



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Secukinumab como tratamiento biológico en la artritis psoriásica en práctica clínica real

José A. Pinto Tasende^{a,*}, Francisco J. Maceiras Pan^b, José A. Mosquera Martínez^c,
Luis Fernández Dominguez^d, Blanca Correa Rey^e y Carlos García Porrúa^f

^a Servicio de Reumatología, Centro Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, La Coruña, España

^b Servicio de Reumatología, Centro Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Ourense, Ourense, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Ferrol, Ferrol

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2019

Aceptado el 17 de julio de 2019

On-line el 3 de septiembre de 2019

Palabras clave:

Secukinumab

Artritis psoriásica

DAPSA

Eficacia

Acontecimientos adversos

R E S U M E N

Introducción: Los ensayos clínicos de secukinumab han demostrado su eficacia y seguridad en la artritis psoriásica como biológico de primera opción o tras respuesta inadecuada a otros tratamientos biológicos. **Objetivo:** Analizar la eficacia y seguridad de secukinumab en la artritis psoriásica periférica durante 12 meses en práctica clínica real.

Material y métodos: Se incluyó a pacientes con artritis psoriásica periférica activa que iniciaron tratamiento con secukinumab según ficha técnica. Se evaluó la eficacia y seguridad desde la situación basal hasta los 12 meses, comparando la respuesta de pacientes *naive* y *no naive* al biológico.

Resultados: Se incluyó a 76 pacientes (22 *naive* y 54 *no naive* al biológico) con una edad de 51,9 años (10,3) y una duración de la enfermedad de 9,5 años (7,1). El 31,6% con dactilitis, el 51,3% con entesitis y el índice DAPSA basal fue 19 (9,8). La tasa de retención fue elevada: 90,9% en *naive* y 81,5% en *no naive*, y el porcentaje de pacientes con un DAPSA menor o igual a 14 fue mayor en pacientes *naive*, incluso después de ajustar por edad, sexo y fármacos modificadores del curso de la enfermedad ($p=0,016$). Los datos de seguridad fueron similares a los descritos en los ensayos clínicos.

Conclusiones: Secukinumab es eficaz y seguro en el tratamiento a 12 meses en la artritis psoriásica periférica activa en la práctica clínica real, tras respuesta inadecuada a los iTNF o como primer biológico.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Secukinumab as Biological Treatment for Psoriatic Arthritis in Real Clinical Practice

A B S T R A C T

Introduction: Clinical trials of secukinumab have demonstrated their efficacy and safety in psoriatic arthritis as biological first choice or after inadequate response to other biological treatments.

Objective: To analyze the efficacy and safety of secukinumab in peripheral psoriatic arthritis over 12 months in real clinical practice.

Material and methods: Patients with active peripheral psoriatic arthritis who started treatment with secukinumab according to the technical specifications were included. Efficacy and safety were evaluated from baseline to 12 months comparing naive and non-naive to biological therapy patients.

Results: A total of 76 patients were included (22 naive and 54 non-naive to biological) with an age of 51.9 years (10.3) and duration of the disease of 9.5 years (7.1). Of them, 31.6% with dactylitis, 51.3% with enthesitis and the baseline DAPSA was 19.0 (9.8). The retention rate was high, 90.9% in naive and 81.5%

Keywords:

Secukinumab

Psoriatic arthritis

DAPSA

Efficacy

Adverse effects

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.antonio.pinto.tasende@sergas.es (J.A. Pinto Tasende).

in non-naïve patients, and the percentage of patients with a DAPSA less than or equal to 14 was higher in the naïve patients even after adjusting for age, sex and FAMEsc ($P = .016$). The safety data were similar to those described in the clinical trials.

Conclusions: Secukinumab is effective and safe in 12-month treatment in peripheral active psoriatic arthritis in real clinical practice, after inadequate response to TNF or as first biological treatment.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la piel y al aparato locomotor, y que implica a las articulaciones periféricas y axiales, entesitis y dactilitis¹. Tanto la European League Against Rheumatism como el Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis han desarrollado unas guías para el manejo y tratamiento más adecuado de estos enfermos^{2,3} y se considera que el objetivo del tratamiento para todos los pacientes con APs es alcanzar el nivel más bajo posible de actividad de la enfermedad en todas sus manifestaciones, minimizando las complicaciones tanto de la enfermedad activa no tratada como del tratamiento empleado⁴.

En la primera fase del tratamiento de las formas periféricas de APs se sigue considerando de elección el uso de antiinflamatorios no esteroideos, corticoides (principalmente locales) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc) como el metotrexato o la leflunomida. Cuando estos no consiguen el objetivo terapéutico, se opta por iniciar un tratamiento biológico que, hasta hace pocos años, eran sobre todo los inhibidores del TNF (iTNF). Actualmente, los tratamientos biológicos disponibles para la APs se han focalizado en citocinas claves en la patogenia de la enfermedad, como la IL23 o la IL17, con la irrupción de fármacos dirigidos a inhibir sus efectos.

Secukinumab, anticuerpo monoclonal humano que bloquea el efecto de IL17A, ha demostrado en los ensayos clínicos una buena respuesta clínica en la artritis psoriásica como biológico de primera opción o tras respuesta inadecuada a otros tratamientos biológicos. Supone actualmente un 25% de los tratamientos iniciales con biológicos en APs⁵ en EE. UU., lo que indica que los reumatólogos pueden considerar el uso de secukinumab en las primeras etapas del algoritmo de tratamiento biológico para dicha enfermedad. Y esto teniendo en cuenta que, en los ensayos clínicos, controlados y aleatorios de fase III con secukinumab, aproximadamente el 65-70% de los pacientes eran *naïve* a los iTNF⁶⁻⁹.

Los resultados de los distintos ensayos clínicos muestran que los pacientes tratados con secukinumab logran mayores tasas de remisión mantenidas en el tiempo, principalmente si no han tenido tratamiento previo con iTNF¹⁰. También se logra alcanzar una MDA en mayor porcentaje en estos pacientes con ambas dosis, 300 y 150 mg¹¹. Además, en el FUTURE 5 se observó una remisión según DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) en el 15,2% de los pacientes⁹. El perfil de seguridad fue similar en los distintos ensayos clínicos con secukinumab y con pocas diferencias con respecto al placebo, sin evidencia de dependencia de la dosis.

La intención de este trabajo fue analizar la respuesta clínica y la seguridad de secukinumab en la práctica clínica real, en pacientes con APs que iniciaron el tratamiento como primer biológico o tras haber estado en tratamiento con biológicos previamente.

Material y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico (participan 6 hospitales de España), observacional y descriptivo, no intervencionista, realizado

con pacientes que iniciaron el tratamiento con secukinumab entre el 1 de abril de 2017 y el 1 de abril de 2018. Los pacientes que se analizaron tenían una edad ≥ 18 años y cumplían los criterios CASPAR de clasificación para la APs¹². Tenían afectación musculosquelética con moderada-alta actividad, medido por DAPSA¹³, a pesar de tratamiento con FAMEsc (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina) y se consideraban como candidatos para recibir tratamiento biológico siguiendo las recomendaciones del manejo de la APs^{2,3,14}. Se incluyó a los pacientes que iniciaban tratamiento con secukinumab (con o sin FAME asociado) como primer biológico o tras tratamiento fallido con un biológico previo, con una dosis mensual de 150 mg o 300 mg, respectivamente, y con dosis de inducción, como se recomienda en la ficha técnica del fármaco¹⁵, a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. Se excluyó a los pacientes con afectación puramente axial (sin inflamación periférica) y a aquellos cuya indicación principal del tratamiento fuera actividad axial o cutánea. Se revisó a los pacientes en las consultas de reumatología según práctica clínica habitual y la actividad de la enfermedad se evaluó mediante recuento articular, presencia de entesitis y dactilitis, así como el índice DAPSA y sus puntos de corte¹⁶ en el momento de empezar el tratamiento y a los 12 meses de su inicio o cuando el paciente interrumpía el tratamiento. La afectación cutánea medida por la *body surface area* fue categorizada como leve (<5%), moderada (5-10%) o grave (>10%)¹⁷. Se recogieron los eventos adversos acaecidos durante el período de seguimiento.

Los resultados obtenidos del análisis de las variables cualitativas o categóricas se presentan en forma de porcentajes y frecuencias y los de las variables cuantitativas se muestran como media y desviación típica tras verificar que siguen una distribución normal. Las diferencias se consideraron clínicamente significativas con $p < 0,05$. Para todos los análisis se utilizó el *software* SPSS 17.0.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes del inicio del tratamiento para permitir la recogida y análisis de los datos de forma anonimizada y su inclusión en un registro de estudio de pacientes con APs (código de registro: 2015/671).

Resultados

Se incluyó a 76 pacientes con una edad de 51,9 años (10,3). La distribución por sexos fue de 37 mujeres (48,7%) y 39 hombres (51,3%), con una duración de la enfermedad, desde el diagnóstico, de 9,5 años (7,1). Presentaban dactilitis 24 pacientes (31,6%) y entesitis 39 (51,3%) y la mayoría tenían una forma periférica poliarticular o una afectación mixta (axial y periférica), con 32 pacientes (42,1%) cada una. Los 12 restantes eran formas periféricas oligoarticulares (15,8%).

El DAPSA medio al inicio del tratamiento con secukinumab era 19,0 (9,8). En cuanto a la afectación cutánea, 8 pacientes (10,5%) no tenían psoriasis en el momento de iniciar secukinumab, 49 tenían una afectación leve (64,5%), 13 moderada (17,1%) y 6 grave (7,9%).

El motivo de prescripción del tratamiento con secukinumab fue la actividad de la enfermedad en 75 pacientes y solo en un paciente se prescribió por secundarismo asociado al tratamiento previo. Lo recibieron como primer tratamiento biológico 22 pacientes (28,9%)

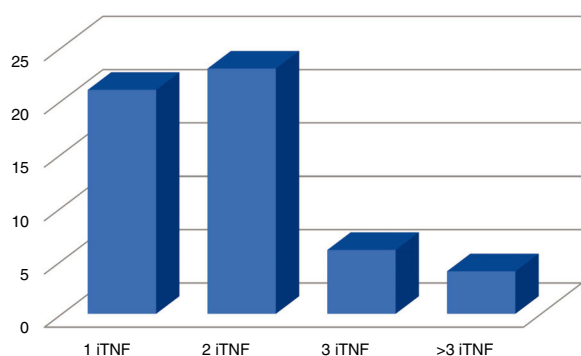


Figura 1. Pacientes tratados con iTNF previamente.

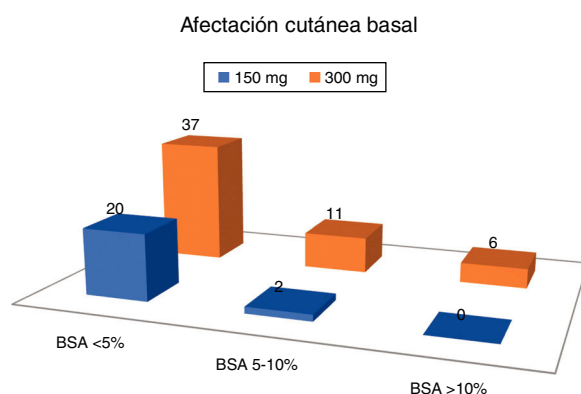


Figura 2. Body surface area al inicio de secukinumab 150 mg (*naive*) o 300 mg (*no naive*).

a la dosis de 150 mg al mes. El resto, 54 pacientes (71,1%), a una dosis de 300 mg al mes, tras haber recibido al menos un biológico previamente: iTNF en 54 (fig. 1) y ustekinumab en 2 pacientes. El 59,2% (45 pacientes) recibieron secukinumab sin un FAMEsc asociado, el 27,6% con metotrexato, el 10,5% con leflunomida y el 2,6% con sulfasalazina.

Más de 2/3 de los pacientes tenían una afectación leve de la piel y ningún paciente con afectación grave de la piel estaba con la dosis de secukinumab de 150 mg (fig. 2).

En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes según la dosis de secukinumab y en la tabla 2 la respuesta clínica y las retiradas del fármaco. En el análisis bivariante no se observaron diferencias significativas en las variables analizadas entre los pacientes con secukinumab 150 mg (sin biológico previo) y 300 mg (tras al menos un biológico), excepto en la tasa de pacientes que alcanzaron baja o muy baja actividad medida por DAPSA. A pesar de que en ambos grupos de pacientes la tasa de retención a 12 meses era elevada y sin diferencias estadísticamente significativas: 90,9% para el grupo de 150 mg y 81,5% para el de 300 mg, el porcentaje

de pacientes con un DAPSA menor o igual a 14 (VLDA y LDA) fue mayor en el grupo de pacientes *naive* (150 mg; $p=0,005$). En el análisis de regresión logística binaria (teniendo en cuenta edad, sexo, años con APs, dactilitis y FAMEsc) se mantuvo esta diferencia con una OR ajustada de 5,502 (IC 95%: 1,371–22,070; $p=0,016$).

Se recogieron 2 casos con candidiasis genitourinaria (pacientes con diabetes), uno por cada grupo de tratamiento, que no requirieron la suspensión. La tasa de retirada del secukinumab en los 12 meses fue baja y similar en ambos grupos y solo hubo una retirada por un acontecimiento adverso grave en el grupo de 300 mg, motivada por una neumonía.

Discusión

Los resultados obtenidos en estos pacientes en la práctica clínica real muestran que el secukinumab obtiene mejorías clínicas sustanciales en los pacientes con APs activas con altas tasas de retención y datos de seguridad a 12 meses similares a los observados en los distintos ensayos clínicos del fármaco.

Estos datos están en concordancia con el creciente cuerpo de evidencia que apoya el uso de los inhibidores de la IL17 en la APs y que es reconocido en el ámbito internacional por las diferentes guías y recomendaciones de manejo de la APs^{2,3}, incluso como tratamiento biológico inicial después de una respuesta inadecuada a los FAMEsc.

El FUTURE 5 es el mayor ensayo clínico aleatorizado de fase III de un fármaco biológico en APs⁹ y en él se observó que la administración subcutánea de secukinumab de 300 mg y 150 mg proporcionaba una mejoría rápida y significativa en la mayoría de las manifestaciones clínicas en comparación con el placebo, aunque secukinumab 300 mg proporcionaba mejores respuestas frente a la dosis de 150 mg, con o sin dosis de carga, en los objetivos clínicos finales como ACR20/ 50/70 o resolución de entesitis y dactilitis, particularmente en pacientes *naive* a los iTNF.

El presente trabajo en la práctica clínica real muestra datos de una buena respuesta al fármaco tanto en pacientes *naive* a terapias biológicas como en aquellos tratados previamente con algún fármaco biológico, principalmente iTNF. Sin embargo, las mejores respuestas clínicas se observaron en pacientes *naive* a terapia biológica, que consiguieron alcanzar un DAPSA de baja actividad y remisión en mayor proporción que aquellos que procedían previamente de un tratamiento con un iTNF, lo cual está en consonancia con los datos ya reseñados procedentes de los ensayos clínicos⁹.

Hasta la fecha se dispone de escasa información de la eficacia y seguridad del secukinumab en práctica clínica real y lo que conocemos deriva de los distintos ensayos clínicos, estudios *post hoc* así como de los datos de supervivencia poscomercialización¹⁸.

El perfil de seguridad fue consistente con lo ya publicado en los ensayos clínicos del fármaco^{18,19}. Así, las infecciones por *Candida* —probablemente atribuidas al papel de IL17 en la defensa de las mucosas del huésped frente a las infecciones por hongos— observadas en este estudio son acordes con los resultados de los estudios de

Tabla 1

Características basales de los pacientes tratados con secukinumab (*naive* y *no naive* a biológicos)

	Pacientes sin biológico previo (N = 22)	Pacientes con biológico previo (N = 54)	p
Edad (años)	52,1 (9,4)	51,9 (10,8)	0,922
Mujeres, n (%)	7 (31,8)	30 (55,6)	0,060
Años desde el diagnóstico de artritis psoriásica	8,6 (8,0)	9,9 (6,7)	0,456
Afectación mixta, n (%)	12 (54,5)	20 (37,0)	0,161
Fármaco modificador del curso de la enfermedad asociado, n (%)	6 (27,3)	25 (46,3)	0,126
Body surface area < 5, n (%)	17 (77,3)	37 (68,5)	0,445
Dactilitis, n (%)	8 (36,4)	16 (29,6)	0,567
Entesitis, n (%)	11 (50,0)	28 (51,9)	0,884
DAPSA	19,2 (8,4)	18,9 (10,3)	0,947

Resultados como porcentaje o media (desviación típica).

Tabla 2
Datos de eficacia y seguridad a los 12 meses según la dosis

	Pacientes sin biológico previo (N = 22)	Pacientes con biológico previo (N = 54)	p
DAPSA VLDA/LDA, n (%)	18 (81,8)	25 (46,3)	0,005
Continúan con secukinumab, n (%)	20 (90,9)	44 (81,5)	0,491
Fallo primario, n (%)	1 (4,5)	7 (12,9)	0,501
Fallo secundario, n (%)	1 (4,5)	3 (5,6)	0,698
Abandono por efecto adverso, n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	0,640

DAPSA VLDA/LDA: muy baja actividad o baja actividad (<14).

fase III del secukinumab (FUTURE 1-5): fueron de leve intensidad, no precisaron la suspensión del fármaco y requirieron simplemente el manejo con terapia antifúngica recomendada¹⁹.

Entre las limitaciones de este estudio, destacamos en primer lugar su carácter observacional, aunque esta característica, en cierto modo, puede ser también una fortaleza pues permite observar qué es lo que ocurre en los pacientes con un determinado tratamiento sin ejercer ningún tipo de interferencia y nos muestra toda la heterogeneidad que presenta la población estudiada. Otra limitación es el tamaño de la población estudiada, que es pequeño, por lo que las conclusiones extraídas de su análisis siempre deben ser tomadas con cautela.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo, podemos concluir que secukinumab es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento a 12 meses en la APs periférica activa en la práctica clínica real, tanto en pacientes con experiencia previa a terapia biológica como sin ella, y que se obtienen incluso mejores datos de reducción de la actividad inflamatoria en estos últimos con o sin FAMEsc asociado.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

José A. Pinto Tasende ha recibido pagos por conferencia o consultoría científica de BMS, Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer y MSD.

Agradecimientos

A la Sociedad Gallega de Reumatología.

Bibliografía

- Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015;41:569–79.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060–71.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, Fitz Gerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially

psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017;77:3–17.

- Sunkureddi P, Latremouille-Viau D, Meiselbach MK, Xie J, Hur P, Joshi R. Characteristics of patients with psoriatic arthritis receiving secukinumab and reasons for initiation: A US retrospective medical chart review. *Rheumatol Ther*. 2019;6:89–100. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-018-0137-z>. Epub 2019 Jan 5, PMID: 30612321.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329–39.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. 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;386:1137–46.
- Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: Results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018;20:47.
- Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: Primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:890–7.
- Coates LC, Gladman DD, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:272.
- Coates LC, Mease PJ, Gossec L, Kirkham B, Sherif B, Gaillez C, et al. Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1529–35.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1441–7.
- Torre Alonso JC, Díaz del Campo P, Almodovar R, Cañete JD, Montilla C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2018;14:254–68.
- Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Cosentyx 150 mg) [consultado 30 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information.es.pdf>.
- Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:811–8.
- Strober B, Greenberg JD, Karki C, Mason M, Guo N, Hur P, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: Real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open*. 2019;9:e027535. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027535>.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:111. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2>. Published 2019 May 2.
- García-Montoya L, Marzo-Ortega H. The role of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10:169–80.