

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Secukinumab (Cosentyx®) en Espondiloartritis no radiográfica

IPT, 03/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022¹

El término espondiloartritis axial (EspAax) define una enfermedad crónica inflamatoria con afectación predominante de articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial. Dentro de la EspAax tenemos la espondilitis anquilosante (EA) y la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) (1,2,3).

Las manifestaciones clínicas de la EspAax se caracterizan por dolor lumbar predominantemente nocturno, rigidez matutina y función física deteriorada. También puede producirse dolor en pared torácica, afectación de articulaciones periféricas y entesitis, así como manifestaciones extra-articulares como uveítis anterior, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. Además, estos pacientes presentan comorbilidades relevantes relacionadas fundamentalmente con el riesgo cardiovascular, hipertensión y dislipidemia (4,5).

El diagnóstico de EA, el subtipo más frecuente de EspAax, requiere la presencia de sacroilitis radiográfica. Sin embargo, está bien establecido que los pacientes con EspAax que no cumplen con los criterios radiográficos de sacroilitis (criterios modificados de Nueva York), denominada EspAax-nr, pueden experimentar una carga significativa de la enfermedad que es comparable a los pacientes con EA bien definida. La carga de la enfermedad de la EspAax es comparable a la ocasionada por la Artritis Reumatoide (6). El deterioro progresivo y el dolor, hace recomendable el seguimiento del estado emocional del paciente.

El subtipo EspAax-nr se puede identificar por la presencia de las características clínicas de EspAax combinado con evidencia de imagen (sacroilitis activa vista en resonancia magnética (RM)) o positividad de HLA-B27 (7).

La prevalencia de EspAax (EA y formas no-radiográficas) se estima que está entre 0,3% y 0,8%. La prevalencia de EA en la población europea es del 0,1-0,5% de la población. La EA es más frecuente en varones (ratio hombres/mujeres 2-3:1) y la franja de edad donde se diagnostican la mayoría de los pacientes es entre los 30 y 45 años de edad. Sin embargo, la EspAax nr es algo más frecuente en mujeres, aunque tiende a ser más grave en varones (8,9).

El abordaje terapéutico es similar y se basa en la terapia física y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como primera línea de tratamiento. Dentro del tratamiento farmacológico, los AINE son 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) no son eficaces en EspAax salvo que se acompañen de manifestaciones periféricas o extraarticulares. Con respecto al uso de biológicos, la incorporación de los antiTNF α en el tratamiento de la espondiloartritis axial supuso un punto de inflexión, ya que han demostrado eficacia en todas las manifestaciones de la enfermedad. A este grupo de FAME biológicos

en el año 2015 se sumó el primer inhibidor de IL-17 (secukinumab) el cual ha demostrado eficacia y seguridad en todas las manifestaciones de la EspAax. En la actualidad, se recomienda iniciar tratamiento con FAME biológicos en aquellos pacientes con elevada actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento convencional (10). En Europa, numerosos fármacos antiTNF α (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) están autorizados para el tratamiento de ambas formas de espondiloartritis axiales, tanto EA como las formas no-radiográficas con signos objetivos de inflamación, ambas financiadas por el SNS. Asimismo, secukinumab está autorizado y financiado por el SNS para pacientes que fracasan a la terapia convencional con AINEs.

SECUKINUMAB (COSENTYX®)

Secukinumab ha sido recientemente autorizado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína-C reactiva (PCR) y/o evidencia en resonancia magnética (RM) en adultos que no han respondido adecuadamente a AINE. Este informe corresponde a esta nueva indicación (11).

Secukinumab está autorizado además en:

- 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 EspAax-nr 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.

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 (11,12)

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

La eficacia de secukinumab en el tratamiento de la EspAax-nr se basa en los resultados del ensayo clínico fase 3 PREVENT (CAIN457H2315). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se evalúa la dosis de 150mg cada 4 semanas de secukinumab en dos ramas (con o sin dosis de carga), realizado en pacientes con EspAax-nr activa, siendo la duración del estudio de hasta 2 años (parte principal del estudio), seguido de una fase opcional aleatorizada con dos dosis de

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

secukinumab (150mg o 300 mg) de 2 años de seguimiento (estudio de extensión).

El objetivo del estudio para Europa era evaluar la superioridad de 150mg de secukinumab (con dosis de carga) frente a placebo en el tratamiento de la EspAax-nr en pacientes naïve a antiTNF α .

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 y estratificados por subgrupos atendiendo a signos objetivos de inflamación (PCR y RM).

La variable principal de eficacia para Europa fue demostrar la superioridad de secukinumab 150 mg (con dosis de carga) a la semana 16 frente a placebo en pacientes naïve a antiTNF α basándose en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS 40, definida como una reducción de al menos un 40% y ≥ 2 unidades en una escala de 10 en al menos 3 de los 4 dominios principales (dolor, inflamación/rigidez, función física y evaluación global del paciente) y ausencia de empeoramiento en el dominio restante.

Entre las variables secundarias de evaluación se incluyeron cambios y/o análisis de respondedores en diferentes escalas de actividad de la enfermedad y de función física (BASDAI, ASAS 20, ASAS 5/6, BASFI, ASDAS), escalas de movilidad espinal, cambios en reactantes de fase aguda y en imágenes de RM, así como en escalas de calidad de vida generales y específicas de enfermedad.

Los criterios de selección más importantes fueron: pacientes adultos con diagnóstico de EspAax-nr de acuerdo con los criterios ASAS para EspAax sin evidencia radiográfica según los criterios modificados de Nueva York para la EA, enfermedad activa definida como un índice Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 , puntuación de dolor de espalda en ≥ 40 en una escala visual analógica (de 0-100 mm), con signos objetivos de inflamación en base a la presencia de sacroilitis en RM y/o elevación de PCR, con respuesta inadecuada a al menos 2 AINE a dosis plenas o contraindicación para su uso, y en caso de tratamiento previo con antiTNF α (no más de 1) haber presentado respuesta insuficiente (RI). Se permitió el uso concomitante con AINE, FAME sintéticos, o corticoides, siempre y cuando se mantuvieran a dosis estables. Se excluyeron pacientes con problemas de seguridad para el uso de secukinumab o previamente tratados con este fármaco.

Resultados

El estudio PREVENT se encuentra en marcha. Los datos presentados corresponden a un análisis intermedio con resultados de seguimiento a 52 semanas para el 100% de pacientes.

Se incluyeron un total de 555 pacientes, más del 50% procedentes de países de la UE. De los pacientes incluidos, la mayoría han completado las 52 semanas de seguimiento inicial, con datos de eficacia a las semanas 16 y 24 para 528/555 (95%) pacientes y a la semana 52 para 481/555 (86%) pacientes.

En la población general, el 91,5% de los pacientes son de raza blanca, 54,1% mujeres, y la edad media (DS) es de 39,4 (11,5) años, con un rango de 18 a 80 años; el 98,4% de los pacientes son menores de 65 años. La media (DS) de IMC es 27,1 (5,6) kg/m². La media de tiempo desde el inicio síntomas es de 8,56 años y desde el diagnóstico de 2,1 a 3,0 años. El 90% de los pacientes incluidos son naïve a antiTNF α ; el 9,7% de los pacientes ha sido tratado previamente con un fármaco antiTNF α y discontinuó el tratamiento por falta de eficacia o por intolerancia (pacientes con RI a antiTNF α). Así, los pacientes con RI a anti-TNF tratados con secukinumab representaron sólo el 3,8% del total de pacientes del ensayo. La media global de actividad en la escala EVA es 70,8/100 mm y la mediana de PCR de 4,5 mg/L. La puntuación media de edema en articulación sacroilíaca según la escala Berlín es de 2,80 (DS 3,83) en secukinumab (con dosis carga) y de 2,70 (DS 3,96) en placebo. Sobre los signos objetivos de inflamación utilizados para la estratificación de los pacientes: el 42,3% de los pacientes es PCR- y RM+, el 29,9% es PCR+ y RM+, y el 27,7% es PCR+ y RM-. En el ensayo PREVENT, el 9,9% y el

14,8% de los pacientes utilizaron MTX o sulfasalazina, respectivamente, de forma concomitante.

-Signos y síntomas:

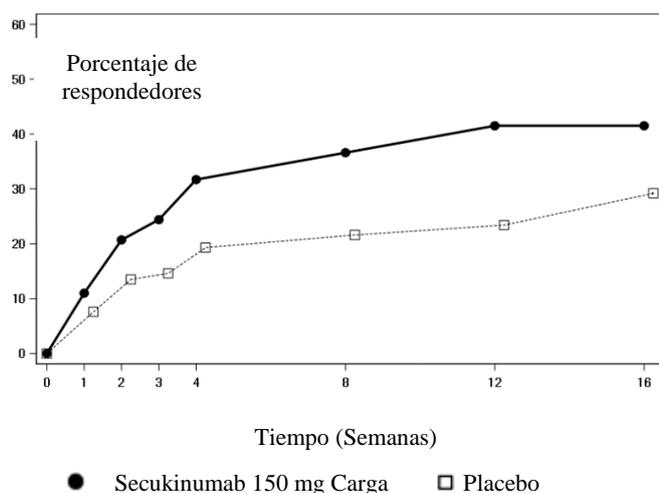
En el ensayo PREVENT, el tratamiento con secukinumab 150 mg dio como resultado una mejora significativa en las medidas de actividad de la enfermedad comparado con placebo a la semana 16. Estas determinaciones incluyen ASAS 40, ASAS 5/6, puntuación BASDAI, BASDAI 50, PCR de alta sensibilidad (PCRus), ASAS 20 y respuesta de remisión parcial de ASAS comparado con placebo (Tabla 1). Las respuestas se mantuvieron hasta la semana 52.

Tabla 1. Resultados clínica ensayo PREVENT semana 16

Resultado (valor-p frente a placebo)	Placebo	150 mg ¹
Número de pacientes “naïve” para anti-TNFα aleatorizados	171	164
% de respuesta ASAS 40	29,2	41,5*
Número total de pacientes aleatorizados	186	185
% de respuesta ASAS 40	28,0	40,0*
% de ASAS 5/6	23,7	40,0*
BASDAI, MC del cambio medio respecto a la puntuación basal	-1,46	-2,35*
% de BASDAI 50	21,0	37,3*
PCRus, (proporción post-BSL/BSL)	0,91	0,64*
% de respuesta ASAS 20	45,7	56,8*
% de remisión parcial de ASAS	7,0	21,6*
<p><i>*p<0,05 frente a placebo</i> <i>Todos los valores-p se ajustan en función de la multiplicidad de pruebas de acuerdo a la jerarquía predefinida</i> <i>Imputación de no respondedor utilizada para la variable binaria que falta</i> ¹secukinumab 150 mg s.c. a las semanas 0, 1, 2, 3, y 4 seguidas por la misma dosis cada mes</p> <p>ASAS: criterio de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis; BASDAI: índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath; PCRus: proteína-C reactiva de alta sensibilidad; BSL: periodo basal; MS: Mínimos cuadrados</p>		

En el ensayo PREVENT, la respuesta de secukinumab 150 mg se produjo en la semana 3 para ASAS 40 en pacientes “naïve” para antiTNF α (superior a placebo). En la Figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes “naïve” para antiTNF α que alcanza una respuesta ASAS 40 por visita.

Figura 1. Respuestas ASAS 40 en pacientes “naïve para anti TNFα en el ensayo PREVENT hasta la semana 16.



Las respuestas ASAS 40 también mejoraron a la semana 16 en pacientes con RI a antiTNFα tratados con secukinumab 150 mg comparado con placebo.

-Función física y calidad de vida relacionada con la salud:

Los pacientes tratados con secukinumab 150 mg mostraron mejorías estadísticamente significativas en la semana 16 comparado con los pacientes tratados con placebo en la función física evaluada mediante BASFI (semana 16: -1,75 frente a -1,01, $p < 0,05$). Los pacientes tratados con secukinumab notificaron mejorías significativas comparado con los pacientes tratados con placebo en la semana 16 en la escala de calidad de vida ASQoL (cambio medio de LS: semana 16: -3,45 frente a -1,84, $p < 0,05$) y en el dominio físico de la escala SF-36 (SF-36 PCS) (cambio medio de LS: semana 16: 5,71 frente a 2,93, $p < 0,05$). Estas mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

-Movilidad espinal:

La movilidad espinal se evaluó mediante BASMI hasta la semana 16. Se observaron mejorías numéricas en pacientes tratados con secukinumab comparado con pacientes tratados con placebo a las semanas 4, 8, 12, 16 y 52.

-Mejoría o resolución de la inflamación en la imagen de resonancia magnética (RM):

Se observó mejoría de los signos inflamatorios en ambas articulaciones, sacroilíacas y columna vertebral, en pacientes tratados con secukinumab a las semanas 16 y 52. El cambio medio a partir del periodo basal en la puntuación de Berlin del edema de la articulación SI fue de -1,68 para pacientes tratados con secukinumab 150 mg ($n=180$) frente a -0,39 para los pacientes tratados con placebo ($n=174$) ($p < 0,05$), a las 16 semanas, siendo mayor el efecto a las 52 semanas -1,97 para secukinumab 150mg ($N=158$) frente -0,12 para placebo ($N=55$).

Se observaron disminuciones a partir de la semana 1 con secukinumab, siendo estadísticamente significativa a las 16 semanas.

El estudio incluyó una muestra de pacientes con RI a tratamiento previo con antiTNFα. La proporción real de estos pacientes en el estudio fue del 9,7% ($N=54$). De los cuales sólo 21 (3,8% del total de pacientes del ensayo) fueron tratados con secukinumab. Se observaron respuestas consistentes (ASAS 40 28,6% secukinumab vs 13,3% placebo, diferencia de tasas del 15,3%) aunque de magnitud significativamente más baja que para la población antiTNFα naïve.

Dado el limitado número de pacientes previamente tratados con antiTNFα (36), estos resultados deben tomarse con precaución.

Seguridad

Más de 18.000 pacientes han recibido secukinumab en los ensayos clínicos ciegos o abiertos en diversas indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes), lo que representa una exposición de 30.565 pacientes-año. De éstos, más de 11.700 pacientes se han expuesto a secukinumab durante al menos un año. El perfil de seguridad de secukinumab es consistente a través de todas las indicaciones (Tabla 2). La experiencia de uso es limitada para establecer con certeza todos los aspectos de toxicidad más allá de los 3 años.

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post comercialización (9)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Herpes oral
		Pie de atleta
	Poco frecuentes	Candidiasis oral
		Otitis externa
		Infecciones de vías respiratorias bajas
	Frecuencia no conocida	Candidiasis en mucosas y cutánea (incluyendo candidiasis esofágica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
	Raras	Dermatitis exfoliativa ²⁾

¹⁾ En los ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica, los pacientes recibieron 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo durante 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) de duración del tratamiento

²⁾ Se notificaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los ensayos clínicos en psoriasis en placas (en los que un total de 1.382 pacientes recibieron secukinumab y 694, el placebo, durante un período de hasta 12 semanas), se notificaron infecciones en el 28,7% de los pacientes del grupo de secukinumab y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones se consideraron no graves, infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas, como rinofaringitis, que no requirieron interrupción del

tratamiento. Hubo un aumento de candidiasis en mucosa y piel, consistente con el mecanismo de acción, no graves, de leves a moderadas y que respondieron al tratamiento estándar sin tener que interrumpir el tratamiento. Las infecciones graves aparecieron en un 0,14% de los pacientes tratados con secukinumab y en un 0,3% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Durante todo el periodo de tratamiento (un total de 3.430 pacientes tratados con secukinumab durante 52 semanas, en la mayoría de los pacientes), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con secukinumab (0,9 por paciente-año de seguimiento). El 1,2% de los pacientes tratados con secukinumab notificaron infecciones graves (0,015 por paciente-año de seguimiento). La tasa de infecciones observada en los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fue similar a la observada en los ensayos en psoriasis.

Neutropenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en psoriasis, se ha observado con mayor frecuencia neutropenia con secukinumab que con placebo, pero en la mayoría de los casos fue leve, transitoria y reversible. Se notificó neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 3) en 18 de los 3.430 (0,5%) pacientes con secukinumab, independientemente de la dosis y sin una relación temporal con la infección en 15 de los 18 casos. No se notificaron casos de neutropenia más grave. Los otros 3 casos restantes fueron infecciones no graves que respondieron al tratamiento estándar y no requirieron interrumpir el tratamiento con secukinumab.

La frecuencia de neutropenia en artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fue similar a psoriasis.

Se notificaron raros casos de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 4).

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se ha observado urticaria y raros casos de reacción anafiláctica a secukinumab.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con secukinumab desarrollaron anticuerpos a secukinumab a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes pero esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Se han notificado nuevos casos o exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba secukinumab a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los pacientes se deben vigilar estrechamente.

DISCUSIÓN

Secukinumab está autorizado para el tratamiento de la EA desde el 2015 y recientemente ha sido autorizado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína-C reactiva (PCR) y/o evidencia en resonancia magnética (RM) en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La eficacia de secukinumab en pacientes con EspAax-nr se ha evaluado en el estudio de fase III PREVENT. Secukinumab ha demostrado superioridad frente a placebo en población naive a antiTNF α , en base a la tasa de respondedores de la variable principal

ASAS 40 (41,5% vs. 29,2%; $p=0,0197$). El resultado en las variables secundarias ha sido consistente con la variable principal, con mejorías estadísticamente significativas no sólo en el resto de las variables que miden síntomas de actividad inflamatoria y función física, también en la reducción de la progresión radiológica, cambios en marcadores de inflamación, así como en las variables de calidad de vida relacionada con la salud específicas y generales. La relevancia del efecto de secukinumab en la mejoría de síntomas y la función física queda subrayada por las tasas de remisión parcial (<2 en las escalas EVA (de 0 a 10) en cada uno de los 4 dominios de la respuesta ASAS: 21,6% secukinumab y 7,0% placebo; $p < 0,0001$) y las tasas de enfermedad inactiva (ASDAS-PCR $<1,3=$ 20,5% secukinumab y 8,1% placebo).

El efecto observado a las 16 semanas se mantiene a las 52 semanas.

Por otro lado, secukinumab podría ser eficaz en pacientes previamente tratados y con fracaso a antiTNF α . Cabe mencionar, que se trata de una muestra muy limitada de pacientes (21 secukinumab vs 15 placebo).

Estos resultados son suficientemente robustos y se consideran clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida y la actividad de los pacientes, y que ya han fracasado al tratamiento estándar.

La limitación más importante de la evidencia presentada es la ausencia de control activo en el ensayo clínico. Aunque no compromete la conclusión sobre el beneficio del fármaco, es una limitación que dificulta la contextualización de los resultados frente a las alternativas terapéuticas.

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 que motivase la suspensión del tratamiento.

La EspAax se considera una enfermedad grave, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes (8). El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo mediante un control estricto de la inflamación y los síntomas, la prevención del daño estructural progresivo, así como la preservación o normalización de la función, actividad y participación social de los pacientes (9).

El abordaje terapéutico se basa en la combinación del tratamiento farmacológico y no farmacológico. Al contrario que en otras enfermedades reumatológicas, el tratamiento no farmacológico tiene un papel relativamente importante en el manejo de los pacientes. Dentro del tratamiento farmacológico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis plenas son eficaces para el control del dolor y la rigidez en un porcentaje importante de pacientes (respuesta ASAS 20 de $>70\%$, ASAS 40 $>50\%$, y 35% remisión parcial ASAS), así como una menor tasa de mortalidad con su uso. Por este motivo, constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos. El uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos (no biológicos) cuenta con una eficacia bastante modesta en esta enfermedad, su uso podría considerarse sólo en aquellos pacientes que presentan además artritis periférica o manifestaciones extraarticulares. El uso de FAME biológicos, incluidos antiTNF α e inhibidores de IL-17, debe considerarse en pacientes en los que persiste una elevada actividad a pesar del tratamiento convencional (que incluye la terapia física y los AINE (o en caso de intolerancia/contraindicación a los mismos), más FAME sintéticos en caso de síntomas periféricos).

En la elección del tratamiento con FAME biológicos se debe tener en cuenta lo siguiente:

-las guías de práctica clínica internacionales en el año 2016 (8) recomiendan priorizar el uso de antiTNF α como primera línea de FAME biológicos de forma general en la EspAax debido a que éstos presentan un nivel de evidencia mucho más extenso y una mayor experiencia de uso. En el caso de la EspAax-nr, además, el motivo fundamental es que en el momento de actualizar la guía EULAR-ASAS 2016 no había ningún inhibidor de IL-17 autorizado en esta indicación.

-las recomendaciones de uso de terapias biológicas en EspAax locales (Sociedad Española de Reumatología) del 2017, al igual que las guías EULAR considera la EspAax sin distinción entre EA y EspAax-nr y recomiendan el uso de terapia biológica en pacientes con EspAax activa a pesar de tratamiento con AINE (13).

-no hay preferencia de un antiTNF α frente a otro, en base a la eficacia y seguridad que presentan.

-se debe tener en cuenta las restricciones de indicación aplicables a todos los FAME biológicos autorizados en EspAax-nr, ya que la autorización se restringe a pacientes con signos objetivos de inflamación, definido por elevación de PCR y/o inflamación en RM.

Sin embargo, la ausencia de comparaciones directas e indirectas entre secukinumab y antiTNF α no permite concluir sobre la posible existencia de diferencias relevantes entre ellos en el control de enfermedad y/o en la progresión del daño estructural a corto, medio y/o largo plazo.

Por lo tanto, en ausencia de comparaciones directas o indirectas en términos de eficacia y/o seguridad, secukinumab se considera una alternativa al tratamiento con fármacos antiTNF α en pacientes con EspAax-nr activa. Secukinumab presenta un mecanismo de acción diferente a los antiTNF α , lo cual se considera una ventaja desde el punto de vista clínico al aumentar el arsenal terapéutico en una enfermedad con pocas opciones en pacientes que fracasan al tratamiento convencional. Esta ventaja tiene particular valor en pacientes que fracasan al tratamiento con antiTNF α , pues al contrario que en otras enfermedades reumatológicas no existen alternativas terapéuticas en este contexto. Aunque son muy limitados los datos existentes en esta población apoyan el beneficio de secukinumab.

Actualmente en el tratamiento de EspAax-nr también está autorizado otro anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, ixekizumab. En ausencia de comparaciones directas o indirectas, ixekizumab y secukinumab se pueden considerar alternativas terapéuticas

El posicionamiento final en terapéutica de secukinumab deberá establecerse siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (EULAR-ASAS 2016, SER 2017), teniendo en cuenta la mayor experiencia de uso y evidencia existente con los fármacos antiTNF α , así como las características individuales del paciente.

CONCLUSIÓN

Secukinumab ha sido autorizado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína-C reactiva (PCR) y/o evidencia en resonancia magnética (RM) en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Secukinumab ha demostrado la superioridad frente a placebo en población naïve a antiTNF α , en base a la tasa de respuesta ASAS40 (41,5% vs. 29,2%; p=0,0197). El resultado en las variables secundarias ha sido consistente con la variable principal, con mejoras estadísticamente significativas en otras escalas de síntomas y función física, en las tasas de remisión parcial y de enfermedad inactiva, en la reducción de la progresión radiológica, en marcadores de inflamación, así como en las variables de calidad de vida relacionada con la salud tanto específicas como generales. Estos resultados son suficientemente robustos y se consideran clínicamente relevantes en

el contexto de una enfermedad con un importante impacto en la calidad de vida y la actividad de los pacientes, y que ya han fracasado al tratamiento estándar.

Aunque los datos son limitados, también se observa beneficio en pacientes previamente tratados y con fracaso a antiTNF α .

En perfil de seguridad de secukinumab en EspAax-nr es consistente con el ya conocido para este medicamento, 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.

No existen comparaciones de secukinumab con los medicamentos antiTNF α . Con la evidencia que tenemos a día de hoy sobre la eficacia de secukinumab y sabiendo que presenta un perfil de seguridad diferente, secukinumab se considera una alternativa al tratamiento con fármacos antiTNF α en pacientes con EspAax-nr activa, con signos objetivos de inflamación determinado por la presencia de elevación de la proteína-C reactiva (PCR) y/o evidencia en resonancia magnética (RM), en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, dado que la terapia antiTNF α presenta un nivel de evidencia mucho más extenso y una mayor experiencia de uso, en línea con las guías de práctica clínica parece razonable priorizar el uso de antiTNF α como primera línea de FAME biológicos de forma general en la EspAax-nr.

Por presentar un mecanismo de acción diferente es plausible que secukinumab sea eficaz cuando fracasen los antiTNF α , algo que sabemos ocurre en otras enfermedades autoinmunes, y que nos indican los datos existentes, si bien estos proceden de un número limitado de pacientes. Este hecho tiene particular valor en pacientes que fracasan al tratamiento con antiTNF α , pues al contrario que en otras enfermedades reumatológicas no existen alternativas terapéuticas en este contexto.

Actualmente en el tratamiento de EspAax-nr también está autorizado otro anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, ixekizumab. En ausencia de comparaciones directas o indirectas, ixekizumab y secukinumab se pueden considerar alternativas terapéuticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **COSENTYX**[®] (secukinumab) para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación como indica la proteína-C reactiva elevada (PCR) y/o evidencia de resonancia magnética (MRI) en adultos que no han respondido adecuadamente a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) restringiendo la financiación en aquellos pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.*

*La elección entre **COSENTYX**[®] y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

ABREVIATURAS

Criterio de Respuesta ASAS 40: se define como una mejoría de al menos un 40% y un cambio absoluto de al menos 2/10 en al menos 3 de los siguientes dominios: evaluación global del paciente, dolor,



función, y rigidez matutina, sin empeoramiento en el dominio restante.

EA: Espondilitis Anquilosante

EspAax: Espondiloartritis axial

EspAax-nr: Espondiloartritis axial no radiográfica

REFERENCIAS

1. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
2. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998; 352: 1137–40.
3. Navarro-Compán V, et al. Consenso ASAS en nomenclatura en español para las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.014>
4. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14: 337–41.
5. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 (Suppl 28): S11–15.
6. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. (2015) A Comparison of Disease Burden in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. *PLoS ONE* 10(4): e0123582. doi:10.1371/journal.pone.0123582
7. Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl II):ii1–ii44. doi:10.1136/ard.2008.104018
8. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:850–55.
9. Saroux 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].
10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978-991.
11. Ficha técnica de Secukinumab. Disponible en: www.aemps.es/cima. Acceso: 30/05/2020.
12. European Public Assessment Report de Secukinumab. Disponible en: www.ema.europa.eu. Acceso: 20/05/2020
13. Gratacós J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.008>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Aránzazu Sancho López. Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.