



RC080 - IXEKIZUMAB EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA (ESPAAX-NR): RESULTADOS DE UN ESTUDIO FASE 3

M.V. Navarro Compán¹, A. Deodhar², D. van der Heijde³, L. Gensler⁴, T.H. Kim⁵, W.P. Maksymowych⁶, M. Østergaard⁷, D. Poddubnyy⁸, H. Marzo-Ortega⁹, L. Bessette¹⁰, T. Tomita¹¹, G. Gallo¹², D. Adams¹², A. Leung¹³, F. Zhao¹², M. Hojnik¹², H. Carlier¹⁴ and J. Sieper¹⁵

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

Resumen

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

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

Resultados: Las características basales se presentan en la tabla 1; se aleatorizaron 303 pts: PBO (N = 105), IXEC4S (N = 96), IXEC2S (N = 102). La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ASAS40 fue significativamente mayor en el brazo tratado con IXE en la semana 16: IXEC2S (40%), IXEC4S (35%) vs PBO (19%, $p < 0,01$) y en la semana 52: IXEC2S (31%), IXEC4S (30%) vs PBO (13%, $p < 0,01$) (tabla 2). En comparación con PBO, los pts tratados con IXE presentaron cambios significativamente mayores respecto al basal en las semanas 16 y 52 en la actividad de la enfermedad, funcionalidad física y puntuaciones SPARCC SI (tabla 2). Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la respuesta ASAS40 con ambas dosis de IXE vs PBO desde la primera semana de tratamiento. Una proporción importante de los pts que cambiaron a IXEC2S sin enmascaramiento había alcanzado una respuesta ASAS40 en el momento del cambio (16,7% [IXEC2S], 25% [IXEC4S] y 6,5% [PBO]), y la tasa de pacientes con respuesta ASAS40 aumentó durante el periodo abierto con IXEC2S (tabla 2). La frecuencia de acontecimientos adversos graves (AA) y de AA que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron bajas y similares en todos los brazos de tratamiento (tabla 2). No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Tabla 1. Datos demográficos y características basales

	PBO (N = 105)	IXEC4S (N = 96)	IXEC2S (N = 102)
Edad (años), media (DE)	39,9 (12,4)	40,9 (14,5)	40,0 (12,0)
Mujeres, n (%)	61 (58,1)	46 (47,9)	53 (52,0)
Región geográfica, n (%)			
Norte y Sudamérica	33 (31,4)	32 (33,3)	37 (36,3)
Asia	15 (14,3)	12 (12,5)	11 (10,8)
Europa	57 (54,3)	52 (54,2)	54 (52,9)
Duración de los síntomas (años), media (DE)	10,1 (8,3)	11,3 (10,7)	10,6 (10,1)
Años desde el diagnóstico de EspAax, media (DE)	3,1 (4,5)	4,2 (5,5)	3,4 (4,6)
Positivo para HLA-B27, n (%)	77 (74,0)	71 (74,7)	73 (72,3)
Puntuación BASDAI, media (DE)	7,2 (1,5)	7,0 (1,5)	7,3 (1,3)
Puntuación ASDAS, media (DE)	3,8 (0,9)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)
Puntuación BASFI, media (DE)	6,7 (2,0)	6,4 (2,1)	6,5 (1,8)
PCR (mg/L), media (DE)	14,3 (24,4)	12,4 (18,0)	12,1 (17,8)
Puntuación SPARCC SIJ, media (DE)	6,2 (9,1)	5,3 (8,3)	7,5 (10,8)
Estratificación RM/PCRus, n (%) ^{a,b}			
RM+/PCRus+	38 (36,2)	30 (31,3)	39 (38,2)
RM+/PCRus-	40 (38,1)	36 (37,5)	34 (33,3)
RM-/PCRus+	26 (24,8)	30 (31,3)	28 (27,5)
Tratamiento concomitante, n (%)			
AINEs	96 (91,4)	81 (84,4)	95 (93,1)
Metotrexato	17 (16,2)	17 (17,7)	15 (14,7)
Sulfasalazina	21 (20,0)	23 (24,0)	27 (26,5)
Corticosteroides	14 (13,3)	8 (8,3)	20 (19,6)

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

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

	Semana 16			Semana 52		
	Placebo (N = 105)	IXE C4S (N = 96)	IXE C2S (N = 102)	Placebo (N = 105)	IXE C4S (N = 96)	IXE C2S (N = 102)
Criterios de valoración principales y secundarios						
Respuesta ASAS40						
Población ITT, n (%) ^{a,b}	20 (19,0)	34* (35,4)	41* (40,2)	14 (13,3)	29* (30,2)	32* (31,4)
Pacientes rescatados n/N (%) ^c	4/62 (6,5)	12/40 (30,0)	9/42 (21,4)	21/56 (37,5)	15/37 (40,5)	15/36 (41,7)
ASDAS BAE (< 2,1), n (%) ^{a,b}	13 (12,4)	26* (27,7)	33 [¿] (32,4)	9 (8,6)	28 [¿] (29,8)	28 [¿] (27,5)
Cambio desde el basal, media MC (DE)						
ASDAS ^{b,d}	-0,58 (0,10)	-1,12 [¿] (0,10)	-1,26 [¿] (0,10)	-0,78 (0,14)	-1,39 [¿] (0,12)	-1,47 [¿] (0,12)
BASDAI ^{b,d}	-1,51 (0,22)	-2,18 [¿] (0,22)	-2,52* (0,22)	-1,76 (0,31)	-2,89* (0,27)	-3,04* (0,27)
BASFI ^d	-1,34 (0,23)	-2,01 [¿] (0,23)	-2,28* (0,23)	-1,57 (0,33)	-2,63 [¿] (0,29)	-2,75* (0,29)
SF-36 CF ^{b,d}	5,21 (0,80)	8,06 [¿] (0,81)	7,96 [¿] (0,80)	4,72 (1,25)	8,92 [¿] (1,08)	9,33* (1,08)
Puntuación SPARCC SI ^{b,e}	-0,31 (0,54)	-3,38 [¿] (0,55)	-4,52 [¿] (0,53)	-1,92 (0,87)	-4,40 [¿] (0,73)	-6,16 [¿] (0,71)
Resultados de seguridad						
AADT, n (%)	51 (49,0)	52 (54,2)	65 (63,7)	60 (57,7)	63 (65,6)	79 (77,5)
AAG, n (%)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,1)	1 (1,0)
Interrupción debida a AA, n (%)	2 (1,9)	0	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (1,0)

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

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

Código EUDRACT: 2015-003938-27.