

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-210/VI/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en monoterapia o en combinación con metrotexato, en el tratamiento de la artritis psoriásica activa.

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Fecha de corrección de erratas: 22 de febrero de 2024 (ver al final)

Índice

Introducción.....	1
Bimekizumab (Bimzelx®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Principales características de los Ensayos Clínicos (EC).....	4
Resultados de los estudios.....	7
Seguridad.....	9
Resultados de seguridad en poblaciones especiales.....	13
Perfil de seguridad en combinación con MTX u otros FAMEsc.....	13
Actividades de farmacovigilancia.....	14
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	14
Evaluaciones por otros organismos.....	15
Valoración del beneficio clínico.....	15
Discusión.....	16
Conclusión.....	20
Grupo de expertos.....	22
Anexo.....	23
Referencias.....	37

Introducción

La Artritis Psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial, del sistema musculoesquelético, una artropatía generalmente asociada a psoriasis y a un Factor Reumatoide (FR) negativo, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular, y que pertenece al grupo de espondiloartritis. Es una enfermedad heterogénea, debido a la diversidad de fenotipos músculo-esqueléticos que

presenta (artritis periférica, entesitis, dactilitis, y enfermedad axial), así como a la pluralidad de manifestaciones extraarticulares, como la psoriasis en piel y uñas, y también manifestaciones en otros órganos (uveítis, conjuntivitis, insuficiencia aórtica, y Enfermedad Inflamatoria Intestinal, EII) ^(1, 2, 3). Uno de cada cuatro pacientes con APs son positivos para el antígeno humano de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés, *Human Leukocyte Antigen*) B-27 ⁽⁴⁾ (aunque no es un marcador exclusivo de esta patología). Además, hay comorbilidades que tienen una mayor prevalencia en pacientes con APs: enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad, afecciones autoinmunes, hiperuricemia y gota, esteatosis hepática, osteoporosis y osteítis, depresión y ansiedad.

Se desconocen los eventos etiológicos que subyacen al desarrollo de la APs. La evidencia disponible indica que factores genéticos y ambientales convergen para desencadenar eventos inflamatorios en múltiples vías inmunitarias. La infiltración de células inmunitarias en la piel y los tejidos musculoesqueléticos, y la activación de vías de inmunidad innata (como TNF, por sus siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor*) y adquirida (vía de la Interleucina (IL)-23/IL-17), sugieren que la patogenia de la APs está dirigida por una respuesta inmunitaria desregulada ⁽⁵⁾.

Más del 80 % de los pacientes con APs generalmente se ven afectados por psoriasis antes de que se desarrollen los signos de enfermedad articular. El curso clínico de aparición de la APs es de aproximadamente 10 años después de que aparezcan los primeros signos de psoriasis ⁽⁶⁾. En algunos casos la enfermedad articular puede preceder en años a la psoriasis ⁽⁷⁾. La evolución natural de la enfermedad produce discapacidad y afecta, en muchos casos a la calidad de vida ^(8, 9).

La incidencia es similar en hombres y mujeres, siendo diagnosticada más frecuentemente entre la cuarta y quinta década de la vida (mediana de 48 años, intervalo de 40-52 años) ⁽¹⁰⁾. La prevalencia estimada en Europa es de 0,05-0,21 %, afectando al 11-42 % de los pacientes con psoriasis cutánea ⁽¹¹⁾. Según datos del estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta española (EPISER 2016), la prevalencia de esta enfermedad notificada en ese estudio correspondió al 0,58 % ⁽¹²⁾. La incidencia anual estimada es de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes/año ⁽¹³⁾.

La APs es una enfermedad multidimensional que requiere un enfoque holístico del tratamiento, ya que los pacientes sufren más allá de sus articulaciones. Si bien el tratamiento de las articulaciones es clave, los pacientes también sufren muchas otras manifestaciones, como la psoriasis (incluida la ungueal), la entesitis y la dactilitis, que afectan a su calidad de vida y con frecuencia son problemáticas para los pacientes, lo cual supone una carga adicional de la enfermedad. Los pacientes a menudo, también tienen niveles variables de actividad de la enfermedad; por lo tanto, lograr niveles bajos de actividad de la enfermedad es clave para mejorar la calidad de vida del paciente. Teniendo esto en cuenta, según las recomendaciones internacionales de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés, *European Alliance of Associations for Rheumatology*) ⁽¹⁴⁾ y el Grupo de Investigación y Evaluación de la Psoriasis y la Artritis Psoriásica (GRAPPA, por sus siglas en inglés, *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) ⁽¹⁵⁾, el objetivo del tratamiento de la APs es controlar la inflamación, preservar y mejorar la capacidad funcional, alcanzar la remisión clínica o la mínima/baja actividad de la enfermedad, o el nivel más bajo posible de actividad de la enfermedad en todos los dominios de la misma. El abordaje de la enfermedad debe incluir medidas no farmacológicas (fisioterapéuticas, educación sanitaria) y farmacológicas.

La respuesta al tratamiento farmacológico, según la directriz de la EMA de evaluación de nuevos medicamentos para la APs ⁽¹⁶⁾ se mide principalmente según los criterios de respuesta ACR 20 del *American College of Rheumatology* ⁽¹⁷⁾, o los Criterios de Respuesta de la Artritis Psoriásica, PsARC (por sus siglas en inglés, *Psoriatic Arthritis Response Criteria*).

Las principales guías ^(14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22) para el abordaje farmacológico de la APs recomiendan: Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs), corticoides intraarticulares, y Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc), siendo el Metotrexato (MTX) el medicamento de primera elección en la APs periférica activa,

por sus efectos sobre las manifestaciones articulares y la psoriasis. En las formas refractarias, en pacientes intolerantes a FAMEsc o con formas de afectación más grave se recomienda el uso de FAME biológicos (FAMEb) que intervienen en distintos puntos de las rutas de señalización intracelular que regulan la inflamación. Los primeros en comercializarse fueron los antagonistas del TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab). Otros FAMEb que cuentan con la indicación son aquellos que actúan como inhibidores de las IL-12/23 como ustekinumab, e inhibidores de la IL-23 (p19) como guselkumab y risankizumab, sobre CTLA4-Ig como abatacept (CTLA4-Ig), o los antagonistas de la IL-17A/F tales como secukinumab e ixekizumab. También se encuentran autorizados FAME sintéticos de diana específica (FAMEse), como el inhibidor de la Fosfodiesterasa 4 (PDE4), apremilast, o los inhibidores de quinasas Janus, tofacitinib y upadacitinib. Bimekizumab, el medicamento objeto de evaluación en este IPT, es un anti-IL-17AF dual de reciente autorización (*Ver Tabla 1 de opciones de tratamiento en el Anexo*).

Por el momento, más allá del uso combinado con AINEs y FAMEsc, no hay evidencias del tratamiento combinado de FAMEb y FAMEse, ya que hay escasez de estudios con suficiente tamaño muestral que documenten la eficacia y seguridad de la terapia dual o del tratamiento combinado biológico-molécula pequeña, y la experiencia controlada hasta el momento es muy limitada.

Aunque la disponibilidad de opciones de tratamiento se ha ampliado a lo largo de los últimos años, existe una necesidad insatisfecha en pacientes no respondedores a estos tratamientos o en aquellos que no mantienen una respuesta clínica. Los pacientes con síntomas de APs que no reciben un tratamiento adecuado o no están bien controlados, corren el riesgo de sufrir daños articulares irreversibles de por vida que afectan la calidad de vida del paciente, incluida la movilidad, la capacidad para trabajar y el control del dolor. Es por ello que los objetivos a largo plazo de la terapia incluyen la mejora de los síntomas de la enfermedad, la eliminación de la placa psoriásica, la inhibición de la progresión de la enfermedad y la prevención de la destrucción ósea. Es por ello que en el manejo de pacientes con APs, se debe tener en cuenta los dominios músculo-esqueléticos afectados, las manifestaciones extraarticulares (particularmente piel, ojos y tracto gastrointestinal) y las comorbilidades, y en consecuencia tomar las decisiones del tratamiento más adecuado.

Bimekizumab (Bimzelx®)

Bimekizumab, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (^{23, 24}). Bimekizumab también posee otras indicaciones para la Psoriasis en Placas (Pso), para la Espondiloartritis Axial (EspAax), en particular en la Espondiloartritis Axial no radiográfica (EspAax-nr) y en la Espondilitis Axial radiográfica (EspAax-r) (anteriormente denominada espondiloartritis anquilosante).

Bimekizumab está indicado para su uso bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. Bimekizumab es un Anticuerpo Monoclonal (AcMo) humanizado IgG1, producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Cada jeringa o pluma precargada contiene 160 mg de bimekizumab en 1 ml. La dosis recomendada para pacientes adultos con APs activa es de 160 mg (administrados en 1 inyección Subcutánea (SC) de 160 mg) cada 4 semanas. Las zonas adecuadas para la inyección SC son muslo, abdomen y la parte superior del brazo. Es necesario ir cambiando los lugares de inyección, evitando la aplicación de las inyecciones en placas psoriásicas o zonas de piel que presenten sensibilidad, hematomas, eritema o induración. No se debe agitar la jeringa precargada ni la pluma precargada. Si el médico lo considera apropiado y bajo seguimiento médico, los pacientes se pueden autoinyectar bimekizumab, con la jeringa o la pluma precargada tras una formación adecuada en técnica de inyección SC.

Para pacientes con APs coexistente con Pso de moderada a grave, la dosis recomendada es la misma que para la Pso (320 mg administrados en 2 inyecciones SC de 160 mg cada una, en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y después cada 8 semanas). Después de 16 semanas, se recomienda una evaluación periódica de la eficacia y, si no se puede mantener una respuesta clínica suficiente en las articulaciones, se puede considerar cambiar a 160 mg cada 4 semanas. En algunos pacientes con Pso (incluida la APs coexistente con psoriasis de moderada a grave) y un peso corporal ≥ 120 kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada 4 semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento. Bimekizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, pero no se considera necesario el ajuste de dosis. No se ha establecido todavía la eficacia y seguridad de bimekizumab en niños y adolescentes menores de 18 años.

Bimekizumab posee una autorización completa en el tratamiento de la APs desde abril de 2023.

Farmacología

Bimekizumab es un AcMo de longitud completa humanizado, de la subclase de Inmunoglobulina G1 (IgG1)/ κ con 2 regiones de unión a antígeno idénticas que se unen selectivamente con alta afinidad, y neutralizan las citoquinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF. Este AcMo bloquea la interacción de las citoquinas con el complejo receptor IL-17RA/IL-17RC. La IL-17A y la IL-17F cooperan y/o actúan de manera sinérgica con otras citoquinas inflamatorias para inducir inflamación. Los inmunocitos innatos producen IL-17F en grandes cantidades. Esta producción puede ser independiente de IL-23. Bimekizumab inhibe estas citoquinas proinflamatorias, lo que resulta en la normalización de la inflamación cutánea y en un descenso sustancial de la inflamación local y sistémica y, por lo tanto, repercute en la mejora de los síntomas clínicos relacionados APs, espondiloartritis y psoriasis (23,24).

Eficacia

Principales características de los Ensayos Clínicos (EC)

La eficacia de bimekizumab se ha evaluado en 1112 pacientes adultos con APs activa, a través de dos estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (*PA0010-BE OPTIMAL* y *PA0011-BE COMPLETE*) (25, 26). El estudio *BE OPTIMAL* incluyó un grupo de tratamiento de referencia activo con adalimumab (n = 140), que se considera de soporte, porque no se realizaron comparaciones estadísticas formales entre ambos brazos ya que no había el suficiente tamaño muestral, y había variabilidad entre grupos. La eficacia se evaluó a las 16 y 52 semanas de tratamiento en el caso de *BE OPTIMAL*, y a las 16 semanas en el caso de *BE COMPLETE*.

Después de completar el período de tratamiento de los estudios principales, los participantes elegibles del estudio pudieron inscribirse en un estudio abierto de extensión, *PA0012*, que no ha finalizado, y donde se pretende recopilar información sobre la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo de bimekizumab hasta 160 semanas (la información estará probablemente disponible a partir de último trimestre de 2026, y se someterá a una re-evaluación).

En ambos estudios, los pacientes habían recibido un diagnóstico de APs activa al menos 6 meses antes de su inclusión en los EC, según los Criterios de clasificación de la APs CASPAR (por sus siglas en inglés, *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (27) debían presentar enfermedad activa con un número de articulaciones dolorosas (CAD, Cifra de Articulaciones Dolorosas) ≥ 3 de 68, y de articulaciones inflamadas (CAI, Cifra de Articulaciones Inflamadas) ≥ 3 de 68. La principal y única diferencia entre ambos estudios es que los pacientes del estudio *BE OPTIMAL* debían de ser naïve (sin haber recibido un tratamiento previo) con FAMEb, y candidatos a recibir adalimumab; mientras que los pacientes del estudio *BE COMPLETE*, debían presentar una historia de Respuesta Inadecuada (RI) o intolerancia a 1 o 2 inhibidores anti-TNF- α , tanto para APs como para psoriasis. En *BE OPTIMAL* había un subgrupo de pacientes (al menos el 45 %) con Proteína C Reactiva (PCR) de alta sensibilidad elevada (PCR-hs ≥ 6 mg/L) y/o que presentaban al

menos una erosión ósea. Los pacientes debían de ser negativos para el FR y para los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (CCP, por sus siglas en inglés, *Cyclic Citrullinated Peptide*), además debían de haber tenido al menos una lesión psoriásica activa y/o antecedentes documentados de psoriasis (pero no debían de presentar psoriasis diferentes a la psoriasis en placas). Además, se incluyeron unos criterios para aquellos pacientes que tomaban regularmente AINEs/inhibidores de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2), analgésicos (incluidos los opioides leves), y corticoides orales. A los pacientes que estaban tomando MTX, Leflunomida (LEF), Sulfasalazina (SSZ) o apremilast se les permitió continuar si habían empezado 8 o 12 semanas antes de la incorporación al estudio (diferente tiempo en función del tratamiento). Fueron excluidos de los EC las mujeres embarazadas o en período de lactancia, los pacientes que habían recibido previamente un FAMEb para el tratamiento de la APs o la psoriasis, los pacientes que presentaron infecciones activas o tuberculosis o infección viral con el Virus de la Hepatitis B (VHB) o C (VHC), o con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VHI). Los pacientes a incluir en los ensayos no podían haber recibido vacunas vivas ni vacunas del BCG (por sus siglas en inglés, *Bacillus Calmette-Guerin*). No podían presentar historial de desórdenes linfoproliferativos u otras enfermedades tumorales, ni otras enfermedades inflamatorias concomitantes (como, pero no únicamente, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus, y artritis reactiva), ni síntomas de uveítis o de fibromialgia u osteoartritis. Los pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC), Colitis Ulcerosa (CU) u otra EII podían participar siempre y cuando no estuvieran en un periodo activo de la enfermedad.

Las características basales de los pacientes de ambos estudios estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. En general, el tiempo medio desde el diagnóstico de APs fue de 7,2 años (intervalo: 0,0 a 56,0 años). En *BE OPTIMAL*, el tiempo medio desde el diagnóstico de APs fue de 5,9 años, mientras que en *BE COMPLETE*, el tiempo medio desde el diagnóstico de APs fue de 9,50 años. En general, en ambos estudios, aproximadamente el 10 % de los participantes de los estudios presentó psoriasis de moderada a grave. El tiempo medio desde el diagnóstico de psoriasis fue de 15,94 años en general (intervalo: 0,0 a 58,5 años). La puntuación media PASI (por sus siglas en inglés, *Psoriasis Area and Severity Index*) fue de 8,71, y el 55,9 % de los participantes presentaban una Área de Superficie Corporal (BSC, por sus siglas en inglés, *Body Surface Area*) ≥ 3 % con Pso activa. Los participantes de ambos estudios tenían una enfermedad activa en múltiples dominios de APs, incluida la dactilitis, la entesitis y afectación psoriásica de la piel y las uñas. En general, el 57,7 % de los participantes de ambos estudios tenían psoriasis en las uñas, el 12,3 % tenían dactilitis, y aproximadamente un tercio tenía entesitis (del 31,9 al 38,6 % utilizando distintos índices). En ambos estudios se inscribió a pacientes con cada subtipo de APs, incluida la artritis simétrica poli-articular, la artritis oligo-articular asimétrica, la artritis con predominio de articulaciones interfalángicas distales, la artritis con predominio de espondilitis y la artritis mutilante. En ambas poblaciones de estudio sin tratamiento previo con biológicos o con respuesta inadecuada a anti-TNF- α , la mayoría de los participantes de ambos estudios tenían artritis poliarticular (63,5 %), y la artritis oligoarticular fue el segundo grupo más frecuente (25,9 %).

En *BE OPTIMAL*, la mayoría de los participantes del estudio eran blancos (95,4 %) y más de la mitad de los participantes eran mujeres (53,2 %). La edad media de los pacientes del estudio fue de 48,65 años, el peso corporal medio y el índice de masa corporal (IMC) medio fueron 84,63 kg y 29,20 kg/m², respectivamente. En este estudio, el 78,3 % de los pacientes había recibido un tratamiento previo con ≥ 1 FAMEsc. Al inicio, el 58,2 % de los pacientes estaba recibiendo MTX de manera concomitante, el 11,3 % estaba recibiendo FAMEsc distintos del MTX de forma concomitante, y el 30,5 % no estaba recibiendo ningún FAMEsc. Aproximadamente tres cuartas partes de los participantes del estudio (77,0 % en general) tenían ≥ 1 erosión ósea al inicio, y el 84,2 % de los participantes del estudio tenían ≥ 1 erosión ósea y/o PCR-hs ≥ 6 mg/mL al inicio.

BE OPTIMAL evaluó a 852 pacientes que no se habían expuesto previamente a ningún FAMEb para el tratamiento de la APs o la psoriasis. Los pacientes fueron aleatorizados (3:2:1) para recibir 160 mg de bimekizumab cada 4 semanas hasta la semana 52, o placebo hasta la semana 16, seguidos de 160 mg de bimekizumab cada 4 semanas hasta la

semana 52 o, en el grupo de referencia, de un tratamiento activo (40 mg de adalimumab cada 2 semanas) hasta la semana 52.

En *BE COMPLETE*, la edad media de los participantes del estudio fue de 50,52 años. Algo más de la mitad de los participantes eran mujeres (52,5 %) y la mayoría de los pacientes eran blancos (96,0 %) y no eran de etnia hispana o latina (99,0 %). El peso corporal medio y el IMC medio general fueron de 85,99 kg y 29,76 kg/m², respectivamente. Al inicio, el 42,5 % de los pacientes estaba recibiendo MTX concomitante, el 8,0 % estaban recibiendo FAMEsc concomitantes distintos del MTX y el 49,5 % no estaba recibiendo ningún FAMEsc. En este estudio, el 76,5 % de los participantes presentaron una respuesta insuficiente a 1 inhibidor del TNF- α , el 11,3 % presentaron una respuesta insuficiente a 2 inhibidores del TNF- α y el 12,3 % eran intolerantes a los inhibidores del TNF- α .

BE COMPLETE evaluó a 400 pacientes con una respuesta inadecuada (falta de eficacia) o intolerancia al tratamiento con 1 o 2 inhibidores del TNF- α para la APs o la psoriasis. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir 160 mg de bimekizumab cada 4 semanas o placebo hasta la semana 16.

La variable principal de eficacia de ambos estudios fue la respuesta evaluada según ACR 50 en la semana 16. Esta variable requiere un ≥ 50 % de reducción en el número de CAD, una reducción de ≥ 50 % en el número de CAI, y una reducción de ≥ 50 % en 3 de 5 medidas adicionales: a) evaluación del dolor por parte del paciente, b) evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente, c) evaluación médica global de la actividad de la enfermedad, d) índice de discapacidad según cuestionario de salud o, e) medidas de reactivos de fase aguda (como la PCR).

Otras variables clave (controladas por multiplicidad) evaluadas en la semana 16 fueron, ACR 20, y ACR 70, el cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI, por sus siglas en inglés, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*), el 90 % o más de mejora desde el inicio en el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI 90) en el subgrupo de participantes del estudio que también presentaron psoriasis, el índice del componente físico de la encuesta de salud de formato corto de 36 ítems (SF-36 PCS, por sus siglas en inglés, *Short-Form 36-Item Health Survey Physical Component Summary*), y el índice de actividad mínima de la enfermedad (MDA, por sus siglas en inglés, *Minimal Disease Activity*). Otras variables estudiadas fueron la proporción de participantes del estudio con una puntuación de Evaluación Global del Investigador (IGA, por sus siglas en inglés, *Investigator Global Assessment*) de 0 (claro) o 1 (casi claro) y al menos una reducción de 2 grados desde el valor inicial en la semana 4 y la semana 16 en el subconjunto de participantes del estudio con lesiones psoriásicas al inicio, el cambio medio desde el inicio en la evaluación del dolor de la artritis por el paciente (PtAAP, por sus siglas en inglés, *Patient's Assessment of Arthritis Pain*), cambio medio desde el inicio en el índice de impacto de la enfermedad 12 (PsAID-12, por sus siglas en inglés, *Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12*), y escala de valoración funcional de enfermedades crónicas, subescala de fatiga (FACIT, por sus siglas en inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Además, en el estudio *BE OPTIMAL*, se estudiaron otras variables secundarias como el cambio estructural valorado según la puntuación de total Sharp modificada de Van der Heijde (vdHmTSS, por sus siglas en inglés, *Van der Heijde modified total Sharp Score*) y sus componentes (esta fue variable secundaria clave), la puntuación de la erosión (ES, por sus siglas en inglés, *Erosion Score*) y la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés, *Joint Space Narrowing*) en la semana 16; así como la proporción de pacientes respondedores ACR 50 en la semana 16 que mantuvieron la respuesta en la semana 52. Entre otras variables secundarias evaluadas con los datos tratados de forma conjunta de ambos estudios, *BE OPTIMAL*, y *BE COMPLETE*, se encuentran aquellas que valoraron el impacto del tratamiento con bimekizumab en la dactilitis y la entesitis, en el subgrupo de pacientes con psoriasis, y las que valoraron el impacto de bimekizumab en la vida social y la productividad laboral.

El criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios clave se evaluaron mediante un procedimiento jerarquizado para tener en cuenta la multiplicidad y controlar el error de tipo I, $\alpha = 0,05$ (de dos colas). De acuerdo con este procedimiento, solo se evaluaba cada variable si la hipótesis nula de la variable previa se había

rechazado (es decir, si valor de $p < 0,05$). Se realizó un análisis por Intención de Tratar (ITT, por sus siglas en inglés *Intention To Treat*), teniendo en cuenta todos los pacientes incluidos y aleatorizados en los EC. Las comparaciones formales realizadas siempre se llevaron a cabo frente a placebo, y no se llevaron a cabo comparaciones estadísticas formales frente a adalimumab.

Resultados de los estudios

Tanto en la variable principal, como en el resto de variables secundarias clave se demostró la eficacia de bimekizumab frente al placebo de forma estadísticamente significativa.

El objetivo principal se cumplió en ambos estudios fundamentales. En *BE OPTIMAL*, el tratamiento con bimekizumab 160 mg cada 4 semanas demostró una tasa de respuesta ACR 50 superior en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo (43,9 % frente a 10,0 %, respectivamente). Esta diferencia fue clínicamente significativa, con una razón de probabilidad frente a placebo (Odds Ratio, OR = 7,082; Intervalo de Confianza, IC 95 %: 4,583; 10,943, valor de $p < 0,001$). La tasa de respuesta con adalimumab fue del 45,7 %, pero no existe una comparación formal frente a bimekizumab. En *BE COMPLETE*, el tratamiento con bimekizumab 160 mg cada 4 semanas demostró una tasa de respuesta ACR 50 superior en la semana 16 en comparación con el grupo de placebo (43,4 % frente a 6,8 %, respectivamente). Esta diferencia también se consideró clínicamente significativa, con una OR frente a placebo de 11,086 (IC 95 %: 5,402; 22,969; valor de $p < 0,001$). Ver Tabla 2 de resultados de eficacia de los estudios principales.

Se realizaron varios análisis de sensibilidad en la variable principal de eficacia, que confirmaron los resultados observados, incluso cuando todos los datos faltantes en el grupo de placebo se trataron como respondedores y cuando todos los datos faltantes en el grupo de bimekizumab se trataron como falta de respuesta. La pandemia de COVID-19 tuvo un impacto mínimo en los resultados primarios de eficacia. Se analizaron de forma individual los componentes de la variable compuesta ACR, y en todos los casos hubo diferencias estadísticamente significativas nominales frente a placebo, por lo que ningún componente se encontraba de forma mayoritaria detrás de las diferencias observadas en la variable compuesta.

En ambos estudios principales se cumplieron todos los objetivos de eficacia secundarios clave. El cambio desde el estado basal en el índice HAQ-DI fue estadísticamente significativo en la semana 16 (en *BE OPTIMAL*, -0,2567 frente -0,0880, valor de $p < 0,001$; y en *BE COMPLETE*, -0,3751 frente -0,0701; valor de $p < 0,001$). En ambos estudios, la proporción de pacientes que lograron una reducción clínicamente significativa de al menos 0,35 en la puntuación del HAQ-DI con respecto al inicio fue mayor en el brazo de bimekizumab. En los pacientes con psoriasis, la tasa de respuesta PASI 75/90/100 fue más elevada en el grupo de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas, en comparación con el grupo de placebo en la semana 2 y aumentó hasta la semana 16. En los datos del estudio *BE COMPLETE* (hasta la semana 52), las respuestas PASI 75/90/100 con el tratamiento con bimekizumab también continuaron mejorando hasta la semana 52. En particular con respecto al criterio de valoración clave PASI 90, en *BE OPTIMAL*, las respuestas se observaron en el 61,3 %, 2,9 % y 41,2 % de los pacientes tratados con bimekizumab, placebo y adalimumab respectivamente; y en *BE COMPLETE*, las respuestas fueron del 68,8 % y 6,8 % en los pacientes tratados con bimekizumab y placebo, respectivamente. Con respecto a la variable de calidad de vida, de cambio desde el inicio en la SF-36 PCS, en *BE OPTIMAL*, en la semana 16, hubo un mayor aumento en el grupo de tratamiento de bimekizumab con respecto al placebo, con diferencias calculadas por mínimos cuadrados de 6,219 frente a 2,326, dando lugar a diferencias estadísticamente significativas (valor de $p < 0,001$). En *BE COMPLETE*, las diferencias por mínimos cuadrados fueron de 7,258 frente a 1,413, valor de $p < 0,001$. En el índice de mínima actividad de la enfermedad, MDA, los pacientes del grupo de tratamiento con bimekizumab presentaron valores más bajos de actividad de la enfermedad. Los porcentajes de tasas de respuesta MDA en comparación con placebo a las 16 semanas, fueron, en *BE OPTIMAL*, 45 %, 13,2 % y 45 % tras el tratamiento con bimekizumab, placebo y adalimumab respectivamente; y en *BE*

COMPLETE, 44,2 % y 6 % con bimekizumab y placebo, respectivamente, en cualquier caso, con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, valor de $p < 0,001$.

En *BE OPTIMAL* la inhibición de la progresión del daño estructural se evaluó radiográficamente (únicamente en este estudio, y se consideró variable secundaria clave) tanto en el subgrupo de participantes del estudio, con PCR elevada y/o al menos una erosión ósea al inicio como en la población global. Teniendo en cuenta que las puntuaciones más altas de vdHmTSS indican un mayor daño radiográfico, la progresión del daño articular radiográfico se define como un cambio desde el inicio en $mTSS \geq 0.5$. El porcentaje observado de pacientes sin progresión radiográfica del daño articular desde la aleatorización hasta la semana 52 fue del 87,9 % ($n = 276/314$) con bimekizumab y del 84,8 % ($n = 168/198$) con placebo en la población con PCR elevada o al menos una erosión ósea. Las tasas observadas en la población global fueron similares (89,3 % [$n = 326/365$] con bimekizumab y 87,3 % [$n = 207/237$] con placebo en los participantes que cambiaron a bimekizumab y del 94,1 % [$n = 111/118$] en los pacientes tratados con adalimumab). En el subgrupo de población mencionado, el brazo de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas tuvo un cambio medio mínimo desde el inicio en vdHmTSS, mientras que en el grupo placebo, empeoró en la semana 16 (0,04 frente a 0,36, respectivamente; valor de $p < 0,001$); esta diferencia fue estadísticamente significativa. En la población total, el brazo de bimekizumab 160 mg tuvo un cambio mínimo desde el inicio en vdHmTSS, mientras que, el grupo de placebo empeoró en la semana 16 (0,0 frente a 0,32, respectivamente; valor de $p = 0,001$).

Con respecto al mantenimiento de la eficacia en la inhibición del daño estructural hasta la semana 52, la inhibición de la progresión del daño articular se mantuvo en ambos grupos. En la semana 52, el cambio medio desde el inicio en vdHmTSS para el grupo de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas fue de 0,10, lo que indica que se mantuvo la inhibición de la progresión estructural observada a las 16 semanas. En los participantes del estudio que cambiaron de placebo a bimekizumab 160 mg cada 4 semanas en la semana 16, el cambio medio desde el inicio en vdHmTSS en la semana 52 fue de 0,19. Por otro lado, en lo que respecta al brazo de adalimumab, en la semana 16 y la semana 52, se informó de una mejora numérica en la puntuación de vdHmTSS. El cambio medio desde el inicio en la semana 16 en vdHmTSS para adalimumab fue -0,14, y en la semana 52 fue -0,17.

Por último, el grupo de bimekizumab 160 mg tuvo una mayor proporción de pacientes que presentaron estado libre de entesitis en comparación con el placebo en la semana 16 (49,8 % frente a 34,9 %, respectivamente; valor de $p = 0,008$) (conjunto de datos de los estudios *BE OPTIMAL* y *BE COMPLETE*). El grupo de bimekizumab presentó también una mayor proporción de pacientes en estado libre de dactilitis en comparación con el placebo en la semana 16 (75,6 % frente a 51,1 %, respectivamente; valor de $p = 0,002$) (conjunto de datos agrupados de los estudios *BE OPTIMAL* y *BE COMPLETE*). Los resultados en el estado libre de entesitis, y en estado libre de dactilitis fueron consistentes teniendo en cuenta solo los datos de *BE OPTIMAL* con respecto a lo que se observó con los datos agrupados. Las proporciones de pacientes en estado libre de entesitis o dactilitis, en los pacientes tratados con bimekizumab 160 mg o adalimumab de *BE OPTIMAL* fueron similares tanto en el caso de la entesitis (50,3 % frente a 50,0 %, respectivamente), como en el caso de la dactilitis (78,6 % frente a 81,8 %, respectivamente).

En este sentido, en *BE OPTIMAL*, los participantes del estudio tratados con bimekizumab lograron una mejoría clínicamente significativa en los síntomas articulares que fue comparable pero numéricamente menor que con adalimumab y numéricamente mayor para los síntomas cutáneos en comparación con adalimumab dentro de las 16 semanas de tratamiento. No obstante, estos resultados se consideran exploratorios, ya que el estudio no disponía de potencia estadística para comparar ambos brazos.

Además, se observaron mejoras numéricamente mayores en el brazo de bimekizumab en comparación con el placebo para los criterios de valoración secundarios de eficacia no clasificados. En ambos estudios, los resultados demostraron que el tratamiento con bimekizumab 160 mg durante 16 semanas resultó en mejoras en múltiples aspectos de la enfermedad, incluida la mejora en los síntomas cutáneos (PASI 90 en la semana 4 solo en *BE OPTIMAL*,

IGA 0/1 en las semanas 4 y 16), articulares (ACR 20/70), y manifestaciones periféricas (psoriasis en uñas, curación ungueal completa (mNAPSI,)) e impacto axial (puntuación BASDAI, por sus siglas en inglés, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), niveles de inflamación (hs-PCR), puntuaciones reportadas por el paciente de fatiga (FACIT, subescala Fatiga), evaluación de la calidad de vida (respuesta PsAID-12) e índices de vida social y productividad (EQ-5D-3L y WPAI-SHP).

También se observaron mejoras clínicamente significativas después del tratamiento con bimekizumab en varios criterios de valoración de eficacia compuestos (ACR 50/PASI 90, índice de baja actividad de la enfermedad (VLDA, por sus siglas en inglés *Very Low Disease Activity*), ACR 50/PASI 100, e índice de actividad de la APs (DAPSA, por sus siglas en inglés, *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*), y respuestas PsARC). Entre ellos, el criterio de respuesta de la artritis psoriásica, PsARC modificado, es un índice compuesto de respuesta que comprende la CAD, la CAI y la evaluación global del paciente y el médico. La proporción de pacientes que cumplieron el criterio PsARC modificado en la semana 16 fue superior en los pacientes tratados con bimekizumab que en quienes recibieron el placebo (80,3 % frente a 40,2 % respectivamente en *BE OPTIMAL*, y 85,4 % frente a 30,8 % respectivamente en *BE COMPLETE*). La respuesta PsARC se mantuvo hasta la semana 52 en *BE OPTIMAL*.

A propósito de este resultado, los datos de la semana 52 actualizados, demostraron que los resultados de eficacia logrados en la semana 16 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta un año (semana 52). En particular, de los pacientes tratados con bimekizumab que lograron una respuesta ACR 50 en la semana 16 en *BE OPTIMAL*, el 87,2 % mantuvo esta respuesta en la semana 52 (y el 79,7 % del brazo con adalimumab). En *BE COMPLETE*, solo se estudió la respuesta hasta la semana 16. Además, en la semana 52, tanto en la población general como en el subconjunto de participantes del estudio con PCR elevada y/o con al menos 1 erosión ósea al inicio, el grupo de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas y el grupo de placebo/bimekizumab 160 mg cada 4 semanas tuvieron un cambio medio mínimo desde el inicio en la puntuación total de vdHmTSS.

Evaluación de subgrupos: en ambos estudios, la eficacia en la semana 16 para el grupo de bimekizumab, en comparación con el grupo de placebo se demostró en la variable ACR 50, de forma independientemente a la edad, el sexo, la región, la raza, el peso corporal inicial, la afectación psoriásica inicial, el índice BASDAI inicial, los niveles de PCR inicial, la erosión ósea inicial, el tiempo de duración de la enfermedad, la presencia del haplotipo HLA-27, el uso previo de FAMEsc, incluido MTX, y la presencia de Ac neutralizantes. En lo que respecta a variables secundarias como HAQ-DI, MDA, PASI 90, PASI 100, ACR 20 y ACR 70 en la semana 16, se mostró en todos los subgrupos una consistencia en los resultados, probando el beneficio de bimekizumab. De forma diferencial en *BE OPTIMAL* se estudiaron factores como la erosión ósea y los niveles de PCR inicial, y en *BE COMPLETE*, si una respuesta inadecuada previa o una intolerancia a inhibidores del TNF- α podría tener algún efecto. Se observaron diferencias clínicamente relevantes en la respuesta de eficacia según la edad (< o > 45 años) y el sexo en los estudios clínicos de fase II y fase III. En los dos estudios, se observaron respuestas parecidas con bimekizumab independientemente de si los pacientes estaban recibiendo o no FAMEsc concomitantes, incluido MTX. Cabe señalar que los tamaños de muestra para algunas de las categorías de subgrupos en los análisis fueron relativamente pequeños y, por lo tanto, la interpretación de estos datos debe realizarse con cautela.

Seguridad

Un total de 4821 pacientes han sido tratados con bimekizumab en estudios clínicos ciegos y abiertos en Pso, en APs y en EspAax, lo cual representa 8733,0 pacientes-año de exposición. De estos, más de 3900 pacientes estuvieron expuestos a bimekizumab durante al menos un año. En los estudios de APs, 1143 pacientes han estado expuestos a 160

mg de bimekizumab cada 4 semanas al menos durante un año. En general, el perfil de seguridad de bimekizumab es consistente en todas las indicaciones.

La evaluación global de seguridad en APs se ha recopilado en base a distintos estudios clínicos. Se han presentado los datos agrupados en tres grupos, el de evaluación de la seguridad a corto plazo (16 semanas – SP1, por sus siglas en inglés *Safety Pool*, con datos de los estudios de fase III, *PA0010 -BE OPTIMAL-*, y *PA0011 -BE COMPLETE-*), el de evaluación de la seguridad a largo plazo (SP2, con datos de los estudios de fase II *PA008*, *PA009*, y de fase III *PA0010*, *PA0011*, y *PA0012*) hasta las últimas fechas de corte de datos (últimas fechas 27 de julio de 2022 para *PA0010*, 4 de marzo de 2022 para *PA0011*, y 20 de mayo de 2022 para *PA0012*). Además, existe un tercer grupo de seguridad agrupado (SP3) que contiene datos hasta la semana 16 de las tres indicaciones (estudios *AS0010*, *AS0011*, *PS009*, *PS0013*, *PA0010*, *PA0011*), y es el que se ha utilizado para determinar los Eventos Adversos (EA) relacionados de manera específica con bimekizumab.

No hubo diferencias notables en las características demográficas y basales entre el grupo de seguridad agrupado SP1 y el SP2, y las características son las mismas que las mencionadas en el apartado de eficacia (en base a distintos brazos generados).

Los EA notificados con más frecuencia en las tres indicaciones han sido: infecciones de las vías respiratorias altas (14,5 %, 14,6 %, 16,3 % en Pso, en la APs y en la EspAax, respectivamente) y candidiasis oral (7,3 %, 2,3 %, 3,7 % en la Pso, la APs y la EspAax, respectivamente).

En el caso de la APs, en el grupo de seguridad 16 semanas (SP1) los EA emergentes resultantes del tratamiento se informaron con una incidencia más alta en el grupo de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas, en comparación con el grupo de placebo (52,3 % frente a 44,3 %). Los EA emergentes informados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (7,2 %), infección del tracto respiratorio superior (3,9 %), dolor de cabeza (3,6 %), diarrea (2,7 %) y candidiasis oral (2,3 %). En el grupo de seguridad SP2 (actualizado), los EA emergentes informados con mayor frecuencia fueron infección por coronavirus (14,2 %), nasofaringitis (13,4 %), infección del tracto respiratorio superior (10,0 %), infección del tracto urinario (7,9 %) y candidiasis oral (7,5 %). En ambos grupos de seguridad, la mayoría de los EA emergentes fueron de intensidad leve o moderada, y presentaron una muy baja frecuencia de interrupción del tratamiento debido a los mismos.

Las tasas de incidencia de EA graves en los grupos de seguridad de APs fueron ampliamente comparables, aunque ligeramente más bajas que las observadas en los grupos de seguridad de la Pso. En lo que respecta a los EA graves notificados en la indicación de APs, se informó de 1,7 % EA graves en el grupo tratado con bimekizumab de SP1. Hubo 2 informes de neumonía y lesión articular. No hay un agrupamiento o patrón obvio en el tipo de evento informado. En el grupo de seguridad SP2 (actualizado), la incidencia fue del 10,5 %. Los EA graves más comunes tras el tratamiento con bimekizumab fueron colelitiasis (0,6 %), infección por coronavirus (0,5 %) y osteoartritis (0,4 %).

Las interrupciones debidas a EA fueron del 1,4 % en el grupo de seguridad agrupado SP1, y del 5,7 % en el grupo SP2.

EA de especial interés: en la mayoría de los casos, la frecuencia de estos EA fue similar entre los grupos de seguridad, SP1 y SP2 (actualizado), con algunas excepciones, entre las que se encuentra, un pequeño aumento de los eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Events*), eventos neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad y EII. Estos EA experimentaron unas incidencias ligeramente más altas en el grupo de seguridad SP2 con respecto al SP1.

- **Muertes:** se reportaron tres muertes en pacientes que recibieron bimekizumab. Dos de estas muertes estaban asociadas a factores de riesgo cardiovascular significativos, y comorbilidad, y no se consideraron relacionadas

con bimekizumab. La tercera muerte fue consecuencia de un accidente de tráfico, y no estuvo relacionada con el tratamiento.

- **Infecciones:** las tasas de infección observadas en los estudios clínicos en fase III en la APs y la EspAax fueron similares a las observadas en la Pso. La tasa de infecciones general reportada en APs SP2 fue de 1,2/100 pacientes-año. Las excepciones son las tasas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab, que fueron inferiores que lo observado en Pso (7,3 % y 1,2 %, respectivamente, en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo): 2,3 % y 0 % respectivamente en la APs y 3,7 % y 0,3 % respectivamente en EspAax, en comparación con 0 % con placebo. Las infecciones reportadas en los estudios para APs fueron celulitis, pielonefritis, infección por coronavirus, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, infecciones del oído, gangrena, infección post-operatoria, candidiasis e infecciones por hongos. No se reportaron casos de infecciones oportunistas en SP1, y en SP2 la incidencia fue muy baja (1,2 %). Además, no se reportaron casos de tuberculosis activa, y no hubo reactivación en los participantes del estudio, aunque se considera una contraindicación a la hora de tomar este medicamento. La incidencia de infecciones fúngicas fue elevada en los pacientes tratados con bimekizumab, principalmente debido a las candidiasis (incidencia del 4,6 % en SP1, y del 15,7 5 en SP2 actualizado).
- **Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII):** hubo 6 casos de nueva aparición y un caso de exacerbación de EII con bimekizumab en el grupo de seguridad agrupado SP2 en el programa de desarrollo de APs (incidencia del 0,5 %). Entre los EA reportados se encuentran: CU, enteritis, colitis microscópica, diarrea, fístula anal, dolor abdominal, y EC). Como la incidencia fue algo más alta que la observada durante el programa de desarrollo de Pso, se llevarán a cabo actividades de farmacovigilancia.
- **Hipersensibilidad grave:** la incidencia en el grupo de seguridad agrupado SP1 fue del 3,6 % y del 10,8 % en el grupo SP2 (actualizado). La incidencia es menor que lo reportado en la Pso. La dermatitis, el eccema, que incluyen la dermatitis alérgica y por contacto, fueron las reacciones alérgicas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con bimekizumab. Estas incidencias son también mayores que las reportadas con adalimumab en PA0010. La mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron con el tratamiento. Hubo una reacción de hipersensibilidad grave (dermatitis) que no se consideró relacionada con la medicación del estudio. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad se resolvieron, aunque algunas conllevaron a la interrupción del tratamiento, algunas de las cuales estaban relacionadas con el tratamiento con bimekizumab. No se informaron de reacciones anafilácticas en ninguno de los grupos de seguridad SP1 o SP2.
- **Reacciones en el sitio de inyección (RII):** la incidencia fue baja, de 2,3 % en la población de seguridad agrupada SP2. Todos los eventos fueron de intensidad leve a moderada y no conllevaron a la interrupción del tratamiento.
- **MACE:** la tasa de incidencia para el grupo de seguridad agrupado SP1 fue muy baja, del 0,1 % (MACE ampliado) y en SP2 (actualizado) del 0,7 %. Esta tasa es ligeramente inferior a la notificada para en la Pso. Se informó de dos MACE con desenlace mortal (infarto agudo de miocardio y una muerte súbita) que ya se han contabilizado en el apartado de muertes. Un participante adicional experimentó un MACE por un accidente cerebrovascular isquémico durante el período de actualización de seguridad. El evento fue grave, y fue evaluado como no relacionado con el medicamento, sin embargo, no condujo a la interrupción del estudio y se resolvió en el momento del corte de datos. La mayoría de los MACE adjudicados en el grupo de bimekizumab se resolvieron. No se observó ninguna tendencia con respecto al tiempo de aparición de MACE. Como parte de la evaluación, el TAC ha proporcionado descripciones de seis casos de eventos tromboembólicos (1 caso de embolia pulmonar y 5 casos de tromboembolismo venoso). Los seis casos presentaron factores de confusión (obesidad, neoplasia,

lesiones de rodilla). Estas comorbilidades subyacentes podrían haber contribuido plausiblemente a la aparición de estos eventos, y, por lo tanto, se consideraron no relacionados con el tratamiento. Los eventos tromboembólicos continuarán siendo monitoreados como parte de las medidas de farmacovigilancia.

- **Malignidad:** se observó la generación de tumores malignos en una tasa de incidencia baja (en SP1, 0,1 % y en SP2 del 1,5 %). Esta tasa de incidencia fue ligeramente inferior en la población de la indicación con Pso. Ningún caso fue mortal. Entre los EA emergentes de malignidad que se reportaron se encuentra melanoma maligno *in situ*, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de colón, carcinoma de células basales, cáncer de pulmón, neoplasma de ovario, cáncer de útero, cáncer de tiroides papilar, cáncer de endometrio, cáncer gástrico recurrente, leucemia linfocítica crónica, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumor óseo de células gigantes y neoplasia renal, así como un cáncer de ovario. Tres casos se consideraron relacionados con el tratamiento con bimekizumab (melanoma maligno *in situ*, leucemia linfocítica crónica y cáncer de ovario). Todos estos EA emergentes dieron lugar a la interrupción del estudio con la excepción de un tumor de células gigantes óseas. No se reportaron casos de tumores en el estudio *PA0010 (BE OPTIMAL)* con adalimumab.
- **Trastornos hepáticos y elevación de transaminasas hepáticas:** entre los trastornos notificados, se encuentra: incremento de la función hepática, esteatosis hepática, incremento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas y transaminasas. En el grupo de seguridad agrupado SP1, la incidencia fue baja (4,0 % en el brazo de tratamiento con bimekizumab). La mayoría de los EA no fueron graves, sino de gravedad leve a moderada. Cuatro participantes del estudio abandonaron el estudio debido a EA emergentes hepáticos, incluido un sujeto con lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés, *Drug-Induced Liver Injury*). En el grupo de seguridad SP2 (actualizado), la incidencia fue de 10,5 %. Se informaron dos casos de lesión hepática debida a medicamentos. Ambos casos presentaron factores de confusión como medicación concomitante y etiología alternativa. Ambos casos se informaron como resueltos. La proporción de sujetos en el grupo de bimekizumab que presentaron elevaciones de transaminasas hepáticas > 5 x ULN fue baja (0,6 % en SP1, y 1,4 % en el SP2 actualizado). En algunos casos se consideraron relacionado con el medicamento, pero todos los EA presentaban factores de confusión y etiología alternativa. En todos los participantes del estudio, los valores anormales de la función hepática fueron transitorios y se redujeron desde el punto máximo en unos pocos días.
- **Neutropenia:** la frecuencia de la neutropenia en los estudios clínicos de la APs y la EspAax fue similar a la observada en los estudios de Pso (1,3 % en el grupo de seguridad agrupado SP1, y 2,5 % en SP2 actualizado). La mayoría de los casos fueron transitorios y no fue necesaria la suspensión del tratamiento. No se observaron infecciones graves asociadas a la neutropenia.
- **Comportamiento suicida:** no se observó un mayor riesgo de suicidio o comportamiento suicida con el tratamiento con bimekizumab en el programa de desarrollo de APs. En el grupo de seguridad SP2 actualizado, se notificó una incidencia del 0,1 %. Se han notificado dos EA emergentes que fueron adjudicados como comportamiento suicida, aunque no relacionados con el tratamiento. Dieron lugar a la interrupción del tratamiento o del estudio. Ambos casos presentaban antecedentes médicos de ansiedad y depresión con incumplimiento terapéutico.
- **Inmunogenicidad:** aproximadamente el 31,2 % de los pacientes con APs tratados con bimekizumab en el régimen posológico recomendado hasta las 16 semanas presentaron anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés, *Antidrug Antibody*). De los pacientes con ADA, alrededor del 33 % (10,3 % de todos los pacientes tratados con bimekizumab) presentaron Ac que se clasificaron como neutralizantes (grupo de seguridad SP1). La mayoría de los participantes presentaron Ac positivos tanto para IL-17A como para IL-17F. En la semana 52, aproximadamente el 46,6 % de los pacientes sin tratamiento previo con FAMEb con APs del

estudio *BE OPTIMAL* (solo se tuvo en cuenta los resultados de este estudio, ya que los resultados de los distintos estudios fueron tomados en distintos tiempos y no se han podido agrupar) tratados con bimekizumab en el régimen de dosificación recomendado presentaron ADA. De los pacientes con ADA, alrededor del 38 % (17,9 % de todos los pacientes del estudio *BE OPTIMAL* tratados con bimekizumab) presentaron Ac clasificados como neutralizantes. Estos porcentajes están en consonancia con los porcentajes observados en las otras dos indicaciones.

- La relación entre Ac neutralizantes y la seguridad de bimekizumab a través de los resultados de los grupos de seguridad SP1 y SP2 se ha analizado, revisando su relación con las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones en el lugar de administración. La mayoría de estas reacciones ocurrieron en sujetos que fueron negativos para la presencia de ADA. Los EA que mostraron más diferencias de incidencia (> 2,5 %) entre los grupos de pacientes positivos para Ac neutralizantes y los que no, fueron: infección por coronavirus, nasofaringitis, dolor de espalda, rash e hipertensión.

Resultados de seguridad en poblaciones especiales

Se estudiaron diferencias en función del sexo, raza, localización geográfica, peso corporal y edad. La mayoría de los resultados se consideran exploratorios ya que no había una suficiente representación de cada subgrupo.

Se notificó una mayor incidencia de EA en las mujeres que en los hombres tanto en SP1 como en SP2. Con respecto a la raza, debido a la baja representación de algunas no se puede realizar una interpretación objetiva de los resultados, ya que la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (95,7 %). Se observó también una mayor incidencia de EA en los pacientes procedentes de Asia que en los del Este de Europa. Con respecto al peso corporal, en aquellos de > 100 kg se observaron mayores EA, no se consideran relacionados con el tratamiento con bimekizumab sino consecuencia de las comorbilidades de tener sobrepeso.

La exposición en pacientes de edad avanzada es limitada. Los pacientes de edad avanzada podrían ser más propensos a experimentar ciertos EA como candidiasis oral, dermatitis y eccema tras el tratamiento con bimekizumab. En el periodo de los EC de fase III controlado con placebo en APs, se observó candidiasis oral en el 8,1 % de los pacientes de edad ≥ 65 años, frente al 2,3 % en los de edad < 65 años, y dermatitis y eccema en el 4,2 % de los pacientes de edad ≥ 65 años frente al 0,4 % en los de edad < 65 años. En esta población añosa también se observó una mayor frecuencia de retiradas del estudio debido a EA, en particular por candidiasis oral.

Perfil de seguridad en combinación con MTX u otros FAMEsc

Se evaluaron diferencias en el perfil de seguridad en función de si los pacientes habían recibido MTX en monoterapia o en combinación con otros FAMEsc, otros FAMEsc (diferentes a MTX) o habían recibido otros FAME (diferentes a MTX).

El 55,2 % de los participantes del estudio usó MTX, y el 9,3 % de los participantes del estudio usó otros FAMEsc. Un total del 35,5 % de los participantes del estudio no estaban recibiendo ningún FAMEsc y el 30,4 % había recibido tratamiento anti-TNF previo. La mayoría de los participantes del estudio (62,4 %) había usado 1 FAMEsc previo, mientras que el 25,8 % no usó FAMEsc previos y el 11,8 % usó al menos 2 FAMEsc anteriores.

En SP1, la incidencia de EA fue más baja en el grupo de otros FAMEsc (42,0 %) que en el grupo de MTX y el grupo sin MTX u otros FAMEsc (53,6 % y 53,1 %, respectivamente). No se observaron diferencias en lo que se refiere a las infecciones. En el grupo de seguridad SP2 actualizado, la incidencia de EA fue similar en todos los grupos (94,5 % en el grupo de MTX, 84,8 % en el grupo de otros FAMEsc, y 82,4 % en el grupo sin MTX ni otros FAMEsc). Se observó un aumento de las infecciones por bimekizumab en el tratamiento combinado con MTX u otros FAMEsc frente al grupo sin MTX y FAMEsc en el grupo de seguridad agrupado SP2 (62,1 %, y 61,4 % frente a 57,7 %). No se informó de ningún aumento del riesgo de infecciones graves.

A pesar de estos resultados, en general, la proporción de participantes del estudio que recibieron otros FAMEsc fue pequeña. Por lo que debido a que el conocimiento de la seguridad comparada de bimekizumab en combinación con FAMEsc distintos de MTX es insuficiente, no se consiguió una autorización de indicación para el tratamiento combinado con bimekizumab y con otros FAMEsc distintos a MTX en APs.

Actividades de farmacovigilancia

Se realizarán varias actividades de farmacovigilancia, encaminadas a determinar y conocer mejor las probabilidades de determinados riesgos. En este sentido se realizará un estudio post-autorización *PS0038* para valorar los resultados de seguridad en pacientes con Pso, APs y EspAax, en particular, en lo que se refiere a las infecciones graves, las reacciones de hipersensibilidad, los eventos MACE, la malignidad y los trastornos psiquiátricos, en comparación con individuos que reciben otros agentes biológicos (anti-TNF- α o anti-IL-23). En este sentido, existe otro estudio en curso, *PS0014* en pacientes con Pso que presenta los mismos objetivos, pero sin comparador activo. Y también se encuentra en curso el estudio *PA0012* de extensión abierto en pacientes con APs, para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo. Finalmente, también se realizará un estudio intervencionista y otro observacional en embarazadas para determinar su uso durante el embarazo y la lactancia (*PS0036*, *PS0037*).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los estudios han seguido las recomendaciones de la directriz de la EMA para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de la APs ⁽⁶⁾, en particular en lo que se refiere a los criterios de inclusión con afectación psoriásica en la piel o las uñas, o la duración previa de la enfermedad activa para ser tratado con FAME. El 55,9 % de los participantes tenían un BSC ≥ 3 % con psoriasis en placas activa; aunque se hubiera agradecido la incorporación de un número más elevado de estos pacientes en los estudios. Una de las limitaciones con respecto a los criterios de inclusión es que los pacientes fueron seleccionados con respecto a distintas características, ya que se considera que, la prevalencia de algunas comorbilidades y/o manifestaciones inflamatorias podría ser mayor en pacientes del mundo real. Por otro lado, los pacientes ≥ 65 años tampoco estuvieron suficientemente representados, ni aquellos que no eran de raza blanca.

Por otro lado, al tratarse de estudios multicéntricos, realizados en varias regiones del mundo, América, Europa occidental (incluyendo España), Europa del Este y Asia; la población europea, y en particular la española, están bien representadas, y los datos así son extrapolables a nuestra población.

Los pacientes que recibieron de forma concomitante otros FAMEsc no estuvieron suficientemente representados, por lo que la indicación solo ha incluido la utilización de bimekizumab en monoterapia o en combinación con MTX. De la misma manera, no existen datos de respuesta tras fallo a otros FAMEb distintos a anti-TNF- α .

En lo que se refiere a la variable principal, se ha evaluado la actividad de la enfermedad a través del índice ACR, que es un índice compuesto que mide distintos aspectos de la enfermedad, aunque es más utilizado para evaluar la afectación periférica. El hecho de que el porcentaje de mejora objetivo fuera del 50 %, es clínicamente relevante a nivel de mejoría en los pacientes. Por otro lado, en lo que respecta a las variables secundarias, se puede decir que se han estudiado distintos dominios de afectación de la enfermedad: actividad de la enfermedad, función física, calidad de vida, entesitis, dactilitis, afectación axial, lesiones en la piel, afectación radiográfica y evaluación global por parte del médico y del paciente, por lo que los resultados apoyan y soportan el beneficio observado en la variable principal y en la enfermedad de forma global. Sin embargo, el pequeño tamaño de los subgrupos con entesitis o dactilitis en *BE OPTIMAL*, obligó a que en el análisis hasta la semana 16, se combinaran estos subgrupos con los del ensayo *BE COMPLETE* para asegurar un poder estadístico adecuado.

A pesar de que una mayoría de sujetos estaba recibiendo MTX de forma concomitante, lo ideal hubiera sido en el estudio *BE OPTIMAL*, incluirlo como brazo comparador. Además, como comparador se hubiera apreciado la inclusión de un brazo de control activo que se hubiera comparado formalmente, no el placebo o adalimumab (brazo que no se ha dotado de suficiente poder estadístico) ya que existe un amplio abanico de medicamentos actualmente autorizados para la indicación objeto de evaluación que se pudieran haber utilizado.

Por otro lado, aunque la duración de los estudios es adecuada, en lo que se refiere a la evaluación de la actividad del medicamento y los EA emergentes a corto y a un más largo plazo; el estudio de extensión abierto, así como el resto de estudios post-autorización previstos en términos de seguridad y eficacia permitirán elucidar y caracterizar ciertos riesgos que son difíciles de determinar porque tienen un período de latencia más prolongado o que son EA raros, así como establecer el mantenimiento del efecto a largo plazo.

Evaluaciones por otros organismos

En Europa, la evaluación del beneficio clínico añadido frente a sus alternativas se ha llevado a cabo en Reino Unido por el *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)* ⁽²⁸⁾, donde se ha concluido que se recomienda el uso de bimekizumab en el tratamiento de la APs en adulto, si la enfermedad es grave, y el paciente presenta un índice de gravedad de la enfermedad PASI ≥ 10 , y un índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) ≥ 10 . Además, el paciente debería no ser respondedor o presentar contraindicaciones o intolerancia a otros tratamientos sistémicos, entre los que se incluye la ciclosporina, el MTX, o la fototerapia. En Alemania, el *IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)* ha emitido una recomendación de "no beneficio adicional" y queda pendiente de decisión final por el G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) ⁽²⁹⁾.

Valoración del beneficio clínico

En los participantes adultos del estudio con APs activa, los datos demuestran los beneficios consistentes y clínicamente significativos del tratamiento con bimekizumab para la población general del estudio y en todos los subgrupos relevantes.

En general, bimekizumab demostró un beneficio (tanto en una población de pacientes que no había recibido un tratamiento previo con FAMEb (*BE OPTIMAL*) como en pacientes que habían recibido un FAMEb previo, en particular anti-TNF α (*BE COMPLETE*)), en múltiples dominios articulares y cutáneos, en la semana 16, con resultados estadísticamente significativos, en particular para la variable primaria ACR 50, variable compuesta que evalúa distintos dominios de la enfermedad. Ambos estudios también cumplieron con todos sus objetivos de eficacia secundarios clave. La eficacia observada se demostró en dominios como la reducción en el número de articulaciones inflamadas, la reducción del dolor, el índice de discapacidad, las medidas de los reactantes de fase aguda, la extensión cutánea de la psoriasis, la función física, las manifestaciones de la enfermedad periférica, la actividad de la enfermedad, y la mejora en los resultados informados por el paciente de fatiga, de calidad de vida, de vida social y productividad laboral y de evaluación global realizada por el médico. También se demostró la inhibición del daño estructural en una población sin tratamiento previo con FAMEb (evaluación vdHmTSS) en *BE OPTIMAL*, y el estado libre de entesis y dactilitis en la semana 16, teniendo en cuenta los datos agregados de ambos estudios de forma conjunta.

Los resultados exploratorios de todos los análisis en la semana 16 fueron consistentes en los distintos subgrupos evaluados, si bien el tamaño muestral de algunos de ellos era muy reducido, lo cual impide tomar conclusiones.

Los datos de eficacia actualizados de *BE OPTIMAL* a la semana 52 demostraron que los resultados de eficacia logrados en la semana 16 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta 1 año (semana 52).

El programa de desarrollo respalda la posología propuesta de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas en pacientes con APs activa. En pacientes con APs activa que tienen Pso de moderada a grave, se ha acordado la posología propuesta de 320 mg bimekizumab cada 4 semanas, durante las primeras 16 semanas y cada 8 semanas, a partir de entonces. Sin embargo, para dar flexibilidad al médico en el tratamiento de pacientes con APs y psoriasis concomitante que pueden no responder de manera óptima a 320 mg cada 8 semanas, para los síntomas articulares en la fase de mantenimiento, se ha aceptado un cambio a 160 cada 4 semanas en dichos pacientes.

Hubo una mayoría de los sujetos inscritos que tomó MTX como FAMEsc, y no había una representación suficiente de pacientes que había recibido tratamiento concomitante con otros FAMEsc, es por ello que en la indicación, el FAMEsc al que se hace referencia es únicamente el MTX.

El perfil de seguridad de bimekizumab en los grupos de seguridad actualizados para APs es generalmente consistente con el identificado en otras indicaciones, aunque las infecciones graves y las infecciones fúngicas se informaron con menos frecuencia, y la EII con una mayor incidencia. Los EA notificados con más frecuencia en las tres indicaciones han sido: infecciones de las vías respiratorias altas, y candidiasis oral. La frecuencia de EA raros y/o de latencia prolongada (como MACE, malignidad, EII, y eventos neuropsiquiátricos) ha sido baja en el programa de desarrollo clínico en APs. Otros EA de especial interés que deberán de ser convenientemente monitorizados serán las reacciones de hipersensibilidad grave, las RII, la neutropenia y la inmunogenicidad.

Discusión

Bimekizumab ha demostrado superioridad frente a placebo en una población de pacientes con insuficiente respuesta o intolerancia a uno o varios FAMEsc, en pacientes que no habían recibido previamente FAMEb (*BE OPTIMAL*), o que sí los habían recibido (*BE COMPLETE*). Debido a que la mayoría de los pacientes recibieron de manera concomitante MTX, el uso de bimekizumab debe de utilizarse en monoterapia, o en combinación con MTX.

La eficacia ha sido demostrada a través de la evaluación de una respuesta positiva ACR 50 en la semana 16, en ambas poblaciones de pacientes, aquellos naïve frente a inhibidores del TNF- α o aquellos que habían recibido previamente de 1-2 inhibidores (con porcentajes de respuesta del 43,9 % con bimekizumab frente al 10,0 % en placebo, valor de $p < 0,001$ en *BE OPTIMAL*, y 43,4 % con bimekizumab frente al 10,0 % en placebo, valor de $p < 0,001$ en *BE COMPLETE*, respectivamente). Cuando los datos de ambos estudios se trataron de forma agrupada, también se observaron diferencias clínicamente relevantes. Los resultados en las variables secundarias clave de eficacia también fueron estadísticamente significativos.

El brazo de adalimumab en el *BE OPTIMAL* puede considerarse de soporte, ya que no permite realizar un posicionamiento terapéutico con respecto a su uso frente bimekizumab porque no se realizaron comparaciones estadísticas formales entre ambos ya que no había el suficiente tamaño muestral, y había variabilidad entre grupos. Se observó una respuesta más baja en el brazo de bimekizumab en comparación con el brazo de adalimumab en diversos criterios de valoración de la eficacia, incluidos, entre otros, la variable principal (tasa de respuesta ACR 50 en la semana 16) y las variables secundarias ACR 20, ACR 70, y la disminución media desde el valor inicial en HAQ-DI. En variables relacionadas con la función cutánea, el efecto favorable se observó con bimekizumab. Sin embargo, los datos a largo plazo en la semana 52, presentaron respuestas ligeramente mayores o similares para bimekizumab en la mayoría de los criterios de valoración relacionados con las articulaciones en comparación con adalimumab, incluidos ACR 20/50/70, mantenimiento de ACR 50, MDA, VLDA y DAPSA. Por lo que posicionar uno frente al otro es complejo, y no está exento de sesgos.

El perfil de seguridad de bimekizumab es consistente con lo observado con este medicamento en otras indicaciones, como principal referencia la Pso. Por otro lado, el riesgo cardiovascular, los trastornos emocionales (depresión y ansiedad), la esteatosis hepática, la osteoporosis, el aumento de las infecciones y la EII son comorbilidades típicas en

APs^(30, 31). Las infecciones graves no fueron tan frecuentes como en otras indicaciones, y se cree que puede deberse al uso de dosis menores en el tratamiento de la APs. Se reconoce que la vía de la IL-17 desempeña un papel en la defensa contra especies de *Candida*, lo que resulta en un aumento de las infecciones por candidiasis oral en pacientes tratados con productos biológicos anti-IL-17 en comparación con placebo. Se ha observado que la incidencia de candidiasis oral es mayor con bimekizumab que la observada con otros productos biológicos de clase anti-IL-17. Sin embargo, en APs, muy pocos pacientes experimentaron candidiasis oral mientras recibían bimekizumab, en estos casos, los pacientes interrumpieron el tratamiento ya que la gran mayoría de los casos fueron de leves a moderados y se trataron fácilmente con terapia antifúngica estándar. La EII fue notificada con más frecuencia que en otras indicaciones, aunque en los datos a largo plazo, esta incidencia disminuyó, pudiendo ser, entre otras cosas porque el mecanismo de notificación de este EA ha sido más robusto y ha podido recoger, probablemente más casos, aunque este EA se seguirá monitorizando. El resto de EA, entre los que se encuentran MACE, malignidad, y trastornos psiquiátricos, no han mostrado ningún patrón específico relacionado con el tratamiento, pero su evaluación y seguimiento forma parte de varios estudios post-autorización de seguridad. Es cierto que se ha visto un incremento en los EA relacionados con la función hepática, pero es también una de las comorbilidades clásicas de la enfermedad. Varios casos de pacientes con lesiones hepáticas y aumento de transaminasas presentaron factores de confusión que hacen difícil discernir si ha habido un efecto subyacente al tratamiento. Los EA de hipersensibilidad y RII son causa frecuente de las inyecciones subcutáneas, pero ninguno de estos EA fue grave, solo se reportó una dermatitis como grave, y la mayoría de estos EA se resolvieron favorablemente. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad se han observado con otros inhibidores anti-IL-17, y aunque sólo se notificó una, es conveniente continuar con la monitorización de las mismas. Por último, en lo que se refiere al desarrollo de Ac, en las diferentes indicaciones, el desarrollo de ADA no se asoció a ningún impacto clínicamente significativo sobre la respuesta clínica y no se ha establecido claramente una asociación entre la inmunogenicidad y los acontecimientos adversos. Tampoco se observó un patrón relacionado entre los casos de inmunogenicidad y las reacciones de hipersensibilidad o RII.

Con respecto a las poblaciones especiales y resultados de subgrupos, tanto en los que se refiere a los datos de eficacia como de seguridad, se consideran exploratorios debido a que el tamaño muestral no fue el suficiente, por lo tanto, no están dotados de la potencia estadística como para extraer conclusiones.

Bimekizumab ha demostrado un beneficio frente a placebo en el tratamiento de la APs en los siguientes aspectos: reducción del dolor, índice de discapacidad, medidas de los reactantes de fase aguda, extensión cutánea de la psoriasis, función física, manifestaciones de la enfermedad periférica, actividad de la enfermedad, inhibición del daño estructural, entesis y dactilitis, y mejora en los resultados informados por el paciente de fatiga, calidad de vida, vida social y productividad laboral y evaluación global realizada por el médico, así como afectación axial. No obstante, algunas de estas variables se han evaluado de forma muy exploratoria, y no se puede extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de bimekizumab sobre ellas, en particular, el efecto en la enfermedad axial.

Bimekizumab no se ha comparado de manera directa con otros anti-IL-17 ni con el resto de medicamentos biológicos utilizados habitualmente en esta patología, lo cual dificulta el posicionamiento. A modo ilustrativo, se va a hacer una breve descripción de los resultados en la variable ACR 50 (variable principal utilizada en los estudios con bimekizumab, pero que no tiene por qué ser la variable principal del resto de estudios), con los distintos tratamientos considerados opciones terapéuticas de bimekizumab en sus EC. No se van a comentar los resultados individuales de cada uno de los estudios ni las poblaciones incluidas en los mismos, ya que son múltiples las diferencias entre ensayos, tanto por el diseño como por las poblaciones incluidas, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas ya que estarían sesgadas.

Comenzaremos con los inhibidores del TNF- α . Con infliximab, en combinación con MTX (en los EC *IMPACT* e *IMPACT-II*), las respuestas ACR 50 a las 16 semanas se observaron en un 41-46 % de los pacientes que no habían recibido FAMEb previos⁽³²⁾. Con etanercept⁽³³⁾, en pacientes que habían recibido previamente AINEs y FAMEsc se alcanzaron

porcentajes de respuesta ACR 50 a los 6 meses del 37 %. Con adalimumab ⁽³⁴⁾, en combinación con MTX, en el EC de *APs I*, en pacientes con respuesta inadecuada a AINEs y MTX, las respuestas ACR en la semana 24 fueron del 39 %, y en pacientes que habían recibido FAME, en el EC *APs II*, del 25 % a las 12 semanas. Con certolizumab pegol ⁽³⁵⁾ (en combinación con MTX), en el estudio *PsA001*, los pacientes que habían fallado a 1 o más FAMEs incluyendo anti-TNF- α , recibieron en su mayoría AINE y FAMEsc de manera concomitante, y a las 24 semanas, los porcentajes de respuesta ACR 50 fueron del 40-44 % en función de la dosis. Con golimumab ⁽³⁶⁾, en pacientes que habían recibido AINEs o FAMEs (pero no anti-TNF- α), en el EC *GO-REVEAL*, en la semana 24, las respuestas ACR 50 en los pacientes que recibieron golimumab (en combinación en algunos casos con MTX) fueron del 32 %.

Con respecto a otros inhibidores IL-17-A/F disponibles, con secukinumab ⁽³⁷⁾ (en combinación en algunos casos con MTX), en pacientes que habían recibido FAMEb anti-TNF- α (29-35 %), en los EC *FUTURE-1* y *FUTURE-2*, el 35 % de los pacientes presentaron respuestas ACR 50. Con ixekizumab ⁽³⁸⁾ (el 53 y el 41 % de los pacientes recibieron MTX de manera concomitante) en pacientes sin tratamiento o con tratamiento previo con FAMEb (*SPIRIT-P1* y *SPIRIT P2*, respectivamente), las respuestas ACR 50 observadas a la semana 24 fueron de un 40,2-46,6 % y de un 33,3-35,2 % en cada estudio respectivamente.

En lo referente a los inhibidores de IL-12/23. En particular, con ustekinumab ⁽³⁹⁾ (en combinación en algunos casos con MTX), los pacientes habían sido previamente tratados con FAMEsc o anti-TNF- α . En los estudios realizados, las tasas de respuesta ACR50 en la semana 24, en *PSUMMIT I* fueron de un 25-28 % en función de se utiliza la dosis de 45-90 mg, o en *PSUMMIT II*, de un 17-23 %, respectivamente, para la dosis de 34-90 mg, respectivamente. Con otros inhibidores de IL-23, como guselkumab ⁽⁴⁰⁾, los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMEsc (90 %), apremilast o AINEs. En *DISCOVER 1*, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNF- α . En *DISCOVER 2*, todos los pacientes eran naïve a un tratamiento biológico previo. Las tasas de respuesta ACR 50 a las 24 semanas, fueron, en *DISCOVER 1*, de 29,9 % para la pauta posológica cada 8 semanas, y del 35,9 % para la pauta cada 4 semanas. En *DISCOVER 2* del 31,5 % o 33,1 %, en función de si la pauta posológica era cada 8 o 4 semanas, respectivamente. Y con risankizumab ⁽⁴¹⁾ (en monoterapia o en combinación con MTX), en el EC *KEEPSAKE1* (en pacientes que habían recibido FAMEsc) y en el EC *KEEPSAKE 2* (en pacientes que habían recibido FAMEsc y FAMEb), la respuesta ACR 50 a la semana 24, fue del 33,4 % y del 26,3 %, respectivamente.

Con respecto a la proteína de fusión abatacept (CTLA4-Ig) ⁽⁴²⁾, en este caso, la eficacia se probó en pacientes que habían recibido previamente FAME, y recibieron de forma concomitante FAMEsc, AINEs o corticoides. Se llevaron a cabo dos estudios *APs-I* y *APs-II*, con un 37 % o 61 % de los pacientes que habían sido previamente tratados con un anti-TNF, respectivamente. Los resultados del estudio *APs-I* (que es donde se administró abatacept por vía IV, es decir según está indicada la administración en FT, ya que en el segundo EC se hizo por vía SC), a la semana 24, se revelaron respuestas ACR 50 en el 25 % de los pacientes.

Los inhibidores de JAK quinasas son unas de las opciones terapéuticas que poseen un mecanismo de acción más diferente. La eficacia y seguridad de tofacitinib ⁽⁴³⁾ en APs, se evaluó en dos ensayos. El ensayo PsA-I (*OPAL BROADEN*), con pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada previa debido a falta de eficacia o intolerancia a un FAMEsc (MTX para el 92,7 % de los pacientes). Y en PsA-II (*OPAL BEYOND*) con pacientes que habían suspendido el tratamiento con un inhibidor de TNF debido a falta de eficacia o intolerancia. Todos los pacientes recibieron FAMEsc de forma concomitante a tofacitinib (en su mayoría MTX). Los porcentajes de respuesta ACR 50 a las 6 o 12 semanas variaban del 38 al 45 %. Por otro lado, la eficacia de otro inhibidor, en este caso, upadacitinib ⁽⁴⁴⁾ se estudió en los EC *SELECT-PsA* y *SELECT-PsA 2*, en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a al menos un FAMEsc o a un FAMEb, respectivamente. En la semana 24, los porcentajes de respuesta ACR 50 fueron del 52 % y del 38 %, respectivamente.

La eficacia de apremilast ⁽⁴⁵⁾ en APs se demostró en los estudios *PALACE 1*, *PALACE 2* y *PALACE 3*. El 76,4 % de los pacientes había sido tratados previamente solo con FAMEs de molécula pequeña y el 22,4 % de los pacientes había sido tratados previamente con FAMEb, lo que incluye un 7,8 % que no había respondido al tratamiento previo con un FAMEb. Los pacientes recibieron apremilast en combinación con algún FAMEsc. En la semana 16 la respuesta combinada de los tres estudios para la variable ACR 50 fue del 13,9 %.

La evidencia de estos EC muestra que bimekizumab es similar o algo más eficaz que algunas de las opciones de tratamiento en lo que se refiere al alcance de la respuesta ACR 50 en APs. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, la enfermedad se encuentra afectada por distintos dominios, por lo que es muy aconsejable, valorar caso por caso, la afectación del paciente y considerar la eficacia y seguridad de cada medicamento según los aspectos o dominios predominantes de la enfermedad.

No existen comparaciones indirectas que incluyan bimekizumab en el algoritmo de comparación. Existe un metaanálisis de ECA que comparaba guselkumab, risankizumab y tildrakizumab, y todos los medicamentos fueron superiores frente a placebo, pero no se observaron diferencias entre subgrupos de los tratamientos en términos de eficacia y/o seguridad ⁽⁴⁶⁾. En otro metaanálisis, donde se incluyeron 33 EC de FAMEb o FAMEse, todos ellos autorizados en APs, golimumab, infliximab, adalimumab, abatacept, apremilast, risankizumab, ustekinumab, guselkumab, etarnecept, certolizumab, secukinumab, upadacitinib, e ixekizumab ⁽⁴⁷⁾, se evaluaron los medicamentos con mayor ranking, en función de los riesgos relativos para diversas variables. En función de la respuesta de la variable múltiple ACR 20, los medicamentos con mejor puntuación fueron golimumab, infliximab y secukinumab; en términos de modificación radiográfica, fueron golimumab, infliximab y guselkumab; y con respecto al dominio de calidad de vida, evaluado con la variable multi-PASI 90, guselkumab, ixekizumab y risankizumab fueron los medicamentos que mejores respuestas proporcionaron. En términos de seguridad, los medicamentos que mejor perfil de seguridad presentaron fueron certolizumab, ixekizumab y upadacitinib. Estos resultados están en línea con lo observado en otro metaanálisis que comparaba guselkumab y secukinumab ⁽⁴⁸⁾.

En otra revisión sistemática ⁽⁴⁹⁾, en la que se incluyeron EC de medicamentos autorizados a día de hoy en la UE para la indicación objeto de estudio, se concluyó que, los FAMEb anti-IL17-A y anti IL-23, así como los inhibidores de la JAK eran todos efectivos en reducir los signos y síntomas de muchos de los dominios de la APs.

No obstante, en general, de estos estudios resulta complicado extraer conclusiones claras con respecto al posicionamiento de los tratamientos, debido a las limitaciones de las comparaciones indirectas, con EC muy heterogéneos, con distintas metodologías estadísticas, distintas variables, poblaciones diferentes y, distintos puntos de evaluación, etc.

En lo referente a las comparaciones de seguridad, no existen ni comparaciones directas ni indirectas. El perfil de seguridad de bimekizumab es bien tolerado y es aceptable en el contexto de estos pacientes, ya que se parece al perfil notificado para otras indicaciones, y el observado con otros tratamientos biológicos autorizados para la APs. Los EA notificados con más frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias altas y la candidiasis oral. Los regímenes de dosificación de bimekizumab tuvieron un perfil de seguridad aceptable con un riesgo de EA emergentes del tratamiento que no aumentaron con una exposición más prolongada. Frente a los inhibidores JAK, bimekizumab podría utilizarse en aquellos pacientes donde, según recomendaciones de la EMA ⁽⁵⁰⁾, no es aconsejable el uso de inhibidores JAK por motivos de seguridad (en base a los resultados del estudio *ORAL Surveillance* donde se consideran efectos de clase los EA observados con tofacitinib, en enfermedades inflamatorias). Según lo cual, los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, debería de realizarse una especial vigilancia. Por otro lado, hay que mencionar que

bimekizumab es un Ac que genera Ac neutralizantes, esto es una diferencia con respecto a las moléculas de síntesis química como los inhibidores JAK o los inhibidores de PDE-4, que no presentan problemas de Inmunogenicidad.

Por último, cabe destacar que bimekizumab, al igual que la mayoría de opciones de tratamiento existentes como FAMEb, es un medicamento de administración SC, si bien la frecuencia de administración varía entre medicamentos. La vía SC presenta ventajas frente a las infusiones IV, lo cual resulta de especial interés en la calidad de vida de pacientes jóvenes⁽⁵¹⁾. Sin embargo, los FAMEse son de administración oral, lo cual puede resultar más conveniente en algunos casos.

En general, las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con APs activa el MTX como primera línea por sus efectos sobre la AR y la Pso^(14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22), aunque en algunos casos se prefiere el uso de anti-TNF frente a los FAMEsc (ACR⁽¹⁷⁾). En caso de intolerancia o contraindicación a MTX se pueden utilizar otros FAMEsc. En segunda línea tras fracaso de FAMEsc, existen autorizados una gran variedad de tratamientos (FAMEb y FAMEse). El posicionamiento de estas terapias cambia según se genera nueva evidencia. En general, sobre la base de amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNF- α frente a otros FAMEb (salvo la guía GRAPPA que también incluye otros como los antagonistas IL-17 o los inhibidores JAK al mismo nivel que los anti-TNF- α ⁽¹⁵⁾). Tras el uso de un antagonista anti-TNF- α , en algunas guías se prefiere el cambio a otro anti-TNF- α , y posteriormente cambiar a un anti-IL-17 frente al resto de biológicos. En cualquier caso, en lo que sí que coinciden la mayoría de las guías es en llevar a cabo una estrategia de “treat to target”, que define un objetivo de tratamiento (como la remisión o la baja actividad de la enfermedad) y aplica un control estricto (por ejemplo, visitas mensuales y ajuste al tratamiento) para alcanzar el objetivo. En este sentido, se prefiere que se prioricen los tratamientos que tengan acción en la mayor cantidad de dominios de la APs posibles (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis, psoriasis ungueal y psoriasis cutánea), y/o escoger el tratamiento que aborde de una manera más efectiva la manifestación de la enfermedad que sea más evidente. Así, la decisión terapéutica debe ser individualizada, tomada en consenso con el paciente, teniendo en cuenta sus preferencias, la actividad de la enfermedad, los factores pronósticos, el daño estructural y las comorbilidades.

En ausencia de datos comparativos directos de EC frente a otras opciones terapéuticas, queda por determinar el posicionamiento final de bimekizumab en la práctica clínica real. Además, y en particular, para el tratamiento de las manifestaciones axiales de la APs existen menos datos del uso de bimekizumab, por lo que la mayor evidencia de uso se ha obtenido en pacientes con enfermedad periférica.

Bimekizumab es otro inhibidor anti-IL17 (en particular inhibidor anti-IL-17A, anti IL-17F y dual anti IL-17AF), que se presenta, como una opción más de tratamiento en pacientes con APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME. La decisión terapéutica final deberá de tomarse tras llevar a cabo una evaluación individualizada y personalizada de cada paciente, teniendo en cuenta sus características y las comorbilidades subyacentes que puedan tratarse con el medicamento de elección, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad y EA específicos de cada tratamiento. La propuesta de posicionamiento no es excluyente con respecto al número exacto de líneas previas sino más bien sobre la clase de medicamentos previos que haya recibido un paciente, y pretende ser una guía al prescriptor en las decisiones del algoritmo terapéutico.

Conclusión

Bimekizumab (en combinación con MTX o en monoterapia) es un nuevo anti-IL-17AF que ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con APs. La respuesta ACR 50 tras 16 semanas de tratamiento, en *BE OPTIMAL*, en pacientes naïve a inhibidores TNF- α , fue del 43,9 % con bimekizumab frente al 10,0 % en placebo, valor de $p < 0,001$. Y en *BE COMPLETE*, en pacientes que habían recibido previamente de 1-2 inhibidores, las respuestas ACR 50 fueron del 43,4 % con bimekizumab frente al 10,0 % en placebo, valor de $p < 0,001$. Los resultados en variables secundarias de

eficacia también resultaron estadísticamente significativos, en particular, en las variables ACR 50, y ACR 70, en el cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI), en el índice de mejora de gravedad y área de la psoriasis de 90 % o más desde el inicio y (PASI 90), en la variable de calidad de vida SF-36 PCS, y en el índice de actividad mínima de la enfermedad (MDA). También se demostró la inhibición del daño estructural en una población sin tratamiento previo con FAMEb (a través del índice vdHmTSS) en *BE OPTIMAL*, y, además, los estados libres de entesis y dactilitis también resultaron favorables al tratamiento teniendo en cuenta los datos del conjunto de los estudios *BE OPTIMAL* y *BE COMPLETE*.

Además, se evaluaron otras variables de forma exploratoria (ya que no estuvieron controladas por multiplicidad), pero donde se estudió el beneficio de tratamiento. Los resultados de eficacia en la variable principal, y la prevención del daño articular se mantuvieron en el tiempo hasta la semana 52. No obstante, sería necesario conocer y caracterizar mejor la eficacia y seguridad a largo plazo para conocer el beneficio real del tratamiento y la duración del mismo. Además, será importante evaluar el efecto de bimekizumab en la afectación axial (en estos EC se ha evaluado de forma exploratoria).

El perfil de seguridad de bimekizumab es consistente con su uso en Pso, aunque las infecciones graves y las infecciones fúngicas se informaron con menos frecuencia, y la EII con una mayor incidencia con respecto a su uso en las otras indicaciones. Los EA notificados con más frecuencia en las tres indicaciones de bimekizumab han sido: infecciones de las vías respiratorias altas, y candidiasis oral. La frecuencia de EA raros y/o de latencia prolongada (como MACE, malignidad, EII, y eventos neuropsiquiátricos) ha sido baja. Otros EA de especial interés que deberían de ser convenientemente monitorizados serán las reacciones de hipersensibilidad grave y RII, la neutropenia, y la inmunogenicidad.

No se dispone de datos comparativos directos con las opciones terapéuticas disponibles. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento, no permiten establecer una diferencia relevante entre bimekizumab y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación. Los pacientes candidatos, deberían de presentar APs (cualquiera de los subtipos estudiados). En este sentido, la mayor evidencia de uso se ha obtenido en pacientes con enfermedad periférica, aunque en base a los resultados indirectos obtenidos en los EC, podría funcionar en el dominio axial de la APs.

En general, bimekizumab (en monoterapia o en combinación con MTX), supone una opción terapéutica tras presentar una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAMEsc y terapia biológica con anti-TNF- α en pacientes con APs periférica. La elección del tratamiento en pacientes con APs debe realizarse de forma individualizada de acuerdo a las características del paciente y el curso evolutivo y/o manifestaciones de la enfermedad, así como las recomendaciones de seguridad (con respecto a los anti-JAK).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Reumatología (SER) la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) , la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Liga Reumatológica Catalana (LIRECAT), Liga Reumatológica Galega (LIREGA) y Acción psoriasis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras opciones similares

Nombre	Infliximab ⁽³²⁾	Etanercept ⁽³³⁾	Adalimumab ⁽³⁴⁾	Certolizumab pegol ⁽³⁵⁾	Golimumab ⁽³⁶⁾	Secukinumab ⁽³⁷⁾	Ixekizumab ⁽³⁸⁾	Bimekizumab ⁽²³⁾	Ustekinumab ⁽³⁹⁾	Guselkumab ⁽⁴⁰⁾	Risankizumab ⁽⁴¹⁾	Tofacitinib ⁽⁴³⁾	Upadacitinib ⁽⁴⁴⁾	Abatacept ⁽⁴²⁾	Apremilast ⁽⁴⁵⁾
Presentación	100 mg polvo para concentrado para solución, para perfusión IV.	10, 25, 50 mg polvo para solución inyectable, para vía SC.	20/40 mg solución inyectable en jeringa precargada/ 40 mg solución inyectable en pluma precargada, para vía SC.	200 mg solución inyectable en jeringa precargada, para vía SC.	50 o 100 mg solución inyectable en pluma o jeringa precargada para vía SC.	75 mg solución inyectable en jeringa precargada, para vía SC.	80 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada, para vía SC.	160 mg solución inyectable en jeringa /pluma precargada, para vía SC.	45 mg solución inyectable, y 45 mg o 90 mg de solución inyectable en jeringa precargada, para vía SC.	100 mg solución inyectable en jeringa o en pluma precargada, para vía SC.	150 mg solución inyectable en pluma o jeringa precargada, o 75 mg solución inyectable en jeringa precargada, para vía SC.	5 o 10 mg en comprimidos recubiertos con película.	15, 30, 45 mg en comprimidos de liberación prolongada.	250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión IV.	10, 20 y 30 mg comprimidos recubiertos con película.
Posología	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 8 semanas.	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la semana.	40 mg cada 2 semanas.	400 mg semanas 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas	50 mg una vez al mes. Con peso corporal > 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis,	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con la respuesta clínica la dosis se puede aumentar a	160 mg por inyección SC (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Para	160 mg cada 4 semanas. Si APs con psoriasis en placas de moderada a grave, 320 mg (2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en la	Dosis inicial de 45 mg semana 0, 4 y 12 seguida de otra dosis y posteriormente cada 12 semanas Como alternativa se puede utilizar una	100 mg semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas. Según el criterio clínico, en los pacientes con riesgo de daño	150 mg semana 0 y 4 y, posteriormente cada 12 semanas.	5 mg, 2 veces al día.	15 mg/día.	Infusión de 30 minutos a la dosis especificada en función del peso del paciente. Tras la administración inicial, se debe administrar 2 y 4 semanas	30 mg por vía oral dos veces al día, cada 12 horas. Es necesario un programa inicial de escalado de dosis.

					se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.	300 mg cada 4 semanas.	pacientes con artritis psoriásica que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante, la dosis recomendada es la misma que para psoriasis en placas	semana 0, 4, 8, 12 y 16 y después cada 8 semanas. Reevaluación después de 16 semanas, y, si no se puede mantener una respuesta clínica suficiente en las articulaciones, se puede considerar cambiar a 160 mg cada 4 semanas.	dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kg.	articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas.				después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas.	
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa y progresiva en pacientes	Tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FAME ha	Tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya	En combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en adultos, cuando la	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa y progresiva	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en pacientes	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APS activa en	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en adultos que	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en pacientes	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en adultos, con	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en adultos	En combinación con MTX, para el tratamiento de APs activa en pacientes adultos que han tenido	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en pacientes	En monoterapia o en combinación con MTX, para el tratamiento de la APs activa en pacientes	En monoterapia o en combinación con FAMES, está indicado para el tratamiento

adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. AR, APs, EspAax-r, EC, CU, psoriasis.	sido inadecuada. AR, APs, psoriasis, artritis Idiopática juvenil EspAax (EspAax-r y EspAax-nr).	sido insuficiente. AR, APs, artritis asociada a entesitis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, uveítis, hidradenitis supurativa, EC, CU, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr).	respuesta previa al tratamiento o con FAME haya sido inadecuada. Puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al MTX o cuando el tratamiento o continuado con MTX no sea adecuado. AR, APs, psoriasis, EspAax-r, EspAax-nr.	en adultos, cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada. AR, APs, CU, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr).	adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos FAME. Psoriasis, APs, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr)	pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más FAME. AR, APs, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr).	han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAMEs. APs, psoriasis, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr).	adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con FAME ha sido inadecuada. APs, psoriasis, CU, EC.	respuesta inadecuada o intolerancia a un FAME previo. APs, y psoriasis	que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a uno o más FAMEs. APs, psoriasis, y EC.	una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un FAME. AR, APs, EspAax-r, CU y AIJ.	adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX. AR, APs, EspAax (EspAax-r y EspAax-nr), DA, CU, y EC.	adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con FAMEs incluyendo MTX, y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas. AR, APs, AIJ poliarticular,	de la APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. APs, psoriasis y enfermedad de Behçet.
--	---	---	--	--	--	--	--	--	---	---	---	--	--	---

Mecanismo de acción	AcMo, anti-TNF- α .	Proteína soluble, anti-TNF- α .	AcMo, anti-TNF- α .	AcMo, anti-TNF- α .	AcMo, anti-TNF- α .	AcMo anti-IL-17A.	AcMo anti-IL-17A y anti-IL-17AF.	AcMo anti-IL-17A, IL-17F e IL-17AF.	AcMo anti-IL-12/23.	AcMo anti-IL-23.	AcMo anti-IL23.	Inhibidor potente y selectivo de las JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2).	Inhibidor selectivo y reversible de las JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2).	Proteína de fusión que funciona como inhibidor selectivo de CD80 y CD86.	Inhibidor de PDE4.	
Eventos adversos	Muy frecuentes: reacción infusional Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, sinusitis, infecciones por herpes virus o por influenza virus, diarrea Los EA más graves son: reactivación del VHB, ICC, infecciones graves, enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad)	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea Frecuentes: alergia, autoanticuerpos. Los EA más graves son: infecciones graves (mortales y potencialmente mortales y	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento), infección respiratoria, cefalea Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes. Los EA más graves son: infecciones mortales o que amenazan la vida del	Muy frecuentes: ninguno Frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas. Los EA más graves son los reportados con otros inhibidores de TNF- α descritos como EA seleccionados	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea. Los EA más graves son:	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas. Los EA más graves son infecciones graves y de hipersensibilidad graves.	Muy frecuentes: infecciones del TRS y reacciones en el lugar de la inyección. Frecuentes: infección por tiña, infección por herpes simple, dolor orofaríngeo y náuseas. Los EA más graves son infecciones graves y de hipersensibilidad	Muy frecuentes: infecciones TRS, Frecuentes: candidiasis oral, infecciones por tiña, infecciones de oído, infecciones por herpes simple, candidiasis orofaríngea, gastroenteritis, foliculitis, cefalea, erupción dermatitis y eczema, acné,	Muy frecuentes: infecciones TRS, Frecuentes: candidiasis oral, infecciones por tiña, infecciones de oído, infecciones por herpes simple, candidiasis orofaríngea, gastroenteritis, foliculitis, cefalea, erupción dermatitis y eczema, acné,	Muy frecuentes: nasofaringitis y cefalea Frecuentes: infecciones TRS, mialgias, artralgia, dolor de espalda, prurito, cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección dolor orofaríngeo, diarrea, mareos,	Muy frecuentes: infecciones TRS Frecuentes: cefalea, diarrea, artralgia, reacciones en el lugar de inyección, y transaminasas elevadas. Los EA más graves son las reacciones de hipersensibilidad graves y alergias (hinchazón	Muy frecuentes: infecciones TRS. Frecuentes: infecciones por tiña, cefalea, prurito, erupción, fatiga, reacciones en el lugar de inyección. Los EA más graves son infecciones	Frecuentes: neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis; linfopenia anemia; cefalea; hipertensión, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia; erupción, artralgia, edema periférico y	Frecuentes: Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, Linfopenia, anemia, hipertensión, tos, dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción artralgia,	Muy frecuentes: infecciones TRS (traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis). Frecuentes: infección TRS (bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía,	Muy frecuentes: infecciones TRS, cefalea, diarrea y náuseas. Frecuentes: bronquitis nasofaringitis, disminución del apetito, insomnio, depresión, cefalea tensional, tos, dispepsia, movimientos intestinales frecuentes, dolor

	<p>ad retardada), reacciones hematológicas, LES, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (EC), y reacciones graves a la perfusión.</p>	<p>sepsis), neoplasias (cánceres de mama, pulmón, piel y linfoma), reacciones hematológicas, as, neurológicas y autoinmunes graves (pancitopenia, y anemia aplásica), desmielinización central y periférica, LES, y vasculitis.</p>	<p>paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T). También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes (pancitopenia, anemia aplásica), acontecimientos desmielinizantes</p>	<p>dos en la FT.</p>	<p>infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (LES), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.</p>		<p>graves.</p>	<p>reacciones en el lugar de la inyección y fatiga. Los EA más graves son infecciones graves y reacciones de hipersensibilidad graves.</p>	<p>náuseas y vómitos. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema), e infecciones graves.</p>	<p>de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar y habones), e infecciones graves.</p>		<p>CPK elevada en sangre. Los EA más graves son infecciones, úlceras o perforaciones gástricas, reacciones de hipersensibilidad graves, tromboembolismo venoso, e infarto de miocardio.</p>	<p>edema periférico, y CPK elevada en sangre. Los EA más graves son infecciones graves (neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, diverticulitis y apendicitis), TEV, e hipersensibilidad.</p>	<p>gripe; cefaleas, mareos, hipertensión, aumento de la presión arterial, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, úlceras bucales, estomatitis aftosa, vómitos, pruebas de función hepática anormales (incluyendo aumento de transaminasas), erupción cutánea (incluyendo dermatitis), fatiga y astenia. Los EA más graves son infecciones graves,</p>	<p>abdominal superior, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor de espalda, y fatiga.</p>
--	---	---	--	----------------------	---	--	----------------	---	--	---	--	--	--	--	--

			centrales y periféricos y notificaciones de LES, enfermedades relacionadas con LES y síndrome de Stevens-Johnson.											neoplasias malignas (cáncer) y reacciones alérgicas.	
Utilización de recursos	Administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.	Administración en hospital de día.	No requiere administración en hospital de día.
Conveniencia	Administración IV. Administración por personal sanitario especializado.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Administración SC. Auto-inyección.	Vía oral.	Vía oral.	Administración IV. Administración por personal sanitario especializado.	Vía oral.
Otras características diferenciales	Administración IV.semana 2, 6 y cada 8 semanas. Perfusión IV durante 2 h. Con objeto de	Administración SC 1 ó 2 veces en semana. Con objeto de mejorar la trazabilidad	Administración SC cada 2 semanas. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes). Con objeto de mejorar	Administración SC semana 0,1,2 y 3 y posteriormente cada 4 semanas. No se ha	Administración SC, una vez al mes. La información en pacientes ≥ 75 años es	Administración SC, cada 4 semanas. El modelo farmacocinético poblacional indicó que	Administración SC. No se ha estudiado en IH o IR. Las mujeres	Administración SC, semanas 0 y 4, y posteriormente cada 4 semanas. Hay	Administración SC, semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.	Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.	Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.	No se ha estudiado en pacientes con IH o IR. No se debe usar durante el embarazo	Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores

mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado o deben estar claramente registrados.	de edad avanzada. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado o deben estar claramente registrados.	No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor . Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.	la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado o deben estar claramente registrados.	estudiado en IH o IR. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 20 semanas después del tratamiento. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado o deben estar claramente registrados.	escasa. No se ha estudiado en IH o IR. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado o deben estar	la exposición disminuyó a medida que aumentaba el peso corporal. Hay información limitada en pacientes con edad \geq 65 años. No se ha estudiado en IH o IR. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento. Se recomienda la no utilización	en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. Es preferible evitar el tratamiento durante el embarazo. La decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe	información limitada en pacientes con edad \geq 65 años y hay información muy limitada en pacientes de \geq 75 años. No se ha estudiado en IH o IR. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento. Se recomienda la no utilización durante el embarazo. Se debe decidir si es	Hay información limitada en pacientes con edad \geq 65 años. No se ha estudiado en IH o IR. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento al menos 21 semanas después del tratamiento. Se recomienda a la no utilización durante el embarazo. Se debe decidir si es	Ver recomendaciones de dosis y uso en función del grado de IH o IR. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento. Contraindicado durante el embarazo y lactancia. Siguiendo las recomendaciones de seguridad de la EMA ⁽⁵⁰⁾ , solo debe	Ver recomendaciones de dosis y uso en función del grado de IH o IR. mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib y hasta al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento. Contraindicado durante el embarazo y lactancia. Siguiendo las recomendaciones de seguridad de la EMA ⁽⁵⁰⁾ , solo debe	a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con abatacept. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis. Se han notificado	Se debe descartar el embarazo antes de poder iniciar el tratamiento. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo para prevenir el embarazo durante el tratamiento. Contraindicado en embarazo y no debe utilizarse durante la lactancia.
--	--	--	---	--	--	---	--	---	---	---	--	---	--	--

				<p>estar claramente registrados.</p>			<p>claramente registrados.</p>	<p>durante el embarazo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con bimekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento o deben estar claramente registrados.</p>	<p>adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento o deben estar claramente registrados.</p>	<p>necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado</p>	<p>necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado</p>	<p>tofacinib, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: -de 65 años de edad y mayores; -con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado); -</p>	<p>usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes: -de 65 años de edad y mayores; -con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como fumadores actualmente o lo fueron durante mucho tiempo en el pasado); -</p>	<p>casos de mareos y disminución de agudeza visual como reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes respectivamente, en pacientes tratados con abatacept, por lo tanto, si un paciente experimenta estos síntomas, se debe evitar la conducción y el uso de máquinas.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos,</p>
--	--	--	--	--------------------------------------	--	--	--------------------------------	--	--	--	--	--	---	---

								comercial y el número de lote del medicamento o administrado deben estar claramente registrados.		o deben estar claramente registrados.	do deben estar claramente registrados.	con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).	neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actualmente o con antecedentes de neoplasias malignas).	el nombre y el número de lote del medicamento o administrado deben estar claramente registrados.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------------	--	---	---	--	--

Abreviaturas. ALT: Alanina Aminotransferasa; AST: Aspartato Aminotransferasa; CPK: Creatinina Fosfoquinasa, por sus siglas en inglés, *Creatin Phosphokinase*; AR: Artritis Reumatoide; APs: Artritis psoriásica;; EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial; EspAax: Espondiloartritis Axial; EspAax-r: Espondiloartritis Axial radiográfica; EspAax-nr: Espondiloartritis Axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; DA: Dermatitis Atópica; IC: Insuficiencia Cardíaca; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; IH: Insuficiencia Hepática; IR: Insuficiencia Renal; JAK: Janus quinasas; PDE4: Fosfodiesterasa-4, por sus siglas en inglés, *Phosphodiesterase-4*; IL: Interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés, *Tumor Necrosis Factor*; TRS: Tracto Respiratorio Superior; SC: Subcutánea, IV: Intravenoso; FAME: Fármacos Modificadores de la Enfermedad; HTA: Hipertensión Arterial; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; MTX: Metotrexato; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabla 2. Respuesta clínica y radiográfica de los estudios BE OPTIMAL y BE COMPLETE. Fecha de corte de datos: 2 diciembre de 2022 (con datos hasta la semana 52 para el caso del estudio BE OPTIMAL) o 4 marzo de 2022, en el caso de BE COMPLETE.

	BE OPTIMAL (sin FAMEb previos)				BE COMPLETE (RI anti -TNF α)		
	Placebo (N = 281) n/N (%) o Media, EE	BKZ 160 mg (N = 431) n/N (%) o Media, EE	Diferencia respecto al placebo (IC 95 %) ^(a)	Comparador ^(b) (ADA) (N = 140) n (%) o Media, EE	Placebo (N = 133) n/N (%) o Media, EE	BKZ 160 mg (N = 267) n/N (%) o Media, EE	Diferencia respecto al placebo (IC 95 %) ^(a)
Variable principal							
ACR 50							
Semana 16	28 (10,0)	189 (43,9)	33,9 (27,4, 40,4) *	64 (45,7)	9 (6,8)	116 (43,4)	36,7 (27,7, 45,7) *
Semana 24	-	196 (45,5)		66 (47,1)			
Semana 52		235 (54,5)		70 (50,0)			
Variables secundarias							
HAQ-DI ^(c)							
Semana 16	-0,0880 (0,0273)	-0,2567 (0,0208)	*	-	-0,0701 (0,03432)	-0,3751 (0,0286)	*
ACR 20							
Semana 16	67 (23,8)	268 (62,2)	38,3 (31,4, 45,3)	96 (68,6)	21 (15,8)	179 (67,0)	51,2 (42,1, 60,4)
Semana 24	-	282 (65,4)		99 (70,7)			
Semana 52		307 (71,2)		102 (72,9)			
ACR 70							
Semana 16	12 (4,3)	105 (24,4)	20,1 (14,7, 25,5)	39 (27,9)	1 (0,8)	71 (26,6)	25,8 (18,2, 33,5)

Semana 24	-	126 (29,2)		42 (30,0)			
Semana 52		169 (39,2)		53 (37,9)			
SF-36 PCS ^(c)							
Semana 16	2,326 (0,478)	6,219 (0,402)	*	-	1,413 (0,714)	7,258 (0,531)	*
MDA ^(c, d)							
Semana 16	37 (13,2)	194 (45,0)	31,8 (25,2, 38,5) *	63 (45,0)	8 (6,0)	118 (44,2)	38,2 (29,2, 47,2) *
Semana 24	-	209 (48,5)		67 (47,9)			
Semana 52		237 (55,0)		74 (52,9)			
Pacientes con BSC \geq 3 %	(N = 140)	(N = 217)		(N = 68)	(N = 88)	(N = 176)	
PASI 90 ^(c)							
Semana 16	4 (2,9)	133 (61,3) *	58,4 (49,9, 66,9)	28 (41,2)	6 (6,8)	121 (68,8) *	61,9 (51,5, 72,4)
Semana 24	-	158 (72,8)		32 (47,1)			
Semana 52		155 (71,4)		41 (60,3)			
PASI 100							
Semana 16	3 (2,1)	103 (47,5)	45,3 (36,7, 54,0)	14 (20,6)	4 (4,5)	103 (58,5)	54,0 (43,1, 64,8)
Semana 24	-	122 (56,2)		26 (38,2)			
Semana 52		132 (60,8)		33 (48,5)			
ACR 50/PASI 100							
Semana 16	0	60 (27,6)	NE (NE, NE)	11 (16,2)	1 (1,1)	59 (33,5)	32,4 (22,3, 42,5)
Semana 24	-	68 (31,3)		17 (25,0)			
Semana 52		102 (47,0)		24 (35,3)			

Pacientes con LDI > 0 ^(c, e)	(N = 47)	(N = 90)		
Ausencia de dactilitis	24 (51,1)	68 (75,6)	24,5 (8,4, 40,6) ***	
Semana 16 (datos agrupados de ambos estudios)				
Pacientes con LEI > 0 ^(c, f)	(N = 106)	(N = 249)		
Ausencia de entesitis	37 (34,9)	124 (49,8)	14,9 (3,7; 26,1) **	
Semana 16 (datos agrupados de ambos estudios)				
Respuesta radiográfica en función del índice vdHmTSS ^(c)				
Semana 16 (BE OPTIMAL)				
<i>Población con PCR's elevadas o al menos una erosión ósea al inicio</i>	(N = 227)	(N = 361)		
Cambio medio con respecto al inicio (EE) ^(g)	0,36 (0,10)	0,04 (0,05)	-0,32 (-0,35; -0,30) *	
<i>Población global</i>	(N = 269)	(N = 420)		
Cambio medio con respecto al inicio (EE) ^(g)	0,32 (0,09)	0,04 (0,04)	-0, 26 (-0,29; -0,23)*	

RI = Respuesta Inadecuada; BKZ = bimezumab; ADA = adalimumab; IC = Intervalo de Confianza; ACR 50 /20 /70 = criterios de mejora del 50 %, 20 % o del 70 % en función del índice compuesto del Colegio Americano de Reumatología, por sus siglas en inglés, *American College of Rheumatology*; ACR 50/ PASI 100 = respuesta compuesta ACR 50 y PASI 100 (PASI = índice de gravedad y afectación psoriásica, por sus siglas en inglés, *Psoriasis Area and Severity Index*); BSC = Área de Superficie Corporal (por sus siglas en inglés, *Body Surface Area*); MDA = actividad mínima de la enfermedad, por sus siglas en inglés *Minimal Disease Activity*; HAQ-DI = cuestionario de evaluación de la salud y discapacidad, por sus siglas en inglés, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; LDI = índice de dactilitis de Leeds, por sus siglas en inglés *Leeds Dactylitis Index*; LEI = índice de entesitis de Leeds, por sus siglas en inglés, *Leeds Enthesitis Index*, LEI; EE = Error Estándar; NE = No Estimable.

(a) Diferencias sin ajustar.

(b) No se realizó una comparación estadística con bimekizumab ni placebo.

- (c) Las variables clave se indicarán con esta letra, y solo se ajustaron para multiplicidad en la semana 16 en el siguiente orden jerárquico: HAQ-DI, PASI 90, SF-36, MDA, vdHmTSS en el subgrupo de pacientes con elevación de la PCR y o al menos una erosión ósea (esta variable sólo se estudió en *BE OPTIMAL*), estado libre de entesis, estado libre de dactilitis (estas dos variables se evaluaron con los datos en conjunto de los dos estudios) y vdHmTSS en la población global (esta variable solo se estudió en *BE OPTIMAL*). Las evaluaciones posteriores en la semana 24 y 52 no están ajustadas frente a multiplicidad. De la misma manera, el resto de variables que no están indicadas como clave, no fueron ajustadas frente a multiplicidad, y cualquier comparación realizada fue nominal. Los pacientes se clasificaron como MDA cuando cumplían 5 de los 7 criterios siguientes: Cifra de Articulaciones Dolorosas (CAD) ≤ 1 ; Cifra de Articulaciones Inflamadas (CAI) ≤ 1 ; índice de la actividad y gravedad de la psoriasis, PASI ≤ 1 o área de superficie corporal ≤ 3 ; Escala Visual Analógica (EVA) del dolor del paciente ≤ 15 ; EVA de la actividad global de la enfermedad del paciente ≤ 20 ; índice de discapacidad HAQ-DI $\leq 0,5$; focos entésicos dolorosos ≤ 1 .
- (d) Basado en los datos agrupados de los estudios *BE OPTIMAL* y *BE COMPLETE* para pacientes con LDI >0 . La ausencia de dactilitis es LDI = 0.
- (e) Basado en los datos agrupados de los estudios *BE OPTIMAL* y *BE COMPLETE* para pacientes con LEI >0 . La ausencia de entesitis es LEI = 0.
- (f) Los valores de la p se basan en una imputación utilizando la diferencia en la media por mínimos cuadrados según un modelo de ANCOVA con el tratamiento, la erosión ósea al inicio, y la región como efectos fijos, y la puntuación al inicio como covariable. Los datos resumidos de la semana 16 se basan en el primer conjunto de lecturas para el análisis principal.

* p $<0,001$ frente al placebo ajustado por multiplicidad. ** p = 0,008 frente al placebo ajustado por multiplicidad. *** p = 0,002 frente al placebo ajustado por multiplicidad. El método de imputación de los datos faltantes fue el de los no respondedores.

Referencias

- 1 Moll JM, et Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
- 2 Siegel EL, Orbai AM, et Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):111-7.
- 3 Novelli L, Lubrano E, Venerito V, Perrotta FM, Marando F, Curradi G, et al. Extra-Articular Manifestations and Comorbidities in Psoriatic Disease: A Journey Into the Immunologic Crosstalk. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 23;8:737079.
- 4 Queiro R, Morante I, Cabezas I, et Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):221-9.
- 5 Barnas JL, et Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63.
- 6 Hioki T, Komine M, et Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2022 Apr 6;11(7):2051.
- 7 Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2109-2113.
- 8 Gudu T, et Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May;14(5):405-417.
- 9 Mease PJ, et Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):685-704.
- 10 Merola JF, Tian H, Patil D, Richardson C, Scott A, Chen YH, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis stratified by psoriasis disease severity: Retrospective analysis of an electronic health records database in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Apr;86(4):748-757.
- 11 Tintle SJ, et Gottlieb AB. Psoriatic arthritis for the dermatologist. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):127-48.
- 12 Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Proyecto EPISER2016 Working Group. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 Jun 17;15(6):e0234556.
- 13 Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):498-503.
- 14 Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712.
- 15 Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479.
- 16 Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. Adoptada en Diciembre de 2006. CHMP/EWP/438/04.
- 17 Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation. Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2-29.
- 18 Tucker L, Allen A, Chandler D, Ciurtin C, Dick A, Foulkes A, et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):e255-e266. .
- 19 Ogdie A, Coates LC, et Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i37-i46.
- 20 Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for Psoriatic Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun. 35(2):101680.
- 21 Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):778-786.

- 22 EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Sociedad Española de Reumatología (SER). Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_577_ESPOGUIA-actualizaci%00%B2n-2017_compl.pdf
- 23 Ficha técnica de bimekizumab (Bimzelx®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf.
- 24 European Public Assessment Report (EPAR) Bimzelx®. International non-proprietary name: bimekizumab. April 2023. Procedure No. EMEA/H/C/005316/II/0011.
- 25 McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):25-37.
- 26 Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):38-48.
- 27 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, et Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
- 28 Información procedente del NICE (Reino Unido). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta723/chapter/1-Recommendations>.
- 29 Información procedente del G-BA (Alemania). Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/970/>.
- 30 Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):393-403.
- 31 Ogdie A, Coates LC, et Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1):i37-i46.
- 32 Ficha técnica de infliximab (Remicade®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf.
- 33 Ficha técnica de etanercept (Embril®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf
- 34 Ficha técnica de adalimumab (Amgevita®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_es.pdf
- 35 Ficha técnica de certolizumab pegol (Cimzia®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf
- 36 Ficha técnica de golimumab (Simponi®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf
- 37 Ficha técnica de secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf
- 38 Ficha técnica de ixekizumab (Talz®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_es.pdf
- 39 Ficha técnica de ustekinumab (Stelara®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf
- 40 Ficha técnica de guselkumab (Tremfya®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf
- 41 Ficha técnica de risankizumab (Skyrizi®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_es.pdf
- 42 Ficha técnica de abatacept (Orencia®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_es.pdf
- 43 Ficha técnica de tofacitinib (Xeljanz®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf

44 Ficha técnica de upadacitinib (Rinvoq®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf

45 Ficha técnica de apremilast (Otezla®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_es.pdf

46 Huang X, Shentu H, He Y, Lai H, Xu C, Chen M, et al. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol Res.* 2023 Aug;71(4):505-515.

47 Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Apr 3;62(4):1417-1425.

48 Song GG, et Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021 Jun;59(6):433-441.

49 Yang K, Oak ASW, et Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Mar;22(2):173-192.

50 Recomendación de seguridad de la EMA del tratamiento con inhibidores JAK. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

51 Overton PM, Shalet N, Somers F, et Allen JA. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Apr 19;15:811-834.

Fe de erratas

Con fecha 22 de febrero de 2024, se han corregido las siguientes erratas:

Se vuelve a publicar dado a que por error no se había publicado la versión definitiva del IPT.