Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):435

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

RC080 - Ixekizumab en espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr): Resultados de un estudio fase 3

M.V. Navarro Compán[1], A. Deodhar[2], D. van der Heijde[3], L. Gensler[4], T.H. Kim[5], W.P. Maksymowych[6], M. Østergaard[7], D. Poddubnyy[8], H. Marzo-Ortega[9], L. Bessette[10], T. Tomita[11], G. Gallo[12], D. Adams[12], A. Leung[13], F. Zhao[12], M. Hojnik[12], H. Carlier [14] and J. Sieper[15]

[1]Department of Rheumatology. Hospital Universitario La Paz. IdiPaz. Madrid.[2]Oregon Health & Science University. Portland (EEUU). [3]Leiden University Medical Center. Leiden (Países Bajos).[4]University San Francisco California. San Francisco (EEUU).[5] Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases. Seoul (Corea de Sur).[6]University of Alberta. Edmonton (Canadá). [7] Copenhagen Center for Arthritis Research. University of Copenhagen. Copenhagen (Dinamarca).[8]Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Rheumatism Research Centre. Berlin (Alemania).[9]NIHR Leeds Biomedical Research Centre. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. University of Leeds (Reino Unido).[10]Laval University. Quebec City. QC (Canadá).[11]Osaka University Graduate School of Medicine. Osaka (Japón).[12]Eli Lilly and Company. Indianapolis (EEUU).[13]Syneos Health. Raleigh (EEUU).[14] Eli Lilly and Company. Indianapolis (EEUU).[15]Charité Universitätsmedizin Berlin. Germany. Berlin (Alemania).

Resumen

Introducción: En el estudio COAST-X (NCT02757352) se evaluó la eficacia y seguridad de ixekizumab (IXE), un anticuerpo monoclonal de alta afinidad por la IL-17A, en pacientes (pts) con EspAax-nr activa y signos objetivos de inflamación.

Métodos: El COAST-X es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en el que se incluyeron adultos con diagnóstico establecido de EspAax (cumplían criterios de clasificación ASAS pero no los criterios modificados de Nueva York), con puntuaciones basales de BASDAI ? 4, dolor lumbar ? 4, inflamación [sacroileítis detectable por resonancia magnética (RM) o PCR elevada (> 5 mg/L)] y respuesta inadecuada o intolerancia a AINEs. Las imágenes se evaluaron a nivel central. La aleatorización se estratificó por país y por estatus basal RM/PCR. Los pts fueron aleatorizados (1:1:1) a IXE 80 mg cada 4 semanas (C4S), IXE 80 mg cada 2 semanas (C2S) o PBO. Después de la semana 16, se permitieron cambios en la terapia convencional de fondo, así como el cambio a IXEC2S sin enmascaramiento, a discreción del investigador. Se permitía un segundo cambio a anti-TNF sin enmascaramiento tras haber recibido durante ? 8 semanas IXEC2S en periodo abierto. El objetivo primario fue la respuesta ASAS40 medida en las semanas 16 y 52. Los pts sin datos disponibles o que cambiaron a IXEC2S sin enmascaramiento se imputaron como no respondedores. Las variables categóricas se analizaron mediante un modelo de regresión logística con imputación de no respondedores. Las variables continuas se analizaron usando un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas. Para las puntuaciones SPARCC de la articulación sacroilíaca (SI) mediante RM se utilizó un análisis de covarianza.

Resultados: Las características basales se presentan en la tabla 1; se aleatorizaron 303 pts: PBO (N = 105), IXEC4S (N = 96), IXEC2S (N = 102). La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ASAS40 fue significativamente mayor en el brazo tratado con IXE en la semana 16: IXEC2S (40%), IXEC4S (35%) vs PBO (19%, p 0,01) y en la semana 52: IXEC2S (31%), IXEC4S (30%) vs PBO (13%, p 0,01) (tabla 2). En comparación con PBO, los pts tratados con IXE presentaron cambios significativamente mayores respecto al

basal en las semanas 16 y 52 en la actividad de la enfermedad, funcionalidad física y puntuaciones SPARCC SI (tabla 2). Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la respuesta ASAS40 con ambas dosis de IXE vs PBO desde la primera semana de tratamiento. Una proporción importante de los pts que cambiaron a IXEC2S sin enmascaramiento había alcanzado una respuesta ASAS40 en el momento del cambio (16,7% [IXEC2S], 25% [IXEC4S] y 6,5% [PBO]), y la tasa de pacientes con respuesta ASAS40 aumentó durante el periodo abierto con IXEC2S (tabla 2). La frecuencia de acontecimientos adversos graves (AA) y de AA que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron bajas y similares en todos los brazos de tratamiento (tabla 2). No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Tabla 1. Datos demográficos y características basales

	PBO (N = 105)	IXEC4S (N = 96)	IXEC2S (
Edad (años), media (DE)	39,9 (12,4)	40,9 (14,5)	40,0 (12,0
Mujeres, n (%)	61 (58,1)	46 (47,9)	53 (52,0)
Región geográfica, n (%)			
Norte y Sudamérica	33 (31,4)	32 (33,3)	37 (36,3)
Asia	15 (14,3)	12 (12,5)	11 (10,8)
Europa	57 (54,3)	52 (54,2)	54 (52,9)
Duración de los síntomas (años), media (DE)	10,1 (8,3)	11,3 (10,7)	10,6 (10,1
Años desde el diagnóstico de EspAax, media (DE)	3,1 (4,5)	4,2 (5,5)	3,4 (4,6)
Positivo para HLA-B27, n (%)	77 (74,0)	71 (74,7)	73 (72,3)
Puntuación BASDAI, media (DE)	7,2 (1,5)	7,0 (1,5)	7,3 (1,3)
Puntuación ASDAS, media (DE))	3,8 (0,9)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)
Puntuación BASFI, media (DE)	6,7 (2,0)	6,4 (2,1)	6,5 (1,8)
PCR (mg/L), media (DE)	14,3 (24,4)	12,4 (18,0)	12,1 (17,8

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

Puntuación SPARCC SIJ, media (DE)	6,2 (9,1)	5,3 (8,3)	7,5 (10,8)
Estratificación RM/PCRus, n (%)[a,b]			
RM+/PCRus+	38 (36,2)	30 (31,3)	39 (38,2)
RM+/PCRus-	40 (38,1)	36 (37,5)	34 (33,3)
RM-/PCRus+	26 (24,8)	30 (31,3)	28 (27,5)
Tratamiento concomitante, n (%)			
AINEs	96 (91,4)	81 (84,4)	95 (93,1)
Metotrexato	17 (16,2)	17 (17,7)	15 (14,7)
Sulfasalazina	21 (20,0)	23 (24,0)	27 (26,5)
Corticosteroides	14 (13,3)	8 (8,3)	20 (19,6)

[a]Aleatorización estratificada por país y estatus RM/PCRus (RM positiva y PCRus elevada, RM positiva y PCRus no RMN negativa y PCRus elevada). [b]PCRus elevada definida como > 5,00 mg/L. Los porcentajes fueron calculados en número de pacientes con datos disponibles. EspAax: espondiloartritis axial; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; PCR: proteína C reactiva; HLA: antígeno leu humano; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IXE: ixekizumab; RMN: resonancia magnética nuclear; AI fármacos antiinflamatorios no esteroides; PBO: placebo; C2S: cada 2 semanas; C4S: cada 4 semanas; DE: desviació SIJ: articulación sacroilíaca; EspA: espondiloartritis; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Tabla 2: Criterios de valoración principales y secundarios de eficacia en las semanas 16 y 52 y seguridad en la semana 52

	Semana 16			Semana 52		
	Placebo (N = 105)	IXE C4S (N = 96)	IXE C2S (N = 102)	Placebo (N = 105)	IXE C4S (N = 96)	IXE C2S (N = 102)
Criterios de valoración principales y secundarios						

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

Respuesta ASAS40						
Población ITT, n (%)[a,b]	20 (19,0)	34* (35,4)	41* (40,2)	14 (13,3)	29* (30,2)	32* (31,4)
Pacientes rescatados n/N (%)[c]	4/62 (6,5)	12/40 (30,0)	9/42 (21,4)	21/56 (37,5)	15/37 (40,5)	15/36 (41,7)
ASDAS BAE (2,1), n (%)[a,b]	13 (12,4)	26* (27,7)	33¿ (32,4)	9 (8,6)	28¿ (29,8)	28¿ (27,5)
Cambio desde el basal, media MC (DE)						
ASDAS[b,d]	-0,58 (0,10)	-1,12¿ (0,10)	-1,26¿ (0,10)	-0,78 (0,14)	-1,39¿ (0,12)	-1,47¿ (0,12)
BASDAI[b,d]	-1,51 (0,22)	-2,18¿ (0,22)	-2,52* (0,22)	-1,76 (0,31)	-2,89* (0,27)	-3,04* (0,27)
BASFI[d]	-1,34 (0,23)	-2,01¿ (0,23)	-2,28* (0,23)	-1,57 (0,33)	-2,63¿ (0,29)	-2,75* (0,29)
SF-36 CF[b,d]	5,21 (0,80)	8,06¿ (0,81)	7,96¿ (0,80)	4,72 (1,25)	8,92¿ (1,08)	9,33* (1,08)
Puntuación SPARCC SI[b,e]	-0,31 (0,54)	-3,38¿ (0,55)	-4,52¿ (0,53)	-1,92 (0,87)	-4,40¿ (0,73)	-6,16¿ (0,71)
Resultadosde seguridad						
AADT, n (%)	51 (49,0)	52 (54,2)	65 (63,7)	60 (57,7)	63 (65,6)	79 (77,5)
AAG, n (%)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,1)	1 (1,0)
Interrupción debida a AA, n (%)	2 (1,9)	0	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

¿p 0,001, *p 0,01; ¿p 0,05, [a]Análisis de regresión logística con imputación de no respondedores para pacientes sin datos disponibles. [b] Criterios de valoración principales y secundarios importantes. Las comparaciones entre cada uno de los brazos de tratamiento de ixekizumab y placebo para criterios de valoración principales y secundarios importantes fueron estadísticamente significativas, calculadas con un método de pruebas de multiplicidad gráfico. [c]Porcentajes basados en casos observados y tratamiento de la aleatorización inicial. [d]Modelo de efectos mixtos para medidas repetidas. [e]Análisis de covarianza de casos observados. AA: acontecimientos adversos; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; PCR: proteína C reactiva; HLA: antígeno leucocitario humano; ITT: intención de tratar; IXE: ixekizumab; BAE: baja actividad de la enfermedad; media MC: media por mínimos cuadrados; RM: resonancia magnética nuclear; C2S: cada 2 semanas; C4S: cada 4 semanas; AAG: acontecimientos adversos graves; EE: error estándar; SF-36 CF: Cuestionario de Salud abreviado de 36 ítems: componente físico; SIJ: articulación sacroilíaca; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; EsA: espondiloartritis; AADT: acontecimientos adversos derivados del tratamiento.

Conclusiones: En este estudio se alcanzó el criterio de valoración primario ASAS40 y todas las variables secundarias para IXEC4S y C2S en las semanas 16 y 52 sin hallazgos de seguridad inesperados. En pts con EspAax-nr, la combinación de IXE con el tratamiento convencional de fondo fue superior al tratamiento convencional de fondo y al PBO en cuanto a la mejora de los signos, síntomas y la inflamación detectada por RM.

Código EUDRACT: 2015-003938-27.

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados