



# **Secukinumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IE 2023-030**



## Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### Consejo Técnico AETSU

Dra. Magdalena Irisarri

Dra. Alejandra Croci

Dr. Javier Pintos

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

### Alcance

El alcance de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de secukinumab para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

### Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Secukinumab para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa. Informe de evaluación IE 2023-030. Montevideo, Uruguay; Febrero, 2024. Disponible en [www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy).

### Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Glosario de abreviaturas

ASAS20	Criterio de Respuesta ASAS20
ASAS40	Criterio de Respuesta ASAS40
ASAS <i>Health Index</i>	Índice de salud del grupo ASA ( <i>Assessment of Spondylo Arthritis International Society</i> )
ASQoL	Cuestionario de calidad de vida de la espondilitis anquilosante
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
BASDAI	Índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath
BASDAI50	Respuesta de al menos un 50% de mejora con respecto al valor inicial en la puntuación de BASDAI
EA	Evento adverso
EAn	Espondilitis anquilosante
EAS	Evento adverso serio
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESpA	Espondiloartritis
FACIT- Fatigue	Evaluación funcional de la escala de fatiga y terapia de enfermedades crónicas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confianza
JAK	Janus quinasa
HLA-B27	Antígeno leucocitario humano B-27
MASES	Puntuación de entesitis por espondilitis anquilosante de Maastricht
NR	No reportado
RM	Resonancia magnética
SF-36	Cuestionario de salud de formato breve de 36 ítems del estudio de resultados médicos
STAT	Transductores de señales y activadores de la transcripción
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNFi	Anti-TNF
TNF-RI	Respuesta inadecuada a los anti-TNF
PCR	Proteína C reactiva
PR ASAS	Remisión parcial ASAS



## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	11
3. OBJETIVO .....	11
4. METODOLOGÍA.....	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA .....	23
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS .....	26



## RESUMEN

### Introducción

Las espondiloartritis constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas, que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y terapéuticas, que engloban entre otras patologías a la espondilitis anquilosante. Afectan a personas jóvenes, frecuentemente antes de los 45 años.

Se estima que afecta aproximadamente 0,5% a 1,5% de la población mundial. En América Latina la prevalencia de esta enfermedad es de alrededor de 10,2 personas por 10.000 habitantes. En Uruguay no se dispone de datos epidemiológicos para esta patología.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva que altera sobre todo las articulaciones de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas provocando dolor, rigidez y limitación de movimiento a nivel de la espalda. Es esencial realizar un diagnóstico temprano e implementar un tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los objetivos del tratamiento de la espondilitis anquilosante son aliviar los síntomas, mejorar la flexibilidad de la columna y la postura normal, reducir las limitaciones funcionales y las complicaciones. Los pilares del tratamiento farmacológico implican medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y agentes anti-TNF. Los tratamientos adicionales incluyen productos biológicos no anti-TNF (secukinumab, upadacitinib), metotrexato y sulfasalazina.

Secukinumab actúa uniéndose selectivamente y neutralizando una citoquina proinflamatoria, la interleucina 17A. No está incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos y no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante activa que presentaron una respuesta inadecuada a dosis máximas de antiinflamatorios no esteroideos (dentro de un perfil de seguridad aceptable) y/o a los fármacos anti-TNF.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de secukinumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa.



## Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del IR 2023-098B y posterior extracción de los datos para su procesamiento. Considerando que la indicación para esta patología sería reciente y que la evidencia directa puede resultar incompleta para apoyar de manera informada a la toma de decisión, se realizaron búsquedas complementarias de información proveniente de fuentes indirectas (ej.: metaanálisis en red) y/o decisiones de cobertura publicadas en informes de otras agencias referentes en evaluaciones de tecnologías sanitarias.

## Resultados

La evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab vs. placebo procede de tres estudios clínicos aleatorizados pivotaes. Sin embargo, para la comparación con agentes anti-TNF se debió recurrir a la revisión de comparaciones indirectas.

En la comparación entre secukinumab y placebo, los resultados de eficacia mostraron que secukinumab es superior al placebo para reducir los síntomas, la actividad de la enfermedad y controlar sus complicaciones, siendo esta diferencia clínica y estadísticamente significativa.

La proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 con secukinumab, en la fase controlada, fue de 61% en los estudios MEASURE 1 y MEASURE 2, y de 58% en MEASURE 3.

Igualmente, para los criterios de valoración secundarios evaluados en la fase controlada de los ECAs, la mejoría con secukinumab fue clínica y estadísticamente significativa en comparación con placebo.

Asimismo, en la fase de extensión no controlada, el efecto positivo de secukinumab se mantuvo a los dos, tres e incluso cinco años en los estudios MEASURE.

Secukinumab también fue superior en eficacia frente a placebo en el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los anti-TNF. La proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 a las 16 semanas fue de 50% con secukinumab comparado con 24,1% con placebo, siendo esta diferencia clínica y estadísticamente significativa, en MEASURE 2. Resultados similares se obtuvieron en MEASURE 3.

La calidad de vida mostró una mejora clínica y estadísticamente significativa con secukinumab comparado con placebo a las 16 semanas, en MEASURE 1 y MEASURE 2. Los resultados mostraron un cambio en la media desde el valor inicial de base hasta la semana 16, con un valor intragrupo de 5,57 en el cuestionario de calidad de vida SF-36, de -3,58 en el cuestionario de calidad de vida específico de la espondilitis anquilosante (ASQoL) y de 6,67



en la escala de fatiga (FACIT-Fatigue) con secukinumab. Resultados similares se obtuvieron en MEASURE 2. Estas mejoras de la calidad de vida se mantuvieron en la fase de extensión hasta los dos y hasta los cinco años en MEASURE 1 y MEASURE 2.

En relación con la seguridad, se reportó una mayor proporción de pacientes con eventos adversos serios con secukinumab a 150 mg comparado con placebo (4 pacientes [6%] vs. 3 pacientes [4%]) en MEASURE 2 a las 16 semanas. Sin embargo, en MEASURE 1 y MEASURE 2, la proporción de pacientes con eventos adversos serios con secukinumab 150 mg vs. placebo fue comparable e incluso inferior con secukinumab.

En la fase controlada, se reportó una mayor proporción de pacientes que discontinuaron el estudio a causa de cualquier tipo de evento adverso con secukinumab a 150 mg vs. placebo (5 pacientes [7%] vs. 4 pacientes [5%]) en MEASURE 2. De igual manera, se reportó una mayor proporción de pacientes con neutropenia grado 3-4 con secukinumab comparado con placebo (1 paciente [1,4%] vs. 0) con neutropenia grado 3, y 2 pacientes (2,7%) con neutropenia grado 4 vs. ninguno en MEASURE 3 a las 16 semanas. Se informó la muerte de un solo paciente en el grupo con placebo en MEASURE 2 y su causa no tenía relación directa con el tratamiento en investigación. En el período total de seguridad (período sin control) el reporte de eventos adversos no presentó modificaciones significativas en los tres estudios MEASURE.

Comparaciones indirectas con agentes biológicos anti-TNF sugieren que no hay evidencia de que secukinumab sea más eficaz o seguro.

## Conclusiones

En suma, secukinumab a 150 mg subcutáneo cada 4 semanas es superior en cuanto a eficacia y la mejora de la calidad de vida comparado con placebo a corto plazo (16 semanas) en pacientes con espondilitis anquilosante activa que cumplan con los criterios seleccionados a pesar del tratamiento con dosis máximas de AINE conservando un perfil de seguridad aceptable.

Esta diferencia en la eficacia a favor de secukinumab frente al placebo también se evidenció en el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los anti-TNF a las 16 semanas. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con cautela dadas las posibles limitaciones en cuanto al poder estadístico y la heterogeneidad del subgrupo analizado. Las limitaciones que surgen al analizar los resultados en la fase de extensión, dado que no hay un grupo de comparación, tampoco nos permiten concluir si hay una diferencia a favor de secukinumab, clínica y estadísticamente significativa, en cuanto a la eficacia y la calidad de vida a largo plazo.



Secukinumab presentó un perfil de seguridad aceptable comparado con placebo a las 16 semanas, el cual se mantuvo durante el período total de seguridad no controlado de dos, tres y cinco años.

Las comparaciones indirectas disponibles no encuentran evidencia consistente de que secukinumab sea más eficaz o seguro que otros agentes biológicos, con la limitación de solo poder acceder a una opinión sobre los resultados y no a las cifras específicas. Por lo tanto, no podemos concluir si la eficacia y seguridad de secukinumab son similares o no a las de los anti-TNF.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EspA) constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas, que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y terapéuticas. Este conjunto de enfermedades engloba la espondilitis anquilosante (EAn), las artritis reactivas, la artritis psoriásica, y la espondiloartritis asociada a enfermedades inflamatorias intestinales. Uno de los problemas fundamentales de estas patologías es que afectan a personas jóvenes, frecuentemente antes de los 45 años, manifestándose los primeros síntomas alrededor de los 25 años, aunque puede aparecer a cualquier edad<sup>1</sup>.

La prevalencia de la EAn es variable en diferentes poblaciones y regiones del mundo. Se estima que afecta aproximadamente 0,5% a 1,5% de la población mundial. En América Latina la prevalencia de esta enfermedad es de alrededor de 10,2 personas por 10.000 habitantes. En Uruguay no se dispone de datos epidemiológicos para esta patología, sin embargo, existen al menos 300 pacientes registrados en el Instituto Nacional de Reumatología<sup>2,3</sup>.

La EAn es más frecuente en personas de ascendencia europea que en personas de ascendencia asiática o africana. Es más común en hombres que en mujeres, con una proporción de aproximadamente 2-3:1.

La enfermedad está ligada al antígeno leucocitario humano B-27 (HLA B-27), con una prevalencia de 5% a 15% en pacientes con HLA B-27 positivo, los cuales tienen un riesgo 20 veces superior al de la población que no presenta este antígeno.

En general la EAn es una enfermedad subdiagnosticada, quedando muchos casos sin ser detectados o siendo diagnosticados erróneamente<sup>4</sup>. Esta enfermedad inflamatoria crónica y progresiva altera sobre todo las articulaciones de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas provocando dolor, rigidez y limitación de movimiento a nivel de la espalda. Es esencial realizar un diagnóstico temprano e implementar un tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La espondilitis anquilosante se puede clasificar de la siguiente manera:

- espondilitis anquilosante axial (EAA): compromiso a predominio axial y hallazgos típicos de sacroileítis bilateral en las imágenes.
- espondilitis anquilosante no radiológica: clínicamente similar a la espondilitis anquilosante axial, pero sin hallazgos típicos de sacroileítis en las imágenes.
- espondilitis anquilosante periférica: espondilitis anquilosante con afectación a predominio periférico<sup>5</sup>.

El diagnóstico se basa en las características clínicas del dolor, en los criterios radiológicos de los criterios diagnósticos modificados de Nueva York de 1984 de la EAn y en los criterios de clasificación *Assessment of Spondylo Arthritis International Society* (ASAS) para EspAax con resonancia magnética (RM)<sup>1</sup>. En aquellos pacientes que presenten menos de cuatro



características clínicas y que no tengan una radiografía típica de sacroileítis, se les realiza una prueba antígeno leucocitario humano B-27 (HLA-B27)<sup>6</sup>.

Si bien se conoce que la EAn se desarrolla a través de interacciones complejas entre antecedentes genéticos y factores ambientales, su etiología no es clara. Actualmente se han identificado algunos factores que pueden estar relacionados con la aparición de EAn, como antecedentes genéticos, reacciones inmunes, infecciones microbianas y alteraciones endócrinas<sup>7</sup>.

Constituye una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, que afecta principalmente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, siendo la lesión más característica la sacroileítis. Las características clínicas más frecuentes son: sacroileítis, entesitis, espondilitis, oligo o poliartritis, uveítis, psoriasis e inflamación intestinal<sup>1</sup>.

Los objetivos del tratamiento de la EAn son aliviar los síntomas, mejorar la flexibilidad de la columna y la postura normal, reducir las limitaciones funcionales y las complicaciones.

Los pilares del tratamiento farmacológico implican medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores del TNF- $\alpha$  (TNFi). Los tratamientos adicionales incluyen productos biológicos no TNFi (secukinumab, upadacitinib), metotrexato y sulfasalazina<sup>7</sup>.

La estrategia del tratamiento farmacológico de pacientes con EAn consiste en tratamiento de primera línea con AINEs, especialmente los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, para los pacientes con EAA. La actividad de la enfermedad se basa en hallazgos de laboratorio (PCR/VES), clínicos e imagenológicos (RM). En caso de fracaso, intolerancia o eventos adversos con los AINEs se recomiendan los TNFi. En caso de obtener una respuesta insuficiente al primer TNFi, se recomienda el tratamiento con un segundo biológico, ya sea otro TNFi o un inhibidor de IL-17 (IL-17i).

En pacientes con EAA y que tienen contraindicaciones para los TNFi, se recomienda la sulfasalazina o el pamidronato en lugar de biológicos que no son TNFi (abatacept y tocilizumab).

Cuando se presenta artritis periférica como comorbilidad, se deben considerar los FAMEs sintéticos convencionales, como metotrexato, leflunomida y sulfasalazina. No se ha demostrado que el tratamiento con metotrexato sea eficaz en pacientes con EAn sin artritis periférica, independientemente de la administración de un TNFi<sup>7</sup>. En consecuencia, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y mediadores de daño tisular, reduciendo los efectos mediados por la IL-17A que participan en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.



## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1 humano, cuyo nombre comercial es Cosentyx<sup>®</sup>, código ATC L04AC10. Actúa uniéndose selectivamente y neutralizando a la citoquina proinflamatoria, la interleucina 17A (IL-17A), inhibiendo así su interacción con el receptor de IL-17 que se expresa en varios tipos celulares. En consecuencia, secukinumab reduce los efectos mediados por la IL-17A que participan en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias como psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)<sup>8</sup>.

Este fármaco está indicado para tratar las siguientes enfermedades: psoriasis en placas, hidradenitis supurativa, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica<sup>8</sup>.

Se presenta en forma de jeringas y plumas precargadas de 150 mg y 300 mg de solución inyectable. La dosis recomendada para la EAn corresponde a una inyección subcutánea semanal de 150 mg durante el primer mes. Dependiendo de la respuesta del paciente, se puede aumentar la dosis a 300 mg administrada mediante dos inyecciones de 150 mg<sup>9</sup>.

Cosentyx<sup>®</sup> se aprobó por primera vez el 21 de enero de 2015 por la *Food and Drug Administration* (FDA), para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no responden a medicamentos tópicos. Actualmente, su aprobación se extiende también al tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa, adultos con espondiloartritis axial no radiológica activa con signos de inflamación y adultos con artritis psoriásica activa<sup>10, 11</sup>.

La *European Medicines Agency* (EMA) concedió el 14 de enero de 2015 la autorización de comercialización del secukinumab bajo el nombre comercial Cosentyx<sup>®</sup> en la Unión Europea. Se utiliza para diferentes tipos de espondilitis en adultos, espondiloartritis axial en adultos, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica en adultos, psoriasis en placas de moderada a grave en adultos y niños mayores a 6 años, y hidradenitis supurativa en adultos<sup>8</sup>.

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de secukinumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa.



## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el documento IR 2023-098B que forma parte del proceso de revisión de evidencia de AETSU.

Se efectuó la revisión y el análisis de dicho documento mediante la herramienta AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*), adaptada a la estructura del informe. Se extrajeron los datos de eficacia y seguridad que se consideraron de importancia para la elaboración del informe de evaluación. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.

Considerando que la indicación para esta patología sería reciente y que la evidencia directa puede resultar incompleta para apoyar de manera informada a la toma de decisión, se realizaron búsquedas complementarias de información proveniente de fuentes indirectas (ej.: metaanálisis en red) y/o decisiones de cobertura publicadas en informes de otras agencias referentes en Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS).

### Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del IR 2023-104B a la cual se le agregaron otros componentes que son propios del presente informe:

**P** - Pacientes de 18 años o más con diagnóstico de espondilitis anquilosante según los criterios modificados de Nueva York; una puntuación de 4 o más en el índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) y una puntuación para el dolor de la columna vertebral de 4 cm o más en una escala visual analógica (EVA) de 10 cm, a pesar del tratamiento con dosis máximas de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manteniendo un perfil de seguridad aceptable y/o una respuesta inadecuada a los TNFi.

**I** - Secukinumab

**C** - Placebo y/o inhibidores de TNF

**O** - Resultados de eficacia, calidad de vida y seguridad:

- Variables de eficacia: control o remisión de la enfermedad, siendo el criterio de valoración principal una mejoría desde el inicio de al menos 20% en la escala de funcionalidad *Assessment in Spondylo Arthritis International Society 20 (ASAS20)*.
- Variables de calidad de vida: la medición al inicio del tratamiento y al final mediante alguna herramienta validada a nivel internacional.
- Variables de seguridad: ocurrencia de eventos adversos graves y eventos adversos serios durante el estudio, discontinuación del tratamiento.



### **Cobertura en el país**

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el principio activo (en este caso “secukinumab”). En caso de encontrar evidencia científica con un comparador activo, se buscó si dicho fármaco se encontraba registrado en nuestro país.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

### **Consulta en otras Agencias de ETS**

Se realizó una búsqueda de informes de ETS realizados por otras agencias. Se tuvieron en cuenta las evaluaciones de la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH)*.

### **Consulta de información**

Por otra parte, AETSU efectuó una consulta de información relevante (CIR) sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. La consulta fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil y pudo ser respondida en el período del 4 al 13 de diciembre 2023. Los actores consultados fueron: el laboratorio responsable de su comercialización en Uruguay, la Cátedra de Reumatología de la Universidad de la República (UDELAR), la Sociedad Uruguaya de Reumatología, la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública (DIGESA-MSP), la Asociación de Pacientes con Espondiloartritis (ANDARES) y la Fundación Herrera Ramos.

## **5. RESULTADOS**

De la búsqueda bibliográfica realizada por el Departamento de Documentación y Análisis (DyA), finalmente se seleccionaron tres estudios clínicos aleatorizados (ECAs), incluidos en ocho publicaciones, cinco incorporadas y tres no, en el IR 2023-098B.



## Estudios MEASURE

MEASURE 1<sup>12</sup>, MEASURE 2<sup>12</sup> y MEASURE 3<sup>13</sup> son estudios clínicos aleatorizados, controlados, de grupos paralelos, internacionales, multicéntricos, de superioridad, fase III y doble ciegos.

En los tres ECAs, los pacientes elegibles tenían 18 años de edad o más, con EAn que cumpliera con los criterios modificados de Nueva York y tuvieran una enfermedad activa definida por una puntuación de 4 o más en el Índice de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI), y una puntuación para el dolor espinal de 4 cm o más en una escala analógica visual de 10 cm, a pesar del tratamiento con las dosis máximas de AINE que se asociaron con un perfil de seguridad aceptable. Asimismo, podían participar en los estudios clínicos pacientes con una respuesta inadecuada a los agentes anti-TNF, definidos como aquellos pacientes previamente tratados con no más de un anti-TNF y que presentaban una respuesta inadecuada a una dosis aprobada durante 3 meses o más, o si tenían efectos secundarios inaceptables con al menos una dosis.

La aleatorización en los estudios se estratificó de acuerdo al estado de respuesta a los anti-TNF: pacientes no tratados previamente o pacientes con respuesta inadecuada a estos fármacos.

En MEASURE 1, 371 pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1:1 para recibir secukinumab intravenoso (10 mg / kg de peso corporal) o placebo en las semanas 0, 2 y 4, seguido de secukinumab subcutáneo (150 mg o 75 mg) o placebo cada 4 semanas a partir de la semana 8.

En el caso de MEASURE 2, 219 pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1:1 para recibir secukinumab subcutáneo (150 mg o 75 mg) o placebo al inicio del estudio, en las semanas 1, 2 y 3 y cada 4 semanas a partir de la semana 4.

Con respecto a MEASURE 3, 226 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir secukinumab intravenoso (10 mg/kilogramos) al inicio, en las semanas 2 y 4 seguido de secukinumab subcutáneo 300 mg o 150 mg cada 4 semanas, o placebo.

En la semana 16 los pacientes del grupo placebo de los estudios MEASURE fueron reasignados al azar para recibir secukinumab subcutáneo a 75 mg, 150 mg o 300 mg, dependiendo de cada ECA.

## Eficacia

La medida de resultado primaria de eficacia en los estudios MEASURE fue la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta de Assessment in Spondylo Arthritis International Society 20 (ASAS20), definida como una mejora de al menos el 20% y una mejora absoluta de al menos una unidad en una escala de calificación numérica de 0 a 10 en al menos 3 de los 4 dominios, en la semana 16.



Las medidas de resultados secundarios incluyeron:

- La proporción de pacientes que tuvieron una respuesta ASAS 40, definida como una mejora mayor o igual al 40% en 3 de los 4 dominios siguientes y ningún empeoramiento del 20 % en el dominio restante;
- El índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI), es un instrumento informado por el paciente que se utiliza para medir la actividad de la enfermedad (la diferencia mínima clínicamente importante es  $-1,96$  en la escala BASDAI de 10 puntos);
- La proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS5/6, definida como una mejora igual o mayor al 20% en cinco de los seis dominios de respuesta ASAS;
- La proporción de pacientes que lograron la remisión parcial de ASAS, definida como una puntuación igual o mayor a 2 unidades en cada uno de los cuatro dominios principales de ASAS;
- El cambio desde el inicio en el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Los resultados de eficacia se analizaron por intención de tratar (ITT) en los tres ECAs. Las variables binarias de eficacia se informaron, según lo observado, y se utilizó el método de imputaciones múltiples para reemplazar los datos faltantes. Las variables continuas se analizaron tal como fueron observadas y como modelo mixto para medidas repetidas.

Los estudios MEASURE mostraron que una mayor proporción de pacientes tuvieron una respuesta ASAS20 al ser tratados con secukinumab comparado con placebo en la semana 16<sup>12, 13</sup>. La proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 en la semana 16 fue la siguiente, (tabla 1):



Tabla 1

ASA20 N (%)	MEASURE 1		
	Secukinumab, 150 mg (N = 125) 76 (61)*	Secukinumab, 75 mg (N = 124) 74 (60) *	Placebo (N = 122) 35 (29)
MEASURE 2			
Secukinumab, 150 mg (N = 72) 44 (61) *	Secukinumab, 75 mg (N = 73) 30 (41) °	Placebo (N = 74) 21 (28)	
MEASURE 3			
Secukinumab, 300 mg (N = 76) 46 (60,5) ..	Secukinumab. 150 mg (N = 74) 43 (58,1) ‡	Placebo (N = 76) 28 (36,8)	

\*  $p < 0,001$ ; ..  $p < 0,01$ ; ‡  $P < 0,05$ ; °  $p = 0,10$  para las comparaciones con placebo.

Los criterios de valoración secundarios se alcanzaron en los tres ECAs en la semana 16, excepto la remisión parcial de ASAS en MEASURE 2 y MEASURE 3 en el grupo general de pacientes (tabla 2)<sup>12, 13</sup>.



Tabla 2

Resultados (semana 16)	MEASURE 1		MEASURE 2		MEASURE 3	
	SECU 150 (N = 125)	PL (N = 122)	SECU 150 (N = 72)	PL (N = 74)	SECU 150 (N = 74)	PL (N = 76)
ASAS 40 n (%)	52 (42) *	16 (13)	26 (36) *	8 (11)	30 (40,5) *	16 (21)
BASDAI (cambios de la media desde el inicio ± EE)	-2,3 ± 0,17	-0,59 ± 0,18	-2,19 ± 0,25	-0,85 ± 0,25	-2,3 ± 0,3	-1,5 ± 0,3
ASAS 5/6 n (%)	61 (49) *	16 (13)	31 (43) *	6 (8)	31 (41,9) *	11 (14,5)
ASAS RP n (%)	19 (15) **	4 (3)	10 (14)	3 (4)	7 (9,5)	1 (1,3)
PCR, (relación entre los niveles post-inicio e inicio)	-0,40 ± 1,09	-0,97 ± 1,10	-0,55 ± 1,10	-1,13 ± 1,11	-0,55 ± 1,1	-1,09 ± 1,1

SECU 150: secukinumab SC 150 mg; PL: placebo.

N: pacientes aleatorizados; n (%): número (porcentaje) de pacientes; EE: error estándar.

\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$  para las comparaciones con placebo.

### Eficacia a largo plazo

En el grupo general de pacientes que recibió secukinumab 150 mg SC, la proporción que logró una respuesta ASA 20 a la semana 104, fue de 77,8% en MEASURE 1<sup>14</sup>, 71,5% en MEASURE 2<sup>15</sup> y 70,7% en MEASURE 3<sup>16</sup>. Esta respuesta se mantuvo hasta la semana 156 en MEASURE 3 (68,2 % de pacientes)<sup>16</sup> y en MEASURE 1 hasta la semana 260 (78,6% de pacientes)<sup>17</sup>.

Los resultados de los otros criterios de valoración secundaria también se mantuvieron a largo plazo. Efectivamente, la proporción de pacientes que logró una respuesta ASAS 40 a la semana 104 fue de 59,8% en MEASURE 1<sup>14</sup>, 47,5% en MEASURE 2<sup>15</sup> y 47,8% en MEASURE 3<sup>16</sup>. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 156 con 60,3% y 47,7% de pacientes que lograron una respuesta ASAS 40 en MEASURE 1 y MEASURE 3, respectivamente. Incluso, en MEASURE 1 se prolongó hasta la semana 260 con una proporción de 65,2% de pacientes<sup>17,16</sup>.

El índice BASDAI mostró un cambio en la media en la semana 104 desde el inicio de  $-3,2 \pm 2,10$  en MEASURE 1;  $-2,9 \pm 0,3$  en MEASURE 2 y  $-3,04 \pm 0,5$  en MEASURE 3<sup>15, 16</sup>.



## Análisis de subgrupos

En los tres estudios MEASURE, alrededor de 24% a 39 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento, tenían respuestas inadecuadas a los fármacos anti-TNF.

El análisis de subgrupos mostró, en cuanto a eficacia, una diferencia a favor de secukinumab comparado con placebo a corto plazo, la cual se mantuvo a largo plazo, tanto en los pacientes que no habían recibido previamente anti-TNF como en aquellos que presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento con estos fármacos.

En MEASURE 2, la evidencia mostró que en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF, un 50% logró una respuesta ASAS 20 al recibir secukinumab 150 mg comparado con 24,1% en el grupo placebo a las 16 semanas ( $p < 0,05$ )<sup>15</sup>.

Resultados similares se obtuvieron en MEASURE 3 en relación con el subgrupo de participantes con respuesta inadecuada a los anti-TNF. Alcanzaron una respuesta ASAS 20, a las 16 semanas. EL 41,2% de los pacientes en el grupo secukinumab 150 mg vs. 29,4% en el grupo placebo (no se informó el valor  $p$ )<sup>13</sup>.

Asimismo, en este subgrupo el porcentaje de pacientes que llegaron a ASAS 20 en la semana 52 fue 59,1% y 52,4% en MEASURE 2 y MEASURE 3 respectivamente. Esta respuesta se mantuvo en el tiempo, con un porcentaje de pacientes del 85% (MEASURE 2) y 52,6% (MEASURE 3) en la semana 104<sup>14,15, 16</sup>.

Esta respuesta se mantuvo hasta la semana 156, con una proporción de pacientes de 81,3% en MEASURE 1 y 64,7% en MEASURE 3 que alcanzaron el desenlace principal<sup>16, 17</sup>.

En cuanto a los criterios de valoración secundarios, en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF, los resultados mostraron que 47,5% y 26,3% de los pacientes lograron una respuesta ASAS 40 a la semana 104 en MEASURE 2 y MEASURE 3, respectivamente<sup>15, 16</sup>. Esta respuesta se observó en la semana 156 en una proporción de 62,5% pacientes en MEASURE 1<sup>14</sup>.

Asimismo, en este subgrupo de pacientes respecto a BASDAI, se observó un cambio de la media desde el inicio, de  $-3,54 \pm 1,59$  en la semana 156 en MEASURE 1 y de  $-2,19 \pm NR$  en la semana 104 en MEASURE 3<sup>14, 16</sup>.

## Calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada utilizando los siguientes instrumentos:

- La puntuación resumida para el componente físico en la versión 2 del cuestionario de salud de formato breve de 36 ítems del estudio de resultados médicos (SF-36, en el que las puntuaciones varían de 0 a 100, indicando las puntuaciones más altas un



mejor estado de salud). Se considera que un paciente responde si se constata un aumento mayor o igual a 2,5 puntos desde la línea de base<sup>18</sup>;

- La escala de calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL) consiste en un cuestionario específico de enfermedad de 18 ítems (sus puntuaciones varían de 0 para la mejor calidad a 18 para la peor calidad). Se considera como una diferencia mínima clínicamente importante (MCID) un cambio de  $-1,8$  en esta escala<sup>18</sup>;
- La evaluación funcional de la escala de fatiga y terapia de enfermedades crónicas (FACIT-Fatigue) es un cuestionario de 13 ítems para evaluar el impacto de la fatiga en las actividades y funciones diarias en pacientes con cáncer u otras enfermedades crónicas (puntuaciones más altas representan menos fatiga). Una diferencia de 3 a 4 unidades se considera clínicamente relevante <sup>19</sup>.

Los resultados mostraron una mejora estadística y clínicamente significativa en los puntajes correspondientes a SF-36 PCS, ASQoL y FACIT-Fatigue en el grupo tratado con secukinumab 150 mg respecto a los valores iniciales a las 16 semanas, en MEASURE 1 y MEASURE 2<sup>12</sup>.

En la tabla 3 se observa para las puntuaciones resumidas de SF-36 que en la semana 16, la mejora en la media de mínimos cuadrados comparada con los valores iniciales de base fue superior y clínicamente significativa en el grupo de pacientes con secukinumab 150 mg vs. el grupo con placebo, tanto en MEASURE 1 como en MEASURE 2.

Resultados consecuentes se obtuvieron en ambos ECAs en la evaluación ASQoL, siendo la diferencia en la media, respecto al valor inicial de base, mayor y clínicamente relevante en el grupo de pacientes con secukinumab 150 mg comparado con el grupo con placebo.



Tabla 3

Resultados (semana 16)	MEASURE 1		MEASURE 2	
	Secukinumab SC 150 mg (N = 125)	Placebo (N = 122)	Secukinumab SC 150 mg (N = 72)	Placebo (N = 74)
<b>SF-36</b> (cambios de la media desde el inicio ± EE)	5,57 ±0,59*	0,96 ±0,61	6,06 ±0,78*	1,92 ±0,79
<b>ASQoL</b> (cambios de la media desde el inicio± EE)	-3,58 ±0,42*	-1,04 ±0,44	-4,00 ±0,53 <sup>..</sup>	-1,37 ±0,53
<b>FACIT-Fatigue</b> (cambios de la media desde el inicio)	6,67*	2,41	8,10 <sup>..</sup>	3,3

EE: error estándar; \* p<0,001 y <sup>..</sup>p<0,01 para las comparaciones con placebo.

Los resultados de calidad de vida obtenidos con los instrumentos SF-36 y FACIT-Fatigue se mantuvieron a largo plazo. Se constató un cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio de 9,0 ±8,06 para SF-36 a las 260 semanas y de 7,3 ±8,11 a las 104 semanas en MEASURE<sup>14</sup>. El cambio de la media de mínimos cuadrados para FACIT-Fatigue, desde el inicio hasta la semana 104, fue de 9,23 y de 9,27 en MEASURE 1 y MEASURE 2, respectivamente<sup>19</sup>.

### Seguridad

En los tres ECAs la seguridad fue evaluada mediante la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos y el análisis de seguridad incluyó a los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

En el período controlado con placebo los resultados de seguridad (tabla 4), mostraron que una proporción mayor de pacientes (70%) presentó cualquier tipo de EA en el grupo con secukinumab 150 mg SC en comparación con el grupo placebo (56%), en MEASURE 1 a las 16 semanas de tratamiento. En MEASURE 2 y MEASURE 3 la proporción de pacientes con EA de cualquier tipo fue comparable entre el grupo con secukinumab 150 mg SC y el grupo placebo<sup>12, 13</sup>.

El EA más frecuente fue la nasofaringitis y la proporción de pacientes que presentó este evento fue mayor en el grupo tratado con secukinumab 150 mg SC (14%, 11% y 8,1%) comparado con 7%, 4% y 2,7% en el grupo placebo, en los tres estudios MEASURE.

En el grupo de pacientes con secukinumab 150 mg SC, se reportaron EAS en 2%, 6% y 0% vs. 4%, 4% y 1,3% en el grupo placebo en MEASURE 1, MEASURE 2 y MEASURE 3, respectivamente. Murió un solo paciente en el grupo placebo, que padecía depresión y se suicidó, en MEASURE 1.

En MEASURE 2, en el grupo con secukinumab 150 mg SC, 7% de los pacientes discontinuaron el estudio clínico por EA frente a 5% en el grupo con placebo.



En MEASURE 3 se reportó una proporción mayor de pacientes con infecciones por *Cándida* (1,3%) y neutropenias grado 3-4 (1,4% y 2,7%) en el grupo con secukinumab 150 mg SC comparado con el grupo placebo donde no se reportaron ninguno de estos tres eventos.

**Tabla 4**

	MEASURE 1		MEASURE 2		MEASURE 3	
	SECU 150 (N = 125)	PL (N = 122)	SECU 150 (N = 72)	PL (N = 74)	SECU 150 (N = 74)	PL (N = 76)
Exposición media al tratamiento del estudio en días $\pm$ DE <sup>1</sup>	113,7 $\pm$ 10,8	109,2 $\pm$ 22,7	109,7 $\pm$ 11,3	107,6 $\pm$ 22,4	117,4 $\pm$ 13,1	112,2 $\pm$ 19,4
<b>N (%)”</b>						
Cualquier EA	87 (70)	68 (56)	47 (65)	47 (64)	34 (45,9)	33 (44,0)
EAS	3 (2)	5 (4)	4 (6)	3 (4)	0	1 (1,3)
Muertes	0	1(0,8)	0	0	0	0
Discontinua- ción por EA	1 (<1)	5 (4)	5 (7)	4 (5)	0	0
Infecciones por <i>Cándida</i>	0	0	0	0	1 (1,3)	0
Enfermedad de Crohn	0	0	0	0	NR”	NR”
Eventos cardíacos mayores	0	0	0	0	NR”	NR”
Neutropenia (grado 3 o 4)	0	0	0	0	1 (1,4) 2 (2,7)	0 0
Nasofaringitis	17 (14)	9 (7)	8 (11)	3 (4)	6 (8,1)	2 (2,7)

SECU 150: secukinumab SC 150 mg; PL: placebo.

<sup>1</sup>DE: desvío estándar; <sup>”</sup>N (%): número (porcentaje) de pacientes con eventos adversos; <sup>”</sup>NR: no reportado.

En todo el período de seguridad, el grupo con secukinumab 150 mg analizado incluyó los pacientes asignados al azar a secukinumab 150 mg al inicio del estudio y los pacientes asignados al azar a placebo que cambiaron a secukinumab 150 mg en las semanas 16 o 24, dependiendo de cada estudio MEASURE.

Los resultados mostraron EAS en 26 (14,4%) en la semana 156 y 11 pacientes (10,4%) en la semana 104 en el grupo con secukinumab 150 mg SC en MEASURE 1 y MEASURE 2, respectivamente. El reporte de las muertes fue incluido en los EAS en MEASURE 1 y en



MEASURE 2 no se reportó ninguna muerte para ese período de seguridad<sup>14, 15</sup>. En MEASURE 3 los EAS fueron informados como tasa de incidencia ajustada por exposición por 100 años-sujeto (= 11  $\pm$ 3,9)<sup>16</sup>.

La proporción de pacientes que discontinuaron el estudio por cualquier tipo de EAS fue igual a 5 (4,5%), 8 (7,5%) y 18 (9,9%) en el grupo con secukinumab 150 mg durante el período total de seguridad en MEASURE 3, MEASURE 2 y MEASURE 1, respectivamente<sup>16, 15, 14</sup>.

## Otros resultados

### Metaanálisis en red

Al momento de realizar este informe no se dispone de comparaciones directas del tratamiento de la EAn con secukinumab comparado con los anti-TNF.

La única evidencia de comparaciones indirectas disponible fue un metaanálisis en red realizado específicamente por la empresa solicitante, incluido en los respectivos informes de evaluación de tecnologías sanitarias efectuados por las agencias *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH)*, sobre el tratamiento de secukinumab en la EAn<sup>18, 20</sup>.

El objetivo de este metaanálisis en red fue comparar la eficacia de secukinumab 150 mg con terapias relevantes en una población mixta de pacientes con EAn que habían sido tratados previamente con o sin un agente biológico.

En cuanto a los resultados, no se brindan cifras en los informes, pero sí se da una opinión de los mismos. Estos sugirieron que no hay evidencia de que secukinumab proporcione una eficacia o seguridad superiores en comparación con otros fármacos biológicos reembolsados por los planes de cobertura de salud como, por ejemplo, los anti-TNF para el tratamiento de la EAn.

### Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*: el Comité de Expertos emitió una recomendación favorable para la inclusión de secukinumab, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento de la EAA en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento convencional (antiinflamatorios no esteroides o anti-TNF-alfa). Secukinumab está recomendado bajo ciertas condiciones: la empresa ofrece el descuento acordado en el plan de acceso de pacientes, se debe evaluar la respuesta a secukinumab después de 16 semanas de tratamiento y continuarla solo si hay evidencia clara de respuesta al mismo. La respuesta al tratamiento se definió como: una reducción en la



puntuación del índice BASDAI al 50% del valor previo al tratamiento o en dos o más unidades y una reducción en la escala analógica visual (EVA) del dolor espinal en 2 cm o más<sup>18</sup>.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH)*: el Comité de Expertos en Medicamentos recomendó favorablemente el reembolso de secukinumab para el tratamiento de pacientes adultos con EAA que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional siempre que el costo anual del plan de medicamentos para el tratamiento de la EAn con secukinumab no supere el costo del plan anual de medicamentos para el tratamiento de la EAn con el reembolso del biológico menos costoso<sup>20</sup>.

## 5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

Secukinumab se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) con el número de registro 44487 y nombre comercial COSENTYX® (Secukinumab 150 mg/mL inyectable) del laboratorio SCIENZA URUGUAY.

La página del MSP indica dentro de las condiciones de venta que es bajo receta profesional.

Secukinumab no se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa a pesar del tratamiento con dosis máximas de AINEs conservando un perfil de seguridad aceptable y/o una respuesta inadecuada a los TNFi.



## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados de los tres ECAs (MEASURE 1, MEASURE 2 y MEASURE 3) mostraron que secukinumab 150 mg subcutáneo cada 4 semanas comparado con placebo fue superior en cuanto a eficacia (evaluada principalmente con la respuesta ASAS20) a las 16 semanas de tratamiento, en pacientes adultos con espondilitis anquilosante que cumplieran con los criterios modificados de Nueva York, tuvieran una enfermedad activa (definida por una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante de Bath y una puntuación del dolor de espalda de 4 o más) a pesar del tratamiento con las dosis máximas de AINE que se asociaron con un perfil de seguridad aceptable.

Esta respuesta se mantuvo en los pacientes tratados con secukinumab 150 mg hasta los dos años en los tres estudios MEASURE, hasta los tres años en MEASURE 3 y hasta los cinco años en MEASURE 1.

Sin embargo, al interpretar estos resultados a largo plazo se debe tener en cuenta una serie de limitaciones tales como la falta de un grupo de comparación más allá de las semanas 16 o 24, un potencial sesgo de selección de los pacientes que eligieron mantener el tratamiento e ingresar a la fase de extensión, así como un posible sesgo en el informe de los resultados, dado que tanto los pacientes como los investigadores sabían que todos los participantes recibían secukinumab desde la semana 16 en adelante.

El análisis de subgrupos mostró, que la eficacia de secukinumab a 150 mg era superior a la del placebo en aquellos pacientes que tenían una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF en la semana 16 de tratamiento. De igual manera que en el grupo general de pacientes, en este subgrupo con respuesta inadecuada a los anti-TNF, la respuesta al tratamiento con secukinumab 150 mg se mantuvo hasta los dos y tres años en los tres estudios MEASURE. No obstante, los resultados obtenidos en los pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF deben interpretarse con cautela ya que deben considerarse ciertas limitaciones al respecto. Dado el número relativamente pequeño de pacientes en este subgrupo, el poder estadístico puede ser inadecuado haciendo las estimaciones menos precisas y la heterogeneidad de esta subpoblación, que incluye pacientes que fracasaron al tratamiento con anti-TNF, ya sea por falta de eficacia, intolerancia o contraindicación.

Los resultados de calidad de vida, evaluada con el cuestionario SF-36, el cuestionario de calidad de vida específico de la espondilitis anquilosante (ASQoL) y la evaluación funcional de la escala de fatiga (FACIT-Fatigue), mostraron una mejora de la calidad de vida desde el valor inicial de base a la semana 16 intragrupo, mayor y clínicamente relevante con secukinumab 150 mg frente al placebo en MEASURE 1 y MEASURE 2.



Los resultados obtenidos con los instrumentos SF-36 y FACIT-Fatigue se mantuvieron a los dos y tres años en MEASURE 1 y MEASURE 2.

La única evidencia disponible donde se compara el tratamiento con secukinumab y otros agentes biológicos como los anti-TNF, en la espondilitis anquilosante activa, es evidencia indirecta (metaanálisis en red), la cual sugiere ausencia de diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre ambos tratamientos.

Durante el período controlado hasta la semana 16, la proporción de pacientes que presentó cualquier tipo de eventos adversos fue superior con secukinumab 150 mg comparado con placebo en MEASURE 1. El EA más frecuente fue la nasofaringitis y fue reportada por una mayor la proporción de pacientes en el grupo con secukinumab 150 mg comparado con el grupo placebo, en los tres estudios MEASURE. La proporción de pacientes que reportó eventos adversos serios fue 2% superior en el grupo con secukinumab 150 mg frente al grupo con placebo en MEASURE 2. En MEASURE 1 y MEASURE 3 la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue comparable entre el grupo con secukinumab y el grupo placebo.

La única muerte reportada fue en un paciente del grupo placebo en MEASURE 2 y su causa no tenía relación directa con el tratamiento en investigación. En el período total de seguridad (período sin control) el reporte de eventos adversos no presentó modificaciones significativas en los tres estudios MEASURE.

En conclusión, a corto plazo, secukinumab a 150 mg es superior en cuanto a eficacia y mejora de la calidad de vida comparado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa que cumplan con los criterios seleccionados a pesar del tratamiento con dosis máximas de AINE, conservando un perfil de seguridad aceptable.

Si bien esta diferencia en la eficacia a favor de secukinumab a 150 mg frente al placebo también se evidenció en el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los anti-TNF, estos resultados deben ser interpretados con cautela debido a inconsistencias metodológicas. Igualmente, las limitaciones que surgen al analizar los resultados a largo plazo, donde ya no hay un grupo de comparación, tampoco nos permiten concluir si hay una diferencia a favor de secukinumab, clínica y estadísticamente significativa, en cuanto a la eficacia y la calidad de vida observadas a los dos, tres y cinco años.

Por último, las comparaciones indirectas disponibles sugieren que no hay evidencia de que secukinumab sea más eficaz o seguro que otros agentes biológicos, tales como los anti-TNF, pero tenemos la limitación de solo poder acceder a una opinión sobre los resultados y no a las cifras específicas. Debido a esto, no podemos concluir si la eficacia y seguridad de secukinumab son similares o no, a las de los anti-TNF.



## REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.
2. Fondo Nacional de Recursos (2022): “Tratamiento de Espondiloartritis con dalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab. Normativa de cobertura”. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas
3. Sanhueza ZA, et al. Espondiloartritis anquilosante: Revisión de hallazgos imagenológicos en la columna. Rev. chil. radiol. [Internet]. 2016 [citado 2023 Sep 21]; 22(4): 171-183. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-93082016000400007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082016000400007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchira.2016.11.004>
4. Mapa mundial de Espondilitis Anquilosante ¿Cuál es la prevalencia de la Espondilitis Anquilosante? (diseasemaps.org) .
5. Alexandre Sepriano, Roxana Rubio, Sofia Ramiro, Robert Landewé, Désirée van derHeijde . Manual MSD (Espondilitis anquilosante - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo - Manual MSD versión para profesionales (msdmanuals.com), (Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Ann RheumDis. 2017 May;76(5):886-890.
6. Tubergen A. Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non radiographic axial spondyloarthritis) in adults. En: Sieper, J. Seo, P. Editorial: UpToDate. Waltham, MA. febrero 28, 2022.
7. Wei Zhu, Xuxia He, Kaiyuan Cheng, Linjie Zhang, Di Chen, Xiao Wang, Guixing Qiu, Xu Cao and Xisheng Weng. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res. 2019; 7: 22).
8. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Cosentyx, 2018. [Internet]. [Citado el 26 de setiembre del 2023]. Disponible en : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf)
9. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. cima. CIMA.[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT\\_12015...](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT_12015...)
10. Food and Drug Administration. DrugTrials Snapshot: COSENTYX (secukinumab).(2020) [Internet]. [Citado el 26 de setiembre del 2023]. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-cosentyx-secukinumab>



11. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125504s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125504s043lbl.pdf)
12. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(26):2534–48.
13. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017;19(1).
14. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 19];36(1):50–5.
15. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: Results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017;69(7):1020–9.
16. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, et al. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatology* Vol. 2, No. 2, February 2020, pp 119–127.
17. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *y. RMD Open* 2019;5: e001005.
18. NICE. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non steroidal antiinflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors Technology appraisal guidance Published: 28 September 2016 [www.nice.org.uk/guidance/ta407](http://www.nice.org.uk/guidance/ta407)
19. Kvien K, Conaghan P. G, Gossec L, Strand V, Østergaard M, et al. Secukinumab and Sustained Reduction in Fatigue in Patients With Ankylosing Spondylitis: Long-Term Results of Two Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care & Research* Vol. 74, No. 5, May 2022, pp 759–76
20. CADTH. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Secukinumab (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Ankylosing Spondylitis. CDEC Meeting — July 20, 2016.