



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Eficacia y seguridad de ixekizumab en la práctica clínica habitual: estudio retrospectivo bicéntrico



J. Magdaleno-Tapial^{a,*}, R. Carmena-Ramón^b, C. Valenzuela-Oñate^a,
J.M. Ortiz-Salvador^a, J. Sabater-Abad^b, P. Hernández-Bel^a, E. Gimeno-Carpio^b,
J.L. Sánchez-Carazo^a y A. Pérez-Ferriols^a

^a Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 19 de diciembre de 2018; aceptado el 18 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 18 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Ixekizumab;
Práctica clínica
habitual;
Psoriasis

Resumen

Introducción: Ixekizumab es un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento de pacientes con psoriasis dentro de ensayos clínicos. Nuestro objetivo es valorar la eficacia y seguridad de ixekizumab en la práctica clínica habitual.

Material: Estudio retrospectivo incluyendo todos los pacientes que han recibido ixekizumab en 2 servicios de dermatología de la ciudad de Valencia.

Resultados: Se incluyeron un total de 75 pacientes, siendo el 53,3% varones y el 46,7% mujeres con una edad media de 48,61 años. El 77,3% (58 pacientes) presentaba una psoriasis en placas, mientras que el 22,7% (17 pacientes) presentaba psoriasis de predominio en un área especial. La comorbilidad más frecuente fue obesidad en el 48% de ellos y el 40% eran *naive* a biológicos. El PASI inicial medio fue de 9,99, mientras que el PASI medio a la semana 16 era de 1,5. Las respuestas de PASI75 y PASI90 fueron independientes de las comorbilidades analizadas, del sexo, de la edad y del PASI basal. Los pacientes *naive* a biológicos respondieron mejor que los pacientes que habían recibido tratamiento biológico previo, tanto en la semana 16 como en la semana 52 de forma estadísticamente significativa. Estas observación también se mantuvieron en los pacientes con psoriasis en un área especial. El 25,7% de los pacientes refería algún efecto adverso, siendo lo más frecuente reacción en el sitio de inyección. No se observaron reacciones adversas graves.

Conclusiones: El estudio plasma nuestra experiencia en la práctica clínica real de ixekizumab, siendo un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de la psoriasis.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jormagta@gmail.com (J. Magdaleno-Tapial).

KEYWORDS

Ixekizumab;
Routine clinical
practice;
Psoriasis

Efficacy and Safety of Ixekizumab in a Real-Life Practice: A Retrospective Bicentric Study

Abstract

Background: Ixekizumab has proven efficacy and safety for the treatment of psoriasis in clinical trials. The aim of this study was to evaluate its effectiveness and safety in routine clinical practice.

Methods: Retrospective study of all patients treated with ixekizumab in 2 dermatology departments in the city of Valencia, Spain.

Results: Seventy-five patients (53.3% men and 46.7% women) with a mean age of 48.61 years were studied; 77.3% (n = 58) had plaque psoriasis and 22.7% (n = 17) had psoriasis predominantly affecting a specific area. The most common comorbidity was obesity (present in 48% of patients) and 40% of the overall group had not been previously treated with a biologic drug. Mean psoriasis area and severity index (PASI) fell from 9.99 at baseline to 1.5 at week 16. PASI-75 and PASI-90 (improvements of at least 75% and 90% in PASI) were independent of sex, age, baseline PASI, and the comorbidities analyzed. Responses at week 16 and 52 were significantly better in biologic-naïve patients for the overall group and the subgroup of patients with localized psoriasis. Adverse effects were reported for 25.7% of patients and the most common effect was injection-site reaction. There were no serious adverse effects.

Conclusions: Our findings show that ixekizumab is both effective and safe in the treatment of psoriasis in routine clinical practice.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica que cursa a brotes, afectando de forma preferente a la piel y las articulaciones, aunque cada vez son más las comorbilidades que se asocian a esta enfermedad¹. En los últimos años el desarrollo de los denominados fármacos biológicos o antidiaria ha cambiado de forma drástica el tratamiento de estos pacientes.

Ixekizumab es un fármaco biológico recombinante humanizado que actúa frente a la IL-17A, aprobado recientemente para su uso en pacientes con psoriasis en placas². La eficacia y seguridad de este fármaco ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados, aunque existen pocos datos sobre su uso en la práctica clínica real^{3,4}.

El objetivo principal del estudio es valorar la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes con psoriasis en la práctica clínica habitual de nuestro medio. Como objetivo secundario se valorarán distintas variables clínicas potenciales que podrían influir en la eficacia terapéutica.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo incluyendo todos los pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con ixekizumab en 2 Servicios de dermatología de la ciudad de Valencia desde marzo de 2017 hasta septiembre de 2018. Las variables que se recogieron fueron: sexo, edad, fármacos previos tanto sistémicos convencionales como biológicos, comorbilidades asociadas, afectación predominante de un área difícil de tratar (palmoplantar, genital, cuero cabelludo) y efectos adversos, así como suspensión del tratamiento y su causa. Se valoró la gravedad

de la psoriasis mediante el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), tanto basal como a la semana 16 y al final del seguimiento del estudio, así como mediante el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Se estableció el PASI75 y el PASI90 como alcanzar una mejoría del 75% o del 90% con respecto a su PASI basal. El tiempo de seguimiento de cada uno de los pacientes fue variable en función de cuándo inició el tratamiento.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables, empleando la media y la desviación estándar (SD) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Los contrastes de hipótesis se realizaron empleando el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según conviniera. Se valoró el impacto de las variables sexo, edad, fármacos previos, comorbilidades y PASI basal mediante un análisis multivariable. Los datos estadísticos se analizaron mediante el programa SPSS versión 21.0 y se consideró significativo un p valor <0,05.

Resultados

Se incluyeron un total de 75 pacientes, siendo el 53,3% varones y el 46,7% mujeres, con una edad media (\pm SD) de 48,61 (\pm 13) años. Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes se resumen en las *tablas 1 y 2*. Todos los pacientes, salvo 2 en los que no se realizó dosis de inducción, recibieron ixekizumab según la ficha técnica. El 76% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad, siendo lo más frecuente obesidad definida por un IMC \geq 30 mg/kg² (48%), seguido de dislipidemia (45,3%), tabaquismo (37,3%) e hígado graso no alcohólico (40%). Otras comorbilidades analizadas fueron hipertensión (22,7%), trastorno psiquiátrico en forma de ansiedad y depresión mayor (22,7%), diabetes

Tabla 1 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes del estudio

	Pacientes incluidos en el estudio (n = 75)
Sexo (n; %)	
Hombres	40 (53,5%)
Mujeres	35 (46,7%)
Edad, años (media ± SD)	48,61 (± 13)
Localización psoriasis (n; %)	
En placas	58 (77,3%)
En áreas especiales	17 (22,7%)
Comorbilidades	
Obesidad	36 (48%)
Dislipidemia	34 (45,3%)
Tabaquismo	28 (37,3%)
HGNA	30 (40%)
HTA	17 (22,7%)
Trastorno psiquiátrico	17 (22,7%)
DM-2	12 (16%)
Hiperuricemia	13 (17,3%)
APs	12 (16%)
PASI basal (media ± SD)	9,99 (± 5,13)
Tratamientos previos (n; %)	60 (80%)
Fototerapia	17 (22,7%)
Sistémicos	60 (80%)
convencionales/molécula pequeña	
Metotrexato	49 (65,3%)
Acitretino	18 (24%)
Ciclosporina	11 (14,7%)
Apremilast	10 (13,3%)
Ácido fumárico	1 (1,3%)
Biológicos	45 (60%)
Ustekinumab	32 (42,7%)
Secukinumab	20 (26,7%)
Etanercept	18 (24%)
Adalimumab	15 (20%)
Infliximab	8 (10,7%)
Efalizumab	5 (6,7%)
Certolizumab	2 (2,7%)
Golimumab	2 (2,7%)
Brodalumab	1 (1,3%)

HGNA: hígado graso no alcohólico; HTA; hipertensión arterial; DM-2; diabetes mellitus tipo 2; APs: artropatía psoriásica.

mellitus tipo 2 (16%), hiperuricemia (17,3%), artropatía psoriásica (16%), hipotiroidismo (4%), infección pasada por virus de la hepatitis B (2,6%), eventos cardiovasculares mayores (2,6%), cirrosis (1,3%) y enfermedad de Moyamoya (1,3%). Ningún paciente presentaba antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.

Del global de pacientes el PASI inicial medio (± SD) fue de 9,99 (± 5,13) mientras que el PASI medio (± SD) a la semana 16 era de 1,5 (± 2,3). El 73,3% y el 56% de los pacientes alcanzaron a la semana 16 el PASI75 y el PASI90, respectivamente. Estas respuestas fueron independientes de las comorbilidades, incluyendo un IMC > 30, y de haber recibido fármacos biológicos previos. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI75 en la semana 16 fue mayor en los pacientes *naive* a biológicos (p=0,03).

Tabla 2 Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con psoriasis en áreas especiales tratados con ixekizumab

	Pacientes con psoriasis en área especial (n = 17)
Sexo (n; %)	
Hombres	7 (41,2%)
Mujeres	10 (58,2%)
Edad, años (media ± SD)	47 (± 14)
Localización área especial (n; %)	
Palmoplantar	7 (41,2%)
Genital	7 (41,2%)
Cuero cabelludo	3 (17,6%)
PASI basal (media ± SD)	5 (± 1,3)
PGA basal (medio ± SD)	3 (± 0,5)
DLQI basal (medio ± SD)	19 (± 5,7)
Tratamientos previos (n; %)	10 (58,8%)
Sistémicos	1 (5,9%)
convencionales/molécula pequeña	
Biológicos	9 (52,9%)

Al finalizar el estudio la mediana de tiempo de seguimiento fue de 46 semanas. El 89,3% de pacientes había alcanzado las 24 semanas de tratamiento, mientras que el 40% había alcanzado las 52 semanas al finalizar el estudio. El 74,6% y el 62,7% de pacientes alcanzaron a la semana 24 de tratamiento el PASI75 y el PASI90, respectivamente. De los pacientes que alcanzaron la semana 52 de tratamiento el 73,3% y el 56,7% alcanzaron el PASI75 y el PASI90, respectivamente. En la semana 24 y en la semana 52 las respuestas de eficacia eran independientes del sexo, edad, hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes mellitus, artropatía psoriásica, trastorno psiquiátrico, hiperuricemia y obesidad. Sin embargo, los pacientes *naive* a biológicos presentaron respuestas tanto de PASI75 como de PASI90 superiores a los pacientes tratados previamente con algún biológico (fig. 1 A).

De los 17 pacientes con psoriasis localizada preferentemente en un área especial, el 35,3% y el 29,4% de pacientes alcanzaron un PASI75 y un PASI90 respectivamente en la semana 16. Al finalizar el estudio 15 pacientes alcanzaron la semana 24, de los cuales el 40% y el 33,3% habían alcanzado un PASI75 y un PASI90 respectivamente. Por otra parte, 9 pacientes alcanzaron la semana 52, alcanzando el 44,4% de ellos el PASI75 y el PASI90. El PGA medio en la semana 16 fue de 1,3, mientras que en la semana 52 fue de 0,8. El DLQI medio en la semana 16 y en la semana 52 fue de 3,2 y 2,4, respectivamente. La eficacia en términos de PASI75 y PASI90 a la semana 52 fue mayor en los pacientes *naive* a biológicos frente a los pacientes *no-naive* (p=0,001) (fig. 1 B).

De los 75 pacientes incluidos en el estudio el 25,7% de pacientes refirió algún efecto adverso, siendo lo más frecuente el dolor en el sitio de inyección (18,6%) seguido de candidiasis mucocutánea (5,6%). Otros efectos adversos reportados fueron el malestar general y la astenia (2 pacientes), rinoconjuntivitis (2 pacientes), aftas orales (un paciente), faringitis (un

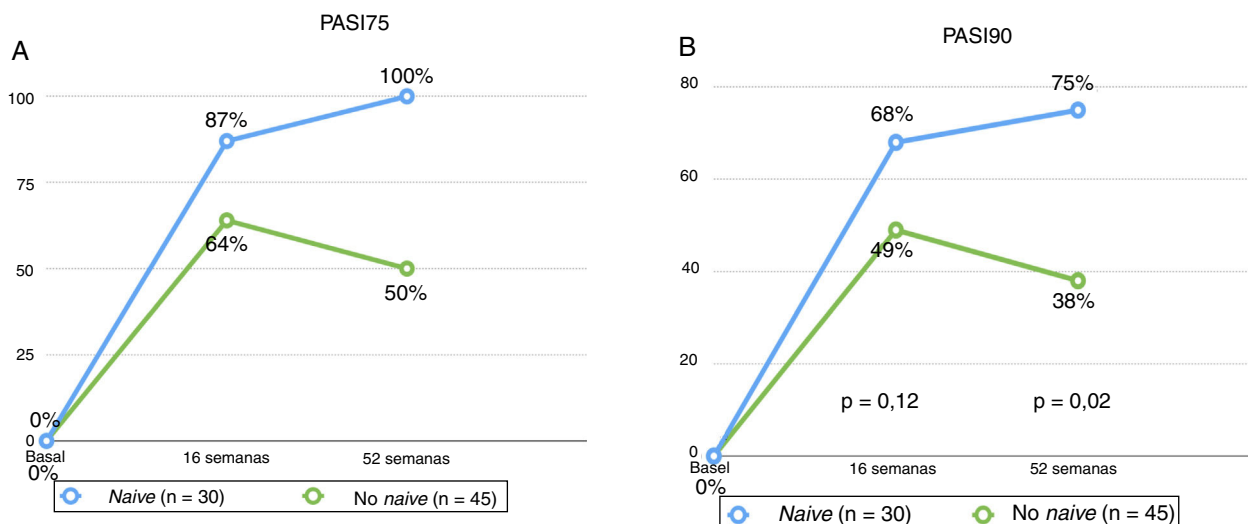


Figura 1 PASI75 (A) y PASI90 (B) en la semana 12 y semana 52 en los pacientes naive a biológicos frente a los que ya habían recibido algún tratamiento biológico previo.

paciente) y artritis de rodilla (un paciente). Al final del seguimiento el 89,3% de pacientes permanecían en tratamiento, mientras que 10,7% (8 pacientes) había suspendido el tratamiento, 2 de ellos por reacciones adversas (rinoconjuntivitis incoercible y reacción en el sitio de inyección), 3 por fracaso primario, 2 por fracaso secundario y uno por deseo gestacional. Del resto de pacientes que mantienen el tratamiento (67 pacientes) 2 están intensificados con ixekizumab cada 15 días, 2 están en combinación con metotrexato y uno de ellos está desintensificado con ixekizumab cada 6 semanas debido a haber alcanzado un blanqueamiento completo mantenido en el tiempo.

Discusión

Nuestro estudio demuestra la eficacia y seguridad de ixekizumab en pacientes con psoriasis, tanto vulgar como en localizaciones especiales, en la práctica clínica habitual. La eficacia de ixekizumab 40 mg cada 12 semanas ha sido evaluada en varios ensayos clínicos aleatorizados (UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3), alcanzando a la semana 12 el 81,6% de los pacientes el PASI75, el 63,3% el PASI 90 y el 33,2% el PASI100. Los pacientes de nuestro estudio son comparables con estos ensayos clínicos, con la excepción del PASI basal (9,99 vs. 20,3) y los pacientes que habían llevado tratamiento biológico previo (26,4 vs. 60%)³.

La eficacia de ixekizumab en la práctica clínica habitual también ha sido evaluada en varios estudios. Diotallevi et al. reportaron respuestas a la semana 12 del 80% el PASI75, 13% el PASI90 y 6,9% el PASI100, aunque el tamaño muestral era únicamente de 15 pacientes⁵. En la serie de 60 pacientes publicada por Georgakopoulos et al. el 75% de los pacientes alcanzaron un PASI75 o un PGA 0/1 a la semana 12 de tratamiento, siendo el PASI basal medio en dicha semana de 2,3⁶. En nuestro medio la eficacia en la práctica clínica habitual ha sido evaluada en el trabajo publicado por Deza et al., en el cual el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI75, PASI90 y PASI100 a la semana 12-16 fue del 87,5%, 50% y

39,9%, respectivamente⁴. Nuestros resultados a la semana 16 son similares a los referidos anteriormente, con respuestas del 73,3% y el 56% de los pacientes, alcanzando un PASI75 y un PASI90.

En el mismo estudio de Deza et al. los resultados se mantienen a la semana 24 (n=77) para posteriormente decrecer ligeramente en la semana 52 (n=41), siendo el porcentaje de pacientes que alcanzan el PASI 75-90-100 del 79,1-60,7%, 52,3-42,9% y 41,9-30,4%, respectivamente⁴. En nuestro estudio el 74,6% y el 62,7% de pacientes que se analizan en la semana 24 (67 pacientes) alcanzan el PASI75 y el PASI90, mientras que el 73,3% y el 56,7% de los que se analizan en la semana 52 (30 pacientes) alcanzan este objetivo, resultados en consonancia con lo que ha sido publicado anteriormente en nuestro medio.

Nuestros datos confirman también la eficacia de este fármaco en áreas que generalmente responden peor a los distintos tratamientos, como el cuero cabelludo, el área genital o la zona palmoplantar. Estas áreas se encuentran afectas en más del 50% de pacientes en algún momento de su enfermedad y pueden comprometer gravemente la calidad de vida del enfermo⁷. Además, existe escasez en cuanto a ensayos clínicos sobre la eficacia de los distintos fármacos⁸. No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de ixekizumab en la zona palmoplantar o en el cuero cabelludo de forma específica. Por otra parte, se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo la eficacia de ixekizumab en psoriasis genital⁹, así como su rápido efecto y la mejoría en la calidad de vida sexual¹⁰. En nuestro estudio el 33,3% de pacientes con psoriasis en estas localizaciones alcanza un PASI90 a las 16 semanas de tratamiento, así como una disminución del DLQI del 84% en la semana 16.

La eficacia en nuestro estudio es independiente del sexo, la edad, el tabaquismo, las comorbilidades evaluadas y el PASI basal. Cabe destacar que la obesidad o IMC > 30 mg/kg², al contrario de lo que ocurre con otros fármacos biológicos, parece no influir en la respuesta de ixekizumab en la práctica clínica habitual, como también lo reportan Deza et al.

en su estudio⁴. Por otra parte, la única variable evaluada que influye en la eficacia de ixekizumab en la práctica clínica habitual de nuestros pacientes es haber estado tratados previamente con otros fármacos biológicos, como así se reporta en otros estudios. Esta observación, aunque con pocos pacientes, también es válida para los pacientes con psoriasis que afecta preferentemente a un área difícil de tratar.

La tasa de efectos adversos reportados en nuestros pacientes es del 25,7%, unos resultados similares a los publicados tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual, siendo lo más frecuente el dolor o la reacción en el sitio de inyección^{3,4,6}. Además, este efecto adverso fue más frecuente en los primeros pacientes tratados. Con la modificación del modo de administración (de pluma a jeringa precargada) se redujo considerablemente este problema. La candidiasis, como efecto adverso de clase de los inhibidores de la IL-17², fue el segundo efecto adverso más frecuente. Destacar los 2 episodios de rinoconjuntivitis que reportamos en nuestra serie, en un caso incoercible y que llevó a la retirada del fármaco. Si bien es verdad que en los ensayos clínicos se ha reportado la nasofaringitis como efecto adverso más frecuente (23,5%), en nuestro caso se trataba de episodios crónicos de rinitis y conjuntivitis no alérgica. Por otra parte, a pesar de que no está reportado en los ensayos clínicos, uno de nuestros pacientes presentó una artritis de rodilla, como también se ha observado en la serie de Deza et al.⁴. Por último, en nuestra serie no apareció ningún efecto adverso grave que, aunque en un porcentaje menor del 1%, ha sido reportado en los ensayos clínicos, como neutropenias grado 3-4 o enfermedad inflamatoria intestinal³.

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de ser observacional retrospectivo, con pérdida de datos o datos incompletos. Tampoco se ha evaluado el tiempo de evolución de la psoriasis como factor capaz de modificar la eficacia del tratamiento. Además, dado que no todos los pacientes han alcanzado la semana 52 no se pueden extraer conclusiones sólidas de la eficacia y seguridad a largo plazo en la práctica clínica habitual.

Como conclusión, presentamos la segunda serie más grande de pacientes tratados con ixekizumab, tanto por psoriasis vulgar como por psoriasis en áreas especiales. Nuestro estudio muestra una eficacia y una tasa de efectos adversos similar a lo publicado tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual. La eficacia de ixekizumab es independiente de las comorbilidades habitualmente analizadas en los pacientes, siendo menor en los pacientes no-*naïve* a biológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90:9–20.
2. Silfvast-Kaiser A, Paek SY, Menter A. Anti-IL17 therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;19:45–54.
3. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:855–62.
4. Deza G, Notario J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Ferran M, del Alcazar E, et al. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: A multicentre retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;33:553–9.
5. Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Molinelli E, Offidani A. Ixekizumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis: Real world clinical experience. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2018:153.
6. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J. Ixekizumab (Interleukin 17A Antagonist): 12-week efficacy and safety outcomes in real-world clinical practice. *J Cutan Med Surg*. 2018;23:174–7.
7. Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto MJ, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, et al. Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifilogr*. 2014;105:923–34.
8. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, Kerdel F, Okubo Y, Romiti R, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: Results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 UNCOVER-3). *J Dermatol Treat*. 2017;28:282–7.
9. Ryan C, Menter A, Guenther L, Blauvelt A, Bissonnette R, Meeuwis K, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;179:844–52.
10. Yosipovitch G, Foley P, Ryan C, Cather JC, Meeuwis KA, Burge R, et al. Ixekizumab improved patient-reported genital psoriasis symptoms and impact of symptoms on sexual activity vs placebo in a randomized double-blind study. *J Sex Med*. 2018;15:1645–52.