

Perfiles de seguridad de ixekizumab frente a adalimumab: Resultados de una comparación directa en pacientes con artritis psoriásica activa a las 52 semanas

Philip J. Mease,¹ Josef S. Smolen,² Arthur Kavanaugh,³ Peter Nash,⁴ Gaia Gallo,⁵ Soyi Liu-Leage,⁵ Christophe Sapin,⁵ Mark C. Genovese⁶, Jordi Gratacós⁷ (solo ponente)

¹Seattle Rheumatology Associates, P.L.L.C., Seattle, Estados Unidos; ²Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³UC San Diego Health System, San Diego, Estados Unidos; ⁴School of Medicine Griffith University, Brisbane, Australia; ⁵Eli Lilly and Company Corporate Center, Indianapolis, Estados Unidos; ⁶Stanford University Medical Center, Palo Alto, Estados Unidos; ⁷Hospital de Sabadell. Corporació Universitaria Parc Taulí. Barcelona, España

INTRODUCCIÓN

- Existen múltiples fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) disponibles para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs), pero hay pocas comparaciones directas de su eficacia y seguridad

- Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de alta afinidad dirigido selectivamente a la interleucina-17A¹

- En el estudio SPIRIT-H2H (NCT03151551), ixekizumab fue superior a adalimumab en cuanto a la obtención simultánea de una mejoría del 50% según los criterios del American College of Rheumatology y del 100% en el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis desde basal a la semana 24 en pacientes con APs activa y respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc)²

OBJETIVO

- Comparar los perfiles de seguridad y tolerabilidad de ixekizumab frente a adalimumab en pacientes con APs hasta las 52 semanas de tratamiento en el estudio SPIRIT-H2H

RESULTADOS PRINCIPALES

Resumen de los AAST a la Semana 52

n (%)	ADA (N=283)	IXE (N=283)
Pacientes con ≥1 AAST	194 (68,6)	209 (73,9)
Grave	20 (7,1)	9 (3,2)
Relacionados con el tratamiento en estudio^a	87 (30,7)	98 (34,6)
Pacientes con ≥1 AAG	35 (12,4)	12 (4,2)*
Muertes	0	0
Interrupción debida a acontecimiento adverso	21 (7,4)	12 (4,2)

* p<0,001; * La relación entre los AAST y el tratamiento en estudio fue evaluada por el investigador.

Abreviaturas
A=aleatorización; AACI=acontecimiento adverso cardiovascular importante; AAG=acontecimiento adverso grave; AAST=acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento; ACR50=mejoría del ≥50% según los criterios del American College of Rheumatology; ADA=adalimumab; APs=artritis psoriásica; ASC=área de superficie corporal afectada; C2S=cada 2 semanas; EI=enfermedad inflamatoria intestinal; EVA=escala visual analógica; FAMEb=fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FAMEsc=fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; HAG=Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; IXE=ixekizumab; IXE C2S=ixekizumab 80 mg cada 2 semanas; IXE C4S=ixekizumab 80 mg cada 4 semanas; MedDRA=Diccionario Médico para Actividades Reguladoras; PASI=Índice de área y severidad de la psoriasis; PatGA=evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente; PGA=evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico; PsO=psoriasis; sPGA=evaluación global del médico estática.

Resumen de AAG a la Semana 52

n (%)	ADA (N=283)	IXE (N=283)
AAG comunicados por >1 paciente en cualquiera de los grupos:		
Pirexia	1 (0,4)	2 (0,7)
Caída	2 (0,7)	0
AAG: infecciones		
Apendicitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Celulitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Abscesos	1 (0,4)	0
Infección del tracto respiratorio inferior	1 (0,4)	0
Tuberculosis de los nódulos linfáticos	1 (0,4)	0
Meningitis viral	1 (0,4)	0
Legionelosis	1 (0,4)	0
Pielonefritis	1 (0,4)	0
Sepsis	1 (0,4)	0
Artritis bacteriana	0	1 (0,4)
Infección del intestino grueso	0	1 (0,4)
Neumonía	0	1 (0,4)

Note: Además de los AAG mostrados en la tabla, los siguientes AAG fueron comunicados cada uno por 1 (0,8%) paciente en el grupo ADA: abdomen agudo, angina inestable, fractura de tobillo, fibrilación auricular, carcinoma de células basales, colestitis crónica, colestiasis, depresión, diabetes mellitus, tumor estromal gastrointestinal, accidente cerebrovascular hemorrágico, eritema hepático elevado, fractura de cadera, fractura de humero, exposición materna durante el embarazo, isquemia miocárdica, necrosis isquémica, nefrolitiasis, dolor pectoral no cardíaco, osteoartritis, oclusión arterial periférica, polineuropatía, prostatitis, adenocarcinoma rectal, insuficiencia renal, accidente de tráfico, cistitis, ruptura de tendón, fractura de extremidad superior, engrosamiento de las cuerdas vocales; los siguientes AAG fueron comunicados cada uno por 1 (0,4%) paciente en el grupo IXE: fibrilación auricular, tinnitus, prurito; en el lugar de inyección, menometrorragia, dolor en las extremidades, tumor pituitario benigno, síndrome aislado radiológicamente, ataque isquémico transitorio.

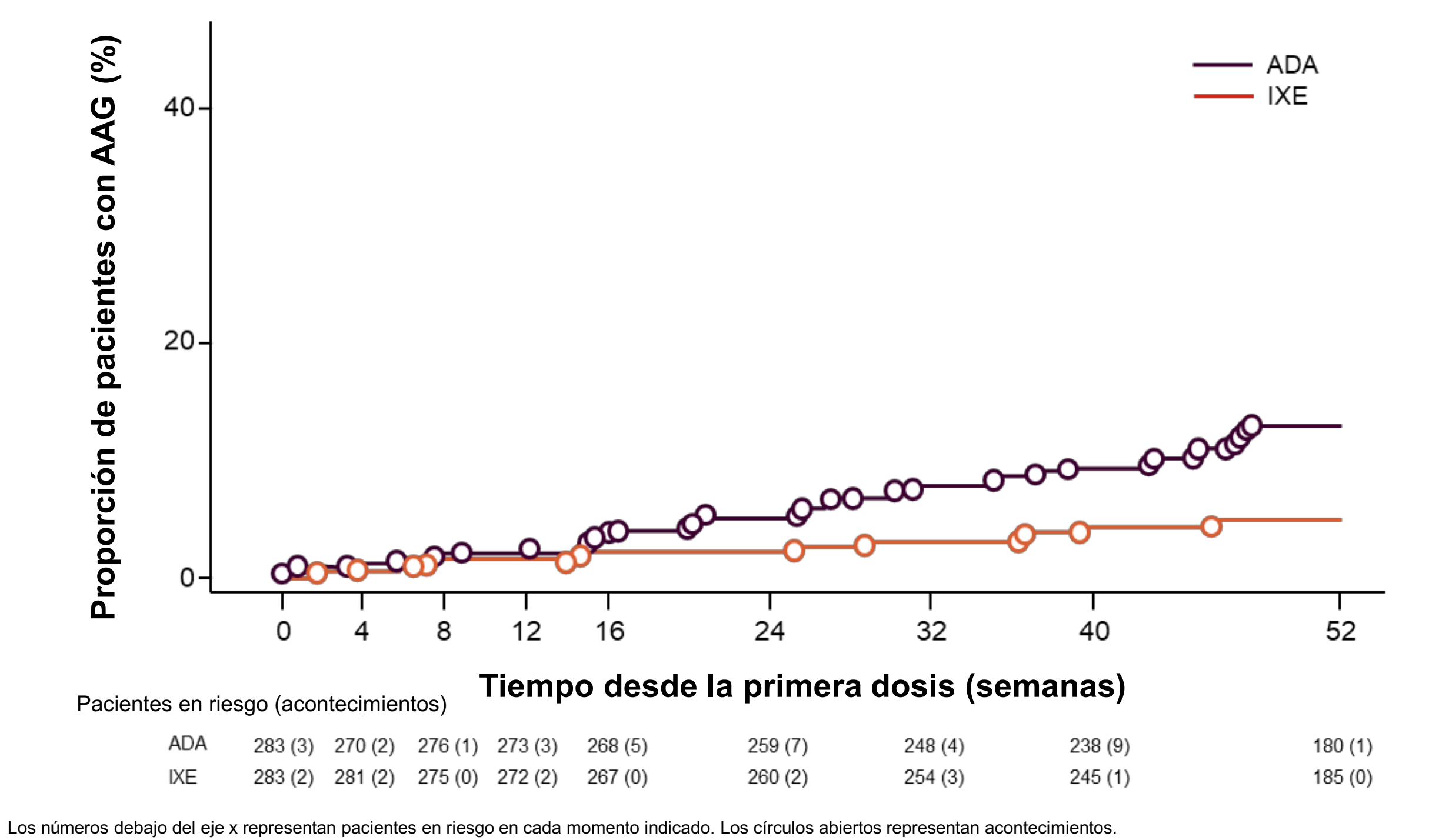
AAST de Especial Interés a la Semana 52

n (%)	ADA (N=283)	IXE (N=283)
Pacientes con al menos 1 AAST de:		
Infección grave	8 (2,8)	5 (1,8)
Reacción en el lugar de inyección^a	10 (3,5)	30 (10,6) [†]
Grave	1 (0,4)	0
Condujeron a la suspensión	3 (1,1)	2 (0,7)
Anafilaxis	0	0
Enfermedad inflamatoria intestinal (adjudicada)	0	2 (0,7)
Colitis ulcerosa	0	1 (0,4) ^b
Enfermedad de Crohn	0	1 (0,4)
Acontecimiento cerebro-cardiovascular (adjudicado)	7 (2,5)	5 (1,8)
AACI^c	2 (0,7)	0
Neoplasias^d	4 (1,4)	0
Depresión	9 (3,2)	5 (1,8)
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (0,4)	0
Citopenia	12 (4,2)	9 (3,2)
Acontecimiento hepático	20 (7,1)	18 (6,4)

[†]p<0,01; * Término del nivel alto según el MedDRA; ^a Este acontecimiento fue adjudicado pero no se confirmó como EI; ^b accidente cerebrovascular hemorrágico y angina inestable (1 paciente cada uno); ^c carcinoma de células basales (2 pacientes), adenocarcinoma rectal (1 paciente) y tumor estromal gastrointestinal (1 paciente).

Tiempo Hasta la Aparición del Primer AAG

- El tiempo hasta la aparición del primer AAG en un paciente fue significativamente más corto para adalimumab frente a ixekizumab (p<0,001)



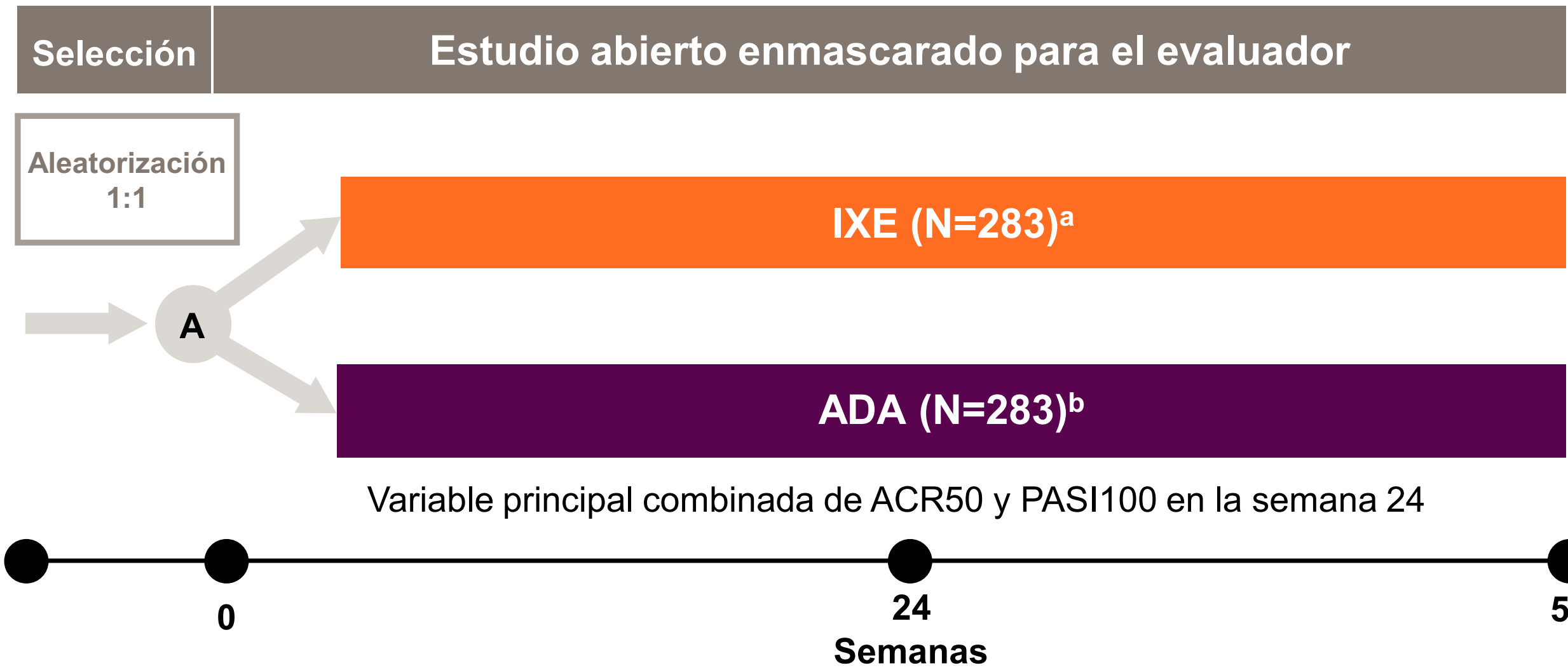
Los números debajo del eje x representan pacientes en riesgo en cada momento indicado. Los círculos abiertos representan acontecimientos.

CONCLUSIONES

- Los resultados de seguridad fueron consistentes con los de estudios previos con ixekizumab y adalimumab
- En comparación con ixekizumab, los pacientes con APs tratados con adalimumab presentaron significativamente más AAG

MÉTODOS

Diseño del Estudio, SPIRIT-H2H



- Aleatorización estratificada en función del uso de FAMEsc basal y presencia de psoriasis en placas de moderada a grave^c
- Dosis aprobadas basadas en la presencia/ausencia de PsO de moderada a grave
- Formulación sin citrato para ADA
 - 9 pacientes con PsO activa y ASC ≥3% presentaron PASI=0 basal, una incoherencia médica que se resolvió usando el criterio médico; estos pacientes fueron considerados respondedores para PASI100 si presentaban PASI=0 y ASC=0 en las visitas postbasal

^a Todos los pacientes en el régimen de IXE recibieron una dosis inicial de 160 mg en la semana 0. Los pacientes que cumplieron los criterios para la PsO de moderada a grave recibieron IXE C2S desde la semana 2 hasta la semana 12 e IXE C4S a partir de entonces; Los pacientes sin PsO de moderada a grave recibieron IXE C4S desde la semana 4; ^b Los pacientes en el régimen de ADA que cumplieron los criterios para la PsO de moderada a grave recibieron una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg C2S a partir de la semana 1. Los pacientes en el régimen de ADA que no cumplieron los criterios para la PsO de moderada a grave recibieron una dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg C2S a partir de la semana 2; ^c La PsO en placas de moderada a grave se definió como PASI ≥12, sPGA ≥3 y ASC ≥10%.

Principales Criterios de Elegibilidad

- Inclusión**
 - Hombre o mujer ≥18 años
 - Diagnóstico de APs ≥6 meses
 - Cumplimiento de los criterios de clasificación para la artritis psoriásica
 - APs activa (≥3/68 articulaciones dolorosas y ≥3/66 inflamadas en el cribado y la basal)
 - Psoriasis en placas activa (área de superficie corporal afectada ≥3% en el cribado y la basal)
 - Respuesta inadecuada a ≥1 FAMEsc

- Exclusión**
 - Terapia previa/actual con FAMEb o FAME sintético dirigido para la APs o la psoriasis
 - Enfermedad de Crohn activa, colitis ulcerosa o uveítis

Evaluaciones

- Los acontecimientos de seguridad se evaluaron en cada visita del paciente hasta la semana 52
- Los aspectos de seguridad especiales y los acontecimientos adversos (AA) de especial interés incluyeron:
 - Infecciones, citopenias, reacciones alérgicas/hipersensibilidades, reacciones en el lugar de inyección, acontecimientos cerebro-cardiovasculares (incluyendo acontecimientos adversos cerebro-cardiovasculares importantes), neoplasias, acontecimientos hepáticos, depresión y suicidio/autolesión, enfermedad inflamatoria intestinal (EI), enfermedad pulmonar intersticial
- Los casos de EI y los acontecimientos cerebro-cardiovasculares fueron adjudicados por comités externos

Análisis Estadísticos

- La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron ≥1 dosis del fármaco en estudio
- Las frecuencias de los AA se basaron en el número de pacientes incluidos en la población de seguridad
- La comparación de las frecuencias de AA entre los grupos de tratamiento se realizó usando la prueba exacta de Fisher
- Se realizó un análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso grave (AAG)
- Se comparó el tiempo hasta la aparición del primer AAG entre los grupos tratamiento mediante la prueba log-rank

DECLARACIONES

P. J. Mease es consultor y ha recibido ayudas/fondos para la investigación de: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Galapagos NV, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, y UCB Pharma; y hace parte de la oficina del portavoz de: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Genentech, Janssen, Pfizer, y UCB Pharma; J. S. Smolen ha recibido fondos para la investigación de: AbbVie, Eli Lilly and Company, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, y Roche; ha recibido honorarios por consultorías de: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Astor Pharma, Bristol Myers Squibb, Celgene, Celltrion, Chugai, Eli Lilly and Company, Gilead Sciences, ILTOO Pharma, Janssen, MedImmune, Merck Sharp & Dohme, Novartis-Sandoz, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi-Aventis, y UCB Pharma; A. Kavanaugh ha recibido becas/fondos para la investigación y es consultor de: AbbVie, Amgen, Eli Lilly and Company, Gilead Sciences, Janssen, Novartis, Pfizer, y UCB Pharma; P. Nash es consultor de: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Hospira, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, y UCB Pharma; hace parte de la oficina del portavoz de: AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Hospira, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, y UCB Pharma; G. Gallo, S. Liu-Leage, y C. Sapin son empleados y accionistas de: Eli Lilly and Company; M. C. Genovese ha recibido ayudas/fondos para la investigación y es consultor de: AbbVie, Astellas, Eli Lilly and Company, Galapagos NV, Pfizer, y Vertex. Este estudio ha sido patrocinado por Eli Lilly and Company. Asistencia en la redacción médica prestada por Cassandra Haley, PhD, CMPP, y Linda Donnini, PhD, CMPP, de ProScribe – Envision Pharma Group, y financiada por Eli Lilly and Company

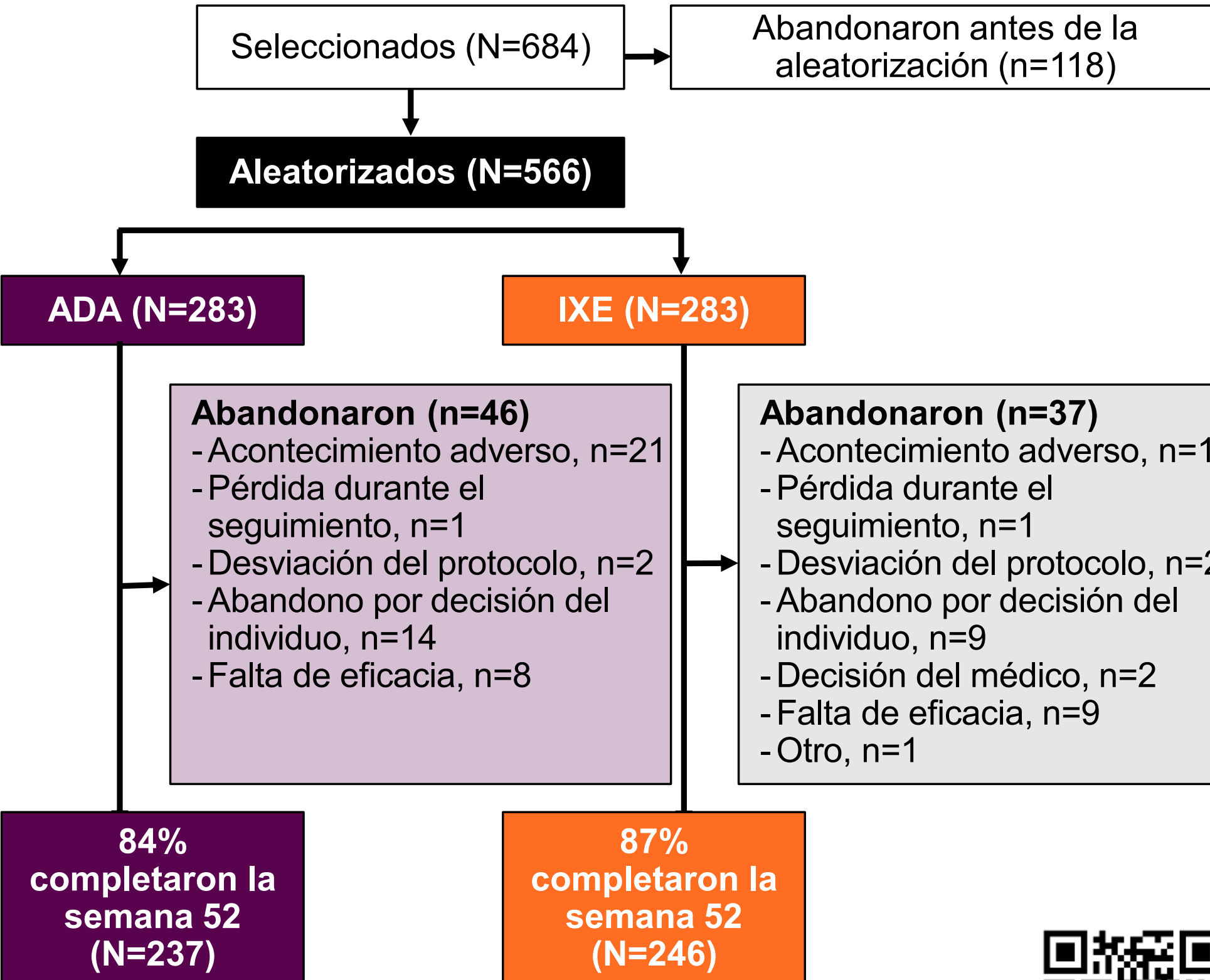
RESULTADOS

Demografía y Características Clínicas Basales

	ADA (N=283)	IXE (N=283)
Edad, años	48,3 (12,3)	47,5 (12,0)
Hombres, n (%)	150 (53,0)	162 (57,2)
Duración de los síntomas desde el diagnóstico de la APs, años	5,9 (6,4)	6,6 (7,4)
Duración de los síntomas desde el diagnóstico de la PsO, años	14,7 (12,6)	16,1 (13,1)
Número de articulaciones dolorosas	21,3 (15,4)	19,1 (12,7)
Número de articulaciones inflamadas	10,7 (8,1)	10,1 (7,5)
Dolor articular EVA, mm	62,4 (21,1)	59,7 (21,9)
PatGA EVA, mm	65,2 (20,7)	62,4 (20,3)
PGA EVA, mm	59,4 (18,2)	58,9 (17,5)
PGA-DI	1,3 (0,7)	1,2 (0,6)
Proteína C reactiva, mg/l	10,5 (19,3)	9,8 (13,7)
PASI	7,7 (7,3)	7,9 (8,7)
Uso concomitante de glucocorticoides, n (%)	53 (18,7)	58 (20,5)
Uso concomitante de FAMEsc, n (%)	199 (70,3)	193 (68,2)
Uso concomitante de metotrexato, n (%)	169 (59,7)	167 (59,0)

Los datos se expresan en media (desviación estándar), salvo que se indique lo contrario.

Disposición de los Pacientes



REFERENCIAS

- Liu L, et al. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50.
- Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;79:123-131.

Presentado previamente en ACR 2020 Virtual: American College of Rheumatology; 6 - 11 de noviembre de 2021

