



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Secukinumab: supervivencia en práctica clínica real



R. Ruiz-Villaverde^{a,*}, L. Rodríguez Fernández-Freire^b, M. Galán-Gutiérrez^c,
J.C. Armario-Hita^d y L. Martínez-Pilar^e

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d Unidad de Dermatología, Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz, Puerto Real, Cádiz, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 15 de febrero de 2019; aceptado el 6 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Secukinumab;
Supervivencia;
Psoriasis

Resumen Secukinumab es un anticuerpo monoclonal selectivo a la interleucina 17A de tipo IgG1/κ para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Las comparaciones indirectas de eficacia entre fármacos anti-TNF, ustekinumab y secukinumab nos han ido revelando que este último presenta menores tasas de supervivencia libre de enfermedad a pesar de su rápido inicio de acción y eficacia, pues un elevado número de pacientes alcanzan PASI90 y PASI100. Aportamos los datos de un estudio retrospectivo de 5 hospitales de la comunidad autónoma andaluza que incluyen 171 pacientes con una supervivencia global de secukinumab del 87% incluyendo pacientes con dosis de 300 y 150 mg/4 semanas. Estos datos contrastan con las series previamente publicadas en la literatura.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Secukinumab;
Drug survival;
Psoriasis

Secukinumab: Drug Survival in Clinical Practice Settings

Abstract Secukinumab, an immunoglobulin G1/κ monoclonal antibody that selectively targets interleukin 17a, is used to treat moderate to severe plaque psoriasis in adults who are eligible for systemic treatment. Indirect comparisons of the efficacy of secukinumab, ustekinumab, and anti-tumor necrosis factor agents have found lower drug survival rates for patients on secukinumab, in spite of that biologic's rapid onset of action and efficacy as demonstrated by the large number of patients reaching a Psoriasis Area and Severity Index of 90 or 100. We present data from a retrospective study of 171 patients treated with doses of 300 mg or

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios@hotmail.com (R. Ruiz-Villaverde).

150 mg of secukinumab every 4 weeks in 5 hospitals in the Spanish autonomous community of Andalusia. Eighty-seven percent continued on treatment at 132 weeks, contrasting with reports from previously published case series.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleucina 17A de tipo IgG1/ κ que está aprobado por las agencias reguladoras desde 2015 para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos¹. La supervivencia obtenida con los diferentes fármacos biológicos se basa en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados y sus estudios de extensión. Sin embargo, la población incluida en dichos estudios requería una serie de características basales que dista de las circunstancias del conjunto de pacientes que tratamos en nuestra práctica clínica real. Existen estudios recientes que comparan fármacos anti-TNF, ustekinumab y secukinumab, y muestran que este último presenta unas tasas de supervivencia menores a pesar de su rápido inicio de acción y del elevado porcentaje de pacientes que alcanzan PASI90 y PASI100².

Se describen a continuación los resultados de un estudio retrospectivo y multicéntrico de 5 hospitales de Andalucía, España, en el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y noviembre de 2018. Nuestro objetivo fue evaluar la supervivencia estimada de secukinumab hasta la semana 150 en pacientes con psoriasis moderada a grave. El estudio incluyó 171 pacientes mayores de 18 años que habían sido tratados con una dosis de 300 mg (n=125 pacientes) o 150 mg (n=46 pacientes) de secukinumab en las semanas 0-5 y, posteriormente, cada 4 semanas según el criterio del facultativo prescriptor. La posología con 150 mg no se utilizó en pacientes con artropatía psoriásica exclusivamente. La dosis utilizada en estos casos fue pautaada por cada facultativo según las características basales del paciente. Se recogieron las variables demográficas (edad, sexo, tiempo de evolución de psoriasis e índices antropométricos-peso y talla) y comorbilidades (artritis psoriásica, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, depresión, hígado graso, neoplasias y eventos cardiovasculares mayores). La evaluación de la supervivencia se determinó con un análisis de supervivencia Kaplan-Meier utilizando el paquete estadístico SSPS® versión 25. Se definió paciente censurado (activo) aquellos pacientes que continúan el tratamiento y paciente no censurado (evento) aquellos que interrumpen el tratamiento por cualquier causa (pérdida de eficacia [fallo primario, si el paciente no ha alcanzado al menos PASI75, y fallo secundario, si el paciente a pesar de una respuesta inicial superior a PASI75 pierde esta], acontecimientos adversos, pérdida en seguimiento o decisión propia del paciente por mejoría de la enfermedad).

Este se ha realizado con ambas dosis de forma conjunta y también por separado. Para ver si hay diferencias en el tiempo de supervivencia entre ambas dosis se ha realizado la prueba de contraste de los rangos logarítmicos

(Chi-cuadrado modificado) para calcular la significación estadística de la prueba. Si el valor de $p < 0,05$ podemos afirmar con un 95% de confianza que sí hay diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de supervivencia entre ambas dosis.

Previamente se realizaron las pruebas de independencia para ver la asociación entre las variables, las dosis, el estado y el número de semanas. En la prueba de la Chi-cuadrado para ver la independencia entre dosis/estado se obtuvo un valor ($p=0,323$; $Z=0,976$) y en las pruebas de Mann-Whitney para la independencia entre el número de semanas con la variable dosis y estado se obtiene ($p=0$; $U=1603,5$), ($p=0,046$; $U=1236,5$), respectivamente. Posteriormente, se realizó también una regresión logística binaria considerando la variable estado como dependiente y número de semanas y dosis como independientes. En la regresión se obtuvo en porcentaje global de predicción del 87,1 siendo este porcentaje del 100% en el grupo de no suspensión, también se obtuvo significación estadística en la prueba omnibus ($p=0,008$) y en el test de Wald ($p=0,000$) por lo que las variables dosis y número de semanas son buenos predictores para la variable estado. Además, se obtuvieron un R-cuadrado de Cox y Snell (0,505) y un R-cuadrado de Nagelkerke (0,602) que indican la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo, en este caso oscilaría entre el 50,5 y el 60,2% (fig. 1).

Las características clínicas y demográficas de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1.

Tras una mediana de seguimiento de 123 semanas, 22 (13%) pacientes tuvieron que suspender el fármaco debido a pérdidas de eficacia (fallo 1.º o 2.º, acontecimientos adversos o pérdida en seguimiento). Las principales interrupciones se producen entre la semana 24 y 52, no registrándose ninguna a partir de la semana 104, 128 y 150 (tabla 2 y fig. 2).

La supervivencia estimada hasta la suspensión del fármaco fue del 87% a 132 semanas.

La comparación entre las dosis pautaadas mostró que el grupo con la dosis de 300 mg/4 semanas presentó 18 (14,4%) eventos frente al grupo de la dosis de 150 mg/4 semanas en el que hubo 4 (9%) eventos, diferencias que fueron estadísticamente significativas (*log-rank* $p < 0,05$).

El tiempo medio hasta la suspensión del fármaco por acontecimientos adversos fue de 118 semanas para los pacientes bajo la dosis de 300 mg/4 semanas y de 86 semanas para la dosis de 150 mg.

En los ensayos clínicos aleatorizados el dato de supervivencia a 52 semanas oscila según el tipo de estudio (SCULPTURE, ERASURE y FIXTURE) entre un 78,2, un 80,5 y un 80,5%, respectivamente^{1,3}. Las diferentes series de práctica clínica real apuntan a un claro descenso en la eficacia

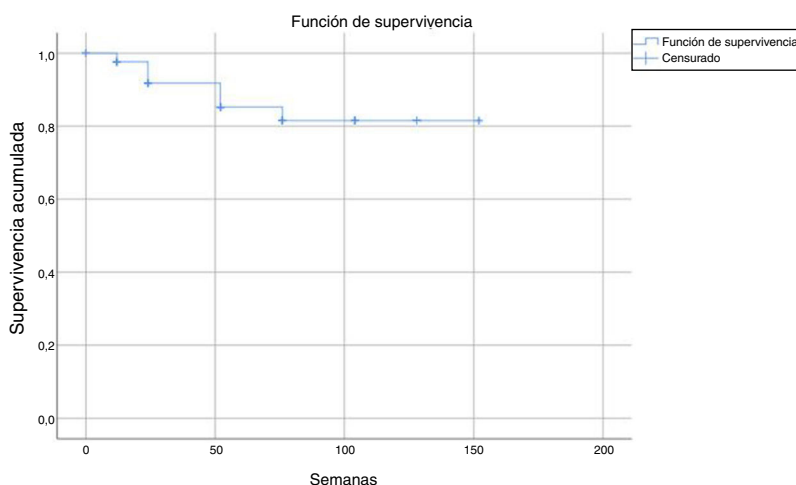


Figura 1 Supervivencia estimada global de secukinumab.

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de los pacientes de nuestra serie

Variables	Secukinumab (n = 171)
<i>Características demográficas</i>	
Edad; media (SD)	47,05 (14,51)
Sexo masculino; n (%)	77 (45,03)
Peso; media (SD)	86 (20)
Talla; media (SD)	169,73 (7,65)
<i>Características clínicas de la psoriasis</i>	
Tiempo de evolución; media (SD)	18,29 (11,48)
PASI; media (SD)	13,80 (7,66)
DLQI; media (SD)	13,04 (5,66)
<i>Comorbilidades</i>	
PsA; n (%)	64 (37,43)
Diabetes; n (%)	25 (14,62)
HTA; n (%)	50 (29,24)
Dislipemias; n (%)	64 (37,43)
HGNA; n (%)	29 (16,96)
Depresión; n (%)	17 (9,94)
<i>Tratamiento biológico</i>	
No tratamiento biológico previo; n (%)	55 (32,16)
1 Biológico previo; n (%)	39 (22,80)
2 Biológicos previos; n (%)	36 (21,05)
3 Biológicos previos; n (%)	26 (15,20)
4 Biológicos previos; n (%)	15 (8,79)

DLQI: *dermatology life quality index*; HGNA: hiado graso no alcohólico; HTA: hipertensión; PASI: *psoriasis activity skin index*; PsA: artropatía psoriásica; SD: desviación estándar.

de secukinumab en práctica clínica real en relación a los estudios pivotaes, si bien los datos resultan ampliamente discordantes. Los datos más próximos a los RCT publicados proceden del estudio de Sotiriou et al.⁴, que, en su serie de 42 pacientes en seguimiento durante un año muestran una supervivencia cifrada en mantenimiento de PASI75 del

82,4% y supervivencia del 78,6% sin que encontrasen diferencias entre pacientes que hayan recibido previamente o no tratamiento con biológico. La media de tiempo de supervivencia quedaba cifrada en 110 semanas con independencia de la causa.

Por otro lado, Lee et al.⁵ nos refieren que solo el 41,7% (n = 48) de los pacientes que reciben secukinumab en su serie no requieren tratamiento combinado ni cambio a una terapia alternativa y establecen por tanto la tasa más baja de supervivencia publicada hasta la fecha. Atribuyen la mayor tasa de abandonos a un mayor periodo de seguimiento en su serie.

Georgakopoulos et al.⁶ en su serie (n = 41) establece una supervivencia del 68,3% de los pacientes ajustados a ficha técnica a 52 semanas con pacientes que mantienen PASI75 o PGA 0-1 siendo la pérdida de eficacia la principal causa de suspensión de tratamiento. Finalmente van den Reek et al.⁷ presentó resultados similares con un número más elevado de pacientes (n = 196) con un 76% de supervivencia a 52 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestra serie de práctica clínica real muestran una supervivencia elevada de los pacientes tratados con secukinumab con ambas dosis, y un menor número de interrupciones con la dosis de 150 mg/4 semanas. Este hecho puede ser producto de un menor número de pacientes y un menor seguimiento con esta dosis, así como del uso de uso de dosis en ficha técnica en pacientes más complejos, con mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Aunque, hay que tener en cuenta que los pacientes que no continúan y están con la dosis de 150 mg/4 semanas tienen menor tiempo de supervivencia que con la dosis de 300 mg/4 semanas (35 vs. 74 semanas, respectivamente).

No obstante, el principal factor limitante de todas las series publicadas, y la nuestra no es una excepción, es la ausencia de un grupo de referencia que contextualice los hallazgos encontrados. Estos datos preliminares nos ponen en situación de realizar un subanálisis de supervivencia según la presencia o ausencia de artropatía psoriásica o según el paciente haya sido tratado o no previamente con otros biológicos.

Tabla 2 Motivos de discontinuación en los diferentes puntos de corte temporales

Motivo discontinuación	Sem 12	Sem 24	Sem 52	Sem 76	Sem 104	Sem 128	Sem 150
Fallo 1.º	3						
Fallo 2.º		5	3	2			
AA	1	1	1	1			
Pérdida seguimiento		2	1				
Mejoría sintomatología			2				
Número total de eventos	4	8	7	3	0	0	0

AA: acontecimientos adversos; Sem: semana.

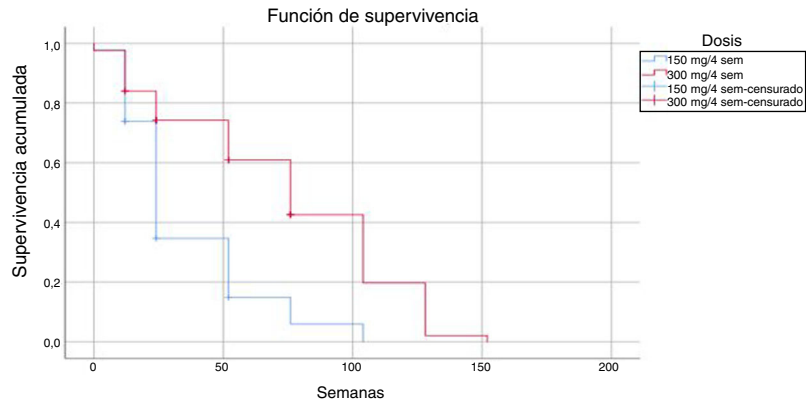


Figura 2 Supervivencia estimada de secukinumab en función de la dosis (300 vs. 150 mg/4 semanas).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths EM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326–38.
- Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178:509–19.
- Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SAET-AL>. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73, 27.e1-36.e1.
- Sotiriou E, Tsentemeidou A, Vakirlis E, Sideris N, Ioannides D. Secukinumab survival and long-term efficacy in patients with plaque psoriasis: Real-life data from a tertiary hospital in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;33:e82–4.
- Lee EB, Reynolds KA, Pithadia DJ, Wu JJ. Drug survival of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;24:1–2.
- Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: A 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1019–20.
- Van den Reek J, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, et al. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:648–54.