



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-SECUKINUMAB_APS/V1/29042016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriásica

Fecha de publicación: 29 de abril de 2016

La artritis psoriásica es una espondiloartropatía seronegativa que se puede manifestar con artritis, afectación axial, dactilitis y entesitis, y que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con psoriasis cutánea (1). Se trata de una patología crónica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, destrucción articular y deformidad. La evolución de la enfermedad afecta a la calidad de vida y contribuye a la discapacidad laboral de los pacientes (2). Algunos trabajos publicados (3) estiman que el impacto de la artritis psoriásica es similar al de la artritis reumatoide.

En su tratamiento se emplean antiinflamatorios no esteroideos o corticoides intraarticulares, fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) convencionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, o ciclosporina [en psoriasis]), con la incorporación en la última década de agentes biológicos, en especial anti-TNF, para las formas resistentes o de afectación más grave (1,4). Estos agentes han demostrado eficacia en detener o retrasar la progresión de la enfermedad, pero no están exentos de problemas de seguridad.

SECUKINUMAB (COSENTYX®)

Secukinumab está actualmente autorizado en las siguientes indicaciones (5):

- Psoriasis: Cosentyx® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.
- Artritis psoriásica: Cosentyx®, 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 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).
- Espondilitis anquilosante: Cosentyx® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en adultos que no han respondido al tratamiento convencional.

La dosis recomendada en paciente con artritis psoriásica sin tratamiento previo con biológicos 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 el caso de pacientes en los que ha fracasado un anti-TNF o que presentan psoriasis en placa moderada-grave, se sigue el mismo intervalo de administración, pero utilizando 300 mg (dos inyecciones de 150 mg).

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 (5,8)

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) dirigido contra la IL-17A, una citocina proinflamatoria implicada en la fisiopatología de algunas enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes. El bloqueo selectivo de esta citocina resulta en la inhibición de la liberación de otras citocinas, de quimiocinas proinflamatorias, y de mediadores del daño tisular, lo que resulta en una reducción de los efectos mediados por la IL-17A, los cuales participan en las espondiloartritis.

Eficacia (5,6)

La eficacia de secukinumab en artritis psoriásica se basa en dos ensayos clínicos pivotales, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo [FUTURE-1(7), FUTURE-2 (8)], de diseño similar en pacientes adultos con artritis psoriásica activa a pesar del tratamiento previo con FAMEs convencionales o biológicos. En estos estudios, se evaluó la eficacia de secukinumab tanto en monoterapia como en terapia combinada con FAMEs.

Entre los criterios de inclusión en los estudios, los pacientes debían presentar ≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas a pesar del tratamiento.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes tratados con secukinumab que lograron una mejoría de al menos el 20% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*, [ACR 20]) a la semana 24.

Otras variables secundarias de eficacia incluidas fueron: ACR50 (semana 24), mejoría en la escala de actividad de la enfermedad DAS-28-PCR (*Disease Activity Scale [DAS]28 C-reactive protein [CRP]*), PASI 75/90 en pacientes con $>3\%$ de afectación cutánea basal (*Psoriasis Area and Severity Index*, proporción de pacientes con una mejoría del 75/90% de la afectación cutánea), valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*: [HAQ-DI], valoración del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36 (*Short Form Health Survey version 2 [SF-36]*), índice de progresión radiológica de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), proporción de pacientes con dactilitis o entesitis en la semana 24 (en el subgrupo de pacientes que presentaba dactilitis o entesitis, respectivamente, de forma basal).

Aquellos pacientes que en la semana 16 no hubiesen presentando una mejoría de al menos un 20%, se consideraron no respondedores. Los pacientes tratados con secukinumab, independientemente de presentar o no respuesta, continuaron el tratamiento asignado hasta la semana 52. En el caso de los pacientes asignados a placebo, tanto los no respondedores como los respondedores, se re-aleatorizaron nuevamente (1:1) a secukinumab 150 mg s.c. o 300 mg s.c. cada 4 semanas, en las semanas 16 y 24, respectivamente.

En estos estudios se aleatorizaron un total de 1.003 pacientes a placebo, secukinumab 75 mg, secukinumab 150 mg o secukinumab 300 mg (esta última dosis sólo en el estudio FUTURE-2). En el estudio FUTURE-1 había una inducción intravenosa (10 mg/kg) en la semana basal, semana 2 y semana 4. En el estudio FUTURE-2 la inducción fue subcutánea con administraciones a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Desde la semana 4 en adelante se administró la dosis correspondiente de secukinumab o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas en ambos estudios.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de artritis psoriásica en los pacientes de estos estudios se encontraba entre 3,9 y 5,3 años. La mayoría de los pacientes tenían además lesiones psoriásicas activas o historia documentada de psoriasis, 47% tenían dactilitis y $>62\%$ entesitis en la evaluación basal.

En los estudios, entre un 47% y un 61% de los pacientes recibieron secukinumab en combinación con metotrexato (MTX). Entre un 29% (FUTURE-1) y un 35% (FUTURE-2) habían recibido tratamiento previo con agentes anti-TNF, habiéndolo suspendido por intolerancia o falta de respuesta.

Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 1. El tratamiento con secukinumab 300 mg produjo mejorías estadísticamente significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, como determinaron los criterios de respuesta ACR20, en comparación con el placebo, en la semana 24. Los resultados del resto de variables secundarias en los 3 estudios pivotaes fueron consistentes.

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia en artritis psoriásica (7,8)

FUTURE 1		FUTURE 2		
Placebo	150 mg SECU	Placebo	150 mg SECU	300 mg SECU
Número				
202	202	98	100	100
Respuesta ACR 20, n (%)**				
35 (17,3)	101 (50)	15 (15)	51 (51)	54 (54)
Respuesta ACR 50, n (%)				
15 (7,4%)	70 (34,7)**	7 (7)	35 (35)	35 (35)**
DAS 28-CRP**				
-0,77±0,12	-1,62±0,08	-0,96 (0,15)	-1,58 (0,11)	-1,61 (0,11)
HAQ-DI				
-0,40±0,04	-0,17±0,05 **	-0,31 (0,06)	-0,48 (0,05)	-0,56 (0,05)**
PASI 75, n (%)**				
9/109 (8,3)	66/108 (61,1)	7/43 (16%)	28/58 (48%)	26/41 (63%)
PASI 90, n (%)**				
4/109 (3,7)	49/108 (45,9)	4/43 (9%)	19/58 (33%)	20/41 (49%)
Resolución dactilitis, n (%)**				
18/116 (15,5)	109/208 (52,4)*	4/27 (15%)	--	52/111 (47%)***
Resolución entesitis, n (%)**				
15/117 (12,8)	121/255 (47,5)*	14/65 (22%)	--	76/188 (40%)***

* Incluye ambas dosis (75mg y 150mg); ** estadísticamente significativo para secukinumab vs. placebo; *** Agrupa las 3 dosis de secukinumab

En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, los resultados fueron consistentes con los de la población general del estudio (6).

Los datos disponibles indican que la eficacia de secukinumab se mantiene a las 52 semanas de tratamiento (6).

Seguridad (5,6)

El perfil de seguridad observado para secukinumab durante el desarrollo clínico del mismo en artritis psoriásica fue muy similar al caracterizado para la indicación de psoriasis. El perfil de seguridad de secukinumab 300 mg no difiere sustancialmente de la dosis de 150 mg.

En general, los efectos adversos asociados al tratamiento con secukinumab son los típicos de otros tratamientos biológicos indicados en el tratamiento de la psoriasis, 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 previamente descritos 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

muco-cutáneas por *Candida*, infecciones del oído medio, así como infecciones por herpes simplex, respecto de placebo. Estos casos fueron leves y manejables con los tratamientos habituales, sin necesidad de discontinuar secukinumab. También se ha observado un aumento en la incidencia de síntomas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea, y una baja incidencia de conjuntivitis.

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 de seguridad que aportará información relevante al respecto.

Otros posibles riesgos potenciales incluyen la inmunogenicidad. Los datos disponibles muestran que este riesgo sería bajo: 0,8% de pacientes de todas las indicaciones desarrolló anticuerpos, aproximadamente la mitad fueron neutralizantes, aunque no se ha observado pérdida de eficacia asociada, o problemas de seguridad. Se ha descrito algún caso grave y exacerbaciones de la Enfermedad de Crohn (en el estudio FUTURE-1 se describió un caso con secukinumab y otro con placebo), 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 (objeto de este informe de posicionamiento terapéutico) y espondilitis anquilosante.

La eficacia de secukinumab en artritis psoriásica se ha evaluado en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Dichos estudios se llevaron a cabo en pacientes con artritis psoriásica y con actividad moderada. La mayoría de los pacientes presentaba además psoriasis activa (50% de los pacientes con PASI absoluto ≤ 10) (8) o historia documentada de la misma.

En los dos ensayos pivotaes realizados en artritis psoriásica, entre un 50 y 54% de pacientes tratados con secukinumab s.c. cada 4 semanas alcanzaron un ACR20 a la semana 24 de tratamiento, en comparación con 15%-17,3% de los pacientes tratados con placebo. Con respecto al efecto sobre las placas de psoriasis, el 61,1-63% de los pacientes tratados con secukinumab alcanzaron un PASI75 a la semana 24 de tratamiento, en comparación con 8%-16% de los pacientes tratados con placebo, en los estudios FUTURE 1 y 2, respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, los resultados obtenidos fueron similares a los de la población global de los estudios (6). Al ser éste un subgrupo de pacientes con una gran necesidad terapéutica, secukinumab puede considerarse una alternativa razonable para el tratamiento de los mismos, tal y como recogen las últimas recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (9).

La falta de datos comparativos directos entre secukinumab y otros tratamientos activos en la indicación de artritis psoriásica representa una limitación para poder caracterizar su eficacia relativa frente a las alternativas existentes en la actualidad.

En general, los resultados obtenidos por secukinumab podrían estar en la misma línea que los publicados para infliximab (10), etanercept (11), adalimumab (12), certolizumab (13), y golimumab (14), mientras que las tasas de respuesta parecen estar por encima de las publicadas para ustekinumab (15,16) y apremilast (17,18). Estas apreciaciones se han visto confirmadas en comparaciones indirectas

ajustadas por el método de Bucher para los anti-TNF- α infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab para un ACR50 en la semana 24 (19), ustekinumab (20) y secukinumab y apremilast (datos pendientes de publicación). En todo caso, hay que tener en cuenta las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas y la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos.

En relación 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.

Con los resultados disponibles hasta la fecha, secukinumab constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con artritis psoriásica 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. Tintle SJ., Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 33 (2015) 127-148.
2. Mease P.J., Menter M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:685-704.
3. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Aug; 28(8):1842-6.
4. Menter M.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-74.
5. Ficha técnica de Secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
6. European Public Assessment Report de Secukinumab (Cosentyx®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
7. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D et al.; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015 Oct; 373(14):1329-39.
8. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386(9999):1137-46.
9. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar; 75(3):499-510.
10. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(8):1150-7.
11. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch F et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(7):2264-72.
12. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10):3279-89.
13. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):48-55.
14. Ficha técnica de Simponi® (golimumab) Disponible en: www.aemps.es/cima.
15. Ficha técnica de Stelara® (ustekinumab) Disponible en: www.aemps.es/cima.
16. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6):990-9.
17. Ficha técnica de Otezla® (apremilast). Disponible en: www.aemps.es/cima.
18. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. 2014, *Ann Rheum Dis*, págs. 1020-1026.
19. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Aug; 38(4):286-93.
20. Cantudo Cuenca MD, Alegre Del Rey EJ, Fenix Caballero S, Alcalá Sanz A, Acuña Vega A, Horno Ureña F. Análisis de terapia biológica en artritis psoriásica como posibles alternativas terapéuticas equivalentes. *Farm Hosp.* 2014; Supl-1:74-5.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Concepción Payares

Instituto de Investigación Biomédica Puerta de Hierro. Farmacología Clínica.

Arantxa Sancho

Instituto de Investigación Biomédica Puerta de Hierro. Farmacología Clínica. Representante de la AEMPS en el CHMP.

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 Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.