.

- **Cálculo de tamaño muestral:** Se calculó 150 pacientes en cada rama para tener un poder estadístico del 95% en la prueba Chi2 con un error alfa del 5%, con un PASI 90 estimado en la semana 12 de 70% para ixekizumab y 43% para ustekinumab.

**Resultados a la SEMANA 12**

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=136)	Ustekinumab (n=166)	Significación (p)	RAR (IC95%) Diferencia absoluta	Riesgo	NNT (IC95%)
<b>Resultado principal:</b> % pacientes que alcanzan PASI 90	99 (72,8%)	70 (42,2%)	$p < 0,001$	30,6%(17,9-41,9)		3(2-6)
<b>Resultados secundarios de interés</b>						
% pacientes que alcanzan PASI 75	120 (88,2%)	114 (68,7%)	$p < 0,001$	19,6%(29,4-8,9)		5(3-11)
% pacientes que alcanzan PASI 100	49 (36%)	24 (14,5%)	$p < 0,009$	21,6%(32,4-10,4)		5(3-10)
% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)	57 (41,9%)	30 (18,1%)	$p < 0,021$	23,8%(35,0-12,0)		4(3-8)
% pacientes con sPGA (0,1)	112 (83,6%)	95 (57,2%)	$p < 0,001$	26,4%(35,8-13,3)		4(3-8)

**Resultados a la SEMANA 24**

Variable evaluada en el estudio	Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas (n=136)	Ustekinumab (n=166)	Significación (p)	RAR (IC95%) Diferencia absoluta	Riesgo	NNT (IC95%)
<b>Resultado principal:</b> % pacientes que alcanzan PASI 90	113 (83,1%)	98 (59,0%)	$p < 0,001$	24,1%(34,6-12,4)		4(3-8)

<i>Resultados secundarios de interés</i>					
<b>% pacientes que alcanzan PASI 75</b>	124 (91,2%)	136 (81,9%)	$P=0,015$	9,3%(17,9-0,2)	11(6-518)
<b>% pacientes que alcanzan PASI 100</b>	67 (49,3%)	39 (23,5%)	$p<0,001$	25,8%(37,3-13,4)	4(3-7)
<b>% pacientes con sPGA "aclaramiento completo" (sPGA 0)</b>	73 (53,7%)	40 (24,1%)	$p<0,001$	29,6%(41,0-17,0)	3(2-6)
<b>% pacientes con sPGA (0,1)</b>	116 (86,6%)	115 (69,3%)	$p<0,001$	17,3%(26,2-5,1)	6(4-20)

**Tabla 5.** Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER 3). Blauvelt et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862<sup>9</sup>.

Estudio de extensión de 108 semanas del UNCOVER 3.

**-Nº de pacientes:** 1274.

**-Diseño:** Continuación del estudio UNCOVER 3, sin grupo control.

**-Tratamiento:** los pacientes que finalizaron la fase de 12 semanas del UNCOVER 3 (1274) entraron en la fase de extensión con ixekizumab 80mg/4 semanas. Los que habían sido randomizados a placebo recibieron una dosis de inicio de 160 mg de ixekizumab.

**-Criterios de inclusión:** Los mismos que UNCOVER 3

**-Criterios de exclusión:** Los mismos que UNCOVER 3

**-Pérdidas:** 206 pacientes no completaron las 108 semanas. 38 por falta de eficacia, 82 por falta efectos adversos. No se dan aclaraciones de los otros 86 pacientes que no finalizan el EC.

**-Tipo de análisis:** Imputación múltiple modificada. El artículo explica que los pacientes que interrumpen el tratamiento por efectos adversos o falta de eficacia son considerados no respondedores, y el resto de datos perdidos se hizo una imputación como si el paciente no hubiera interrumpido el tratamiento.

**- Cálculo de tamaño muestral:**

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Ixekizumab 80 mg cada 2 semanas seguido de 80 mg cada 4 semanas(n=385)</i>
<b>% pacientes que alcanzan PASI 75</b>	83,6%
<b>% pacientes que alcanzan PASI 90</b>	70,3%
<b>% pacientes que alcanzan PASI 100</b>	48,9%
<b>% pacientes que alcanzan sPGA (0,1)</b>	74,1%
<b>% pacientes que alcanzan sPGA (0)</b>	53,0%

Un 3,8% de los pacientes incrementó la dosis a 80 mg/2 semanas después de la semana 16, según criterio médico. Si se excluyen esos pacientes del análisis las respuestas fueron: PASI 75%: 83,4% y sPGA (0,1): 73,4%.

Tras 2 años de tratamiento la eficacia con Ixekizumab se mantiene. Aunque reseñar que el análisis de los datos no es por ITT.

### C. Relevancia clínica de los resultados

## C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En los ensayos pivotaes de ixekizumab se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas convencionales y biológicos, como pacientes previamente tratados con inmunosupresores convencionales (agentes biológicos e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa), así como aquellos que no han respondido a éstos. Se analizó por subgrupos la respuesta PASI 75, en los estudios UNCOVER-2 y 3, en los pacientes que recibieron ixekizumab tanto naive como previamente tratados con biológicos (excluyendo secukinumab y etanercept). En el ensayo UNCOVER-2 y 3, como uno de los comparadores fue etanercept, se excluyeron los pacientes que habían recibido etanercept previamente a la aleatorización. No se permitió haber recibido previamente un biológico con el mismo mecanismo que ixekizumab (anti-IL17A, secukinumab).

Las variables principales de respuesta utilizadas para medir la magnitud del efecto son las mismas en todos los ensayos: PASI 75, sPGA mod 2011 “aclaramiento completo” o “prácticamente completo” en la semana 12, lo que permite hacer una comparación indirecta ajustada con otras alternativas disponibles.

Los ensayos UNCOVER-2 y 3 que comparan ixekizumab frente a etanercept son estudios de no inferioridad que establecen para la variable PASI 75 un valor delta del 12%, y que se transforma tras el resultado en un estudio de superioridad. Se consideró ixekizumab no inferior a etanercept si el límite inferior para la diferencia del IC97,5% de los que recibieron ixekizumab menos los que recibieron etanercept fue menor al margen fijo de no inferioridad del 12%<sup>7</sup>.

En todos los ensayos de ixekizumab al hacer el cálculo muestral, se establece una potencia mayor del 99% para detectar una diferencia del 50% en la respuesta PASI 75 y sPGA entre ambos regímenes de ixekizumab 80 mg y placebo, y, mayor al 93% para detectar una diferencia del 50% en la respuesta PASI 75 y sPGA entre ambos regímenes de ixekizumab 80 mg y etanercept. Los resultados obtenidos en los tres estudios en la variable principal de eficacia (PASI 75) en cuanto al RAR (IC 95%) entre ixekizumab 80 mg cada 2 semanas con placebo fueron ( $p < 0,0001$ ):

UNCOVER-1: 85.2% (81.7-88.7)

UNCOVER-2: 87.4%(83.4-91.3)

UNCOVER-3: 80.0%(75.1-85.0)

Los resultados fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de ixekizumab a ambas pautas.

En el estudio UNCOVER-2, cuando comparan ixekizumab 80 mg cada 2 semanas con etanercept 50 mg/2 veces semana, 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. Podemos concluir que la superioridad de ixekizumab es también clínicamente relevante, ya que el valor del RAR de los ensayos y su intervalo de confianza al 95% es superior al delta del 12% establecido para no inferioridad y que podríamos considerar también como límite de superioridad clínica.

Los resultados en la co-variable 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, en los tres ensayos 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 fueron 64.1%, 33.8% y 6% en el grupo de ixekizumab 80 mg/2 semanas, etanercept 50mg/2veces semana 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 fueron 64.7%, 43.7% y 7.8% en el grupo de ixekizumab 80 mg/2 semanas, etanercept 50mg/2veces semana y placebo respectivamente, con una  $p < 0,0001$  para ixekizumab 80 mg/2 semanas con cada comparador, siendo esta diferencia clínicamente relevante.

El comparador usado en los ensayos no fue el adecuado (placebo), ya que, existen alternativas eficaces disponibles para la psoriasis en placas de moderada a grave. UNCOVER-2 y 3 usaron comparador activo, y en este caso es el anti-TNF (etanercept) que parece mostrar menor actividad en psoriasis.

El estudio IXORA-S, usa como comparador ustekinumab, que es un biológico con una eficacia similar a otros biológicos como secukinumab, adalimumab e infliximab. Inicialmente busca demostrar la no inferioridad con un valor  $\Delta$  del 12,6% en el PASI 90 que se supera ampliamente con una RAR del 30,6% IC (17,9-41,9). Puede considerarse Ixekizumab superior clínicamente pues tanto la RAR como el límite inferior del intervalo de confianza supera el valor de 12,6%. Los objetivos están definidos en la semana 12 de seguimiento. En el seguimiento a 24 semanas, la RAR del PASI 90 sigue superando el límite establecido del 12,6% (aunque estrictamente el límite inferior del IC 95 estaría en el límite pues fue del 12,4%).

Destacar que en los EC de biológicos se suele elegir el PASI 75 como variable de eficacia por considerarse de suficiente relevancia clínica. En el EC IXORA-S se elige el PASI 90 para demostrar no inferioridad. Si la variable principal hubiera sido la habitual, PASI 75, NO habría podido demostrar la superioridad vs Ustekinumab, pues el IC de la RAR habría quedado dentro del intervalo definido de equivalencia.

### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

En los estudios UNCOVER-2 y 3, se muestra no equivalencia de ixekizumab frente a etanercept (superioridad).

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

Más adelante se desarrolla una comparación indirecta.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)<sup>10</sup>

Se elige como variable principal para la evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) el PASI75, por considerar el 75% de la reducción del valor PASI como una reducción suficiente para considerar el éxito del tratamiento y por su relevancia clínica. Además, es la variable principal medida en los estudios de los siete fármacos.

En los estudios UNCOVER-2 y 3, publicados por Griffiths et al., que tienen como objetivo demostrar la no inferioridad y superioridad de ixekizumab 80 mg/2 semanas e ixekizumab 80 mg/4 semanas frente a etanercept 50 mg/2 veces semana, en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave utilizando como co-variable de eficacia principal el PASI 75 en la semana 12, se escogió como margen fijo de no inferioridad un 12%<sup>7</sup>.

El estudio ACCEPT, publicado por Christopher E.M. Griffiths et al., comparó ustekinumab y etanercept. En este estudio, aunque no se estableció un valor delta, el cálculo de la muestra se realizó sobre una diferencia esperada en términos de PASI 75 entre ustekinumab y etanercept del 14%<sup>11</sup>.

En el ensayo SCULPTURE, que tiene como objetivo demostrar la no inferioridad de secukinumab 150 mg y secukinumab 300 mg, en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave que habían determinado el PASI 75 en la semana 12, se escogió como margen de no inferioridad un 15%, lo que apoya la relevancia de utilizar un valor de ese orden como adecuado para comparar las distintas alternativas terapéuticas biológicas<sup>12</sup>.

En el ensayo FIXTURE se establece un margen de no inferioridad menor (10%) en la variable PASI 75 en la semana 12 entre secukinumab y etanercept<sup>13</sup>.

Una publicación reciente de Xavier Calvet et al. consideró cómo comparar fármacos biológicos, y los autores concluyen que, cuando se utiliza la respuesta PASI 75 como variable principal de evaluación en psoriasis, los escasos datos disponibles indican que un valor delta apropiado debería moverse entre el 5 y el 15%<sup>14</sup>.

Con las consideraciones previas y basándonos en la declaración de ATE de fármacos biológicos en psoriasis en placas de moderada a grave, del informe de evaluación de secukinumab, consideramos que un delta del 14% para la variable PASI 75 en la semana 12, sería adecuado para establecer una diferencia clínicamente relevante entre fármacos biológicos<sup>15</sup>.

Para la toma de decisiones en situaciones dudosas, es necesario considerar previamente si el fracaso inicial en este tratamiento supone un perjuicio grave/irreversible para el paciente. Se consideró que no, puesto que existen segundas líneas eficaces, y el fracaso inicial de los distintos fármacos se puede evidenciar en las primeras 12 semanas.

Al no existir comparación directa conjunta de los siete fármacos, recurrimos a la elaboración de una comparación indirecta propia, de la cual se obtienen los resultados mediante metanálisis clásicos para aplicar el algoritmo recogido en la Guía ATE. Existen dos comparaciones directas del fármaco evaluado, ixekizumab, frente a un control activo para la variable principal PASI75, una de ellas compara ixekizumab frente a etanercept, y otra de ellas frente a ustekinumab. Se dispone de otra comparación directa de ustekinumab frente a etanercept. Se desarrolla en el apartado siguiente.

#### **4.3.b Comparaciones indirectas (CCII)**

##### **4.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas**

###### Búsqueda de comparaciones indirectas:

Se realizó una búsqueda en pubmed con los siguientes términos: *indirect comparison AND psoriasis*. Se obtuvieron varios resultados de los que se excluyeron siete publicaciones por tratarse de comparaciones indirectas en artritis psoriásica y una en espondiloartritis, dos publicaciones con comparaciones indirectas de tratamiento tópicos en psoriasis, cuatro por ser análisis de costes, y once publicaciones no relacionadas con comparaciones indirectas. Uno de los resultados fue un network metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados, que incluiremos en la búsqueda de metanálisis publicados.

No existe una comparación indirecta publicada que incluya todos los fármacos aprobados para la misma indicación (secukinumab, ixekizumab, adalimumab, etanercept, apremilast, infliximab, ustekinumab).

**Galván-Banqueri M et al. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. J Clin Pharm Ther. 2013 Apr;38(2):121-30<sup>16</sup>.**

Los resultados de esta comparación indirecta muestran que ustekinumab, adalimumab e infliximab fueron estadísticamente superiores a etanercept con un RAR IC95% para la variable principal PASI 75 de un 12% (95% CI = 5.9-18%), 11% (95% CI = 5.3-16.7%) y 24% (29.7-18.3%) respectivamente. Sin embargo, en todos el IC95% de la medida de riesgo queda incluido en el margen de equivalencia previamente establecido (delta 25%), y no hay una diferencia clínicamente relevante entre los fármacos comparados.

**Warren RB et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. Br J Dermatol. 2017 Nov 24<sup>17</sup>**

Los resultados del PASI 90 fueron del 12.7% (95% CI: 5.5%-19.8%; p=0.0005), 10.0% (2.1%-18.0%; p=0.01) and 11.2% (3.2%-19.1%; p=0.006) superiores y PASI 100 del 11.7% (5.9%-17.5%; p<0.001), 12.7% (6.0%-19.4%; p<0.001) y 13.1% (6.3%-19.9%; p<0.001) superiores de Ixekizumab frente a Secukinumab según el método Bucher y dos versiones del método Signorovitch.

El artículo no establece márgenes  $\Delta$  para establecer diferencias, y concluye que Ixekizumab proporciona mejores resultados en PASI 90 y 100. Según se ha expuesto hasta el momento, no podría hablarse de superioridad de Ixekizumab vs Secukinumab pues los valores de RAR son en todos los casos inferiores al 12% (en un caso fue del 12,7%, pero el IC incluyó claramente el



margen establecido como equivalencia). Por tanto sólo podemos hablar de equivalencia entre ambos.

Búsqueda de meta-análisis en red:

En el informe GENESIS se hace una descripción extensa de búsqueda bibliográfica, artículos encontrados, que hace muy extenso el informe. De forma resumida la conclusión de las publicaciones evaluadas arroja que Infliximab 5 mg/Kg cada 8 semanas y Secukinumab 300 mg/4 semanas son las opciones más eficaces seguido de Adalimumab y Ustekinumab. En último lugar se posiciona el Etanercept.

**4.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

Los autores del informe GENESIS elaboran una comparación indirecta propia, de la que por su extensión y para facilitar la lectura de este informe se exponen solo los resultados.

<b>COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA SECUKINUMAB, ADALIMUMAB, APREMILAST, USTEKINUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB FRENTE A IXEKIZUMAB Q2W</b>						
<b>Resultados</b>						
Variable evaluada (semana 12)	Secukinumab 150 mg RAR(IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR(IC 95%)	Adalimumab RAR(IC 95%)	Ustekinumab 45 mg RAR(IC 95%)	Ustekinumab 90 mg RAR(IC 95%)	Apremilast RAR(IC95%)
<b>Resultado principal</b>						
PASI75	-19 (-24,3 a -13,7)	-8 (-13,7 a -2,3)	-21 (-25,9 a -16,0)	-21 (-25,9 a -16,0)	-16 (-25,2 a -6,8)	-58 (-64,1 a -51,9)
Variable evaluada (semana 12)	Etanercept 2x25 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 2x50 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 25 mg RAR(IC 95%)	Infliximab 3 mg/kg RAR(IC 95%)	Infliximab 5 mg/kg RAR(IC 95%)	Ixekizumab Q4W RAR(IC 95%)
<b>Resultado principal</b>						
PASI75	-53 (-58,7 a -47,3)	-40 (-44,9 a -35,0)	-74 (-81,1 a -66,9)	-18,2 (-29,7 a -6,7)	<b>-5 (-11,1 a 1,1)</b>	-7 (-11,3 a -2,7)
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a ixekizumab Q2W						
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.						

En negrita: sin diferencias estadísticas frente a Ixekizumab Q2W.

Sólo Infliximab 5 mg/Kg no presenta diferencia estadística vs Ixekizumab Q2W.

Datos de pacientes naive:

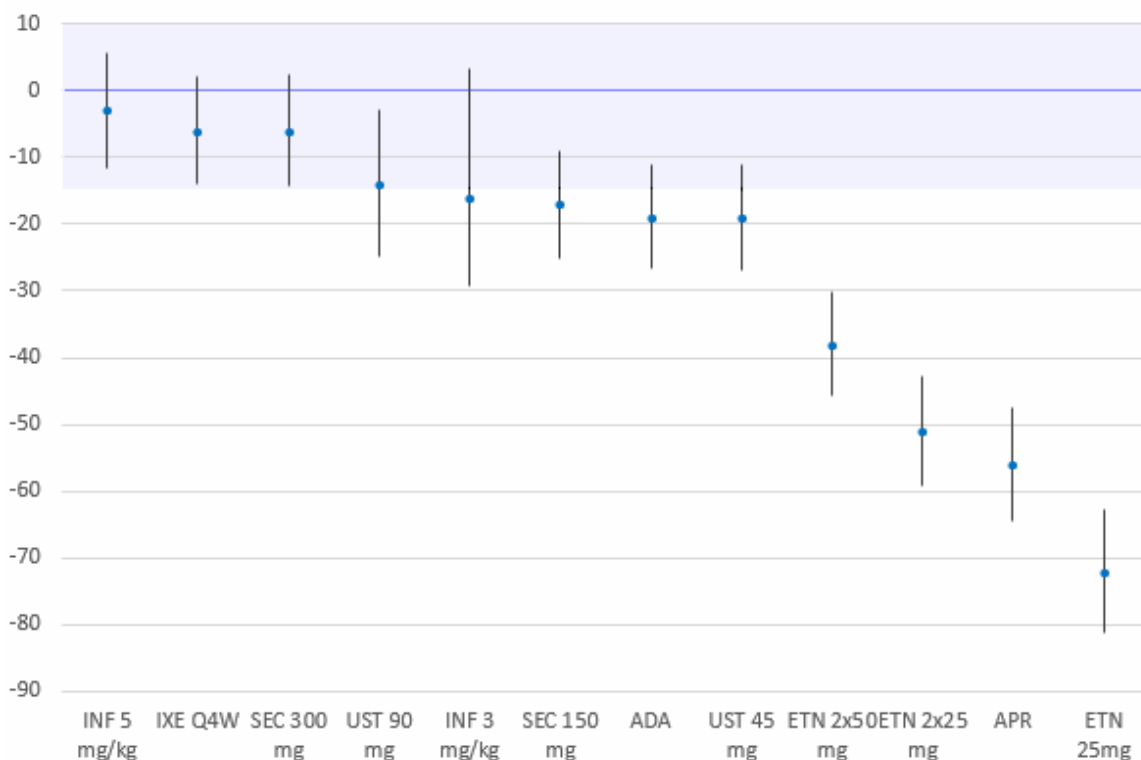
<b>COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA EN PACIENTES NAIVE SECUKINUMAB, ADALIMUMAB, APREMILAST, USTEKINUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB E IXEKIZUMAB Q4W FRENTE A IXEKIZUMAB Q2W</b>						
<b>Resultados</b>						
Variable evaluada (sem 12)	Secukinumab 150 mg RAR (IC 95%)	Secukinumab 300 mg RAR (IC 95%)	Adalimumab RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45 mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 90 mg RAR (IC 95%)	Apremilast RAR (IC95%)
<b>Resultado principal</b>						
PASI75	-17 (-25,1 a -8,9)	<b>-6 (-14,3 a 2,3)</b>	-19 (-26,6 a -11,2)	-19 (-26,8 a -11,2)	-14 (-25,0 a -2,9)	-56 (-64,6 a -47,4)
Variable evaluada (sem 12)	Etanercept 2x25 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 2x50 mg RAR(IC 95%)	Etanercept 25 mg RAR(IC 95%)	Infliximab 3 mg/kg RAR(IC 95%)	Infliximab 5 mg/kg RAR(IC 95%)	Ixekizumab Q4W RAR(IC 95%)
<b>Resultado principal</b>						
PASI75	-51 (-59,3 a -42,7)	-38 (-45,8 a -30,2)	-72 (-81,3 a -62,7)	<b>-16,2 (-29,2 a 3,2)</b>	<b>-3 (-11,6 a 5,6)</b>	<b>-6 (-14,1 a 2,1)</b>
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a ixekizumab Q2W						
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.						

En negrita: sin diferencias estadísticas frente a Ixekizumab Q2W.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre Ixekizumab Q2W e Infliximab u Ixekizumab Q4W.

Más allá de las diferencias estadísticas lo que realmente importa en la práctica clínica es distinguir aquellas diferencias que clínicamente son relevantes. Ya se ha expuesto anteriormente la elección de un valor delta del 14% para la variable PASI 75 en la semana 12. Expresado gráficamente:

**Frente a IXE Q2W:**



Con estos resultados, podríamos considerar a IXE Q2W ATE en eficacia a INF 5mg/Kg, IXE Q4W, SEC 300mg, con un posicionamiento A, según la Guía ATE, con equivalencia tanto clínica como estadística. En el caso de UST 90mg e INF 3mg/Kg, con posicionamientos D (Diferencia probablemente irrelevante) y E (Posible diferencia relevante), respectivamente, dada la posibilidad de segundas líneas eficaces, podríamos considerarlos ATEs en eficacia a IXE Q2W. En el resto de los fármacos evaluados, sin embargo, existe diferencias claramente relevantes y no podrían ser considerados ATEs.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos en la comparación indirecta anterior, en la que se tomaban todos los pacientes incluidos en los estudios UNCOVER (pretratados y naive), a excepción de la comparación de IXEQ2W frente a UST 90 e INF 3m/Kg, que mostraban una diferencia probablemente relevante. Esta diferencia pueda ser debida a que la exposición previa a un agente biológico pueda condicionar la respuesta terapéutica, y sesgar así la comparación indirecta. También es consistente con los resultados del estudio IXORAS, que comparaba directamente Ixekizumab con Ustekinumab. Si consideramos el porcentaje de pacientes que alcanza el PASI 75, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa, puede considerarse clínicamente no relevante (RAR 19,6% (29,4-8,9%)).

Detraer los pacientes pretratados, a partir de los datos publicados en los apéndices, no está exento de limitaciones, y probabilidad de sesgo, pues se vulnera el análisis estadístico y el cálculo del tamaño muestra. Sin embargo, los pacientes son más homogéneos para poder comparar sus

resultados mediante una comparación indirecta ajustada. Ante la falta de comparaciones directas de ixekizumab, y la necesidad de establecer su eficacia comparada con el resto de alternativas, asumimos esta limitación estadística.

#### **4.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

**IPT:** El 21 de noviembre de 2016 se publica el Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ixekizumab en el tratamiento de la psoriasis en placas. En éste, se concluye que el fármaco se considera “una opción terapéutica con una elevada eficacia a corto y medio plazo y un perfil de seguridad adecuadamente caracterizado. Además, su perfil de inmunogenicidad es relativamente bajo. Es, por tanto, una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA. Además, en pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, ixekizumab podría ser una opción adecuada. En la selección de ixekizumab u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia.”<sup>18</sup>

**NICE:** Psoriasis (plaque, moderate, severe) - ixekizumab Technology appraisal guidance [TA442] Se recomienda su uso como una opción más cuando el PASI $\geq$ 10 y DLQI $\geq$ 10 y no hay respuesta a las terapias sistémicas estándar (ciclosporina, MTX y PUVA). Evaluar la respuesta en la semana 12 y suspender si no se obtiene un PASI 75 o un PASI 50 más una reducción de 5 puntos en la escala DLQI.<sup>19</sup>

### **5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

#### **5.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Se revisaron los eventos adversos de los ensayos pivotaes disponibles para ixekizumab: UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3.

#### **5.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos**

En los estudios realizados hasta la comercialización (UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3), los efectos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones por tiña, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Los más graves, incluyen neutropenia, trombocitopenia (poco frecuentes).

La mayoría de las infecciones relacionadas con la administración de ixekizumab se consideran 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.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos a las 12 semanas. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de ixekizumab 80mg Q4W, ixekizumab 80mg Q2W y placebo en 3.119 pacientes con psoriasis en placa con una mediana de duración de tratamiento de 85 días.

<b>Tabla 6.</b> -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf</a> <sup>20</sup>
-Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <a href="https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar">https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar</a> <sup>4</sup>
Resultados combinados de los tres ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa expuestos a ixekizumab 80mg Q2W, ixekizumab 80mg Q4W o placebo, tras 12 semanas de duración del tratamiento.
<b>Resultados de seguridad</b>

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=791	IXE 80mg Q4W N=1161	IXE 80mg Q2W N=1167	Total IXE N=2328	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- RAM graves	12 (1,5%)	26 (2,2%)	20 (1,7%)	46 (2,0%)	IXEq4W vs P 0.72%(-0.5% a 1.9%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.20%(-0.9% a 1.3%)	NS	
					IXE total vs P 0.46%(-0.6% a 1.5%)	NS	
- Abandono de tratamiento por RAM	9 (1,1%)	24 (2,1%)	25 (2,1%)	49 (2,1%)	IXEq4W vs P 0.93%(-0.2% a 2.0%)	NS	
					IXEq2W vs P 1%(-0.1% a 2.1%)	NS	
					IXE total vs P 0.97%(0.03% a 1.9%)	<b>P&lt;0.05</b>	103(52.4 a 3911.6)
- Hipersensibilidad alérgica	2,1%	4,0%*	3,5%	3,7%*	IXEq4W vs P 1.9%(0.4% a 3.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	53(29.4 a 254.0)
					IXEq2W vs P 1.4%(-0.05% a 2.8%)	NS	
					IXE total vs P 1.6%(0.3% a 2.9%)	<b>P&lt;0.05</b>	63(35.0 a 293.7)
- Eventos cerebrovasculares	0,1%	0,9%*	0,3%	0,6%	IXEq4W vs P 0.8%(0.2% a 1.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	125(72.1 a 467.7)
					IXEq2W vs P 0.2%(-0.2% a 0.6%)	NS	
					IXE total vs P 0.5%(0.1% a 0.9%)	<b>P&lt;0.05</b>	200(113.2 a 857.0)
- Infecciones	22,9%	27,4%*	27,0%*	27,2%*	IXEq4W vs P 4.5%(0.6% a 8.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	22(11.9 a 164.8)
					IXEq2w vs P 4.10%(0.22% a 8.0%)	<b>P&lt;0.05</b>	24(12.5 a 456.9)
					IXE total vs P 4.3%(0.9% a 7.7%)	<b>P&lt;0.05</b>	23(12.9 a 116.4)
- Infección tracto respiratorio superior (nasofaringitis)	101 (12,8%)	155 (13,4%)	163 (14,0%)		IXEq4W vs P 0.58%(-2.5% a 3.6%)	NS	
					IXEq2W vs P 1.20%(-1.9% a 4.3%)	NS	
- Infección por tiña	1 (0,1%)	10 (0,9%)	17 (1,5%)		IXEq4W vs P 0.73%(0.2% a 1.3%)	<b>P&lt;0.05</b>	136 (75.7 a 673.4)
					IXEq2W vs P 1.33%(0.6% a 2.1%)	<b>P&lt;0.05</b>	75 (48.5 a 166.8)
- Gripe	0	10 (0,9%)	8 (0,7%)		IXEq4W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	116(71.8 a 303.2)
					IXEq2W vs P 0.69%(0.2% a 1.2%)	<b>P&lt;0.05</b>	146(86.3 a 471.5)
- Rinitis	0	10 (0,9%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	116(71.8 a 303.2)
					IXEq2W vs P 0.77%(0.3% a 1.3%)	<b>P&lt;0.05</b>	130(78.5 a 371.3)

- Candidiasis oral	0	2 (0,2%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	130(78.5 a 371.3)
					IXEq2W vs P 0.77%(0.3% a 1.3%)	<b>P&lt;0.05</b>	
- Conjuntivitis	3 (0,4%)	1 (0,1%)	8 (0,7%)		IXEq4W vs P -0.3%(-0.7% a 0.2%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.31%(-0.3% a 0.9%)	NS	
- Celulitis	2 (0,3%)	10 (0,9%)	9 (0,8%)		IXEq4W vs P -0.61%(-0.03 a 1.2)	NS	
					IXEq2W vs P 0.52%(-0.1 a 1.1)	NS	
- Neutropenia	1 (0,1%)	3 (0,3%)	6 (0,5%)		IXEq4W vs P 0.13%(-0.2 % a 0.5%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.39%(-0.1% a 0.9%)	NS	
- Trombocitopenia	0	2 (0,2%)	2 (0,2%)		IXEq4W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	
					IXEq2W vs P 0.17%(-0.1% a 0.4%)	NS	
- Dolor orofaríngeo	4 (0,5%)	20 (1,7%)	16 (1,4%)		IXEq4W vs P 1.22%(0.3% a 2.1%)	<b>P&lt;0.05</b>	82(47.3 a 312.5)
					IXEq2W vs P 0.87%(0.03% a 1.7%)	<b>P&lt;0.05</b>	116(59.0 a 2857.8)
- Náuseas	5 (0,6%)	15 (1,3%)	23 (2,0%)		IXEq4W vs P 0.66%(-0.2% a 1.5%)	NS	
					IXEq2W vs P 1.34%(0.4% a 2.3%)	<b>P&lt;0.05</b>	75(43.3 a 271.2)
- Urticaria	0	6 (0,5%)	10 (0,9%)		IXEq4W vs P 0.52%(0.1% a 0.9%)	<b>P&lt;0.05</b>	194(107.6 a 958.4)
					IXEq2W vs P 0.86%(0.3% a 1.4%)	<b>P&lt;0.05</b>	117(72.2 a 304.8)
- Reacción lugar inyección	26 (3,3%)	150 (12,9%)	196 (16,8%)	14,9%*	IXEq4W vs P 9.63%(7.3% a 11.9%)	<b>P&lt;0.05</b>	10(8.4 a 13.6)
					IXEq2W vs P 13.51%(11.0% a 16.0%)	<b>P&lt;0.05</b>	7(6.3 a 9.1)

(\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

En la tabla siguiente, se muestran datos de seguridad a largo plazo, con la incidencia comparada de reacciones adversas a las 48 semanas.

**Tabla 7.** -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003943/WC500205806.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf)<sup>20</sup>  
-Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar><sup>4</sup>  
**Resultados combinados de los tres ensayos clínicos fase III a las 48 semanas.**

Resultados de seguridad							
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=402 n(%)	IXE 80mg Q4W N=1161 n(%)	IXE 80mg Q2W N=1167 n(%)	Total IXE N=2328 n(%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- RAM graves	12 (1,5%)	26 (2,2%)	20 (1,7%)	46 (2,0%)	IXEQ4W vs P -0.75%(-2.6% a 1.1%) IXEQ2W vs P -1.27%(-3.1% a 0.5%) IXE total vs P -1.01%(-2.8% a 0.7%)	NS	
- Abandono de tratamiento por RAM	9 (1,1%)	24 (2,1%)	25 (2,1%)	49 (2,1%)	IXEQ4W vs P -0.17%(-1.8% a 1.5%) IXEQ2W vs P -0.10%(-1.8% a 1.6%) IXE total vs P 1.11%(-0.6% a 2.8%)	NS	
-							

(\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05  
 Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)  
 -Calculadoras/programas en web GENESIS:<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

## 5.2 Ensayos Clínicos comparativos.

En los ensayos clínicos UNCOVER-2 y 3 se evalúa la eficacia y seguridad de ixekizumab frente a etanercept. La evaluación de la seguridad basada en la incidencia de reacciones adversas observadas, es una variable definida en la metodología de ambos ensayos.

Las reacciones adversas más frecuentes (en más del 2% de los pacientes que recibieron ixekizumab) fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor o eritema en el lugar de inyección, prurito, dolor de cabeza, y artralgia. La mayoría de estos eventos adversos fueron leves o moderados, y sólo se registraron un 2% de eventos graves en cada grupo de tratamiento. No se registraron muertes en ninguno de los estudios.

En general, las infecciones fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron ixekizumab que en el grupo de etanercept o placebo, aunque la mayoría de estas fueron leves o moderadas (menos del 1% de los pacientes en todos los grupos de tratamiento tuvieron infecciones graves). Por otra parte, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección fue menor en el grupo de pacientes en tratamiento con ixekizumab cada 4 semanas, que en los que recibieron ixekizumab cada 2 semanas o etanercept.

Los eventos adversos cardiovasculares observados fueron: infarto agudo de miocardio (un paciente en tratamiento con etanercept y otro con placebo) y embolia cerebral o apoplejía (un paciente con ixekizumab cada 4 semanas). En los estudios se reportaron dos casos de carcinoma de células basales y un paciente con un nódulo tiroideo hipermetabólico en pacientes en tratamiento con ixekizumab cada 2 semanas.

**Tabla 8.** -European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003943/WC500205806.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf) <sup>20</sup>

-Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> <sup>4</sup>

Resultados combinados de los tres ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa expuestos a ixekizumab 80mg Q2W, ixekizumab 80mg Q4W o placebo, tras 12 semanas de duración del tratamiento. [9]

### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo N=360	ETN N=739	IXE Q4W N=729	IXE Q2W N=734	Total IXE N=1463	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
--	---------------	-----------	---------------	---------------	------------------	---	---	--------------------

- Cualquier RAM	160 (44%)	399 (54%)	419 (58%)	424 (58%)		IXEQ4W vs P 13.03%(6.8% a 19.3%) IXEQ2W vs P 13.32%(7.1% a 19.6%) IXEQ4W vs ETN 3.48%(-1.6% a 8.6%) IXEQ2W vs ETN 3.77%(-1.3% a 8.8%)	<b>P&lt;0.05</b> <b>P&lt;0.05</b> NS NS	8(5.2 a 14.8) 8(5.1 a 14.1)
- RAM graves no fatales	7 (1,9%)	14 (1,9%)	14 (1,9%)	14 (1,9%)	28 (1,9%)	IXEQ4W vs P -0.02%(-1.8% a 1.7%) IXEQ2W vs P -0.04%(-1.8% a 1.7%) IXEQ4W vs ETN 0.03%(-1.4% a 1.4%) IXEQ2W vs ETN 0.01%(-1.4% a 1.4%) IXE total vs ETN 0.02%(-1.2% a 1.2%) IXEtotal vs P -0.03%(-1.6% a 1.6%)	NS NS NS NS NS NS	
- Infecciones	74 (20,6%)	159 (21,5%)	191 (26,2%)*	190 (25,9%)**	381 (26,0%)**	IXEQ4W vs P 5.64%(0.4% a 10.9%) IXEQ2W vs ETN 4.37%(0.03% a 8.7%) IXEtotal vs ETN 4.53%(0.8% a 8.2%)	<b>P&lt;0.05*</b> <b>P&lt;0.05**</b> <b>P&lt;0.05**</b>	18(9.2 a 256.6) 23(11.5 a 3135.6) 22(12.1 a 123.9)
- Nasofaringitis	28 (8%)	55 (7%)	58 (8%)	61 (8%)		IXEQ4W vs P 0.18%(-3.2% a 3.6%) IXEQ2W vs P 0.53%(-2.9% a 3.9%) IXEQ4W vs ETN 0.51%(-2.2% a 3.2%) IXEQ2W vs ETN 0.87%(-1.9% a 3.6%)	NS NS NS NS	
- Infección tacto respiratorio superior	12 (3%)	34 (5%)	24 (3%)	27 (4%)		IXEQ4W vs P -0.04%(-2.3% a 2.2%) IXEQ2W vs P 0.35%(-2.0% a 2.6%) IXEQ4W vs ETN -1.31%(-3.3% a 0.7%) IXEQ2W vs ETN -0.92%(-3.0% a 1.1%)	NS NS NS NS	
- Reacción sitio inyección	3,6%	(16,4%***)	(13,3%***)	(17,3%***)	(15,3%***)	IXEQ4W vs P 9.7%(6.6% a 12.8%) IXEQ2W vs P 13.7%(10.3% a 17.0%) IXEtotal vs P 11.7%(9.0% a 14.4%) ETN vs P 12.8%(9.5% a 16.1%)	<b>P&lt;0.001***</b> <b>P&lt;0.001***</b> <b>P&lt;0.001***</b> <b>P&lt;0.001***</b>	10(7.8 a 15.2) 7(5.9 a 9.7) 9(7.0 a 11.1) 8(6.2 a 10.5)
- Eritema sitio inyección	2 (1%)	29 (4%)	14 (2%)	24 (3%)		IXEQ4W vs P 1.36%(0.1% a 2.6%) IXEQ2W vs P 2.71%(1.2% a 4.2%) IXEQ4W vs ETN -2%(-3.7% a -0.3%) IXEQ2W vs ETN -0.65%(-2.6% a 1.2%)	<b>P&lt;0.05</b> <b>P&lt;0.05</b> <b>P&lt;0.05</b> NS	73(38.1 a 934.1) 37(23.7 a 82.2) -50(-350.3 a -26.9)
- Dolor sitio inyección	5 (1%)	9 (1%)	10 (1%)	21 (3%)	3,7%	IXEQ4W vs P -0.02%(-1.5% a 1.5%) IXEQ2W vs P 1.47%(-0.2% a 3.2%) IXEQ4W vs ETN 0.15%(-1.0% a 1.3%) IXEQ2W vs ETN 1.64%(0.2% a 3.1%)	NS NS NS <b>P&lt;0.05</b>	61(32.4 a 497.6)

- Prurito	5 (1%)	8 (1%)	16 (2%)	14 (2%)		IXEQ4W vs P 0.81%(-0.8% a 2.4%) IXEQ2W vs P 0.52%(-1.0% a 2.1%) IXEQ4W vs ETN 1.11%(-0.2% a 2.4%) IXEQ2W vs ETN 0.82%(-0.4% a 2.1%)	NS NS NS NS	
- Dolor de cabeza	8 (2%)	31 (4%)	34 (5%)	33 (5%)		IXEQ4W vs P 2.44%(0.3% a 4.6%) IXEQ2W vs P 2.27%(0.1% a 4.4%) IXEQ4W vs ETN 0.47%(-1.6% a 2.6%) IXEQ2W vs ETN 0.30%(-1.8% a 2.4%)	<b>P&lt;0.05</b> <b>P&lt;0.05</b> NS NS	41(21.7 a 353.9) 44(22.7 a 730.5)
- Artralgia	8 (2%)	17 (2%)	18 (3%)	20 (3%)		IXEQ4W vs P 0.25%(-1.6% a 2.1%) IXEQ2W vs P 0.5%(-1.4% a 2.4%) IXEQ4W vs ETN 0.17%(-1.4% a 1.7%) IXEQ2W vs ETN 0.42%(-1.2% a 2.0%)	NS NS NS NS	
- Neutropenia grado 3-4	1	4	1	2		IXEQ4W vs P -0.14%(-0.7% a 0.5%) IXEQ2W vs P -0.01%(-0.7% a 0.7%) IXEQ4W vs ETN -0.4%(-1% a 0.2%) IXEQ2W vs ETN -0.27%(-0.9% a 0.4%)	NS NS NS NS	
- Reacciones de hipersensibilidad / alergia	7 (1,9%)	18 (2,6%)	25 (3,7%)	25 (3,7%)		IXEQ4W vs P 1.48%(-0.5% a 3.4%) IXEQ2W vs P 1.46%(-0.5% a 3.4%) IXEQ4W vs ETN 0.99%(-0.7% a 2.7%) IXEQ2W vs ETN 0.97%(-0.7% a 2.7%)	NS NS NS NS	
- Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares	0,3%	0,3%	0,8%	0,4%	0,6%	IXEQ4W vs P 0.5%(-0.4% a 1.4%) IXEQ2W vs P 0.1%(-0.7% a 2.7%) IXE total vs P 0.3%(-0.4% a 1.0%) IXEQ4W vs ETN 0.5%(-0.3% a 1.3%) IXEQ2W vs ETN 0.1%(-0.5% a 0.7%) IXE total vs ETN 0.3%(-0.3% a 0.9%)	NS NS NS NS NS NS	
- Abandono por RAM	3 (0,8%)	9 (1,2%)	14 (1,9%)	15 (2,0%)	29 (2,0%)	IXEQ4W vs P 1.09%(-0.3% a 2.5%) IXEQ2W vs P 1.21%(-0.2% a 2.6%) IXE total vs P 1.15%(-0.03% a 2.3%) IXEQ4W vs ETN 0.7%(-0.6% a 2.0%) IXEQ2W vs ETN 0.83%(-0.5% a 2.1%) IXE total vs ETN 0.76%(-0.3% a 1.8%)	NS NS NS NS NS NS	

\* P<0,05 vs. placebo

\*\* p<0,05 vs. ETN



\*\*\* p<0,001 vs. placebo

Sólo hubo diferencias significativas estadísticamente vs etanercept en IXE cada 4 semanas en el eritema en el lugar de inyección (donde IXE fue mejor) e IXE cada 2 sem en dolor en el sitio de inyección (donde IXE fue peor). En ambos casos el NNT fue elevado.

(\*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 (\*\*).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo  
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

### 5.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No consultadas.

### 5.4 Precauciones de empleo en casos especiales<sup>4</sup>

#### **Contraindicaciones:**

-Reacciones de hipersensibilidad graves a ixekizumab o a alguno de los siguientes excipientes.  
-El tratamiento está contraindicado en pacientes con infecciones agudas graves (como la tuberculosis activa).

#### **Precauciones en:**

-Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

-Embarazo y lactancia, IR/IH, <18 años, >75 años:

No se dispone de datos o éstos son escasos..

-Fertilidad: No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad

#### Advertencias y precauciones de uso

Infecciones: el tratamiento con ixekizumab se asocia con una mayor tasa de infecciones (tracto respiratorio superior, la candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña). Por ello, debe emplearse con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante, vigilando la evolución del paciente y retirar el fármaco si la infección se agrava. No reanudar el tratamiento con ixekizumab hasta que la infección se resuelva. No administrar en con tuberculosis activa; considerar inicio de terapia antituberculosa antes de administrar ixekizumab en pacientes con tuberculosis latente.

Hipersensibilidad: se han dado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo angioedema, urticaria y, poco frecuentemente, reacciones graves tardías (10-14 días después de la inyección) de hipersensibilidad incluyendo urticaria generalizada, disnea y altos títulos de anticuerpos. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspender tratamiento inmediatamente.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal: se han descrito casos aparición o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Monitorizar estrechamente a estos pacientes.

Vacunas: ixekizumab no debe utilizarse concomitantemente con la administración de vacunas vivas. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas; no hay datos suficientes sobre la respuesta a las vacunas inactivas.

#### **Interacciones**

No se han realizado estudios formales in vivo de la interacción fármaco-fármaco de ixekizumab. Podría tener cierto efecto sobre sustratos del CYP450, por lo que se recomienda considerar la monitorización de pacientes en tratamiento con este tipo de medicamentos, más aún en casos de estrecho margen terapéutico.

## 6. AREA ECONÓMICA

### 6.1 Coste tratamiento. Coste incremental

La parte económica no se ha modificado respecto del informe GENESIS. Los cálculos están hechos con el PVL, que difieren considerablemente del escenario real donde se aplican los precios financiados. Ver apartado económico anexo.

<b>Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (PVL-descuento oficial del 7,5%)+ IVA 4%</b>							
	<b>Ixekizumab</b>	<b>Secukinumab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Infliximab Vial 100 mg.</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Ustekinumab</b>	<b>Apremilast</b>
	Pluma precargada 80mg TALTZ	Pluma precargada 150 mg COSENTYX	Pluma precargada 50 mg ENBREL	1mg. Cálculo con vial optimizado. REMICADE	Pluma precargada 40 mg HUMIRA	Jeringa precargada 45 mg (cálculos para <100Kg) STELARA	Comprimidos recubiertos OTEZLA
<b>Precio unitario (PVL+IVA) * (Nomenclátor)</b>	974,65 €	526,08 €	203,94 €	517,51 € 5,1751 (1mg)	496,15 €	2.651,20 €	14,13 €
<b>Posología</b>	Sem 0: 160 mg. Sem 2-12: 80mg c/2sem. Después 80mg c/4sem  Vía SC	300mg sc sem 0, 1, 2, 3. Después 300 mg mensuales empezando en la sem 4  Vía SC	25 mg sc 2 veces por semana o 50mg semanales  Vía SC	5 mg/kg iv semanas 0, 2 y 6, después c/8 sem  Vía IV	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Después 40 mg / 2 semanas  Vía SC	Peso < 100 kg: 45 mg sc. Peso > 100 kg: 90 mg sc. Administrar sem 0 y 4, después c/12 sem  Vía SC	30mg/12h  Vía oral
<b>Nº Unidades / administraciones año</b>	<u>Primer año:</u> 18 dosis.  <u>Años siguientes:</u> 13 dosis	<u>Primer año:</u> 30 dosis.  <u>Años siguientes:</u> 24 dosis	52 dosis.	<u>Primer año:</u> 8 dosis.  <u>Años siguientes:</u> 6,5 dosis	<u>Primer año:</u> 28 dosis.  <u>Años siguientes:</u> 26 dosis	<u>Primer año:</u> 5 dosis.  <u>Años siguientes:</u> 4,3 dosis	730 dosis
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	<u>Primer año:</u> 17.543,70 €  <u>Años siguientes:</u> 12.670,45 €	<u>Primer año:</u> 15.782,40 €  <u>Años siguientes:</u> 12.625,92 €	10.605,04 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 12420,24 70 Kg: 14490,28 80 Kg: 16560,32  <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 10.091,44 70 Kg: 11.773,35 80Kg: 13.455,26	<u>Primer año:</u> 13.892,20 €  <u>Años siguientes:</u> 12.899,90 €	<u>Primer año:</u> 13.256 €  <u>Años siguientes:</u> 11.479,70 €	10.314,90 €
<b>Costes directos asociados **</b>	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes	(Documento CAM)  Coste medio preparación MIV SF 6,83 €. Total primer año: 942,08  Total años siguientes: 765,44	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes	#Costes de dispensación hospitalaria:  No relevantes
<b>Coste global *** o coste global tratamiento/año</b>	<u>Primer año:</u> 17.543,70 €  <u>Años siguientes:</u> 12.670,45 €	<u>Primer año:</u> 15.782,40 €  <u>Años siguientes:</u> 12.625,92 €	10.605,04 €	<u>Primer año</u> 60 Kg: 13.362,3€ 70 Kg: 15.432,4€ 80 Kg: 17.502,4€  <u>Años siguientes</u> 60 Kg: 13.185,7€ 70 Kg: 12.538,8€ 80 Kg: 14.220,7€	<u>Primer año:</u> 13.892,20 €  <u>Años siguientes:</u> 12.899,90 €	<u>Primer año:</u> 15.907,20 €  <u>Años siguientes:</u> 11.479,70 €	10.314,90 €
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>	REFERENCIA	<u>Primer año:</u>  -1.761,30 €	<u>Primer año:</u>  -6.939 €	<u>Primer año</u>  60Kg: -4.181,4 €	<u>Primer año:</u>  -3.652 €	<u>Primer año:</u>  -1.637 €	<u>Primer año:</u>  -7.229 €

				70 Kg: -2.111,3 € 80 Kg: -41,3 €			
		<u>Años siguientes:</u>	<u>Años siguientes</u>	<u>Años siguientes</u>	<u>Años siguientes:</u>	<u>Años siguientes:</u>	<u>Años siguientes:</u>
		-44,53 €	-2.065 €	60 Kg: 515,2 € 70 Kg: -131,7 € 80 Kg: 1.550,2 €	229 €	-1.191 €	-2.356 €

\* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

\*\*Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo, otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

\*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

\*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Las opciones más coste efectivas serían etanercept e infliximab biosimilar.

#### 6.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No hay disponibles estudios publicados de coste eficacia incremental que incluyan a ixekizumab.

#### 6.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

No consideramos necesario calcular el coste eficacia incremental de ixekizumab Q2W frente a infliximab o secukinumab, ya que los consideramos alternativas terapéuticas equivalentes (ATE), aceptando que no existen diferencias clínicamente relevantes en eficacia y seguridad, según los resultados expuestos. Si finalmente se consideran ATE, los costes se encontrarían sujetos a las posibles ofertas por la aparición de competencia entre las alternativas disponibles. Tendría sentido 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. En este caso sí podríamos realizar un análisis coste eficacia incremental.

En la siguiente tabla, se muestran los resultados del CEI de ixekizumab respecto a ustekinumab, adalimumab y apremilast. Para ello, usaremos los resultados de la variable de eficacia PASI 75 en la semana 12, obtenidos en la comparación indirecta de elaboración propia.

<b>VARIABLES BINARIAS</b>							
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Ustekinumab 45mg (cálculos para <100mg)	21 (16,0 a 25,9)	4,76 (3,86 a 6,25)	<u>Primer año:</u> 4.288 €  <u>Años siguientes:</u> 1.191 €	<u>Primer año:</u> 20.411 € (16.552 a 26.800)  <u>Años siguientes:</u> 5.669 €

							(4.597 a 7.444)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Adalimumab	21 (16,0 a 25,9)	4,76 (3,86 a 6,25)	<u>Primer año:</u> 3.652 €  <u>Años siguientes:</u> -229 €	<u>Primer año:</u> 17.383€ (14.097 a 22.825)  <u>Años siguientes:</u> -1.090€ (-884 a -1.431)
Elaboración propia	Comparación indirecta	PASI 75 semana 12	Apremilast	58 (51,9 a 64,1)	1,72 (1,56 a 1,93)	<u>Primer año:</u> 7.229 €  <u>Años siguientes:</u> 2.356 €	<u>Primer año:</u> 12.434 € (11.277 a 13.952)  <u>Años siguientes:</u> 4.052 € (3.675 a 4.547)

#### Interpretación:

Frente a ustekinumab 45mg: por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 20.411€ (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 16.552€ y 26.800€. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 5.669€, compatible, asimismo, con CEI de 4.597€ y 7.444€.

Frente a adalimumab: si bien en el primer año, el coste sería mayor, éste se reduciría en los siguientes. Por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 17.383€ (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 14.097€ y 22.825€. En bs años siguientes, el coste adicional estimado es de -1.090€, compatible, asimismo, con CEI de -884€ y -1.431€.

Frente a apremilast: por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 12.434 € (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 11.277€ y 13.952€. En bs años siguientes, el coste adicional estimado es de 4.052€, compatible, asimismo, con CEI de 3.675€ y 4.547€.

Frente a Etanercept según los datos combinados de los estudios UNCOVER 2 y 3, por cada paciente adicional que alcance un PASI75 a las 12 semanas, el coste adicional estimado del tratamiento es de 17.001 € (en el primer año), aunque también es compatible con un CEI entre 15.405 y 19.013 €. En los años siguientes, el coste adicional estimado es de 5.059 €, compatible, asimismo, con CEI de 4.584€ y 5.658€.

## **7. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

### **7.1 Descripción de la 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 (una pluma de 80mg y dos dosis de 150 mg en cada dosis, respectivamente); adalimumab se administra 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.

## 7.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No se ha evaluado en ninguno de los tres estudios la repercusión de la adherencia en la efectividad o eficacia del tratamiento con ixekizumab.

## 8. AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

Existen actualmente seis terapias biológicas disponibles para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab y el fármaco evaluado ixekizumab). Además, apremilast es un nuevo fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que se administra vía oral. La dosis aprobada es de 160 mg (2 inyecciones subcutáneas de 80 mg) de ixekizumab inicialmente en la semana 0, seguido por 80 mg (una inyección) las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12, (periodo de inducción), y luego, cada 4 semanas a partir de la semana 12 (periodo de mantenimiento).

La variable de referencia para valorar la eficacia, utilizada como principal en los estudios pivotaes, es el PASI75 a las 12 semanas, que mide la proporción de pacientes que consiguen en ese tiempo un aclaramiento del 75% de las lesiones dérmicas de la psoriasis que presentaban.

La eficacia de ixekizumab en la indicación de psoriasis en placas de moderada a grave se evalúa en tres ensayos clínicos fase III (**UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3**). Se espera que los resultados definitivos se completen en 2019.

**UNCOVER-1** comparó la seguridad y eficacia de los diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab frente a placebo después de 12 semanas y 60 semanas de tratamiento. **UNCOVER-2 y UNCOVER-3** evaluaron diferentes regímenes de dosificación de ixekizumab en comparación con placebo o etanercept durante 12 semanas. En los estudios UNCOVER-2 y UNCOVER-3, se incluyeron pacientes tanto naive a terapias sistémicas como previamente tratados con fármacos biológicos.

En los tres estudios se compara con placebo, y muestra una superioridad para ambas pautas de ixekizumab (IXE 80mg Q4W e IXE 80 mg Q2W) estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la variable principal PASI 75 en la semana 12. En dos de los ensayos (UNCOVER-2 Y UNCOVER-3) se comparó frente a etanercept, mostrando una importante superioridad en la variable PASI 75 a la semana 12 (en el estudio UNCOVER-2, el RAR para PASI75 fue 48.1%(42.1-54.1) y 35.9%(29.2-42.6) respectivamente con una  $p < 0,0001$  de superioridad. En el estudio UNCOVER-3, el RAR fue 33.9%(27.9-39.9) y 30.8%(24.6-37.0) respectivamente con una  $p < 0,0001$  de superioridad. Podemos concluir que la superioridad de ixekizumab a ambas pautas es también clínicamente relevante, ya que el valor del RAR de los ensayos y su intervalo de confianza al 95% es superior al delta del 12% establecido para no inferioridad y que podríamos considerar también como límite de superioridad clínica.

Ante la necesidad de posicionar el fármaco respecto a otras alternativas, resulta adecuado realizar una comparación indirecta para complementar las comparaciones directas disponibles, especialmente en el caso de los fármacos que carecen de ellas. En la comparación indirecta frente a seis alternativas disponibles empleando el método de Bucher para PASI75 a las 12

semanas, ixekizumab Q2W mostró superioridad estadísticamente significativa frente a ixekizumab 80 mg c/4 semanas (Q4S) [-7%(-2,7;-11,3)], secukinumab 300mg [-8%(-2,3;-13,7)], ustekinumab 90mg [-16%(-6,8;-25,2)], infliximab 3mg/kg [-18,2%(-6,7;-29,7)], secukinumab 150mg [-19%(-13,7;-24,3)], adalimumab [-21%(-16;-25,9)], ustekinumab 45mg [-21%(-16;-25,9)], etanercept 2x50mg [-40%(-35;-44,9)], etanercept 2x25mg [-53%(-47,3;-58,7)], apremilast [-58%(-51,9;-64,1)], etanercept 25mg [-74%(-66,9;-81,1)]. No mostró diferencia estadísticamente significativa frente a infliximab 5mg/Kg [-5%(1,1;-11,1)].

Se ha evaluado la posibilidad de considerar alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en eficacia. Para ello, se eligió una diferencia  $\delta=14\%$  como límite de diferencia relevante para respuesta PASI75 a la semana 12. Este valor resulta acorde a las referencias disponibles. Si no se consigue el objetivo en primera línea, existen opciones eficaces en segunda línea sin que el paciente sufra un perjuicio grave/irreversible. Dada la eficacia relativa del fármaco evaluado en comparaciones directas e indirectas, podríamos considerar que ixekizumab es alternativa terapéutica equivalente a Infliximab, secukinumab 300 mg e ixekizumab Q4W. De acuerdo con los criterios de la EMA al aprobar infliximab biosimilar, consideramos que su eficacia queda representada por los ensayos clínicos del producto original. Etanercept, apremilast, adalimumab, infliximab 3mg/kg y ustekinumab resultan de eficacia inferior a ixekizumab 80 mg Q2W y no serían considerados ATE.

Tomando los resultados de los ensayos de ixekizumab en pacientes naive, podríamos considerar a IXE Q2W ATE en eficacia a INF 5mg/Kg, IXE Q4W, SEC 300mg, con un posicionamiento A, según la Guía ATE, con equivalencia tanto clínica como estadística. En el caso de UST 90mg e INF 3mg/Kg, con posicionamientos D (diferencia probablemente irrelevante) y E (posible diferencia relevante), respectivamente, dada la posibilidad de segundas líneas eficaces, podríamos considerarlos ATEs en eficacia a IXE Q2W. En el resto de los fármacos evaluados, sin embargo, existe diferencias claramente relevantes y no podrían ser considerados ATEs.

Además, se comparó ixekizumab 80mg Q2W y Q4W frente a etanercept, mediante una comparación indirecta mixta, es decir, empleando resultados de comparaciones directas (UNCOVER 2 y 3) e indirectas (con placebo como comparador común). Para ello, se empleó la calculadora de Aurelio Tobías, que aplica el método de Bucher.

Ixekizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, que muestra como reacciones adversas más frecuentes (en los estudios realizados hasta la comercialización, UNCOVER1, UNCOVER2 y UNCOVER3), infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones por tiña, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Los más graves, incluyen neutropenia, trombocitopenia (poco frecuentes). Puede considerarse una seguridad a un nivel similar al resto, lo que tendrá que confirmarse en la farmacovigilancia postcomercialización, teniendo en cuenta que se trata de un nuevo mecanismo de acción, al igual que secukinumab.

B) Coste, Coste eficacia incremental.

Ver datos económicos anexos.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Psoriasis: Tratamiento. CADIME. Boletín terapéutico Andaluz 15. Nº1. Disponible en: [http://www.cadime.es/es/boletin\\_terapeutico\\_andaluz.cfm?bid=114#.VvkHHYibspE](http://www.cadime.es/es/boletin_terapeutico_andaluz.cfm?bid=114#.VvkHHYibspE). [Acceso: Marzo 2016].
2. Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M et al. Prevalence of Psoriasis in Spain in the Age of Biologics. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:504-509.
3. Flor García A. et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha). Año 2013; Vol XIV, N.º 1. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/psoriasis.pdf>[Acceso: Marzo 2016].
4. Ficha técnica de Ixekizumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> [Acceso: Octubre 2016]
5. Ficha técnica Taltz® FDA Approved Drug products. Drugs@FDA. Taltz. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label.ApprovalHistory#apphist>. [Acceso: Marzo 2016].
6. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-1). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512>. [Acceso: Abril 2016]
7. Griffiths et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. The Lancet. 2015;386:541-51.
8. Reich K et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1014-1023
9. Blauvelt A et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862.
10. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc). 2014 Jul 22;143(2):85-90.
11. Griffiths C. et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118-28.
12. European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Secukinumab. Base de datos de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento [base de datos en Internet]. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003729/WC500183131.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf) [Acceso: Abril 2015]
13. Langley RG. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis. Results of Two Phase 3 Trials. The New England Journal of Medicine. 2014; 371: 326-338.
14. Calvet et al. ¿Cómo comparar fármacos biológicos?. Reumatología clínica 2014; 10(6): 353-59.
15. Palomo Palomo C, Alegre del Rey EJ. Secukinumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Grupo GÉNESIS, Octubre 2015. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [Acceso: Octubre 2016]
16. Galván-Banqueri M et al. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. J Clin Pharm Ther. 2013 Apr;38(2):121-30.
17. Warren RB et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab Versus Secukinumab. Br J Dermatol. 2017 Nov 24
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas IPT, 54/2016 Versión 1. AEMPS. Disponible en: [https://www.google.es/search?q=ipt+ixekizumab&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&qfe\\_rd=cr&dcr=0&ei=CGdDWovILrKZX9v3sNAK](https://www.google.es/search?q=ipt+ixekizumab&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&qfe_rd=cr&dcr=0&ei=CGdDWovILrKZX9v3sNAK). Acceso: Diciembre 2017.

19. NICE . Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA442]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>. Acceso Diciembre 2017.
  20. European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Taltz® 25 February 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003943/0000). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003943/WC500205806.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf). Acceso Diciembre 2017.
-



