



INFORME SOBRE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

Informe de *BIMZELX*® (*BIMEKIZUMAB*) en *Artritis psoriásica**.

Fecha de publicación: 2/11/2023

Documento elaborado por el grupo de expertos de la Sociedad Española de Reumatología.

*La selección de los elaboradores y revisores del programa InnovaTSER es responsabilidad de la dirección de la Unidad de Investigación de la SER que garantiza la independencia de este documento.

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune que se caracteriza por una presentación clínica muy heterogénea y que puede afectar a diversos tejidos y dominios clínicos: artritis, espondilitis, entesitis, dactilitis y psoriasis cutánea y ungueal. Aproximadamente el 30% de los pacientes con psoriasis pueden desarrollar APs, especialmente aquellos con psoriasis severa o con afectación ungueal o del cuero cabelludo. La inflamación musculoesquelética persistente se asocia a destrucción articular y discapacidad, que puede prevenirse con un diagnóstico y tratamiento tempranos. Además, la APs se asocia a inflamación extra-musculoesquelética (enfermedad intestinal inflamatoria y uveítis) y comorbilidades (depresión, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular).

La prevalencia de la APs en países desarrollados oscila entre 0.1 y 0.6% y, dado que afecta preferentemente a personas entre 30 y 50 años y sin preferencia de género, constituye una gran carga económico-social. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son artritis periférica (poliartritis u oligoartritis), espondilitis (pura o mixta), entesitis y dactilitis, que pueden presentarse en combinaciones diferentes (fenotipos clínicos). Aunque la poliartritis representa la mayoría de pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes, la entesitis suele afectar alrededor de la mitad de estos pacientes, y la espondiloAPsmixta afecta alrededor del 30% de pacientes en las cohortes internacionales de APs. Sin embargo, el patrón de la enfermedad puede cambiar con el tiempo, su evolución y el tratamiento. La presentación inicial suele ser insidiosa y, más raramente, aguda, como suele ocurrir en las articulaciones grandes de extremidades inferiores. La afectación axial pura en la APs es rara y se asocia a sacroilitis simétrica y al HLA-B27, mientras que la forma mixta se asocia a sacroilitis asimétrica y al HLA-B*08. El objetivo terapéutico en la APs es maximizar la calidad de vida relacionada con la salud a través del control de los síntomas, la prevención del daño estructural y la normalización de la función y la participación social; la abolición de la inflamación es un componente fundamental para conseguir estos objetivos. Aunque no hay una definición consensuada de remisión, se propone un DAPSA igual o inferior 4, mientras que la baja actividad incluye pacientes con un DAPSA inferior a 14. Hay que tener en cuenta que el índice DAPSA se basa fundamentalmente en recuento articular y, por lo tanto, no tiene en cuenta otras manifestaciones clínicas de la APs, como la entesitis, la afectación de la piel y uñas o la afectación axial. Por todo ello, se han propuesto índices del estado de la enfermedad que incluyan todos los componentes de la enfermedad, como VLDA o MDA para la remisión y la baja actividad, respectivamente. El tratamiento debería ir dirigido a alcanzar la remisión o, alternativamente, baja actividad de la enfermedad, a través de la evaluación regular de la actividad de la enfermedad y un ajuste apropiado de la terapia. El tratamiento de la APs combina terapias no farmacológicas y farmacológicas. Aparte de los AINES y los corticoides, que se pueden utilizar en fases muy iniciales de la artritis o como terapia complementaria o local, se dispone de fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad (FAME) sintéticos convencionales que han demostrado eficacia en APs, como el metotrexato. Sin embargo, en algunas manifestaciones clínicas, como la entesitis y la espondiloartritis, no hay evidencia suficiente sobre la eficacia de estos fármacos. Los FAMEs biológicos y pequeñas moléculas con diana identificable son la segunda línea de tratamiento, siendo la mayor experiencia acumulada con inhibidores del TNF-alfa, IL-17A e IL-12/23. Recientemente han sido aprobados los inhibidores de IL-23p19 y de las JAK (Tabla 1). También está aprobado para el tratamiento de la APs un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-4 y



Con el apoyo de



el abatacept. A pesar de estos grandes recursos terapéuticos, menos del 50% de los pacientes alcanza una respuesta ACR50 o un DAPSA de baja actividad, y una proporción aún menor alcanza el objetivo MDA. Existen dos estudios “head-to head” comparando la eficacia de un iIL-17A con un iTNF-alfa y ambos encuentran una eficacia superior de la inhibición de IL-17A sobre la psoriasis, pero similares resultados de ambos mecanismos en las manifestaciones musculoesqueléticas. Por lo tanto, la elección de tratamiento, al margen de tener en cuenta ciertos dominios, como la piel y la entesis, depende de la experiencia del clínico y esto supone un método de prueba y error. La heterogeneidad clínica de la APs, con diferentes tejidos implicados que tienen diferentes respuestas a los fármacos disponibles, demanda un esfuerzo futuro, mediante el estudio en profundidad de la taxonomía molecular de los tejidos del paciente, que revele la diana terapéutica predominante y permita avanzar hacia la medicina personalizada.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: BIMZELX® (BIMEKIZUMAB)

Bimzelx 160 mg solución inyectable en pluma precargada.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA EN APS

Bimekizumab, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAMEs.

La dosis recomendada para pacientes adultos con APs activa es de 160 mg (administrados en 1 inyección subcutánea) cada 4 semanas. Para pacientes con APs coexistente con psoriasis en placas de moderada a grave, la dosis recomendada es la misma que para la psoriasis en placas [320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y después cada 8 semanas]. Después de 16 semanas, se recomienda una evaluación periódica de la eficacia y, si no se puede mantener una respuesta clínica suficiente en las articulaciones, se puede considerar cambiar a 160 mg cada 4 semanas.

Las contraindicaciones de Bimekizumab son hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes e infecciones activas clínicamente importantes.

Mecanismo de Acción y Farmacología

Bimekizumab tiene un mecanismo de acción innovador: es el único fármaco que inhibe selectivamente 2 citocinas efectoras (IL-17A e IL-F) relevantes en la fisiopatología de la artritis psoriásica. Esta inhibición dual ha demostrado in vitro una reducción significativa de la expresión de genes relacionados con la inflamación, la migración de células proinflamatorias y la producción de citocinas inflamatorias, como IL-6, de forma más intensa que la IL-17A aislada.

Bimekizumab tiene una farmacocinética lineal dosis-dependiente, con una vida media entre 17 y 26 días, y su distribución se limita al compartimento extravascular.

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos, pero la administración concomitante de FAME, incluido metotrexato, no influyó en la eliminación de bimekizumab, ni

tampoco la exposición previa a medicamentos biológicos. Por otro lado, la formación de algunas de las enzimas del CYP450 se inhibe debido a los niveles elevados de citocinas durante la inflamación crónica y, por lo tanto, las terapias antiinflamatorias, como el inhibidor de IL-17A e IL-17F bimekizumab, pueden dar lugar a la normalización de los niveles de CYP450 y a la reducción de la concentración de los medicamentos metabolizados por el CYP450. Por tanto, no se puede descartar un efecto clínicamente relevante sobre los sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho en los que la dosis se ajusta individualmente (p. ej., warfarina). En estos casos se debe considerar una supervisión terapéutica

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento.

Los datos relativos al uso de bimekizumab en mujeres embarazadas son escasos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de bimekizumab durante el embarazo.

Se desconoce si bimekizumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con bimekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

No se ha evaluado el efecto de bimekizumab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

Eficacia

Dos estudios pivotaes de fase 3 en APs (BE OPTIMAL y BE COMPLETE) con el bimekizumab han tenido como objetivo primario la respuesta ACR50, que es más ambicioso que los aplicados en los estudios pivotaes de la mayoría de los fármacos aprobados previamente, y como objetivo secundario la MDA, que es un índice compuesto específico de la artritis psoriásica.

Tanto BE OPTIMAL como BE COMPLETE cumplieron los objetivos primarios y secundarios, observándose una eficacia consistente en las diferentes subpoblaciones de APs (naïve y tras fallo a anti-TNF), con mejoría significativa en todos los desenlaces reportados por el paciente, así como un mantenimiento de la respuesta, que aumentó hasta la semana 52. Bimekizumab muestra una gran rapidez de acción, con separación de las curvas de bimekizumab y placebo desde la semana 2 para la respuesta ACR50 y MDA. También demuestra que inhibe la progresión radiográfica comparado con placebo desde la semana 16 y se mantiene hasta la 52.

BE OPTIMAL fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes de 18 años o más, con APs activa (3 articulaciones inflamadas y dolorosas y una lesión de psoriasis activa), según criterios CASPAR, y que no habían recibido tratamiento biológico. Los pacientes fueron aleatorizados 3:2:1 a bimekizumab 160 mg cada 4

semanas, placebo cada 2 semanas, o adalimumab 40 mg cada 2 semanas, todos administrados subcutáneamente. A la semana 16, los pacientes asignados a placebo cambiaron a bimekizumab 160 mg cada 4 semanas. El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría del 50% o mayor en la respuesta ACR en la semana 16 (non-responder imputation). En la semana 16, un porcentaje significativamente mayor de los pacientes que recibieron bimekizumab (189 [44%] de 431) alcanzaron respuesta ACR50 response versus placebo (28 [10%] of 281; odds ratio 7.1 [95% CI 4.6–10.9], $p < 0.0001$). Se cumplieron todos los criterios de valoración jerárquicos secundarios (Tabla 1A). Estos resultados persisten hasta la semana 52

BE COMPLETE fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes de 18 años o más, con APs activa según criterios CASPAR que tuvieron una respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento con uno o dos inhibidores del TNF α , ya fueran indicados para psoriasis o artritis psoriásica. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a bimekizumab 160 mg o placebo cada 4 semanas, administrados subcutáneamente. Alrededor del 43% tomaban metotrexato a la inclusión. Se alcanzaron el objetivo primario y todos los objetivos jerárquicos secundarios a la semana 16. 116 (43%) de 267 pacientes que recibieron bimekizumab alcanzaron ACR50, comparado con 9 (7%) de 133 pacientes que recibieron placebo (odds ratio 11.1 [95% CI 5.4–23.0], $p < 0.0001$). (Tabla 1B).

Dictámenes de otras agencias evaluadoras

Bimekizumab está aprobado por las agencias reguladoras de EE. UU. y Europa y por las nacionales de Reino Unido, Alemania, Austria, Francia, Bélgica, Italia, España, Japón e Israel.

Seguridad

Bimekizumab fue bien tolerado y su perfil de seguridad fue similar al de estudios previos en APs y consistente con el perfil de seguridad conocido de bimekizumab. Se observaron diferencias numéricas entre el perfil de seguridad de bimekizumab y el grupo de referencia adalimumab. En línea con el mecanismo de acción de bimekizumab y la contribución de IL-17 en la protección del huésped contra infecciones fúngicas de las mucosas, se observó un aumento de incidencia de infecciones fúngicas en pacientes tratados con bimekizumab comparados con pacientes tratados con adalimumab. En el grupo de bimekizumab todas las infecciones fúngicas fueron mucocutáneas y localizadas, Todos los casos de Candida fueron leves o moderados en gravedad y la mayoría fueron evaluados como relacionados con el tratamiento por el investigador. No hubo casos de candidiasis sistémica y en la gran mayoría de casos no condujo a los pacientes a discontinuar el tratamiento. La tasa de infecciones observada con bimekizumab a la semana 52 fue consistente con la reportada en los otros estudios de bimekizumab en APs: BE OPTIMAL, BE COMPLETE, BE VITAL y el ensayo de fase IIb de bimekizumab in APs a 3 años. Las tasas fueron similares a las reportadas en espondiloartritis axial y más bajas que las reportadas in psoriasis. En los pacientes tratados con bimekizumab se reportaron 4 casos de MACE y tres procesos neoplásicos, excluyendo



Con el apoyo de



el cáncer de piel no-melanoma. No se observó ninguno en el brazo de adalimumab. Sin embargo, se observaron unas tasas más elevadas de reacciones en el sitio de inyección y de la elevación de enzimas hepáticas en el grupo de tratamiento con adalimumab que en el de bimekizumab..

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los ensayos clínicos pivotaes BE OPTIMAL y BE COMPLETE demostraron la eficacia de bimekizumab 160 mg cada 4 semanas comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa, tanto en pacientes naïve o con respuesta insuficiente o intolerancia a anti-TNF. El objetivo primario fue la respuesta ACR50, que refleja un efecto clínicamente relevante en los pacientes. Se alcanzaron el objetivo primario y todos los secundarios (MDA, PASI90, HAQ-DI, SF36 PCS, etc., en ambos estudios, independientemente de si el paciente había estado tratado o no con anti-TNF. Bimekizumab es eficaz en los distintos dominios clínicos de la APs, con mejorías significativas en la calidad de vida, función física, dolor y fatiga. Recientemente han sido publicados los resultados del ensayo clínico BE OPTIMAL hasta la semana 52, que confirman la eficacia y la seguridad y sugieren que bimekizumab es una buena opción de tratamiento a largo plazo para pacientes con APs naïve a terapia biológica.

Una limitación del estudio BE OPTIMAL es el pequeño tamaño de los subgrupos con entesitis o dactilitis a la inclusión, lo que obligó, en el análisis hasta la semana 16, a combinar estos subgrupos con los del ensayo BE COMPLETE para asegurar un poder estadístico adecuado. Sin embargo, en la semana 52 se incluyen sólo los subgrupos de entesitis y dactilitis del BE OPTIMAL. A pesar de ello, en la semana 16, se observaron diferencias numéricas entre bimekizumab y placebo en dichos dominios clínicos. Otra limitación es que el estudio no tiene poder estadístico suficiente para la comparación entre bimekizumab y adalimumab. Aunque bimekizumab tiene sendos ensayos clínicos “head to head” frente a secukinumab y ustekinumab en pacientes con psoriasis, en los que demuestra superioridad respecto a los otros fármacos, no tiene actualmente ensayos similares en pacientes con APs.

El tamaño de la base de datos de seguridad, así como la limitada exposición de los pacientes a bimekizumab, exigen precaución y seguimiento a más largo plazo para detectar eventos de baja frecuencia y con latencias a veces largas.

Valoración del beneficio clínico

A través del desarrollo clínico en pacientes con APs, con los ensayos clínicos de fase III BE OPTIMAL y BE COMPLETE, bimekizumab ha demostrado eficacia mantenida, mejorando múltiples síntomas y signos de la APs, que incluyen todos los dominios clínicos de la enfermedad, así como la inhibición de la progresión radiográfica. Por otro lado, se demuestra una mejoría en la función física y calidad de vida del paciente, con mejoría significativa en todos los desenlaces reportados por el paciente, incluida la fatiga y el impacto de la artritis psoriásica sobre la salud (PsAID12) . Bimekizumab es un fármaco innovador, eficaz, seguro y bien tolerado, que puede ser una alternativa para los pacientes con APs que han fallado o son intolerantes a metotrexato o a terapia anti-TNF

DISCUSIÓN

En los pacientes con APs, bimekizumab ha demostrado ser eficaz en todos los dominios clínicos de la enfermedad tras respuesta inadecuada a metotrexato o a uno o dos anti-TNF. La principal limitación de los dos estudios pivotaes, es el número relativamente pequeño de casos con entesitis y dactilits, por los que hubo que agrupar las dos poblaciones estudiadas, que tenían características diferentes. Aun así, la eficacia frente a entesitis se podría calificar de moderada, siendo algo mejor en la dactilitis. En el pivotal con comparador activo no se hicieron estimaciones head to head (no tenía potencia para ello), los resultados en términos ACR fueron bastantes similares entre bimekizumab y adalimumab, lo que deja abierto el posicionamiento en práctica clínica real en pacientes en primera indicación. La APs es una enfermedad crónica, por lo que se necesita evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de este biológico. Los datos provenientes del BE VITAL OLE evaluarán bimekizumab en pacientes con APs activa durante 3 años, para conocer su eficacia y tolerabilidad a largo plazo. La seguridad a largo plazo de bimekizumab, especialmente el aumento del riesgo de infecciones fúngicas será importante para caracterizar y considerar en contexto con los beneficios mecanísticos de la inhibición dual de IL-17A y IL-17F en conseguir el aclaramiento completo de la piel, y será particularmente relevante para las decisiones en práctica clínica. Además del estudio BE VITAL OLE, se necesita investigación observacional sobre desenlaces en el conjunto de datos en un contexto de práctica clínica diaria. Por otro lado, no sabemos qué ventaja real aporta el bloqueo dual sobre el bloqueo sólo sobre IL17A.

CONCLUSIÓN

Bimekizumab es un fármaco innovador que inhibe simultáneamente IL-17A e IL-17F. En pacientes con APs naïve a biológicos o con una respuesta inadecuada a anti-TNF, bimekizumab ha demostrado en el contexto de ensayos clínicos eficacia en todos los dominios clínicos y los desenlaces reportados por el paciente. También ha demostrado eficacia sobre la inhibición de la progresión radiológica. La seguridad es similar a las terapias biológicas que inhiben la vía IL-17. Por todo ellos bimekizumab es una alternativa terapéutica para pacientes con APs que hayan fallado o sean intolerantes a metotrexato o a anti-TNF.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Bimekizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con APs activa, con respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato y a anti-TNF. Bimekizumab tiene un mecanismo de acción novedoso y su objetivo primario ha sido la respuesta ACR50, que refleja una mejoría clínicamente relevante frente a la ACR20, que es la que ha sido generalmente utilizada en los ensayos clínicos para la aprobación de fármacos biológicos. Los diferentes ensayos clínicos fase 3 confirman que tiene un perfil de seguridad adecuado. Por todo ello, se recomienda el uso de bimekizumab tras fallo o intolerancia a metotrexato y a anti-TNF. En caso de una afectación relevante de la piel, bimekizumab sería preferible a anti-TNF en los pacientes que fallaron a metotrexato. El uso de bimekizumab en pacientes con APs y enfermedad inflamatoria intestinal confirmada o sospechada debe de evaluarse de forma individual.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACR: American College of Rheumatology

DAPSA: disease activity of psoriatic arthritis

FAME: fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad sintéticos

HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index

MACE: major adverse cardiovascular event

MDA: minimal disease activity

PASI=Psoriasis Area and Severity Index

PsAID: psoriatic arthritis impact of disease

SF-36 PCS=Short-Form 36-item Health Survey Physical Component Summary

VLDA: very low disease activity

REFERENCIAS

1. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4901. doi: 10.3390/ijms24054901.
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-712.
3. Navarro-Compán V, Puig L, Vidal S, et al. The paradigm of IL-23-independent production of IL-17F and IL-17A and their role in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2023 Aug 4;14:1191782. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191782.
4. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023 Jan 7;401(10370):38-48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.

5. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):25-37. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9.
6. Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, et al. Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep 11;ard-2023-224431. doi: 10.1136/ard-2023-224431.
7. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2020 Feb 8;395(10222):427-440. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33161-7.
8. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):523-532. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212127.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	Bimekizumab	Secukinumab	Ixekizumab	Guselkumab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Upadacitinib	Tofacitinib
Presentación	Jeringa y Pluma precargada	Jeringa y pluma precargada	Pluma precargada	Jeringa y pluma precargada	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	Comprimidos de liberación prolongada	comprimidos
Posología	160 mg cada 4 semanas. Cuando coexiste APs y psoriasis moderada-grave: 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y después cada 8 semanas	150 mg, semana 0, 1, 2, 3 y 4; posteriormente cada 4 semanas. De acuerdo con la respuesta clínica la dosis se puede aumentar a 300 mg cada 4 semanas	160 mg semana 0 y después 80 mg cada 4 semanas	100 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. En los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas	25 mg 2 veces a la semana (intervalo de 72-96h) o 50 mg una vez a la semana	40 mg cada 2 semanas	400 mg semanas 0, 2 y 4; posteriormente 200 mg cada 2 semana o 400 mg cada 4 semanas	50 mg cada 4 semana. Con peso corporal > 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar a 100 mg cada mes (el mismo día de cada mes)	15 mg, cada día	5 mg, dos veces al día.
Indicación aprobada en FT para APs	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME).	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME.	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME.	APs activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios FAME	Con MTX,, en APs activa en adultos que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o varios FAME. Se puede administrar en monoterapia en el caso de fallo previo o intolerancia al MTX.
Otras Indicación aprobadas	EA, psoriasis	EA y psoriasis	EA y psoriasis	Psoriasis	AR, AIJ, EA y psoriasis	AR, AIJ, EA, psoriasis, HS, EC, CU y uveítis	AR, EA y psoriasis	AR, EA y CU	AR, EA, DA y CU	AR, EA, psoriasis y CU
Mecanismo de acción	Inhibe IL17A e IL-17F	Inhibe IL-17A	Inhibe IL-17A	Inhibe IL-23p19	Inhibe TNF- α	Inhibe TNF- α	Inhibe TNF- α	Inhibe TNF- α	Inhibe de manera predominante JAK1 JAK	inhibe de manera preferente JAK1 y JAK3.
Efectos adversos	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas	Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) incluyen infecciones de	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento)	Muy frecuentes: reacción en el lugar de	Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento)	Infecciones vías respiratorias altas, bronquitis, herpes zóster,	Infecciones vías respiratorias altas, bronquitis, herpes zóster, herpes simple,

	<p>Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas</p> <p>Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa</p> <p>Raros: reacciones anafilácticas</p> <p>Otros: síndrome pseudogripal, fatiga, Cefalea</p>	<p>Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas</p> <p>Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa</p> <p>Raros: reacciones anafilácticas</p> <p>Otros: síndrome pseudogripal, fatiga, Cefalea.</p>	<p>Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea, náuseas</p> <p>Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa</p> <p>Raros: reacciones anafilácticas</p> <p>Otros: síndrome pseudogripal, fatiga, Cefalea.</p> <p>Reacciones en el lugar de la inyección.</p>	<p>vies respiratorias altas, cefalea, reacciones leves en el lugar de la inyección, artralgia, bronquitis, diarrea, gastroenteritis, infecciones por tña e infecciones por herpes simple</p>	<p>respiratoria, bronquitis, infección urinaria, infección cutánea</p> <p>Frecuentes: alergia, autoanticuerpos</p> <p>Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis</p> <p>Raros: pancitopenia, TBC, LES</p> <p>Otros: cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, prurito y fiebre.</p>	<p>Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea</p> <p>Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia</p> <p>Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno</p> <p>Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía; eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.</p>	<p>inyección (dolor, enrojecimiento)</p> <p>Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea</p> <p>Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia</p> <p>Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno</p> <p>Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía; eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético</p>	<p>Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea</p> <p>Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia</p> <p>Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno</p> <p>Otros: dolor, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, sinusitis, neumonía; eritema, picores, hinchazón o dolor, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético</p>	<p>herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, elevación CPK, ALT,AST, Aumento de peso.</p>	<p>neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, elevación CPK, ALT,AST, Aumento de peso.</p>
<p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes</p>	<p>-Como medida de precaución, es preferible evitar su uso en el embarazo y lactancia.</p> <p>-infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis (TBC)</p>	<p>-Como medida de precaución, es preferible evitar su uso en el embarazo y lactancia.</p> <p>-infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC</p>	<p>-Como medida de precaución, es preferible evitar su uso en el embarazo y lactancia.</p> <p>-Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p>	<p>-Como medida de precaución, es preferible evitar su uso en el embarazo y lactancia.</p> <p>-infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p>	<p>-Embarazo (sólo debe utilizarse si es claramente necesario), lactancia</p> <p>-Sepsis o riesgo de sepsis</p> <p>-Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p> <p>Insuficiencia cardíaca moderada o grave. (clase III/IV NYHA)</p>	<p>-Embarazo (sólo debe utilizarse si es claramente necesario), lactancia</p> <p>-Sepsis o riesgo de sepsis</p> <p>-Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p> <p>Insuficiencia cardíaca moderada o grave. (clase III/IV NYHA)</p>	<p>-Embarazo (sólo debe utilizarse si es claramente necesario), lactancia</p> <p>-Sepsis o riesgo de sepsis</p> <p>-Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p> <p>Insuficiencia cardíaca moderada o grave. (clase III/IV NYHA)</p>	<p>Embarazo (sólo debe utilizarse si es claramente necesario), lactancia</p> <p>Sepsis o riesgo de sepsis</p> <p>Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej. TBC.</p> <p>Insuficiencia cardíaca moderada o grave. (clase III/IV NYHA)</p>	<p>-Embarazo, lactancia</p> <p>-TBC activa o infecciones graves activas. como sepsis o infecciones oportunistas.</p> <p>-Insuficiencia hepática grave.</p>	<p>Embarazo y lactancia.</p> <p>TBC activa.</p> <p>infecciones graves activas como sepsis o infecciones oportunistas. - Insuficiencia hepática grave .</p>

Utilización de recursos	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día	No requiere administración en hospital de día
Conveniencia	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración subcutánea Auto-inyección	Administración vía oral	Administración vía oral
Otras características diferenciales	Administración SC cada 4 semanas	Administración SC semana 0,1,2 y 3 y posteriormente cada 4 semanas	Administración SC, cada 4 semanas	Administración SC sem 0 y 4, seguido de cada 8 semanas.	Administración SC 1 ó 2 veces en semana	Administración SC cada 2 semanas No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada , pero en caso de espondiloartritis pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología	Administración SC, semana 0, 2 y 4 y posteriormente cada 2 semanas El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.	Administración SC, una vez al mes (el mismo día del mes).	Administración oral diaria	Administración oral dos veces al día.

Abreviaturas. ALT: alanino aminotransferasa; AR: Artritis reumatoide; AST: aspartato aminotransferasa; APs: Artritis psoriásica; CPK: creatinina fosfoquinasa; DA: dermatitis atópica; EA: Espondiloartritis axial; EC: Enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; HS: hidradenitis supurativa; IC: insuficiencia cardíaca; IH: Insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; JAK:Janus quinasa; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; TRS: tracto respiratorio superior; SC: subcutánea, IV: intravenoso. HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.v.: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis.

Tabla 2 A. Resultados de eficacia en el ensayo BE OPTIMAL: Criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 16.

Variable evaluada en el estudio	Placebo (N=281)	Bimekizumab 160 mg cada 4 semanas (N=431) OR Bimekizumab vs Placebo (95%CI); p value	Bimekizumab vs Placebo (OR o Diferencia de medias por mínimos cuadrados (95% CI)	Grupo de Referencia (Adalimumab 40 mg cada 2 semanas; n= 140)
Objetivo primario				
ACR50 N (%)	28 (10%)	189 (44%)	OR 7.1 (4.6 a 10.9); p<0.0001	64 (46%)
Otros objetivos de interés				
PASI90 (en pacientes con BSA>3%)	4 (3%) de 140	133 (61%) de 217	OR 63.0(22.2 a; 178.99	28 (41%) de 68
MDA	37 (13%)	194 (45%)	OR 5.4 (3.7 a 8.1); p<0.0001	63 (45%)
HAQ-DI Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE)	-0.09 (0.03)	-0.26 (0.02)	Diferencia de medias por mínimos cuadrados: -0.19 (0.26 a -0.13); p<0.0001	-0.33 (0.04)
SF-36 PCS Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE);	2.3 (0.5)	6.3 (0.4)1	Diferencia de medias por mínimos cuadrados: 4.3 (3.2 a -5.4); p<0.0001	6.8 ((0.8)
vdHmTSS Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE); número de pacientes	0.31 (0.09); 269	0.01 (0.04); 420	Diferencia de medias por mínimos cuadrados -0.28 (-0.45 a -0.11); p= 0.0012	-0.03 (0.07); 135
Resolución de la Entesitis	37 (35%) de 106	124 (50%) de 249	OR 1.9 (1.2 a 3.1); p=0.0083	18 (50%) de 36
Resolución de la Dactilitis	24 (51%) de 47	68 (76) de 90	OR 3.4 (1.6 a 7.6); p=0.0022	9 (82%) de 11

Abreviaturas: ACR=American College of Rheumatology response criteria. PASI=Psoriasis Area and Severity Index; MDA=minimal disease activity. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index. SF-36 PCS=Short-Form 36-item Health Survey Physical Component Summary. vdHmTSS= van der Heijde-modified Total Sharp Score.

Tabla 2 B. Resultados de eficacia en el ensayo BE COMPLETE: Criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 16.

Variable evaluada en el estudio	Placebo (N=133)	Bimekizumab (N=267)	
		OR Bimekizumab vs Placebo (95%CI); p value	
Objetivo primario			
ACR50 N (%)	9 (7%)	116 (43%)	11.1 (5.4 to 23.0); p<0.0001
Otros objetivos de interés			
PASI90 (en pacientes con BSA>3%)	6 (7%) of 88	121 (69%) of 176	30.2 (12.4 to 73.9); p<0.0001
MDA	8 (6%) 118	118 (44%)	13.1 (6.1 to 28.0); p<0.0001
HAQ-DI Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE)	-0.07 (0.04)	-0.38 (0.03)	Diferencia de medias por mínimos cuadrados -0.33 (-0.42 to -0.23); p<0.0001
SF-36 PCS Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE)	1.4 (0.7)	-7.3 (0.5)1	Diferencia de medias por mínimos cuadrados 6.0 (4.4 to 7.7); p<0.0001
VLDA	3 (2%)	36 (13%)	
PsAID-12 Cambio de puntuación con respecto al valor inicial, media (DE)-0.3 (0.2) -2.2 (0.1)	-0.3 (0.2)	-2.2 (0.1)	

Abreviaturas: ACR=American College of Rheumatology response criteria. PASI=Psoriasis Area and Severity Index BSA=body surface area. MDA=minimal disease activity.HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index. SF-36 PCS=Short-Form 36-item Health Survey Physical Component Summary. VLDA=very low disease activity. PsAID-12=Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12.