

Ixekizumab per al tractament de l'espondilitis anquilosant

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

11 de març de 2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts: Miquel Nolla (Servei de Reumatologia, Hospital Universitari de Bellvitge) i Raimon Sanmartí (Servei de Reumatologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro i Gemma Garrido.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Ixekizumab per al tractament de l'espondilitis anquilosant. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

Paraules clau: ixekizumab, anti-IL-17, espondilitis anquilosant

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials	8
3.5. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.2. Revisions sistemàtiques i meta-anàlisi	17
6. Avaluació de la seguretat.....	17
6.1. Esdeveniments adversos	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions ⁵	21
6.3. Pla de gestió de riscos	22
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	22
8. Àrea econòmica	25
8.1. Cost del tractament.....	25
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	27
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	28
Bibliografia	31

1. Punts clau

- Ixekizumab és un fàrmac biològic modificador de la malaltia, inhibidor de la interleucina 17. Està aprovat per l'EMA en el tractament de l'espondilitis anquilosant en pacients que no han respost adequadament al tractament convencional.
- L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat d'ixekizumab en espondilitis anquilosant prové de dos assaigs clínics pivot fase III, aleatoritzats, de cegament doble i controlats amb placebo (programa COAST), en pacients amb exposició prèvia o sense a fàrmacs biològics.
- Ixekizumab redueix els signes i símptomes de l'espondilitis anquilosant amb resposta inadequada o intolerància a AINE i/o biològics anti-TNF. Ixekizumab ha mostrat superioritat enfront de placebo en les variables principal (ASAS40 a la setmana 16) i secundàries relacionades amb l'activitat de la malaltia i la reducció de la inflamació radiològica.
- Ixekizumab ha demostrat millorar la qualitat de vida enfront de placebo, avaluada amb els qüestionaris SF-36 i ASAS HI.
- No es disposa de dades comparatives *head to head* entre ixekizumab enfront d'altres fàrmacs biològics ni enfront de secukinumab.
- El perfil de seguretat d'ixekizumab és similar al perfil d'altres fàrmacs inhibidors d'IL-17 i els estudis en espondilitis anquilosant no han identificat nous problemes de seguretat d'aquest biològic.
- Els EA comuns més freqüentment observats durant el tractament amb ixekizumab van ser les infeccions de vies respiratòries altes i els símptomes locals en el punt d'administració. Els EA d'especial interès inclouen les reaccions d'hipersensibilitat i l'hepatotoxicitat.
- Ixekizumab s'administra per via subcutània i està contraindicat en pacients amb tuberculosi activa i infecció greu activa.
- L'abordatge terapèutic de l'espondilitis anquilosant requereix d'un tractament a llarg termini. L'assaig COAST-Y aporta uns resultats similars als assaigs COAST-V i COAST-W sobre seguretat i eficàcia d'ixekizumab fins a les 108 setmanes (2 anys).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El terme espondilartritis engloba un grup heterogeni de malalties que inclou l'espondilitis anquilosant, l'espondilartritis no radiogràfica, l'espondilartritis no diferenciada, l'artritis reactiva i l'artritis i espondilitis que pot estar associada a psoriasi i malaltia inflamatòria intestinal. La principal diferència entre l'espondilitis anquilosant i l'espondilartritis no radiogràfica és la presència o absència d'anomalies en les articulacions sacroilíagues en la radiografia simple¹.

La fisiopatologia de l'espondilartritis s'explica per una interacció complexa entre l'esquelet axial i els seus lligaments, les articulacions perifèriques, factors genètics, factors immunitaris i la microbiota intestinal. Tot plegat comporta un estat proinflamatori que condueix a una activitat osteoclàstica amb destrucció òssia i alhora una activitat osteoblàstica amb la formació de sindesmòfits, que poden causar l'anquilosi de la columna vertebral. Diferents mediadors inflamatoris que tenen un paper rellevant i suposen una diana terapèutica serien l'enzim ciclooxigenasa (COX), el factor de necrosi tumoral (TNF) i la interleucina 17 (IL-17)¹.

La prevalença en països occidentals varia entre 23,8 i 31,9 casos per 100.000 habitants, amb un predomini masculí en l'espondilitis anquilosant (70% homes). Sol aparèixer en pacients joves en una edat entre 20 i 30 anys. Entre un 80 i un 95% dels pacients amb espondilitis anquilosant presenten HLA-B27 positiu, però es desconeix quin paper desenvolupa en la fisiopatologia de la malaltia².

Es tracta d'una malaltia inflamatòria potencialment incapacitant que habitualment es manifesta en forma de dolor en la columna vertebral (sobretot de predomini lumbar), típicament abans dels 45 anys. Sovint pot anar associada a un o més símptomes articulars extraespinals, com poden ser l'artritis perifèrica, la sinovitis, l'entesitis i la dactilitis; així com símptomes extraarticulars com uveïtis anterior, psoriasi, augment del risc cardiovascular o malaltia inflamatòria intestinal².

Amb l'objectiu d'homogeneïtzar el monitoratge de l'activitat de la malaltia, tradicionalment s'ha utilitzat l'índex BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Aquest índex té en compte els 5 símptomes més importants de la malaltia (fatiga, dolor a l'esquelet axial, artritis perifèrica, entesitis i rigidesa). Es tracta d'una eina estandarditzada i validada molt utilitzada a la pràctica clínica però que té com a inconvenient que és un índex totalment subjectiu. En el dia d'avui, es disposa d'un altre índex d'activitat validat, l'ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), que inclou tant variables subjectives (dolor a l'esquelet axial, artritis perifèrica, durada de la rigidesa matutina i avaluació global del pacient de la malaltia) com objectives (nivells de proteïna C reactiva [PCR], o velocitat de sedimentació glomerular [VSG] si no la PCR no està disponible). Per aquest motiu es considera que ASDAS és l'índex més adequat per al monitoratge de l'activitat de la malaltia i de la resposta dels tractaments. Sobre la base d'aquests índexs, es considera malaltia d'alta activitat si el valor de l'índex BASDAI és ≥ 4 o l'ASDAS és $\geq 2,1$ ³.

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius principals del tractament consisteixen a millorar els símptomes, mantenir la funcionalitat, prevenir les complicacions de la malaltia espinal i minimitzar les manifestacions extraespinals i extraarticulars. Les opcions de tractament de la malaltia inclouen fàrmacs antiinflamatoris no esteroidals (AINE), analgèsics, corticoides intraarticulars, fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics convencionals (FAMMsc) com metotrexat o sulfasalazina, i biològics (FAMMb). Els glucocorticoides sistèmics no estan indicats en pacients amb espondilartritis axial⁴.

El tractament inicial inclou mesures no farmacològiques (educació del pacient, abstinència tabàquica, exercici i teràpia física, suport psicosocial, etc.), i l'ús d'AINE a dosis màximes (com per exemple, naproxèn 500mg cada 12h, ibuprofèn 800mg cada 8h o celecoxib 200mg cada 12h), sense haver diferències entre inhibidors selectius i no selectius de COX. Cal tenir en compte la toxicitat gastrointestinal, renal i cardiovascular a l'hora de prescriure aquests fàrmacs; i mantenir l'AINE durant 2 a 4 setmanes per avaluar-ne l'eficàcia i valorar canviar a un segon AINE. Un percentatge elevat (70-80%) de pacients presenta bona resposta a AINE. Un cop assolida la resposta, se sol utilitzar el tractament a demanda segons els símptomes, tot i que alguns pacients requereixen tractament diari per mantenir el benefici. En alguns pacients amb afectació articular perifèrica, se sol prioritzar l'ús de sulfasalazina com a alternativa prèvia als anti-TNF⁴.

En pacients amb resposta inadequada a dos AINE diferents, especialment aquells amb alta activitat de la malaltia, es recomana l'inici de FAMMb. Es disposa de diferents opcions, que inclouen els fàrmacs anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol) i inhibidors de la interleucina 17 (secukinumab). Els FAMMb han mostrat millorar els signes i símptomes de la malaltia però no es disposa d'evidència robusta en termes de disminució de la progressió radiogràfica. L'elecció del fàrmac ha de ser individualitzada tenint en compte la malaltia i la presència de manifestacions extraarticulars, les característiques del pacient, les preferències del pacient i del clínic tractant, i les característiques del fàrmac. Les guies de pràctica clínica recomanen prioritzar l'ús d'anti-TNF per una major experiència d'ús; i des del Programa d'harmonització farmacoterapèutica es recomana, sempre que sigui possible, prioritzar l'ús de fàrmacs biosimilars si n'hi ha de disponibles³.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'ixekizumab ⁵	
	Ixekizumab (Taltz®)
Laboratori	Eli Lilly Nederland B.V
Presentacions	Solució injectable en xeringa precarregada, 80mg Solució injectable en ploma precarregada, 80mg
Excipients de declaració obligatòria	Citrat de sodi (E-331), clorur de sodi
Codi ATC	L04AC13. Immunosupressors, inhibidors de la interleucina
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de finançament de la indicació	01/09/2021 El finançament es restringeix als pacients que hagin utilitzat prèviament un fàrmac biològic anti-TNF o que l'ús d'un anti-TNF estigui contraindicat
Condicions de dispensació	Hospitalària
<i>Es recomana consultar la fitxa tècnica per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.</i>	

3.1. Mecanisme d'acció

Les concentracions elevades de la interleucina 17A (IL-17A) s'associen amb la patogènesi de l'espondilartritis axial en provocar una inflamació que condueix a l'erosió òssia i a la formació patològica d'os nou. **Ixekizumab** és un anticòs monoclonal de tipus IgG4 que s'uneix de forma específica a la interleucina 17A (isoformes IL-17A i IL-17A/F), i inhibeix la resposta inflamatòria. Ixekizumab no s'uneix als lligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F⁵.

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicacions i data d'autorització d'ixekizumab	
EMA / AEMPS ^{5,6}	FDA ⁷
<u>Espondilartritis axial (30/04/2020):</u> <ul style="list-style-type: none"> - Indicat per al tractament de pacients adults amb espondilitis anquilosant activa que no ha respost adequadament al tractament convencional. - Indicat per al tractament de pacients adults amb espondilartritis axial no radiogràfica activa amb signes objectius d'inflamació confirmat per un augment de proteïna C reactiva (PCR) i/o per ressonància magnètica que no han respost adequadament a antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). 	Per al tractament de pacients adults amb espondilitis anquilosant activa.
Pacients adults candidats a tractament sistèmic amb psoriasi en plaques de moderada a greu.	Pacients adults candidats a tractament sistèmic o a fototeràpia amb psoriasi en plaques de moderada a greu.
Pacients adolescents i pediàtrics a partir de 6 anys i amb un pes corporal major de 25kg candidats a tractament sistèmic amb psoriasi en plaques de moderada a greu.	
En monoteràpia o en combinació amb metotrexat per al tractament de l'artritis psoriàsica activa en pacients adults amb resposta insuficient o intolerants a un o més tractaments amb fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia.	Pacients adults amb artritis psoriàsica activa.
En negreta la indicació avaluada.	

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'ixekizumab per a l'espondilartritis és d'una dosi de càrrega de 160mg per via subcutània en la setmana 0, seguida de 80mg cada 4 setmanes⁴. S'ha de considerar interrompre el tractament per a totes les indicacions en aquells pacients que no mostrin resposta després de 16 a 20 setmanes de tractament. Alguns pacients amb una resposta parcial a l'inici poden posteriorment millorar amb un tractament continuat més enllà de les 20 setmanes⁵.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Utilització d'ixekizumab en poblacions especials ⁵	
Edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en els pacients d'edat avançada (≥ 65 anys). La informació en pacients (≥ 75 anys) és escassa.
Població pediàtrica	No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'ixekizumab per a la indicació d'espondilitis anquilosant en infants i adolescents menors de 18 anys.
Insuficiència renal i hepàtica	No es poden fer recomanacions posològiques per la manca d'estudis clínics farmacològics específics.
Embaràs i lactància	No es disposa de dades suficients sobre l'ús d'ixekizumab en dones embarassades. Els estudis animals no suggereixen efectes perjudicials directes ni indirectes. Es recomana evitar l'ús d'ixekizumab durant l'embaràs. Es desconeix si ixekizumab s'excreta en la llet materna, tot i que s'excreta a nivells baixos en micos. S'ha de decidir si és necessari interrompre la lactància o el tractament amb ixekizumab després de considerar el balanç benefici / risc.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques d'ixekizumab ⁵	
Absorció	La mitjana de les concentracions màximes es va assolir entre els 4 i 7 dies en un interval de dosi de 5 a 160mg. La biodisponibilitat mitjana després d'una administració subcutània era del 54% al 90%.
Distribució	El volum de distribució en estat estacionari és de 7,11L.
Metabolisme	S'espera que ixekizumab es degradi en petits pèptids i aminoàcids per vies catabòliques similars a una immunoglobulina endògena.
Eliminació	La semivida d'eliminació mitjana és de 13 dies en pacients amb psoriasi en plaques. L'aclariment sèric mitjà va ser de 0,0161 L/h, independentment de la dosi.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 27 d'octubre de 2021. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'ixekizumab en espondilartritis radiogràfica prové de 4 assaigs clínics fase III (COAST-V, COAST-W, COAST-X i COAST-Y), dos d'ells corresponen a espondilitis anquilosant (COAST-V i COAST-W). L'assaig COAST-X va avaluar ixekizumab en espondilartritis axial no radiogràfica i no s'inclourà en la present avaluació.

Estudis pivot:

- **COAST-V** (NCT02696785)⁸: assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo i en pacients amb espondilitis anquilosant, resposta inadequada o intolerància a AINE i naïf a FMM sintètics i biològics, de 52 setmanes de durada (1 any) i una fase opcional d'extensió de fins a 2 anys. Es va incloure un grup tractat amb adalimumab com a referència activa per a la comparació enfront de placebo per proporcionar informació addicional que permetés la interpretació dels resultats d'ixekizumab.
- **COAST-W** (NCT02696798)⁹: assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble controlat amb placebo en pacients amb espondilitis anquilosant i resposta inadequada o intolerància a 1 o 2 inhibidors de TNF, d'1 any de durada i una fase opcional d'extensió de fins a 2 anys.

Estudis de suport:

- **COAST-Y** (NCT03129100)¹⁰: assaig clínic fase III d'extensió, cegament doble, de retirada o manteniment d'ixekizumab i controlat amb placebo en pacients amb espondilartritis axial radiogràfica i no radiogràfica que han completat el període de 52 setmanes dels assaigs COAST-V, COAST-W o COAST-X, de fins a 104 setmanes (2 anys).

Adicionalment, s'ha identificat un article que inclou una fase d'extensió dels assaigs COAST-V i COAST-W¹¹, dos articles¹²⁻¹³ que inclouen anàlisis no predeterminades en el protocol inicial i que no es consideraran en el present informe, i un article amb una sub-anàlisi sobre progressió radiològica de l'assaig COAST-Y¹⁴. També s'han identificat tres revisions sistemàtiques¹⁵⁻¹⁷ independents que avaluen l'eficàcia i seguretat dels inhibidors d'IL-17, i que s'inclouran en l'apartat corresponent de l'informe.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR⁶ en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Les característiques dels assaigs pivots d'ixekizumab es resumeixen en la taula 5.

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics inclosos		
	COAST-V ⁸	COAST-W ⁹
Disseny	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo.	ACA fase III, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo.
Nre de pacients	N = 341.	N = 316.
Estratificació	País d'origen i nivell de PCR (≤ 5 m/ i > 5 mg/L).	País d'origen, nivell de PCR (≤ 5 mg i > 5 mg/L) i anti-TNF previ (1 o 2).
Criteris d'inclusió	<p>Espondilitis anquilosant naïf a tractament biològic:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacients ≥ 18 anys. -Diagnòstic d'espondilitis anquilosant segons els criteris ASAS: sacroilitis radiogràfica definida pels criteris de New York modificats i ≥ 1 característica d'espondilartritis axial. -Història de lumbàlgia > 3 mesos (inici < 45 anys). - ≥ 4 punts basals en l'escala BASDAI i ≥ 4 punts en l'escala numèrica de lumbàlgia. -Resposta inadequada a ≥ 2 AINE (durada mínima de 4 setmanes a dosis terapèutiques) o intolerància a AINE. 	<p>Espondilitis anquilosant amb tractament biològic previ:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacients ≥ 18 anys. -Diagnòstic d'espondilitis anquilosant segons els criteris ASAS: sacroilitis radiogràfica definida pels criteris de New York modificats i ≥ 1 característica d'espondilartritis axial. -Història de lumbàlgia > 3 mesos (inici < 45 anys). - ≥ 4 punts basals en l'escala BASDAI i ≥ 4 punts en l'escala numèrica de lumbàlgia. -Resposta inadequada a ≥ 2 AINE (durada mínima de 4 setmanes a dosis terapèutiques) o intolerància a AINE. -Intolerància o manca de resposta a un o dos anti-TNF (mínim 12 setmanes de durada).
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> -Anquilosi completa de la columna. -Tractament previ amb FAMM convencionals, biològics o sintètics. -Antecedents de malaltia neoplàstica o limfoproliferativa en els últims 5 anys. -Qualsevol antecedent mèdic (malaltia autoimmunitària, malaltia cardiovascular, infecció activa o recent, VIH, VHB, VHC) o procediment recent que pugui suposar un risc inacceptable per als pacients o pugui esbiaixar els resultats de l'estudi. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tractament previ amb FAMMsc, FAMMb (no anti-TNF) o altres immunosupressors. -Antecedents de malaltia neoplàstica o limfoproliferativa en els últims 5 anys. -Qualsevol antecedent mèdic (malaltia autoimmunitària, malaltia cardiovascular, infecció activa o recent, VIH, VHB, VHC) o procediment recent que pugui suposar un risc inacceptable per als pacients o pugui esbiaixar els resultats de l'estudi.
Durada	52 setmanes (1 any).	52 setmanes (1 any).
Grup intervenció	<ul style="list-style-type: none"> -Ixekizumab 80mg cada 2 setmanes (Q2W; N = 83). -Ixekizumab 80mg cada 4 setmanes (Q4W; N = 81). <p>La dosi inicial d'ixekizumab (80 mg o 160 mg) era assignada a l'atzar (50-50%) en el global del grup ixekizumab, independentment de la pauta de tractament realitzada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 98). -Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 114).
Grup control	<ul style="list-style-type: none"> -Placebo (N = 87). A partir de la S16 es van aleatoritzar a ixekizumab Q2W o Q4W. -Adalimumab 40 mg cada 2 setmanes (N = 90). A partir de la S16 es van aleatoritzar a ixekizumab Q2W o Q4W. 	<ul style="list-style-type: none"> -Placebo (N = 104). A partir de la S16 es van aleatoritzar a ixekizumab Q2W o Q4W.
Variable principal i tipus d'anàlisi	Proporció de pacients que assoleixen una resposta segons els criteris ASAS40 a la setmana 16 (S16). Anàlisi per intenció de tractar.	Proporció de pacients que assoleixen una resposta segons els criteris ASAS40 a la S16. Anàlisi per intenció de tractar.

Càlcul de mida mostral	Assumint un error tipus I unilateral de 0,05, una aleatorització entre grups 1:1:1:1, una potència del 96% i un 28% de diferència en la proporció de resposta ASAS40 entre els grups ixekizumab Q2W i placebo, es va estimar una mida mostral de 320 pacients (80 per grup de tractament). El poder estadístic estava basat únicament en l'objectiu primari i no considerava altres comparacions (comparador actiu o ixekizumab Q4W) ni els objectius secundaris.	Assumint un error tipus I unilateral de 0,05, una aleatorització entre grups 1:1:1, una potència del 96% i un 20% de diferència en la proporció de resposta ASAS40 entre els grups ixekizumab Q2W i placebo, es va estimar una mida mostral de 300 pacients (100 per grup de tractament).
ACA: assaig clínic aleatoritzat; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> ; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ; FAMM: fàrmacs modificadors de la malaltia; Q2W: cada dues setmanes; Q4W: cada quatre setmanes; TNF: factor de necrosi tumoral.		

Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables dels assaigs d'ixekizumab en espondilitis anquilosant (COAST-V, COAST-W)^{8,9}		
Principal	ASAS40 (S16)	Es defineix com una millora de $\geq 40\%$ i una millora absoluta de 2 punts en 3 dels 4 dominis avaluats mitjançant qüestionaris autoadministrats (estat global del pacient, dolor espinal, funcionament i inflamació), sense un empitjorament en el domini restant.
Secundàries clau	ASDAS (S16)	Es defineix com una variable combinada que avalua l'activitat de la malaltia (dolor espinal, valoració global de la malaltia pel pacient, dolor i/o inflamació perifèrica, durada de la rigidesa matinal i nivell de PCR en mg/L). S'obté una puntuació que classifica la malaltia en: inactiva ($< 1,3$), baixa activitat ($\geq 1,3 - < 2,1$), elevada activitat ($\geq 2,1 - \leq 3,5$) i molt elevada activitat ($> 3,5$).
	ASDAS $< 1,3$ (S16)	Proporció de pacients amb malaltia inactiva definida amb una puntuació $< 1,3$ en la variable ASDAS.
	BASDAI50 (S16)	Es defineix com una millora $\geq 40\%$ en el qüestionari BASDAI, que consisteix en un qüestionari autoadministrat que inclou 6 preguntes en relació amb símptomes rellevants (fatiga, dolor espinal, artritis perifèrica, entesitis, intensitat del dolor i durada de la rigidesa matinal), que es puntuen de 0 a 10.
	ASAS20 (16)	Es defineix com una milloria de $\geq 20\%$ i una millora absoluta de 2 punts en 3 dels 4 dominis avaluats mitjançant qüestionaris autoadministrats (estat global del pacient, dolor espinal, funcionament i inflamació), sense un empitjorament en el domini restant.
	SPARCC score (S16)	Diferència de puntuació en el SPARCC score en el moment basal i la S16, que avalua mitjançant RMN el grau d'edema dels cossos vertebrals i les articulacions sacroil·laques.
	SF-36 (S16)	Diferència de puntuació en el qüestionari SF-36 en el moment basal i la S16, que consisteix en un qüestionari de qualitat de vida autoadministrat que avalua el funcionament físic, el rol físic, el rol emocional, el grau de dolor corporal, la vitalitat, el funcionament social, la salut mental i la salut global.
**S'inclouen únicament la variable primària i les variables secundàries considerades clau.		
Altres variables clau però no incloses en l'avaluació van ser: BASFI, ASAS HI		
ASAS: <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> ; ASDAS: <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> ; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ; RMN: ressonància magnètica nuclear.		

Característiques dels pacients inclosos

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs d'ixekizumab							
Nom de l'assaig	COAST-V ⁸				COAST-W ⁹		
Tipus de població	Naïf a fàrmacs biològics				Tractament biològic previ (anti-TNF)		
Grups per fàrmac	Ixekizumab Q2W (N = 83)	Ixekizumab Q4W (N = 81)	Adalimumab (N = 90)	Placebo (N = 87)	Ixekizumab Q2W (N = 98)	Ixekizumab Q4W (N = 114)	Placebo (N = 104)
Edat, anys	41,3 (11,2)	41,0 (12,1)	41,8 (11,4)	42,7 (12,0)	44,2 (10,8)	47,4 (13,4)	46,6 (12,7)
Sexe (n,%)							
Homes	64 (77)	68 (84)	73 (81)	71 (83)	75 (76,5)	91 (79,8)	87 (83,7)
Dones	19 (23)	13 (16)	17 (19)	15 (17)			
Edat en el diagnòstic inicial	25,8 (8,2)	25,4 (7,7)	26,5 (8,6)	26,4 (8,4)	28,1 (10,0)	28,9 (9,6)	27,1 (8,8)
Durada de la malaltia, anys	8,2 (9,0)	8,3 (9,6)	7,5 (7,5)	6,8 (7,6)	11,7 (8,8)	10,1 (7,8)	13,0 (10,5)
Fàrmacs previs (n,%)							
AINE	79 (95)	72 (89)	83 (92)	78 (91)	71 (72,4)	86 (75,4)	84 (80,8)
Sulfasalazina	25 (30)	24 (30)	25 (28)	23 (27)	16 (16,3)	17 (14,9)	13 (12,5)
Metotrexat	4 (5)	9 (11)	8 (9)	8 (9)	9 (9,2)	12 (10,5)	20 (19,2)
Corticoides	ND	ND	ND	ND	11 (11,2)	11 (9,6)	14 (13,5)
Ús d'anti-TNF previ	NA	NA	NA	NA			
1 anti-TNF					66 (68)	70 (61,4)	62 (59,6)
2 anti-TNF					31 (32,0)	44 (38,6)	42 (40,4)
Resposta inadequada a 1					66 (68,0)	75 (65,8)	64 (61,5)
Resposta inadequada a 2					20 (20,6)	26 (22,8)	32 (30,8)
Intolerància a anti-TNF					11 (11,3)	13 (11,4)	8 (7,7)
PCR en mg/L	13,4 (15,3)	12,2 (13,3)	12,5 (17,6)	16,0 (21,0)	16,9 (19,8)	20,2 (34,3)	16,0 (22,3)
Puntuacions basals							
ASDAS	3,8 (0,8)	3,7 (0,7)	3,7 (0,8)	3,9 (0,7)	4,2 (0,8)	4,2 (0,9)	4,1 (0,8)
BASDAI	6,7 (1,6)	6,8 (1,3)	6,7 (1,5)	6,8 (1,2)	7,5 (1,3)	7,5 (1,3)	7,3 (1,3)
SF-36 PCS	34,1 (7,6)	34,0 (7,5)	34,1 (7,6)	32,0 (8,3)	30,6 (7,8)	27,5 (8,3)	30,6 (7,8)

Els resultats no especificats s'expressen en (mitjana, DE).

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; Q2W: cada dues setmanes; Q4W: cada quatre setmanes

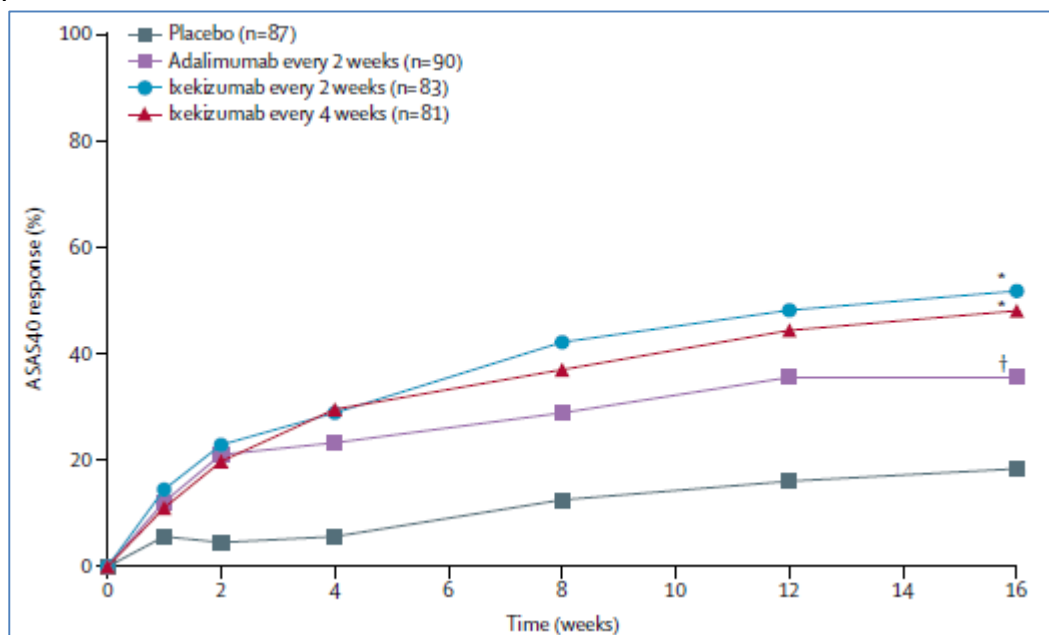
Resultats de l'estudi

La taula 8 resumeix els resultats de les variables principals dels estudis.

* Assaig COAST-V⁸:

La proporció d'ASAS40 a la setmana 16 va ser del 52% en el grup ixekizumab Q2W, del 48% en el grup ixekizumab Q4W i del 18% en el grup placebo, i ambdues comparacions van ser estadísticament significatives ($p < 0,0001$). Adalimumab també va demostrar una superioritat enfront de placebo per a la variable principal (36%, $p = 0,0053$). La figura 1 mostra l'evolució de la proporció en la variable principal segons el grup de tractament.

Figura 1:

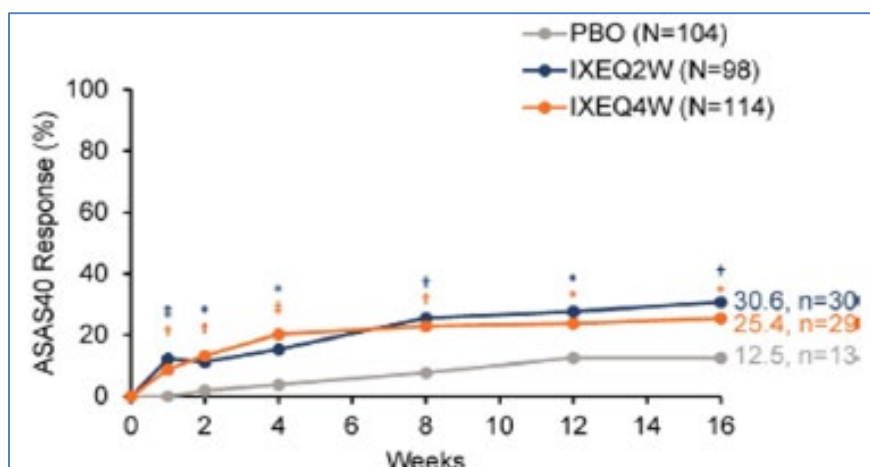


No es van observar diferències en la variable principal a la S16 en les dosis inicials de 80mg o 160mg en les pautes d'ixekizumab Q2W o Q4W. La proporció d'ASAS40 a la setmana 16 va ser del 56% en el subgrup 80 mg i de 47% en el subgrup 160 mg ($p = 0,459$; Q2W); i del 50% i 46%, respectivament ($p = 0,728$; Q4W). De manera similar, tots els tractaments actius van demostrar superioritat en les variables secundàries rellevants enfront de placebo, incloent-hi la millora en les variables SF-36 i ASAS HI que avaluen la qualitat de vida, i el SPARCC score que avalua la progressió radiològica segons l'edema ossi. No es van identificar subgrups que es beneficiessin en major mesura de l'efecte d'ixekizumab.

* Assaig COAST-W⁹:

La proporció d'ASAS40 a la setmana 16 va ser del 46,9% en el grup ixekizumab Q2W, del 48,2% en el grup ixekizumab Q4W i del 29,8% en el grup placebo, i ambdues comparacions van ser estadísticament significatives ($p < 0,01$ per a Q2W i $p < 0,05$ per a Q4W). La figura 2 mostra l'evolució de la proporció en la variable principal segons el grup de tractament.

Figura 2:



No es van observar diferències en la variable principal a la S16 en les dosis inicials de 80mg o 160mg en les pautes d'ixekizumab Q2W o Q4W. De manera similar, ambdós grups d'ixekizumab van demostrar superioritat en les variables secundàries rellevants enfront de placebo, incloent-hi la millora en les variables SF-36 i ASAS HI que avaluen la qualitat de vida.

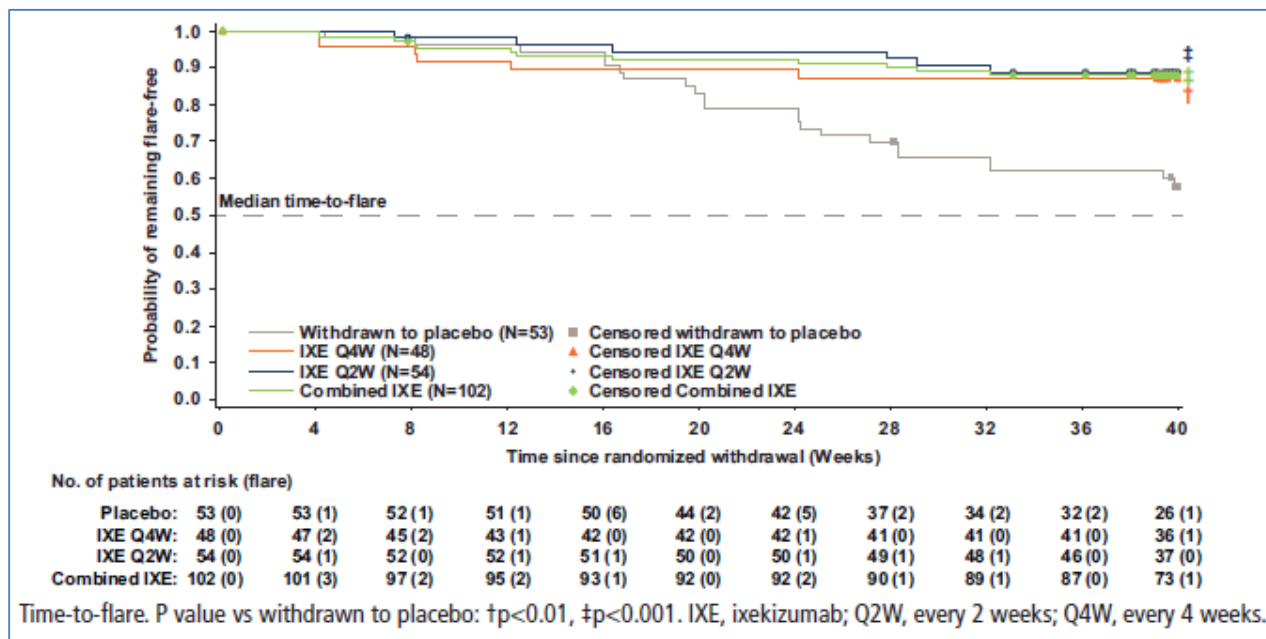
Una anàlisi conjunta *post hoc*¹¹ dels assaigs COAST-V i COAST-W a la setmana 52 va mostrar un benefici consistent i similar en el grup ixekizumab, i una millora dels resultats de la variable ASAS40 en els grups placebo i adalimumab que van canviar a ixekizumab a la setmana 16. En els estudis COAST-V i COAST-W, els resultats en els subgrups de pacients amb PCR normal i alta van ser consistents amb els de la població total dels estudis⁶.

* Assaig COAST-Y¹⁰:

L'assaig COAST-Y es va dissenyar per comparar el manteniment enfront de la retirada d'ixekizumab en pacients que havien assolit resposta amb ixekizumab en els assaigs COAST-V, COAST-W i COAST-X. Els pacients inclosos s'aleatoritzaven a mantenir tractament enfront de canvi a placebo i retractament, amb l'objectiu d'avaluar el percentatge de pacients lliures de reactivació a la setmana 40 de la malaltia i el temps fins a la reactivació.

Es van aleatoritzar 155 pacients (53 al grup placebo, 54 al grup ixekizumab Q2W i 48 al grup ixekizumab Q4W). A la setmana 40, un 83,3% (85/102) pacients del grup ixekizumab i un 54,7% (40/48) del grup placebo es van mantenir lliures de reactivació, sense diferències importants entre pacients amb espondilitis anquilosant (83%) i espondilartritis axial no radiogràfica (84%). Respecte al temps fins a la reactivació, el manteniment amb ixekizumab va mostrar un temps fins a la reactivació major que la retirada del tractament: ambdós grups van presentar percentatges similars fins a la setmana 20, i es va observar posteriorment una diferència important entre grups. A més, dels 15 pacients que van perdre la resposta en rebre placebo, 14 (93%) van recuperar la baixa activitat de la malaltia a la S16 després del re-tractament amb ixekizumab. La figura 4 mostra l'evolució temporal del temps fins a la reactivació en el grup ixekizumab enfront de placebo.

Figura 4:



Finalment, una sub-anàlisi de l'assaig COAST-Y¹⁴ amb els pacients amb espondilitis anquilosant provinents dels assaigs COAST-V i COAST-W va demostrar una proporció de pacients que no presentaven progressió radiològica del 89,6% i 75,7% (definides com un canvi en la puntuació mSASSS < 2 i ≤ 0, respectivament).

Taula 8. Resultats de les variables principals i secundàries dels assaigs clínics pivots							
Nom de l'assaig	COAST-V ⁸				COAST-W ⁹		
Tipus de població	Naïf a fàrmacs biològics				Tractament biològic previ (anti-TNF)		
Grups per fàrmac	Ixezumab Q2W (N = 83)	Ixezumab Q4W (N = 81)	Adalimumab (N = 90)	Placebo (N = 87)	Ixezumab Q2W (N = 98)	Ixezumab Q4W (N = 114)	Placebo (N = 104)
ASAS40 S16 (n, %)	43 (51,8)	39 (48,1)	32 (35,6)	16 (18,4)	30 (30,6)	29 (25,4)	13 (12,5)
Diferència enfront de placebo (%, IC 95%)	33,3 (19,9 – 46,9)	29,8 (16,2 – 43,3)	17,2 (4,4 – 30,0)		18,1 (7,0 – 29,2)	12,9 (2,7 – 23,2)	
[p-valor]	[< 0,001]	[< 0,001]	[< 0,05]		[< 0,01]	[0,05]	
ASAS20	57 (68,7)	52 (64,2)	53 (58,9)	35 (40,2)	46 (46,9)	55 (48,2)	31 (29,8)
[p-valor enfront de placebo]	[< 0,001]	[< 0,01]	[0,05]		[< 0,05]	[< 0,05]	
Diferència enfront de placebo (%, IC 95%)	28,4 (14,1 – 42,8)	24,0 (9,3 – 68,6)	18,7 (4,2 – 33,1)		17,1 (3,9 – 30,4)	18,4 (5,7 – 31,1)	
BASDAI50 S16	36 (43,4)	34 (42,0)	29 (32,2)	15 (17,2)	23 (23,5)	25 (21,9)	10 (9,6)
[p-valor enfront de placebo]	[< 0,001]	[< 0,01]	[< 0,05]		[< 0,05]	[< 0,05]	
ASDAS < 2,1	35 (42)	35 (43)	34 (38)	11 (13)	16 (16,3)	20 (17,5)	5 (4,8)
SPARCC score (columna)	-9,6	-11,0	-11,6	-1,5	-4,0	-3,0	3,3
SF-36 (S16) (mitjana, DE)	7,97 (0,77)	7,70 (0,78)	6,90 (0,73)	3,64 (0,75)	6,12 (0,85)	6,58 (0,78)	1,36 (0,82)
Els resultats no especificats s'expressen en (mitjana, DE) i corresponen a les anàlisis fetes a la S16.							
Els resultats de l'escala SF-36 expressen la mitjana de la diferència entre la puntuació basal en el moment basal i en la S16.							
**El resultat de l'anàlisi ASDAS < 2,1 de l'assaig COAST-V prové d'una anàlisi <i>post hoc</i> .							
ASDAS: <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> ; BASDAI: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ; IC 95%: interval de confiança del 95%; Q2W: cada dues setmanes; Q4W: cada quatre setmanes.							

5.2. Revisions sistemàtiques i meta-anàlisi

Una meta-anàlisi¹⁵ va comparar l'eficàcia i seguretat de secukinumab i ixekizumab en espondilitis anquilosant, i va concloure que secukinumab i ixekizumab van ser superiors enfront de placebo en la variable de resposta ASAS20. Secukinumab va mostrar ser el fàrmac amb major probabilitat d'assolir una millor taxa de resposta de la variable ASAS20, seguit d'ixekizumab; mentre que per a la variable ASAS40, ixekizumab va mostrar millor taxa de resposta, seguit de secukinumab. Finalment, no es van identificar diferències respecte al nombre d'esdeveniments adversos (EA) greus entre ixekizumab i secukinumab.

Una segona meta-anàlisi¹⁶ va analitzar l'eficàcia i seguretats dels inhibidors d'IL-17A secukinumab, ixekizumab, netakimab i bimekizumab en espondilitis anquilosant, i va demostrar de forma global una superioritat en les variables ASAS20 i ASAS40 enfront de placebo, amb un risc augmentat d'EA i de nasofaringitis, però no d'EA greus.

Finalment, una tercera meta-anàlisi¹⁷ va analitzar l'eficàcia i seguretat de secukinumab i ixekizumab en espondilitis anquilosant, i va confirmar la superioritat en termes d'eficàcia mesurada per ASAS20 i ASAS40 d'ambdós fàrmacs enfront de placebo. Van demostrar també un augment dels EA i infeccions no greus, sense un risc augmentat de mort, EA greus o discontinuació per EA.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'ixekizumab ha estat avaluada en 8.956 pacients tractats amb ixekizumab en assaigs clínics, en les diferents indicacions autoritzades (psoriasi en plaques, artritis psoriàsica, espondilartritis axial i altres malalties autoimmunitàries). D'aquests, 6.385 pacients van estar exposats a ixekizumab com a mínim un any⁶.

Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica d'ixekizumab com a molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) són infecció del tracte respiratori superior, infeccions per tinya, infecció per virus herpes simple, dolor orofaríngi, nàusees i reaccions en el punt de l'administració⁴.

Els grups dels assaigs del programa COAST tractats amb fàrmac actiu (ixekizumab i adalimumab) van presentar taxes més elevades d'esdeveniments adversos (EA) que els grups placebo. Només es va notificar un cas mortal (suïcidi) en el grup ixekizumab Q2W en l'assaig COAST-W. Els EA més freqüents notificats en els assaigs van ser la nasofaringitis, les infeccions de vies respiratòries altes i les reaccions en el punt d'injecció. No es van descriure troballes clínicament rellevants entre grups de tractament (Q2W i Q4W) respecte als EA d'especial interès com citopènies, malaltia cardiovascular, neoplàsies i malaltia pulmonar intersticial.

En l'anàlisi global de seguretat en espondilartritis axial (anquilosant i no radiogràfica), es van notificar EA greus en 10 pacients del grup ixekizumab i en 6 del grup placebo:

- Ixekizumab Q2W (n = 5): malaltia de Crohn, dispèpsia, eritema multiforme, gastroenteritis, depressió, taquicàrdia auricular, increment de CK, depressió major i suïcidi.
- Ixekizumab Q4W (n = 5): infecció urinària, faringitis, malaltia de Crohn, peritonitis i dolor de fractura.
- Placebo (n = 6): colitis ulcerosa, fractura de fèmur, hèrnia inguinal, vasculitis, artritis i reacció anafilactoide.

En els estudis d'ixekizumab en espondilitis anquilosant no es van identificar nous problemes de seguretat. Així mateix, es van observar desequilibris en alguns EA com infeccions del tracte urinari, incloent-hi pielonefritis, diarrea infecciosa i depressió o suïcidi. El laboratori farà un seguiment d'aquests EA .

Les taules 9, 10 i 11 descriuen la freqüència dels EA en els assaigs pivots.

Taula 9. Resum dels EA en els assaigs pivot ^{6,8,9}							
Nom de l'assaig	COAST-V				COAST-W		
Grups per fàrmac	Ixekizumab Q2W (N = 83)	Ixekizumab Q4W (N = 81)	Adalimumab (N = 90)	Placebo (N = 86)	Ixekizumab Q2W (N = 98)	Ixekizumab Q4W (N = 114)	Placebo (N = 104)
EA	38 (45,8)	37 (45,7)	44 (48,9)	34 (39,5)	60 (61,2)	73 (64,0)	52 (50,0)
EA greus	1 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,2)	0	3 (3,1)	4 (3,5)	5 (4,8)
Discontinuació per EA	3 (3,6)	0	1 (1,1)	0	3 (3,1)	10 (8,8)	2 (1,9)
Morts	0	0	0	0	1 (1,0)	0	0

Els resultats s'expressen en (n, %).

Taula 10. Freqüència dels EA de qualsevol grau més freqüents ($\geq 2\%$) ^{6,8,9}							
Nom de l'assaig	COAST-V				COAST-W		
Grups per fàrmac	Ixekizumab Q2W (N = 83)	Ixekizumab Q4W (N = 81)	Adalimumab (N = 90)	Placebo (N = 86)	Ixekizumab Q2W (N = 98)	Ixekizumab Q4W (N = 114)	Placebo (N = 104)
Nasofaringitis	5 (6,0)	6 (7,4)	6 (6,7)	6 (7,0)	4 (4,1)	5 (4,4)	2 (1,9)
Infecció de vies respiratòries altes	4 (4,8)	7 (8,6)	2 (2,2)	4 (4,7)	4 (4,1)	9 (7,9)	3 (2,9)
Reacció en el punt d'injecció	7 (8,4)	0	3 (3,)	2 (2,3)	8 (,2)	3 (2,6)	1 (1,0)
Eritema en el punt d'injecció	2 (2,4)	2 (2,5)	1 (1,1)	0	2 (2,0)	1 (0,9)	1 (1,0)
Dolor en el punt d'injecció	1 (1,2)	0	3 (3,3)	2 (2,3)	4 (4,1)	4 (3,5)	2 (1,9)
Rinorrea	3 (3,6)	1 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,2)	3 (3,1)	0	0
Diarrea	2 (2,4)	0	4 (4,4)	2 (2,3)	4 (4,1)	6 (5,3)	0
Artràlgia	0	2 (2,5)	0	0	3 (3,1)	7 (6,1)	4 (3,8)
Cefalea	1 (1,2)	0	3 (3,3)	0	3 (3,1)	3 (2,6)	1 (1,0)
Iridociclitis	0	1 (1,2)	0	0	3 (3,1)	2 (1,8)	0
Faringitis	2 (2,4)	2 (2,5)	2 (2,2)	2 (2,3)	3 (3,1)	2 (1,8)	0
Dolor musculoesquelètic	0	0	1 (1,1)	0	1 (1,0)	4 (3,5)	2 (1,9)
Dolor orofaringi	0	0	0	0	0	5 (4,4)	0
Hipertensió arterial	1 (1,2)	1 (1,2)	0	1 (1,2)	2 (2,0)	1 (0,9)	4 (3,8)
Elevació de CK	0	0	0	0	2 (2,0)	0	2 (1,9)
Herpes oral	1 (1,2)	0	2 (2,2)	0	1 (1,0)	0	1 (1,0)

Els resultats s'expressen en (n, %).

Taula 11. Frequència dels EA d'especial interès ^{6,8,9}							
Nom de l'assaig	COAST-V				COAST-W		
Grups per fàrmac	Ixekizumab Q2W (N = 83)	Ixekizumab Q4W (N = 81)	Adalimumab (N = 90)	Placebo (N = 86)	Ixekizumab Q2W (N = 98)	Ixekizumab Q4W (N = 114)	Placebo (N = 104)
Infeccions	17 (20,5)	17 (21,0)	19 (21,1)	13 (15,1)	23 (23,5)	34 (29,8)	10 (9,6)
Citopènies**	0	1 (1,2)	2 (2,2)	1 (1,2)	2 (2,0)	0	0
Reaccions d'hipersensibilitat	3 (3,6)	3 (3,7)	4 (4,4)	1 (1,2)	6 (6,1)	3 (2,6)	1 (1,0)
Reacció anafilàctica potencial	0	0	0	0	0	0	0
Reaccions en el punt d'injecció	11 (13,3)	3 (3,7)	7 (7,8)	4 (4,7)	16 (16,3)	9 (7,9)	6 (5,8)
Malaltia cardiovascular	0	1 (1,2)	0	0	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Neoplàsies	0	0	0	0	0	1 (0,9)	0
Hepatotoxicitat	2 (2,4)	2 (2,5)	2 (2,2)	1 (1,2)	1 (1,0)	5 (4,4)	2 (1,9)
Depressió	0	0	1 (1,1)	0	2 (2,0)	0	5 (4,8)
Suïcidi	0	0	0	0	1 (1,0)	0	0
Malaltia inflamatòria intestinal	1 (1,2)	0	0	0	0	3 (2,6)	1 (1,0)
Malaltia pulmonar intersticial	0	0	0	0	0	0	0

Els resultats s'expressen en (n, %).

**Les citopènies inclouen els termes neutropènia (estudis COAST V-W) i leucopènia (COAST W).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions⁵

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Tuberculosi activa o infecció greu activa.

Precaucions:

Infeccions greus:

El tractament amb ixekizumab s'associa amb un augment de la taxa d'infeccions, com per exemple, infeccions de les vies respiratòries superiors, candidiasi oral, conjuntivitis i infeccions per tinya.

Ixekizumab s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb infecció crònica clínicament important o un historial d'infecció recurrent. S'ha d'indicar al pacient que consulti el metge quan pateixi signes o símptomes suggestius d'una infecció. Si es desenvolupa una infecció, s'ha de fer un seguiment estret dels pacients i interrompre ixekizumab si el pacient no respon al tractament estàndard o si la infecció arriba a ser greu. No s'ha de continuar amb ixekizumab fins que la infecció es resolgui.

Ixekizumab no s'ha d'administrar en pacients amb tuberculosi activa. S'ha de considerar la possibilitat d'un tractament antituberculós abans de començar el tractament amb ixekizumab en els pacients amb tuberculosi latent.

Hipersensibilitat:

S'han notificat reaccions greu d'hipersensibilitat, incloent-hi alguns casos d'anafilaxi, angioedema, i urticària; així com reaccions greus d'hipersensibilitat tardana (10-14 dies després de la injecció) en rares ocasions, en forma d'urticària generalitzada, dispnea i títols alts d'anticossos. Si apareix una reacció d'hipersensibilitat greu, s'haurà d'interrompre immediatament el tractament amb ixekizumab i iniciar el tractament apropiat.

Malaltia inflamatòria intestinal:

S'han notificat casos de debut o exacerbacions de malaltia inflamatòria intestinal amb ixekizumab. No es recomana l'ús d'ixekizumab en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, s'ha de suspendre el tractament si el pacient desenvolupa signes i símptomes de malaltia inflamatòria intestinal o si presenta una exacerbació de la malaltia preexistent i s'ha d'iniciar el tractament mèdic adequat.

Immunitzacions:

Ixekizumab no s'ha d'administrar simultàniament amb vacunes que continguin microorganismes vius. No es disposa de dades sobre la resposta a vacunes elaborades amb microorganismes vius ni a vacunes inactivades.

Interaccions

Potencial d'altres fàrmacs per afectar la farmacocinètica d'ixekizumab:

Els resultats d'un estudi d'interacció en pacients amb psoriasi moderada i greu van determinar que l'administració durant 12 setmanes d'ixekizumab amb substàncies metabolitzades per CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CP1A2 o CYP2D6 no té impacte clínicament significatiu en la farmacocinètica d'aquests substrats.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 12. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos d'ixekizumab¹⁸	
Riscos identificats	Malaltia inflamatòria intestinal (malaltia de Crohn i colitis ulcerosa) Infeccions greus
Riscos potencials	Esdeveniments cardiovasculars majors en població adulta Neoplàsies en població adulta
Manca d'informació	Seguretat a llarg termini en població adulta Ús en embaràs i lactància Ús en edat avançada (≥ 75 anys) Seguretat a llarg termini en població pediàtrica Ús en pacients amb infeccions actives Resposta immunitària a vacunes vives
Activitats proposades	Activitats rutinàries en la notificació espontània de reaccions adverses Estudi I1F-MC-RHBT (resultats maig 2030)

Es recomana consultar l'EPAR per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el Pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Fins ara, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica ha avaluat tots els biològics autoritzats a Europa i comercialitzats a Espanya per al tractament de l'espondilitis anquilosant (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i secukinumab)³. Secukinumab té el mateix mecanisme d'acció que ixekizumab.

Disseny i comparador:

El disseny dels assaigs clínics és adequat, amb estudis de fase III, aleatoritzats, multicèntrics i controlats amb placebo. El desenvolupament d'ixekizumab ha inclòs pacients amb espondilitis anquilosant (assaigs COAST-V i COAST-W).

L'espondilitis anquilosant requereix tractament de llarga durada amb l'objectiu de reduir les manifestacions sistèmiques i l'anquilosi. La durada dels assaigs era de 52 setmanes, amb un període d'extensió si el pacient acceptava la inclusió en un assaig clínic de retirada, manteniment de resposta i eficàcia a llarg termini (COAST-Y).

Els assaigs avaluen els escenaris de pacient naïf i exposat a tractament biològic. Ambdós estudis utilitzen placebo com a comparador: donada l'eficàcia coneguda i l'experiència d'ús dels anti-TNF en aquesta malaltia, hagués estat preferible l'ús d'un control actiu en l'assaig COAST-V en lloc de placebo. En canvi, en l'escenari de manca de resposta o intolerància a anti-TNF (assaig COAST-W), l'ús de placebo pot considerar-se adequat ja que l'evidència de tractaments posteriors és limitada. No es disposa de dades comparatives *head to head* amb l'altre inhibidor d'IL-17 disponible en el mercat (secukinumab).

Variables i tipus d'anàlisi:

Els assaigs pivots utilitzen la variable ASAS40 com a mesura per avaluar l'eficàcia. Segons la Guia d'investigació clínica de productes medicinals per al tractament de l'espondilartritis axial, publicada per l'EMA l'any 2017¹⁹, aquesta variable es considera adequada i d'elecció per valorar la rellevància clínica de les respostes al tractament. Recomanen que s'avaluïn altres variables, com BASDAI o ASDAS, utilitzades ambdues com a variables secundàries en els assaigs. Per facilitar la interpretació de la rellevància clínica de l'efecte observat, la Guia d'investigació clínica recomana aportar preferentment el resultat en forma de tipus de resposta (malaltia inactiva, baixa o elevada activitat de la malaltia) enfront dels canvis en les medianes de les puntuacions, tot i que s'haurien d'aportar ambdues dades sempre que sigui possible. Les variables secundàries mostren resultats similars als resultats observats en la variable principal.

Característiques de la població:

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos en els estudis són representatives de la població afectada de la malaltia. Els pacients dels assaigs tenen una mitjana d'edat d'uns 40 a 45 anys, i la gran majoria van rebre tractament previ amb AINE. En sintonia amb el que es descriu en l'epidemiologia de la malaltia, l'espondilartritis axial radiogràfica presenta un predomini clarament masculí. Els pacients inclosos en els assaigs COAST presenten una llarga evolució de la malaltia, i les dades relacionades amb la malaltia (nivells de PCR, puntuacions dels diferents qüestionaris i puntuacions radiològiques) indiquen un mal control de la malaltia amb els tractaments previs.

No obstant, s'observa un desequilibri en els grups de tractament de l'assaig COAST-W. En primer lloc, el grup placebo presenta un major percentatge d'ús previ de corticoides i metotrexat respecte als grups ixekizumab, i un ús menor de sulfasalazina. En segon lloc, es desconeix el motiu pel qual un percentatge de pacients exposats a 2 anti-TNF no van presentar intolerància ni resposta adequada, i van ser inclosos en l'assaig clínic.

Rellevància clínica dels resultats:

Ixekizumab ha demostrat una diferència estadísticament significativa en termes de remissió i baixa activitat de la malaltia enfront de placebo. El benefici del tractament amb ixekizumab enfront de placebo és observable també en les variables secundàries. A més, es disposa de dades a llarg termini (52 setmanes) que confirmen el manteniment del benefici clínic. Cal mencionar que l'eficàcia d'ixekizumab en l'assaig COAST-W és menor en pacients exposats prèviament a anti-TNF que en pacients naïf. Finalment, tot i no disposar d'una anàlisi comparativa directa entre ixekizumab enfront d'adalimumab, els resultats mostren unes diferències de més magnitud en les variables ASAS40 i ASAS20 entre ixekizumab i placebo que entre adalimumab i placebo.

Seguretat:

El perfil de seguretat d'ixekizumab és similar a altres immunosupressors biològics utilitzats en altres malalties reumàtiques, i es considera manejable.

Els principals EA notificats per a ixekizumab van ser les infeccions de vies respiratòries altes, i símptomes locals en el punt d'administració. Altres EA d'especial interès, tot i que poc freqüents, són les reaccions d'hipersensibilitat i la hepatotoxicitat.

Es recomana evitar el seu ús en embaràs i lactància per la manca d'evidència disponible en aquest moment. No es preveuen interaccions farmacològiques de rellevància amb fàrmacs utilitzats habitualment en pacients amb espondilartritis axial.

Aplicabilitat:

Els resultats dels assaigs d'ixekizumab són aplicables a la població catalana, ja que la mostra inclosa és representativa del perfil de pacients amb espondilitis anquilosant observada a Catalunya.

Les dades d'eficàcia i seguretat indiquen un paper en terapèutica d'ixekizumab en aquells pacients amb espondilitis anquilosant amb mal control de la malaltia o intolerància al tractament previ amb AINE. No es disposa de comparacions directes entre ixekizumab i altres FAMMb; l'única evidència disponible prové de tres meta-anàlisis independents que mostren superioritat dels inhibidors d'IL-17A enfront de placebo, i en una d'elles s'aporten dades discrepants de superioritat entre secukinumab i ixekizumab segons la variable analitzada (ASAS20 o ASAS40). S'ha de tenir en compte que ixekizumab està finançat en pacients amb espondilitis anquilosant que hagin utilitzat prèviament un fàrmac biològic anti-TNF o en qui el seu ús estigui contraindicat; secukinumab, en canvi, no té aquesta restricció.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A les taules 13 i 14 es presenten el cost del tractament amb ixekizumab i els seus comparadors. Només s'inclou el cost dels medicaments, sense tenir en compte l'aprofitament dels vials, els costos d'administració, les optimitzacions o les intensificacions. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 13. Cost notificat dels FAMMb inhibidors de TNF indicats en el tractament de l'espondilitis anquilosant								
	Adalimumab	Adalimumab biosimilar	Certolizumab	Etanercept	Etanercept biosimilar	Golimumab	Infliximab iv	Infliximab biosimilar iv
	Humira®	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®	Cymzia®	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®	Simponi®	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®
Presentacions	Ploma o xeringa	Ploma o xeringa	Cartutx per a dispensador de, ploma o xeringa	Ploma o xeringa 50 mg ^a	Ploma o xeringa	Ploma	Vial	Vial
Dosi	40 mg	40 mg	200 mg	50 mg ^a	50 mg	50 mg	100 mg	100 mg
Preu unitari^{1,2}	534,71 €	Amgevita®: 454,51 € Hulio®: 454,51 € Hyrimoz®: 534,56 € Idacio®: 326,04 € Imraldi®: 481,24 €	455,99 €	175,83 €	Benepali®: 197,82 € Erelzi®: 175,83 €	1.074,44 €	557,73 €	Flixabi®: 501,96 € Inflectra®: 457,34 € Remsima®: 457,34 € Zessly®: 457,34 €
Posologia (via administració)	40 mg/2 set. (sc)		400 mg les set. 1, 3 i 5, i després 200 mg/2 set. o 400 mg/4 set. (sc)	50 mg/set. ^a (sc)		50 mg/mes (sc)	5 mg/kg les set. 1, 3 i 7, i després c/6 o 8 set. ^y (iv) 78,1 kg ^β : 390,5 mg → 400 mg	
Nre unitats any 1^δ	26,5	26,5	29,5	52	52	12	42	42
Cost tractament any 1	14.169,84 €	Amgevita®: 12.044,4 € Hulio®: 12.044,41 € Hyrimoz®: 14.165,84 € Idacio®: 8.640,06 € Imraldi®: 12.752,84 €	13.451,65 €	9.143,31 €	Benepali®: 10.286,56 € Erelzi®: 9.143,3 €	12.894,65 €	23.424,71 €	Flixabi®: 21.082,15 € Inflectra®: 19.208,28 € Remsima®: 19.208,28 € Zessly®: 19.208,28 €
Nre unitats any 2 i següents^δ	26,5	26,5	26,5	52	52	12	38	38
Cost tractament any 2 i següents	14.169,84 €	Amgevita®: 12.044,41 € Hulio®: 12.044,41 € Hyrimoz®: 14.165,84 € Idacio®: 8.640,06 € Imraldi®: 12.752,84 €	12.083,68 €	9.143,31 €	Benepali®: 10.286,56 € Erelzi®: 9.143,31 €	12.894,65 €	21.193,79 €	Flixabi®: 19.074,33€ Inflectra®: 17.378,92€ Remsima®: 17.378,92€ Zessly®: 17.378,92€

Taula 13. Cost notificat dels FAMMb inhibidors de TNF indicats en el tractament de l'espondilitis anquilosant

iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana.

^aPosologia alternativa: 25 mg 2 cops/setmana. No s'inclou a la taula perquè té el mateix cost que la de 50 mg/setmana.

^bPes mitjà dels pacients inclosos a l'estudi COAST-V.

^γEls càlculs s'han fet amb la freqüència d'administració de 6 setmanes en el manteniment.

^δ1 any = 52 setmanes. Excepció: golimumab 1 any = 12 mesos.

Preu unitari = (PVL notificat + IVA) – deducció facturació RDL 8/2010.

Taula 14. Cost notificat dels FAMMb inhibidors de la interleucina 17 indicats en el tractament de l'espondilitis anquilosant		
	Ixekizumab	Secukinumab
Nom comercial	Taltz®	Cosentyx®
Presentacions	Ploma o xeringa	Ploma o xeringa
Dosi	80 mg	150 mg
Preu unitari^{1,2}	971,62 €	549,84 €
Posologia (via d'administració)	160 mg la set. 1 i després 80 mg/4 set. (sc)	150 mg/set. X 5 dosis i després 150 mg/mes (sc)
Nombre unitats any 1^a	14,8	15
Cost tractament any 1	14.331,40 €	8.247,61 €
Nombre unitats any 2 i següents^a	13,8	12
Cost tractament any 2 i següents	13.359,78 €	6.598,09 €

sc: subcutània; set.: setmana.

^a1 any = 52 setmanes. Excepció: secukinumab 1 any = 12 mesos.

Preu unitari = (PVL notificat+ IVA) – deducció facturació RDL 8/2010.

Els càlculs del número d'unitats per any estan basats assumint que la dosi s'administra la primera setmana de l'any, i les dosis posteriors cada 4 setmanes durant les 51 setmanes restants de l'any.

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS [Internet]. [consulta 24 març 2021]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
2. Guia dispensació i preus. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona (COFB).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Des del l'abril de 2001 fins al maig de 2021, s'han registrat 5.733 tractaments amb biològics per a l'espondilitis anquilosant al Registre de pacients i tractaments (RPT) de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA). D'aquests, es disposa de dades avaluable en 1.438 tractaments: 760 tractaments corresponien a tractaments en primera línia i 678 a tractaments en segona línia i posteriors. No s'espera que la introducció d'ixekizumab en l'arsenal terapèutic de l'espondilitis anquilosant modifiqui de forma rellevant el nombre de tractaments amb biològics per a aquesta malaltia i tampoc la despesa en aquests tractaments.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **European League Against Rheumatism (EULAR). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendation for axial spondyloarthritis²⁰**: en cas de fracàs a anti-TNF, recomanen reconsiderar si el diagnòstic és correcte, i posteriorment considerar el canvi a un segon fàrmac anti-TNF o un primer fàrmac anti-IL-17. No obstant, no s'havien publicat encara els resultats dels assaigs clínics en el moment de la redacció de la guia.
- **Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica, 2018²¹**: en cas de fracàs a un anti-TNF, es recomana que el pacient sigui tractat amb un segon fàrmac anti-TNF o amb un fàrmac anti-IL-17 (recomanació de grau D). No obstant, no s'havien publicat encara els resultats dels assaigs clínics en el moment de la redacció de la guia.
- **American College of Rheumatology (ACR). 2019 update of the American College of Rheumatology, Spondylitis Association of American, Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, 2019²²**: es recomana l'ús d'anti-TNF com a primer fàrmac biològic a utilitzar, i recomanen el tractament amb anti-IL-17 per sobre d'un segon anti-TNF en cas de resposta inadequada a un primer anti-TNF.

Informe de posicionament terapèutic

L'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS²³ publicat el 8 d'octubre de 2021 indica en les seves conclusions que ixekizumab ha demostrat superioritat enfront de placebo en la variable primària i en les variables secundàries de control de la malaltia, dels paràmetres inflamatoris i de la progressió radiològica, amb un perfil de seguretat acceptable i sense identificar nous senyals o reaccions adverses no descrits prèviament. Mencionen també que en absència de comparacions directes amb altres FAMMb, ixekizumab pot considerar-se una alternativa als fàrmacs anti-TNF, tot i que sembla raonable prioritzar l'ús d'anti-TNF ja que presenten un major nivell d'evidència i major experiència d'ús. Finalment, conclouen que ixekizumab i secukinumab es poden considerar alternatives terapèutiques.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 16. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre ixekizumab en el tractament de l'espondilartritis axial		
Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁴	Regne Unit	21-07-2021: es recomana ixekizumab com una opció per al tractament de pacients adults amb espondilitis anquilosant activa no controlada amb tractament convencional, o espondilartritis axial no radiogràfica amb signes objectius d'inflamació (per PCR elevada o RMN) que no presenta bon control amb AINE, si es compleixen dues condicions: <ul style="list-style-type: none"> - Mal control de la malaltia o contraindicació per a anti-TNF. - La companyia proporciona un acord comercial.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁵	Canadà	03-2020: recomana el reemborsament d'ixekizumab per al tractament de pacients adults amb espondilitis anquilosant que no responen o presenten intolerància al tractament convencional, si es compleixen les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> - Reemborsament similar a altres anti-IL-17 per al tractament de l'espondilitis anquilosant. - La companyia proporciona un acord de reducció de despeses en relació al tractament biològic de menor preu utilitzat en el tractament de l'espondilitis anquilosant.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁶	França	16-09-2020: opinió favorable al reemborsament d'ixekizumab en el tractament de l'espondilitis anquilosant i l'espondilitis axial no radiogràfica actives i que no responen adequadament al tractament amb AINE.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	No avaluat en aquesta indicació.

Annex 2. Llista d'abreviacions

- AINE: antiinflamatori no esteroïdal.
- ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis International Society*.
- ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*.
- BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.
- EA: esdeveniment advers.
- FÀMM: fàrmacs modificadors de la malaltia.
- FÀMMb: fàrmacs modificadors de la malaltia biològics.
- FÀMMsc: fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics convencionals.
- IL-17: interleucina 17.
- ITT: intenció de tractar.
- PCR: proteïna C reactiva.
- Q2W: cada dues setmanes.
- Q4W: cada quatre setmanes.
- S15 i S52: setmana 16 i setmana 52.

Bibliografia

1. Yu DT, van Tubergen A. Pathogenesis of spondyloarthritis. Uptodate. Última actualització: 16 de febrer de 2021.
2. Yu DT, van Tubergen A. Clinical manifestations of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. Uptodate. Última actualització: 9 de gener de 2020.
3. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i secukinumab per al tractament de l'espondilitis anquilosant activa en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/_compartits/espondilitis-anquilosante/Informe_tecnic_CAMH_FAMM_biologics-EA.pdf
4. Yu DT, van Tubergen A. Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. Uptodate. Última actualització: 20 de novembre de 2020.
5. AEMPS. Fitxa tècnica de Taltz®, consultada per última vegada el 4 d'octubre de 2021. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151085004/FT_1151085004.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). Taltz® Assessment Report, publicat el 28 d'abril de 2020 i consultat per última vegada el 4 d'octubre de 2021. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Food and Drug Administration (FDA). Fitxa tècnica de Taltz®, publicada a l'agost de 2019 i consultada per última vegada el 4 d'octubre de 2021. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125521s016lbl.pdf.
8. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2441-51.
9. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al.; COAST-W Study Group. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611.
10. Landewé RB, Gensler LS, Poddubnyy D, Rahman P, Hojnik M, Li X, et al.; COAST-Y study group. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1022-30.
11. Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-85.

12. Kiltz U, Wei JC, van der Heijde D, van den Bosch F, Walsh JA, Boonen A, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Week 52 Results from 2 Pivotal Studies. *J Rheumatol*. 2021;48:188-97.
13. Marzo-Ortega H, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Dougados M, et al. Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: Results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks. *Rheumatol Ther*. 2020;7:759-74.
14. Heijde DV, Østergaard M, Reveille JD, Baraliakos X, Kronbergs A, Sandoval DM, et al. Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2 Years. *J Rheumatol*. 2022 ;49:265-73.
15. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of secukinumab and ixekizumab in patients with active ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol*. 2021;80:776-784.
16. Wang P, Zhang S, Hu B, Liu W, Lv X, Chen S, et al. . Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3053-65.
17. Yin Y, Wang M, Liu M, Zhou E, Ren T, Chang X, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:111.
18. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for Taltz (ixekizumab). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/taltz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of axial spondyloarthritis. Publicat el 12 d'octubre de 2017. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf
20. European League Against Rheumatism (EULAR). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendation for axial spondyloarthritis. Disponible a: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/978.full.pdf>
21. Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica, 2018. Disponible a: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ESPOGUIA-actualizaci%C3%B3n-2017_DEF_web.pdf
22. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1599-613.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de ixekizumab (Taltz) en espondilartritis axial, publicat el 8 d'octubre de 2021. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_50-2021-Ixekizumab.pdf?x89163
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis. Publicat al juliol de 2021. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718/resources/ixekizumab-for-treating-axial-spondyloarthritis-pdf-82611140291269>

25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ixekizumab (Taltz (R)) - Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Publicat al març de 2020. Disponible a: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0630%20Taltz%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%2027%2C%202020_for%20posting.pdf
26. Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee summary for ixekizumab (Taltz (R)). Publicat el 16 de setembre de 2020. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/taltz_16092020_summary_ct18662.pdf