

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-223/V1/29012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bimekizumab (Bimzelx®) en el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica

Fecha de publicación: 29 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Bimekizumab (Bimzelx®)(10).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia(6).....	3
Diseño.....	3
Población.....	3
Variables de resultados.....	3
Resultados.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	6
Seguridad.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Anexo.....	12
Referencias.....	16

Introducción

El término espondiloartritis axial (EspAax) define una enfermedad crónica inflamatoria con afectación predominante de articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial(1). Dentro de la EspAax, en base a los criterios de clasificación *Assessment of SpondyloArthritis internacional Society* (ASAS) de 2009, actualmente se distinguen dos subgrupos de pacientes: pacientes con espondilitis anquilosante (EA) o espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r) (ambos términos son intercambiables) y pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr), que representa una forma precoz de enfermedad(1), no detectable radiográficamente pero con unas manifestaciones clínicas y carga de enfermedad comparables(1). La mayoría de los pacientes, en torno al 85%, desarrollarán una sacroileitis radiográfica al cabo de los años. Por tanto, ambos estadios requieren tratamiento, independientemente de la presencia de daño estructural(2).

La principal manifestación clínica de la EspAax es el dolor lumbar inflamatorio que produce disminución de la movilidad y funcionalidad. Otras manifestaciones clínicas incluyen la artritis periférica, dactilitis y entesitis; así como manifestaciones extraarticulares como la uveítis anterior, la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal. Además, pueden presentarse asociadas comorbilidades importantes como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis (3).

La incidencia y prevalencia de las EspAax es variable en función de la etnia, localización geográfica y, sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general, que es el factor genético con mayor asociación(1). Se estima que la prevalencia de EspAax-nr en España es similar a la de la EA (0,26%)(4) (4-6). En el caso de las EspAax-nr, la relación varón/mujer es 1:1 y presentan tasas ligeramente más bajas de HLA-B27.

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural(7).

Actualmente, la EspAax se considera un espectro de enfermedad, con la EspAax-nr presentando una forma estructuralmente menos avanzada; por lo que las estrategias terapéuticas son similares para la EspAax-r y la EspAax-nr. El abordaje inicial se basa en la terapia física, cambios del estilo de vida, y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como tratamiento farmacológico de primera línea. En pacientes que no responden, que no pueden recibir tratamiento prolongado o presentan contraindicaciones se recomienda tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), que son fármacos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan para reducir la inflamación, aliviar los síntomas y evitar la progresión del daño estructural(8).

Los FAME autorizados en EspAax-nr se dividen en tres grupos: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc: leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina); FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd: inhibidores de las quinasas de Janus [JAK], como upadacitinib) y FAME biológicos (FAMEb: inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF [adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab], inhibidores de la interleuquina 17A o anti-IL17A, [secukinumab e ixekizumab] e inhibidores de la interleuquina 17AF o anti-IL17AF [bimekizumab]). Los FAMEsc no son eficaces para la enfermedad axial(9), pero pueden resultar útiles cuando se presenta un importante componente inflamatorio periférico. Los anti-TNF y anti-IL17A supusieron una mejora sustancial en el tratamiento de la EspAax, al demostrar eficacia en casi todas las manifestaciones de la enfermedad(9) al igual que el recientemente autorizado upadacitinib. No obstante, no se recomienda el uso de anti-IL-17 en pacientes con signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o que presenten una exacerbación de la enfermedad preexistente. El uso de FAMEb o FAMEsd en la EspAax-nr está reservado para el tratamiento de la enfermedad en fase activa, definida por inflamación objetivada por elevación de proteína C-reactiva (PCR) o con signos de sacroileítis evaluado mediante resonancia magnética (RM).

En la [tabla 1 del anexo](#) se encuentran descritos los tratamientos comparadores en EspAax-nr activa con respuesta inadecuada al tratamiento convencional con AINE.

Bimekizumab (Bimzelx®)(10)

Bimekizumab está autorizado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA (EspAax-r) activa con una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional y EspAax-nr, en adultos con signos objetivos de inflamación como PCR elevada y/o imagen RM, con respuesta inadecuada a AINE (indicación objeto de este informe).

Se presenta en jeringas o plumas precargadas que contienen 160 mg de bimekizumab.

En las indicaciones de EspAax, la dosis recomendada es de 160 mg (1 inyección subcutánea) cada 4 semanas. Debe considerarse la suspensión del tratamiento si no hay mejoría al cabo de 16 semanas.

Farmacología

Bimekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/k que se une selectivamente y con alta afinidad a las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17AF cuyas concentraciones elevadas se han vinculado a la patogenia de la espondiloartritis axial.

Eficacia(6)

Los datos de eficacia en EspAax-nr provienen del ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas BE MOBILE 1 (AS0010) y de datos intermedios del ensayo abierto de extensión BE MOVING (AS0014) (en marcha), que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo en EA y EspAx-nr.

Diseño

El ensayo BE MOBILE 1 se compuso de una primera fase doble ciego en la que se aleatorizó 1:1 a 254 participantes a recibir bimekizumab 160 mg (n=128) o placebo (n=126) subcutáneos cada 4 semanas durante 16 semanas y una segunda fase de mantenimiento de 36 semanas en la que todos los participantes que continuaron (242) recibieron bimekizumab 160 mg cada 4 semanas.

Aquellos participantes que completaron las 52 semanas, fueron elegibles para entrar en el ensayo abierto de extensión BE MOVING. La seguridad del medicamento en aquellos participantes que no fueron elegibles o bien rechazaron entrar en BE MOVING, fue monitorizada durante un período de 20 semanas adicionales.

Población

Se incluyeron adultos con EspAax activa durante al menos 3 meses y sin evidencia radiográfica en los 6 meses previos, que hubieran presentado fallo, intolerancia o contraindicación a 2 AINE durante al menos, 4 semanas. Los pacientes debían tener signos objetivos de inflamación con PCR elevada y/o sacroilitis en la RM. La enfermedad activa se definió por una puntuación BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 , y dolor de espalda ≥ 4 en una escala de 0 a 10.

Los participantes que hubieran recibido un anti-TNF previamente, debían haber presentado una respuesta inadecuada a pesar de tratamiento a las dosis aprobadas por al menos 12 semanas, o haber presentado intolerancia.

Se permitió el tratamiento concomitante con AINE u otros analgésicos si los pacientes se encontraban en tratamiento estable.

Características basales: Al inicio del estudio, los pacientes habían tenido síntomas de EspAax-nr durante una media de 9 años (mediana de 5,5 años). El 77,6% eran HLA-B27 positivos. La mayoría (74,8%) tomaban AINE, 24,4% tomaban FAMEsc, 8,3% corticoides orales y 16,5% analgésicos u opiodes. El 10,6% habían recibido tratamiento previo con anti-TNF.

VARIABLES DE RESULTADOS

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta de $\geq 40\%$ en la escala ASAS (ASAS40) (con una mejora absoluta de ≥ 2 puntos en $\frac{3}{4}$ dominios, sin empeoramiento del resto) en la semana 16.

Las variables secundarias analizadas por jerarquía preespecificada incluyeron la respuesta ASAS40 en pacientes *naïve* a anti-TNF, la respuesta ASAS20, la remisión parcial ASAS-PR (puntuación de ≤ 2 en cada dominio), la respuesta ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity*) de mejora importante (descenso de ≥ 2 en la puntuación basal) y cambios en BASDAI, todas en la semana 16. También se evaluaron otras variables de respuesta en entesitis (MASES, *Maastricht*

Ankylosing Spondylitis Enthesitis), movilidad espinal (BASMI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) funcionalidad (BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) y calidad de vida (dolor nocturno, *AS Quality of Life Questionnaire* - ASQoL, SF-36).

A petición del CHMP, se proporcionaron todos los resultados en el fin del estudio (semana 52).

Resultados

Bimekizumab demostró superioridad estadísticamente significativa respecto al placebo en la semana 16 en la variable primaria y en todas las secundarias incluidas en la jerarquía predefinida (Tabla 1); la eficacia fue consistente independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, FAMEc concomitantes y estado de inflamación y ASDAS iniciales – excepto en el subgrupo con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ -. La mejora dependió de los cuatro componentes del ASAS40 (dolor vertebral total, rigidez matutina, BASFI y PGADA). Estas respuestas se mantuvieron hasta la semana 52 (incluso incrementaron).

Tabla 1. Respuestas clínicas en BE MOBILE 1

	Placebo (N=126) n(%)	BKZ 160 mg C4S (N=128) n(%)	Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%) ^{a)}
ASAS 40			
Semana 16	27 (21,4)	61 (47,7)*	26,2 (14,9, 37,5)
Semana 52		78 (60,9)	
ASAS 40 en pacientes sin anti-TNFα previo	(N=109)	(N=118)	
Semana 16	25 (22,9)	55 (46,6)	24,8 (12,4, 37,1)
Semana 52		79 (61,9)	
ASAS 20			
Semana 16	48 (38,1)	88 (68,8)*	30,7 (19,0, 42,3)
Semana 52		94 (73,4)	
ASAS-remisión parcial			
Semana 16	9 (7,1)	33 (25,8)*	18,6 (9,7, 27,6)
Semana 52		38 (29,7)	
ASDAS-mejora importante			
Semana 16	9 (7,1)	35 (27,3)*	20,2 (11,2 29,3)
Semana 52		47 (36,7)	
BASDAI-50			
Semana 16	27 (21,4)	60 (46,9)	25,3 (14,0, 36,6)
Semana 52		69 (53,9)	

^{a)} Se muestran las diferencias sin ajustar, * $p < 0,001$ en comparación con el placebo, con ajuste por multiplicidad.

Además, se observó una respuesta ASAS 40 similar en los pacientes independientemente de la exposición previa a anti-TNF (60% vs 11,8% con placebo), aunque el tamaño muestral de este subgrupo fue pequeño y no se realizó análisis estadístico.

La eficacia medida por la respuesta ASAS40 tuvo un inicio rápido, ya en la semana 1 (16,4 % frente al 1,6 % con placebo, valor nominal de $p < 0,001$).

La proporción de pacientes en tratamiento con bimekizumab que alcanzaron una ASDAS $< 2,1$ (combinando ASDAS de enfermedad inactiva y enfermedad poco activa) fue del 46,1% - frente al 21,1% en placebo (imputación múltiple)- en la semana 16, y del 61,6% en la semana 52.

Las mejoras en otras medidas de la eficacia se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Otras medidas de eficacia en BE MOBILE 1

	Placebo (N=126)	BKZ 160 mg C4S (N=128)
Dolor vertebral nocturno		
Inicio	6,7	6,9
Cambio medio desde el inicio en la semana 16	-1,7	-3,6*
Cambio medio desde el inicio en la semana 52		-4,3
BASDAI		
Inicio	6,7	6,9
Cambio medio desde el inicio en la semana 16	-1,5	-3,1*
Cambio medio desde el inicio en la semana 52		-3,9
BASMI		
Inicio	3,0	2,9
Cambio medio desde el inicio en la semana 16	-0,1	-0,4
Cambio medio desde el inicio en la semana 52		-0,6
PCR-us (mg/l)		
Inicio (media geométrica)	5,0	4,6
Cociente con respecto al inicio en la semana 16	0,8	0,4
Cociente con respecto al inicio en la semana 52		0,4

Se utiliza la imputación múltiple (IM). * $p < 0,001$ imputación basada en el conjunto referencial, en comparación con placebo, con ajuste por multiplicidad. ** $p < 0,01$, imputación basada en el conjunto referencial, en comparación con placebo, con ajuste por multiplicidad.

Entesitis

En la semana 16, entre los pacientes con entesitis al inicio del estudio, la proporción de ellos con resolución de la entesitis evaluada mediante el Índice MASES fue mayor con bimekizumab que con el placebo (51,1% frente al 23,9%; p nominal $< 0,001$) y se mantuvo hasta la semana 52 (54,3%).

Capacidad funcional física y otros resultados relacionados con la salud

Los pacientes tratados con bimekizumab mostraron una mejora significativa desde el inicio hasta la semana 16 en la capacidad funcional física evaluada por el BASFI en comparación con el placebo (cambio en la media de los mínimos cuadrados MMC de -2,4 frente a -0,9 ($p < 0,001$), y en la puntuación del componente físico (*physical component summary*, PCS) del SF-36 PCS de 9,3 frente a 5,4 ($p < 0,001$).

Los pacientes tratados con bimekizumab notificaron una mejora significativa desde el inicio hasta la semana 16 en la calidad de vida relacionada con la salud medida por ASQoL (cambios en la MMC de -4,9 frente a -2,3, $p < 0,001$), así como una reducción significativa de la fatiga evaluada mediante la puntuación FACIT-Fatiga (cambio medio de 8,5 frente a 3,9 con placebo).

Las mejoras logradas en la semana 16 en todas las medidas de la capacidad funcional física y otros resultados relacionados con la salud mencionados anteriormente se mantuvieron hasta la semana 52.

Uveítis

Los datos de este estudio se combinaron con otro de diseño similar en EA (BE MOBILE 2), encontrándose que la proporción de pacientes que desarrolló uveítis fue inferior con bimekizumab que con placebo (0,6% vs 4,6%).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio es la ausencia de control activo – el comparador era placebo –, ya que no se trata de una opción real de tratamiento en pacientes que no han respondido a una primera línea al existir opciones que han demostrado ser eficaces. Por tanto, se considera que el comparador (placebo) no es adecuado según la guía de la EMA sobre investigación clínica en EspAax(11), limitación que comparte con todos los FAMEsd y FAME biológicos disponibles hasta la fecha.

La falta de datos comparativos directos con otros fármacos autorizados dificulta la contextualización de los resultados frente a las opciones de tratamiento actualmente disponibles.

Otra de las limitaciones del estudio BE MOBILE 1 es la incertidumbre con respecto a la magnitud de la eficacia a largo plazo de bimekizumab, si bien, los datos disponibles parecen indicar que se mantiene estable hasta la semana 52, para los pacientes que han respondido en la semana 16.

Tampoco se dispone de datos de seguridad de bimekizumab a largo plazo, ni en EspAax ni en las otras indicaciones como la psoriasis en placas (donde la posología difiere y la autorización también es muy reciente (2021)) y la artritis psoriásica (misma posología, pero igualmente sin gran experiencia de uso (autorización en 2023)).

En cuanto a la validez y utilidad práctica, la variable principal de eficacia (respuesta ASAS40 en la semana 16) se considera adecuada y clínicamente relevante, así como el resto de variables secundarias analizadas cuyos resultados son coherentes. Por otro lado, los resultados fueron concordantes al estudio de diseño similar en población con EA BE MOBILE 2. Sin embargo, aunque en un subestudio sí se evaluaron los cambios inflamatorios mediante RM en las articulaciones sacroilíacas (por la puntuación SPARCC, *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) y en la columna vertebral (por la puntuación AASpiMRI-a en la modificación de Berlín) con resultado de una reducción de la inflamación mantenida hasta las 52 semanas; no se incluyeron variables que permitieran monitorizar los cambios estructurales de la enfermedad (como el daño radiográfico evaluado por la escala mSASSS, *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*) como recomienda la Guía de la EMA(11).

Evaluaciones por otros organismos

- HAS (Haute Autorité de Santé): No publicada.
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania)(12): No ha demostrado beneficio adicional respecto a las opciones de tratamiento disponibles.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence)(13): Se considera como opción de tratamiento tras fallo o intolerancia a un tratamiento previo con anti-TNF. Entre los anti-IL17 disponibles, deben tenerse en cuenta criterios de eficiencia.

Seguridad

En general, el perfil de seguridad de bimekizumab (Tabla 3) es consistente en todas las indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica y EspAax radiográfica y no radiográfica). En total, 4821 pacientes han sido tratados en estudios clínicos, lo que representa una exposición de 8733 pacientes-año. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones de vías respiratorias altas (16,3% en EspAax) y candidiasis oral (3,7% en EspAax)(10).

En EspAax (pool SA1 conjunto en las indicaciones de EspAax-r y EspAax-nr), la incidencia de eventos adversos graves fue baja y similar a placebo (1,1% vs 0,8%)(6).

Tabla 3. Listado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Candidiasis oral Infecciones por tiña Infecciones de oído Infecciones por herpes simple Candidiasis orofaríngea Gastroenteritis Foliculitis
	Poco frecuentes	Candidiasis mucosa y cutánea (incluida candidiasis esofágica) Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción dermatitis y eczema Acné
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^a Fatiga

A continuación se resumen las reacciones más relevantes.

Neutropenia

La frecuencia en EspAax fue similar a la observada en los estudios de psoriasis (alrededor del 1%), la mayoría transitoria y sin requerir la suspensión del tratamiento. No se observaron infecciones graves asociadas.

Infecciones

Las tasas de infección en EspAax fueron similares a las observadas en la psoriasis en placas (30,4% con bimekizumab vs 23,6% con placebo en EspAax). La tasa de candidiasis oral (3,7%) y orofaríngea (0,3%) (vs 0% con placebo), fue inferior a la notificada en psoriasis.

La mayoría de las infecciones consistieron en infecciones de vías respiratorias altas no graves (sólo 0,3% fueron graves vs 0,4% con placebo), como nasofaringitis y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

En la información presentada de los ensayos pivotaes en EspAax, se produjo aparición o exacerbación de EII en un 0,6% (incidencia baja, similar al placebo y al riesgo basal). En la información de seguridad solicitada por el CHMP actualizada hasta las 52 semanas, se produjo en un 1,8% (consistente con la tasa en la solicitud de autorización inicial de 0,8 por cada 100 participantes-año), indicando que no hay aumento de riesgo con la exposición prolongada(6). Sin embargo, en otros estudios se han notificado casos relacionados con bimekizumab. Por ello, no se recomienda en pacientes con EII y si se presentara, es necesario suspenderlo(10).

Reacciones de hipersensibilidad

En EspAax, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en un 6% en el grupo bimekizumab (vs 2,1% con placebo). Se han observado reacciones graves, incluidas reacciones anafilácticas, con inhibidores de IL-17(10), aunque no se observó ninguna en los ensayos pivotaes en EspAax(6).

Inmunogenicidad

En EspAax-nr, aproximadamente el 57% y 25% de los tratados con bimekizumab durante un máximo de 52 semanas presentaron anticuerpos antifármaco (AFA) y AFA neutralizantes, respectivamente. Esto no se asoció a ningún impacto clínicamente significativo en la eficacia para ninguna de las indicaciones. La asociación entre inmunogenicidad y problemas de seguridad no ha sido bien establecida.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos en EspAax son muy limitados(6). En conjunto con los datos de las otras indicaciones autorizadas (psoriasis y artritis psoriásica), sugieren que pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas como candidiasis oral, dermatitis y eccema(10).

Seguridad a largo plazo

En la solicitud de autorización para EspAax solo se presentaron datos hasta 52 semanas, dado que el ensayo de extensión sigue en marcha. Dada la evidencia limitada sobre la seguridad de bimekizumab a largo plazo, la compañía llevará a cabo un estudio postautorización de seguridad en todas sus indicaciones, incluida la EspAax. Sin embargo, se ha publicado el estudio de extensión a 3 años del ensayo de fase 2 en EA, sin haberse encontrado nuevas señales de seguridad (14).

Valoración del beneficio clínico

En la tabla 2 del Anexo puede consultarse la magnitud del beneficio reportado según la variable primaria (respuesta ASAS40) y variables secundarias especialmente relevantes (ASDAS y BASDAI-50) en términos de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar. El inicio de la respuesta al tratamiento con bimekizumab es rápido y la magnitud de los efectos se considera clínicamente relevante.

Discusión

El tratamiento con bimekizumab 160 mg cada 4 semanas conllevó una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes que alcanzaron la respuesta ASAS40 en la semana 16 en comparación con el grupo placebo: 47,7% vs 21,4% (p<0,001) en adultos con EspAax-nr activa tras fracaso al tratamiento convencional en el ensayo clínico fase 3 BE MOBILE 1. La diferencia entre los grupos de tratamiento se observó desde la semana 1 y se mantuvo a medio-largo plazo hasta la semana 52. La eficacia fue adicionalmente corroborada por los resultados de las variables secundarias que incluyeron evaluaciones de puntuación BASDAI, BASMI y ASDAS, dolor vertebral nocturno, inflamación evaluada por niveles PCR y por imagen de RM (puntuación SPARCC y ASspIMRI-a), funcionalidad (BASFI), resultados de calidad de vida (ASQoL, SF-36, FACIT-Fatigue score), estado libre de entesitis evaluado por índice MASES e incidencia de uveítis. Estas variables primarias y secundarias están en línea con la guía de la EMA sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la EspAax.

La seguridad de bimekizumab en EspAax no difiere de la encontrada en el programa de desarrollo en psoriasis en placas. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones como nasofaringitis y candidiasis oral, la mayoría no fueron graves y no condujeron a discontinuación. Sin embargo, el perfil de seguridad a largo plazo debe establecerse.

Para el posicionamiento relativo de bimekizumab en esta indicación, debe considerarse que en aquellos pacientes con EspAax y con afectación puramente axial tras fallo a AINE, están autorizados distintos anti-TNF, anti-IL17 e inhibidores de JAK (iJAK). Sin embargo, los datos sobre las diferentes opciones de tratamiento provienen principalmente de ensayos controlados con placebo, sin ensayos de comparación directa (*head-to-head*) relevantes realizados hasta la fecha. Así, aunque la decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse, en la práctica clínica se ha priorizado la utilización de anti-TNF y los anti-IL17A (individualizando en función de las comorbilidades existentes), dada su mayor experiencia de uso y nivel de evidencia, así como conocimiento sobre su seguridad(8).

Secukinumab 150 mg sc cada 4 semanas ha demostrado eficacia frente a placebo en una población con EspAax-nr *naïve* a anti-TNF (ensayo PREVENT), en base a la tasa de respuesta ASAS40 en la semana 16 (41,5% vs 29,2%; $p=0,0197$)(15).

Ixekizumab 80 mg sc cada 4 semanas también ha demostrado beneficio frente a placebo en pacientes con EspAax-nr *naïve* a anti-TNF (estudio COAST-X), con tasa de respuesta en la escala ASAS40 en la semana 16 (35,4% vs 19%, $p<0,01$)(16).

Upadacitinib 15 mg vo 1 vez al día demostró superioridad frente a placebo en la obtención de la respuesta ASAS40 en la semana 14 (44,9% vs 22,5%, $p \leq 0,001$) en el estudio SELECT-AXIS-2(17). En el grupo de upadacitinib, un 31,4% habían recibido un FAMEb previamente, un 20,5% habían presentado fallo a anti-TNF y un 3,2% a un anti-IL17.

Dada la heterogeneidad de la metodología y poblaciones de los estudios en EspAax, así como la ausencia de datos comparativos directos entre bimekizumab y el resto de las opciones de tratamiento, se dificulta su posicionamiento relativo. Sin embargo, pueden considerarse algunas características diferenciales respecto a las opciones de tratamiento, que se enumeran a continuación.

Frente a los otros inhibidores de IL-17 autorizados, cuya diana es únicamente la IL-17A, bimekizumab produce una inhibición dual de IL17-A e IL-17F. Al no existir comparaciones directas entre ellos, se dificulta establecer si esto supone o no cambios clínicos significativos en eficacia o seguridad (8).

Por otro lado, los iJAK como clase farmacológica presentan problemas de seguridad importantes (aumento del riesgo cardiovascular, tromboembolismos, cáncer e infecciones graves respecto al uso de anti-TNF) y la EMA recientemente ha restringido su uso en pacientes de riesgo (mayores de 65 años, con factores de riesgo cardiovascular u oncológico o tabaquismo actual o pasado) sólo cuando no queden opciones de tratamiento, en todas sus indicaciones(18).

En el siguiente escenario a la indicación autorizada (esto es, fracaso a tratamiento convencional con AINE Y a un primer FAMEb o FAMEsd), existe evidencia muy limitada o nula para algunos fármacos:

- En el caso de fallo con anti-TNF, los datos observacionales sugieren que una segunda línea con otro anti-TNF o con un anti-IL17 podrían ser eficaces, aunque en menor nivel que la primera línea (8). La eficacia de upadacitinib también se demostró en el subgrupo de pacientes que habían recibido FAMEb (mayoritariamente anti-TNF) en el ensayo pivotal SELECT-AXIS-2(14). En el ensayo clínico de bimekizumab para EspAax-nr la proporción de pacientes con fracaso o intolerancia a una primera línea de anti-TNF fue muy pequeña (10,6%) como para extraer conclusiones (6).
- En caso de fallo a anti-IL17 o iJAK, no hay datos de eficacia para ningún medicamento.

Por todo ello, no puede establecerse un posicionamiento en este escenario y las guías actuales, recomiendan simplemente cambio a un segundo FAMEb/sd, no necesariamente de otra clase farmacológica(8).

Conclusión

Bimekizumab 160 mg cada 4 semanas ha demostrado un efecto clínicamente relevante en la variable de respuesta ASAS40 de forma robusta que, además, es mantenido en la semana 52. Los resultados de las variables secundarias son consistentes y clínicamente relevantes.

La seguridad de bimekizumab en EspAax no difiere de la encontrada en el programa de desarrollo en psoriasis. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones como nasofaringitis y candidiasis oral, la mayoría no fueron graves y no condujeron a discontinuación. Sin embargo, la seguridad a largo plazo debe caracterizarse. No se recomienda el uso de inhibidores de IL-17 en pacientes con signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o que presenten una exacerbación de la enfermedad preexistente.

No existen comparaciones directas entre bimekizumab y otros comparadores.

Respecto a los anti-TNF, con los datos actualmente disponibles acerca de la eficacia y seguridad de los IL-17, bimekizumab puede considerarse una opción de tratamiento. Sin embargo, y aunque el tratamiento debe individualizarse, debe considerarse que la terapia anti-TNF presenta un nivel de evidencia mucho más extenso y una mayor experiencia de uso.

Respecto a los otros fármacos anti-IL17, al no existir comparaciones directas, puede considerarse una opción de tratamiento. Como característica diferencial, únicamente bimekizumab ha mostrado en los ensayos de registro eficacia en la prevención de uveítis asociada a espondiloartritis.

Respecto a los iJAK, bimekizumab, al igual que los otros anti-IL-17, representa una opción preferente especialmente en aquellas poblaciones con mayor riesgo de aparición de los efectos adversos de clase de estos fármacos (mayores de 65 años, con factores de riesgo cardiovascular u oncológico o tabaquismo actual o pasado).

En general, bimekizumab, supone una opción terapéutica en espondiloartritis axial no radiográfica tras presentar una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional con AINEs. La elección del tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante 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 y inhibidores de IL-17 en determinadas poblaciones).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Almudena Ramírez García. Farmacóloga Clínica del Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid).

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 la Coordinadora española de asociaciones de espondiloartritis (EACEADE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares(10,15-17,19-24)

Nombre	Bimekizumab	Ixekizumab	Secukinumab	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Upadacitinib	Tofacitinib
Presentación	Jeringa y pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Vial	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa o pluma precargada	Pluma precargada	Comprimidos de liberación prolongada	Comprimidos recubiertos con película
Posología	160 mg cada 4S	160 mg sem 0 y posteriormente 80 mg cada 4S	150 mg semana 0, 1, 2, 3 y 4, y luego mensualmente durante la fase de mantenimiento. De acuerdo a la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg	5 mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente 5 mg/kg cada 6 a 8 S	25 mg 2 veces a la semana o 50 mg cada semana	40 mg en S alternas	400mg sem 0, 2 y 4, posteriormente 200 mg cada 2S o 400 mg cada 4S. Después de 1 año, si remisión mantenida, considerar dosis mantenimiento 200 mg cada 4S	50 mg una vez al mes En pacientes con un peso de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar la a 100 mg una vez al mes.	15 mg/día	5mg 2 veces al día o 11 mg liberación prolongada una vez al día
Indicación aprobada en FT o no	Psoriasis en placas, AP, EspAax (EA y EspAaxnr)	Psoriasis en placas, AP, EspAax (EA y EspAaxnr)	Psoriasis en placas, hidradenitis supurativa, AP, AIJ, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, EA (NO tiene la indicación en EspAax-nr), EC, CU y psoriasis	AR, AP, psoriasis, AIJ y EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, artritis asociada a entesitis, AIJ, psoriasis, uveítis, hidradenitis	AR, AP, psoriasis en placas, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, AIJ, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, CU, EC, DA y EspAax (EA y EspAax-nr)	AR, AP, CU, AIJ curso poliarticular y AP juvenil y EA NO tiene la indicación en

						supurativa, EC, CU, EspAax (EA y EspAax-nr)				<u>EspAax-nr</u>	
Mecanismo de acción	Inhibición de IL-17A, IL-17F e IL-17AF	Inhibición de IL-17A e IL-17AF	Inhibición de IL-17A	Inhibe la actividad del TNF-α					Inhibidor de JAK		
Efectos adversos	IRVA, infecciones de oído, candidiasis oral y orofaríngea, infecciones por tiña y por herpes simple, gastroenteritis, foliculitis, dolor de cabeza, dermatitis, eczema, acné, fatiga, reacción en el lugar de la inyección	IRVA, Infección por tiña, herpes simple, dolor orofaríngeo, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección	IRVA, diarrea, náuseas, fatiga, herpes oral, cefalea y rinorrea	Reacciones en zona de inyección. IRVA, sinusitis, neumonía, bronquitis infecciones por herpes, influenza, cistitis, cefalea, fiebre, dolor abdominal, edema, fatiga, insomnio, dolor de espalda, mialgia, diarrea, estreñimiento, ERGE, conjuntivitis	Reacciones en zona de inyección. IRVA, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias GI, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	Reacciones en el lugar de inyección e infecciones (IRVA, infecciones de tracto respiratorio inferior, neumonía, sinusitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus), leucopenia, anemia, rash y mialgia.	Reacciones en zona de inyección, exantema, náuseas, hepatitis, leucopenia, infecciones bacterianas y víricas, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos vasculares, hipertensión y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático	Reacciones en zona de inyección. IRVA, celulitis, influenza, infecciones fúngicas herpes, bronquitis, anemia, depresión, sinusitis, abscesos, insomnio, depresión, trastornos GI, asma, prurito, erupción y dermatitis	IRVA, bronquitis, gripe, herpes simple y zóster, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, cefalea, foliculitis, dolor abdominal, acné, pirexia, aumento CPK, ALT y AST, aumento de peso y de RCV	Neumonía, herpes zoster, infección del tracto urinario, celulitis, diverticulitis y apendicitis. Infecciones oportunistas como TB. Aumento dosis dependiente de TEV (TVP y EP) con respecto a los iTNF	Efecto clase iJAK respecto a los anti-TNF: mayor incidencia de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, TEV y mortalidad en pacientes con ciertos factores de riesgo.

Contraindicaciones	Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TB activa No recomendado en EII			Embarazo y lactancia. TB activa u otras infecciones graves u oportunistas. IC moderada o grave (clase III/IV NYHA).	Embarazo y lactancia. Infecciones activas, sepsis o riesgo de sepsis	Embarazo y lactancia (salvo certolizumab si es clínicamente necesario). TB activa u otras infecciones graves u oportunistas. IC moderada o grave (clase III/IV NYHA).			Embarazo y lactancia. TB activa o infecciones graves activas. Insuficiencia hepática grave.
Conveniencia**	Administración subcutánea Auto-inyección			Administración intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas.	Administración subcutánea Autoinyección			Administración oral	
Utilización de recursos*	No requiere administración en hospital de día			Administración en hospital de día por personal sanitario	No requiere administración en hospital de día			No requiere administración en hospital de día	
Otras características diferenciales				Biosimilares.	Biosimilares.	Biosimilares.			

Abreviaturas: AIJ: artritis idiopática juvenil; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK: creatinina fosfoquinasa; AR: Artritis reumatoide; AP: artritis psoriásica; DA: Dermatitis Atópica; EA: Espondilitis anquilosante también conocida como espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r); EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; EC: Enfermedad de Crohn; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; CU: colitis ulcerosa; IC: insuficiencia cardiaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IRVA: Infecciones respiratorias de las vías altas; JAK: Janus quinasas; IL: interleuquina; RCV: Riesgo cardiovascular; TNF: factor de necrosis tumoral; TB: tuberculosis; S: semanas; SC: subcutánea; IV: intravenoso; GI: gastrointestinal; TEV: enfermedad tromboembólica; TVP: trombosis venosa profunda y EP: embolismo pulmonar.

Tabla 2. Resultados del ensayo pivotal BE MOBILE 1

Resultados del ensayo pivotal BE MOBILE 1					
Variable evaluada en el estudio	Bimekizumab 160 mg cada 4 semanas (N=128)	Placebo (N=126)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable primaria					
ASAS40 Evaluación de la rapidez y profundidad de respuesta en funcionalidad y dolor					
Semana 16	61 (47,7%)	27 (21,4%)	26,2% (IC95 14,9-37,5)	P<0.001	4 (3-7)
Semana 52	78 (60,9%)				
Resultados secundarios de interés					
ASDAS-mejora importante Evaluación de la respuesta mayor en la actividad de la enfermedad: baja actividad o inactiva					
Semana 16	35 (27,3%)	9 (7,1%)	20,2% (IC95: 11,2-29,3)	P<0.001	5 (4-9)
Semana 52	47 (36,7%)				
BASDAI50 Mejoría en la actividad de la enfermedad.					
Semana 16	60 (46,9%)	27 (21,4%)	25,3% (IC95: 14-36,6)		
Semana 52	69 (53,9%)				

Referencias

1. Sociedad Española de Reumatología (SER). EspoGuía 2018. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Actualización de la EspoGuía 2015. [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ser.es/espoguia/>
2. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 28 de julio de 2023];64(9):1415-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22505331/>
3. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RBM. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. agosto de 2012 [citado 26 de julio de 2023];38(3):523-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083753/>
4. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Antón-Pagés F, Añez G, Medina F, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in Spain: EPISER2016 Study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 3 de mayo de 2020 [citado 26 de julio de 2023];49(3):210-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682163/>
5. CHMP. EPAR de upadacitinib, variación de EspAax-nr. [citado 28 de julio de 2023]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
6. CHMP. EPAR de la variación de bimekizumab [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-5316-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 26 de julio de 2023];14(6):320-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050839/>
8. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 21 de octubre de 2023 [citado 26 de julio de 2023];82(1):19-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270658/>
9. Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 19 de octubre de 2023 [citado 26 de julio de 2023];82(1):142-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261247/>
10. AEMPS. Ficha Técnica de bimekizumab (Bimzelx®) [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211575006/FT_1211575006.html
11. CHMP. EMA Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis Rev.1. 2017 [citado 31 de julio de 2023]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
12. IQWiG. [A23-62] Bimekizumab (non-radiographic axial spondyloarthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. 2023 [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-62.html>
13. NICE. Technology appraisal guidance. Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis. 11 de octubre de 2023;
14. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 1 de diciembre de 2023];74(12):1943-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35829672/>
15. AEMPS. Ficha técnica de secukinumab (Cosentyx®) [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980004/FT_114980004.html#4.1
16. AEMPS. Ficha Técnica de ixekizumab (Taltz®). [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151085004/FT_1151085004.html
17. AEMPS. Ficha Técnica de upadacitinib (Rinvoq®) [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html

18. EMA. Referral on Janus kinase inhibitors (JAKi) [Internet]. [citado 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
19. AEMPS. Ficha técnica de infliximab [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161106001/FT_1161106001.html#4.1
20. AEMPS. Ficha Técnica de etanercept (Enbrel®) [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html#4.1
21. AEMPS. Ficha Técnica de adalimumab (Humira®) [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
22. AEMPS. Ficha técnica de certolizumab pegol (Cimzia®) [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544005/FichaTecnica_109544005.html#1
23. AEMPS. Ficha Técnica de golimumab (Simponi®) [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09546001/FT_09546001.html#4.1
24. AEMPS. Ficha Técnica de tofacitinib (Xeljanz®). [Internet]. [citado 25 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html