



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-SECUKINUMAB_EA/V1/18032016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en espondilitis anquilosante

Fecha de publicación: 18 de marzo de 2016

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con dolor lumbar inflamatorio, oligoartritis periférica asimétrica, entesitis y presencia del antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) B27 (1) en un porcentaje relevante de pacientes, aunque no se conoce por completo su etiología.

La EA tiene una incidencia de 0,5-14 nuevos casos/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 0,1-1,4% en Europa (2,3). Es más frecuente en varones y la franja de edad donde se diagnostican la mayoría de los pacientes es entre los 30 y 45 años de edad.

La principal característica clínica de la EA es el dolor lumbar inflamatorio, en relación con la presencia de sacroileítis. Otras manifestaciones clínicas incluyen la artritis periférica, la entesitis y la uveítis anterior (4,5) siendo otras afectaciones sistémicas, como la valvulopatía aórtica o los trastornos de la conducción cardíaca, mucho menos frecuentes (6).

Dentro del tratamiento farmacológico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son bastante eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes, mientras que los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos (no biológicos) cuentan con una eficacia bastante modesta en esta enfermedad. Con respecto al uso de biológicos, la incorporación de los anti-TNF en el tratamiento de la EA supuso un punto de inflexión, ya que han demostrado eficacia en todas las manifestaciones de la enfermedad. En la actualidad, se recomienda (7) iniciar tratamiento con anti-TNF- α en aquellos pacientes con alto grado de actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional con AINE y FAME (8).

SECUKINUMAB (COSENTYX®)

Secukinumab está actualmente autorizado en (9):

- para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.
- en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con FAME.
- en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. La dosis recomendada en EA es de 150 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis de mantenimiento mensual, empezando en la semana 4.

En todas las indicaciones debe considerarse la interrupción del tratamiento en caso de ausencia de respuesta a la semana 16 de tratamiento.

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Con respecto a pacientes con insuficiencia hepática o renal, no se dispone de información para poder hacer

recomendaciones posológicas, ya que dichos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos con secukinumab.

Farmacología (9,10)

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) dirigido contra la IL-17A, un mediador inflamatorio implicado en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes. El bloqueo selectivo de esta citocina resulta en la inhibición de la liberación de citocinas, de quimiocinas pro-inflamatorias y de mediadores del daño tisular, y en la reducción de los efectos mediados por la IL-17A, los cuales participan en la enfermedad autoinmune e inflamatoria.

Eficacia (9,10)

La eficacia de secukinumab en EA se basa en dos ensayos clínicos pivotaes, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (MEASURE-1, MEASURE-2) (11), en pacientes adultos con EA activa (con una puntuación para el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4), a pesar del tratamiento con AINE, corticoides o FAME.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue la mejoría de al menos el 20% en la escala de evaluación de la Sociedad Americana de Espondiloartritis, ASAS (ASAS20) a la semana 16.

Otras variables secundarias de eficacia incluidas fueron: ASAS40, ASAS 5/6, BASDAI, junto con otras medidas indicativas de la actividad de la enfermedad, de calidad de vida y de función física.

En la semana 16, los pacientes se clasificaron como respondedores (mejoría de al menos 20% en la variable principal) o no respondedores (aquellos pacientes que no hubiesen presentando una mejoría de al menos un 20%). Los pacientes tratados con placebo, tanto los no respondedores como los respondedores, se re-aleatorizaron nuevamente (1:1) a secukinumab 75 mg sc o 150 mg sc cada 4 semanas, en las semanas 16 y 24, respectivamente.

En estos estudios se evaluaron un total de 590 pacientes, aleatorizados a placebo, secukinumab 75 mg o secukinumab 150 mg. En el estudio MEASURE-1 había una inducción intravenosa (10 mg/kg) en el momento basal, semana 2 y semana 4, seguido de secukinumab subcutáneo 75 mg o 150 mg o placebo cada 4 semanas a partir de la semana 8. En el estudio MEASURE 2 la inducción fue subcutánea con administraciones a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Desde la semana 4 en adelante se administró una dosis subcutánea (secukinumab 150 mg, 75 mg o placebo en función del brazo del estudio) cada 4 semanas.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la EA en los pacientes de estos estudios se encontraba entre 2,7 y 5,8 años. Entre el 12 y 33% de pacientes se trataron en combinación con un FAME (MTX o sulfasalazina). Asimismo, un 27% (MEASURE-1) y un 38,8% (MEASURE-2) habían recibido tratamiento previo con agentes anti-TNF- α , habiéndolo suspendido por intolerancia o falta de respuesta.

Los principales resultados de eficacia del estudio MEASURE 2, en el cual se evaluó la pauta de tratamiento que ha sido autorizada, se resumen en la tabla 1.

En el estudio MEASURE-1, las tasas de respuesta ASAS20 en la semana 16 fueron del 61%, 60% y 29% para secukinumab subcutáneo en dosis de 150 mg y 75 mg y placebo, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas comparaciones con placebo). En el estudio MEASURE-2, las tasas fueron del 61%, 41% y 28% para secukinumab subcutáneo en dosis de 150 mg y 75 mg y placebo, respectivamente ($p < 0,001$ para la dosis de 150 mg y $p = 0,10$ para la dosis de 75 mg).

El tratamiento con secukinumab 150 mg, tanto con dosis de carga subcutánea como intravenosa, redujo significativamente los signos y síntomas de la enfermedad, en comparación con el placebo, en la semana 16. La dosis subcutánea de 75 mg resultó en una mejora significativa sólo con la dosis de carga intravenosa mayor.

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia en espondilitis anquilosante (estudio MEASURE-2) (9)

Resultados	Placebo (n = 74)	Secukinumab	
		75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
ASAS 20 (%)	28,4	41,1	61,1 ^{***}
ASAS 40 (%)	10,8	26,0	36,1 ^{***}
ASAS 5/6 (%)	8,1	34,2	43,1 ^{***}
ASAS remisión parcial (%)	4,1	15,1	13,9 [*]
BASDAI 50 (%)	10,8	24,7 [*]	30,6 ^{**}

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; versus placebo

Los resultados del resto de variables secundarias en los 2 estudios pivotaes fueron generalmente consistentes (10,11).

En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF- α , los resultados fueron consistentes con los de la población general del estudio (11).

Los datos disponibles indican que la eficacia de secukinumab se mantiene a las 52 semanas de tratamiento (11).

Seguridad (9,10)

El perfil de seguridad observado para secukinumab durante el desarrollo clínico del mismo en EA fue muy similar al caracterizado para la psoriasis y el resto de indicaciones.

En general, los efectos adversos asociados al tratamiento con secukinumab son los típicos de otros tratamientos biológicos indicados en el tratamiento de la EA, lo que incluye infecciones, neutropenia, y reacciones de hipersensibilidad. No se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones por micobacterias o infecciones oportunistas graves, así como tampoco se han identificado nuevos problemas de seguridad no descritos previamente para agentes biológicos.

Se ha descrito que secukinumab incrementa la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior frente a placebo, y también se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones mucocutáneas por *Cándida*, infecciones del oído medio, así como infecciones por virus Herpes simplex, respecto de placebo. Estos casos fueron leves y manejables con los tratamientos habituales, sin necesidad de discontinuar el tratamiento con secukinumab. También se ha observado un aumento en la incidencia de conjuntivitis y síntomas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea.

Los datos disponibles no sugieren que secukinumab incremente el riesgo de eventos cardiovasculares o de neoplasias. Sin embargo, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados y por tanto, no puede descartarse una posible asociación entre secukinumab y estos riesgos. Como parte de las actividades de post-comercialización, se implementará un registro que aportará información relevante al respecto.

Otros posibles riesgos potenciales incluyen inmunogenicidad (los datos disponibles muestran que este riesgo sería bajo: <1% de pacientes de todas las indicaciones desarrolló anticuerpos a lo largo de 52 semanas de tratamiento (9), aproximadamente la mitad de los casos fueron neutralizantes, aunque no se ha observado pérdida de eficacia asociada, o problemas de seguridad) y exacerbaciones de la Enfermedad de Crohn (se ha descrito algún caso grave), por lo que

se recomienda precaución en el uso en estos pacientes. Asimismo, no existen datos de uso de vacunas vivas en pacientes en tratamiento con secukinumab y, por tanto, no se recomienda su uso concurrente.

DISCUSIÓN

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL 17A, actualmente autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante (objeto de este informe de posicionamiento terapéutico).

La eficacia de secukinumab en EA se ha evaluado en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Dichos estudios se llevaron a cabo en pacientes con EA y afectación moderada. Aproximadamente el 30% de pacientes incluidos habían presentado una respuesta inadecuada a anti-TNF- α .

En el estudio MEASURE-2, un 61% de pacientes tratados con secukinumab 150 mg sc cada 4 semanas alcanzaron un ASAS20 a la semana 16 de tratamiento, en comparación con 28,4% de los pacientes tratados con placebo. Con respecto a otras variables relacionadas con la actividad de la enfermedad, secukinumab 150 mg obtuvo resultados estadísticamente significativos, en la comparación con placebo.

La mayoría de resultados para la dosis de 75 mg no fueron estadísticamente significativos.

Con respecto al subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF- α , los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de los estudios (10, 11). Ya que éste se trata de un subgrupo de pacientes con una gran necesidad terapéutica, secukinumab puede considerarse una alternativa para el tratamiento de los mismos.

La falta de datos comparativos directos entre secukinumab y otros tratamientos activos en la indicación de EA podría considerarse una limitación para poder caracterizar su eficacia relativa frente a las alternativas existentes en la actualidad. En general, teniendo en consideración las limitaciones inherentes de las comparaciones indirectas, los resultados obtenidos por secukinumab parecen ser similares a los obtenidos con otros tratamientos biológicos (12-15) [ASAS20 entre 51-61% a las 12-24 semanas, frente a placebo (ASAS20 19-27%)].

Con respecto a la seguridad, de forma cualitativa, el perfil observado es similar al descrito en sus otras indicaciones autorizadas, sin observarse hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas.

Por lo general, la mayoría de reacciones adversas notificadas fueron de intensidad leve-moderada, con un porcentaje bajo de ellas motivando la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL 17A, actualmente autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

En base a los resultados disponibles hasta la fecha, secukinumab constituye una alternativa más para el tratamiento de pacientes con EA que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y



sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. Clin Rheumatol. 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
2. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosingspondylitis in Northern Norway. Arthritis Rheum. 2005; 53:850–55.
3. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol. 1999; 26: 2622–27 [Abstract].
4. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998; 352: 1137–40.
5. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 337–41.
6. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20 (Suppl 28): S11–15.
7. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis; 70:896-904.
8. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use on anti-TNF agent in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70:905-908.
9. Ficha técnica de Secukinumab. Disponible en: www.aemps.es/cima. Acceso: 11/01/2016.
10. European Public Assessment Report de Secukinumab. Disponible en: www.ema.europa.eu. Acceso: 11/01/2016.
11. Baeten D, Sieper J, Braun J. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015; 373(26):2534-48.
12. Ficha técnica de Remicade® (infliximab). Disponible en: www.aemps.es/cima. Acceso: 01/12/2015.
13. Ficha técnica de Enbrel® (etanercept). Disponible en: www.aemps.es/cima. Acceso: 01/12/2015.
14. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006 Jul; 54(7):2136-46.
15. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008 Nov; 58(11):3402-12.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Concepción Payares Herrera

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, La Sociedad Española de Reumatología, y la Coordinadora Española de Asociaciones de Espondilitis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.