



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **REVISIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SECUKINUMAB EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autora:** Nuria Blanes Sánchez

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor:** Francisco Navarrete Rueda

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSORIASIS</b>	<b>4</b>
<b>2.2. ARTRITIS PSORIÁSICA</b>	<b>5</b>
2.2.1. Diagnóstico	5
2.2.2. Fisiopatología	6
2.2.3. Tratamiento	8
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>3.1. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>14</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>14</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>15</b>
<b>4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>4.3. FUENTES DE INFORMACIÓN ADICIONALES</b>	<b>17</b>
<b>5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA</b>	<b>18</b>
<b>5.1. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS</b>	<b>18</b>
<b>5.2. CONSIDERACIONES PREVIAS</b>	<b>18</b>
<b>5.3. RESULTADOS DE EFICACIA</b>	<b>20</b>
<b>5.3.1. Secukinumab frente a placebo</b>	<b>20</b>
5.3.1.1. Estudios experimentales	20
5.3.1.2. Estudios observacionales	23
<b>5.3.2. Secukinumab frente a adalimumab</b>	<b>25</b>
<b>5.4. RESULTADOS DE SEGURIDAD</b>	<b>26</b>
<b>5.4.1. Riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior</b>	<b>27</b>
5.4.1.1. Nasofaringitis	28
<b>5.4.2. Riesgo de infecciones del tracto urinario</b>	<b>28</b>
<b>5.4.3. Riesgo de candidiasis oral</b>	<b>29</b>
<b>5.4.4. Riesgo de reactivación de tuberculosis</b>	<b>30</b>
<b>5.5. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO</b>	<b>30</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>36</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>40</b>

## 1. RESUMEN

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a las articulaciones periféricas, los sitios entésicos y el esqueleto axial y que está asociada a la psoriasis. Principalmente se caracteriza por producir edema, dolor y rigidez de articulaciones, ligamentos y tendones. El manejo terapéutico de la artritis psoriásica consiste en tratamientos sintomáticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc); o fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb). Actualmente, los FARMEb se utilizan como tercera línea de tratamiento en pacientes refractarios a AINEs o FARMEc. Sin embargo, la ausencia de remisión completa de la enfermedad con estas terapias sirve de impulso para la investigación de nuevas estrategias como el secukinumab, objeto del presente trabajo.

El objetivo principal del estudio consiste en la revisión de la literatura disponible acerca de la eficacia y seguridad del fármaco secukinumab frente a placebo u otros FARMEb y el análisis de su posicionamiento terapéutico actual en pacientes con artritis psoriásica. Para ello, se realiza una revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados, artículos de revisión sistemática y metaanálisis en las bases de datos *Medline*, *Scopus*, *Embase* y *ClinicalTrials.gov*.

En los ensayos clínicos revisados en este trabajo, el secukinumab ha demostrado ser eficaz frente a placebo en la mejora de los signos y síntomas de la enfermedad y en la mejora de criterios de valoración de los resultados, como el índice ACR (*American College of Rheumatology*). Asimismo, un estudio sugirió que la eficacia del secukinumab podría ser superior a la de adalimumab, FARMEb de referencia en el tratamiento de la artritis psoriásica. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, a pesar de su buena tolerancia, puede producir efectos adversos como infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto urinario o candidiasis oral.

En conclusión, el secukinumab se posiciona como una alternativa adecuada en términos de eficacia y seguridad para el manejo terapéutico de pacientes refractarios a AINEs o FARMEc, y como posible tratamiento de elección frente a otros FARMEb.

**Palabras clave:** artritis psoriásica, secukinumab, anticuerpos monoclonales.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad cutánea papuloescamosa común, crónica, inflamatoria, no transmisible y autoinmune; cuyas principales manifestaciones clínicas son la inflamación, la hiperproliferación y la maduración alterada de la epidermis y las alteraciones vasculares <sup>(1,2)</sup>.

Las áreas del cuerpo que se suelen ver afectadas por la psoriasis son: rodillas, codos, región lumbosacra, cuero cabelludo y zona genital. Sin embargo, cualquier área del cuerpo puede verse alterada por esta patología, ya que esta no solo afecta a la piel. La evidencia muestra una asociación de la enfermedad con artritis, depresión, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares <sup>(3)</sup>.

Los factores desencadenantes de la psoriasis pueden ser ambientales, genéticos o inmunológicos, como: la exposición a patógenos ambientales, obesidad, drogas, consumo de alcohol, estrés y tabaquismo <sup>(1,4)</sup>.

La psoriasis ocurre por igual en hombres y mujeres, con una edad media de inicio de 33 años. Puede presentarse a cualquier edad, aunque la prevalencia y la incidencia es menor en niños que en adultos <sup>(1)</sup>.

El 1-3% de la población mundial está afectada por esta patología, más de 125 millones de personas en todo el mundo, siendo la **artritis psoriásica** un problema asociado en un tercio de los pacientes con psoriasis <sup>(1,3,5)</sup>.

Actualmente, la psoriasis no se puede curar, pero el objetivo debe ir encaminado a minimizar daños físicos y psicológicos de la patología, diagnóstico temprano, identificar y prevenir la morbilidad asociada, seguimiento de la enfermedad, inculcar modificaciones en el estilo de vida y tratamiento con terapias seguras <sup>(1,5)</sup>.

## 2.2. ARTRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta las articulaciones periféricas, los sitios entésicos y el esqueleto axial; y que, además, se asocia a la psoriasis de piel y uñas. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, se caracteriza por producir edema, dolor y rigidez de articulaciones, ligamentos y tendones <sup>(3,6)</sup>.

Frecuentemente, tiene un importante impacto en la calidad de vida y en la productividad laboral, ya que produce una reducción del funcionamiento físico. Por otro lado, muchos pacientes experimentan daño articular irreversible, discapacidad, y una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud <sup>(6,7)</sup>.

### 2.2.1. Diagnóstico

**Table 1. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR).\***

Criterion	Explanation	Points
<b>Evidence of psoriasis</b>		
Current psoriasis	Current psoriatic skin or scalp disease as judged by a dermatologist or rheumatologist	2
Personal history of psoriasis	History of psoriasis according to the patient or a family doctor, dermatologist, or rheumatologist	1
Family history of psoriasis	History of psoriasis in a first- or second-degree relative according to the patient	1
Psoriatic nail dystrophy	Typical psoriatic nail dystrophy (e.g., onycholysis, pitting, or hyperkeratosis) according to observation during current physical examination	1
Negative test for rheumatoid factor	Based on reference range at local laboratory; any testing method except latex, with preference for ELISA or nephelometry	1
<b>Dactylitis</b>		
Current dactylitis	Swelling of an entire digit according to observation on current physical examination	1
History of dactylitis	According to a rheumatologist	1
Radiographic evidence of juxtaarticular new bone formation	Ill-defined ossification near joint margins (excluding osteophyte formation) on plain radiographs of hand or foot	1

**Figura 1:** Criterios de clasificación de la artritis psoriásica (CASPAR). Imagen extraída de Ritchlin y cols., 2017 <sup>(8)</sup>.

Los criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR) permiten el diagnóstico de la artritis psoriásica aún en ausencia de psoriasis cutánea. Estos consideran que un paciente con enfermedad musculoesquelética inflamatoria tiene artritis psoriásica si obtiene una puntuación igual o superior a tres puntos en los criterios recogidos en la *Figura 1*. Los criterios CASPAR tienen una especificidad del 98,7% y una sensibilidad del 91,4% <sup>(8)</sup>.

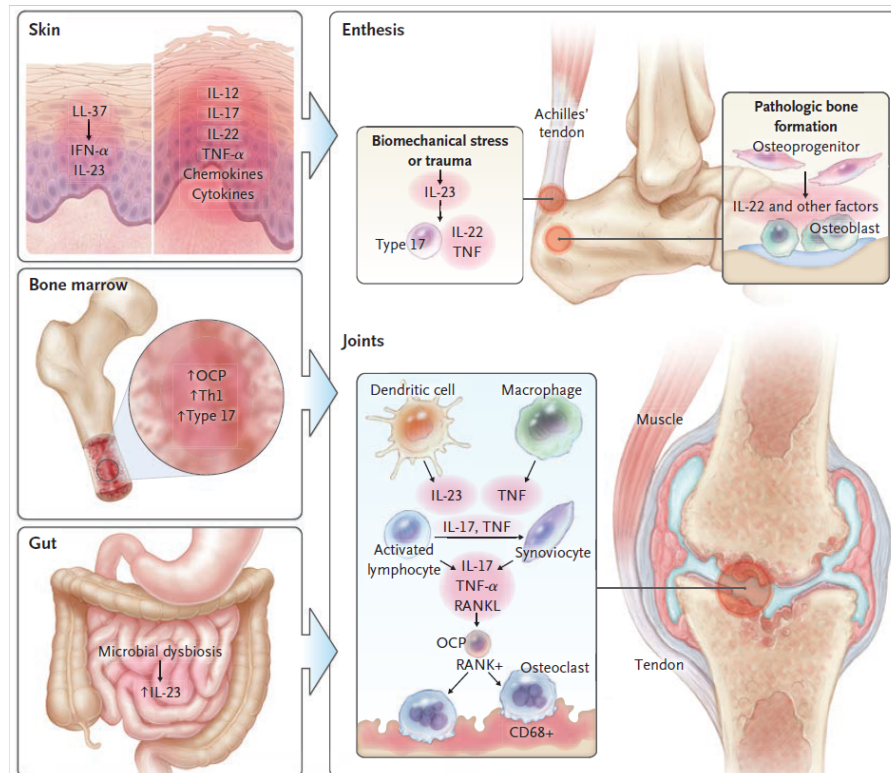
### 2.2.2. Fisiopatología

Los estudios inmunológicos y genéticos han identificado a las citoquinas IL-17 e IL-23 como impulsoras clave de la patogénesis tanto de la psoriasis como de la artritis psoriásica y como elemento clave para ampliar el conocimiento sobre su patogenia. Además, han supuesto un gran avance en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. La IL-23 juega un papel importante mediante el mantenimiento y la expansión de las células inmunitarias productoras de IL-17, las Th17, que son una de las principales células responsables de la entesitis, inflamación sinovial, erosión articular y de la formación de hueso nuevo. Por esta razón, el uso de inhibidores de la IL-17 sería una estrategia para tratar la artritis psoriásica <sup>(1,9,10)</sup>.

El TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) es una citoquina proinflamatoria producida por células inmunitarias, tiene una gran variedad de efectos biológicos a través de la inducción de la expresión de otras citoquinas proinflamatorias y de quimioatrayentes de neutrófilos, que inducen la adhesión vascular de moléculas que facilitan la entrada de células inflamatorias, y amplifican los efectos de otras citoquinas, como la IL-17 <sup>(1)</sup>.

El IFN- $\gamma$ , fue uno de los primeros mediadores inflamatorios identificados en la psoriasis en placas. Promueve el procesamiento de antígenos y la expresión de moléculas MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad de clase II) en las células presentadoras de antígenos. Por otro lado, las IL-36, un grupo de citoquinas pertenecientes a la familia de las IL-1, promueven un aumento progresivo de la actividad inflamatoria y la entrada de otras células inmunitarias, en particular neutrófilos <sup>(1)</sup>.

El equilibrio entre los circuitos de citoquinas es clave, debido a que podría ayudar a explicar algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad <sup>(1)</sup>.



**Figura 2:** Fisiopatología de la artritis psoriásica. Imagen extraída de Ritchlin y cols., 2017 <sup>(8)</sup>.

En la *Figura 2* se muestran los eventos vinculados a la inflamación en la psoriasis de la piel, médula ósea, intestino, entesis y articulaciones.

- **Piel:** en la placa que se forma en la piel, el ADN liberado por los queratinocitos estresados se une al péptido antimicrobiano LL-37 y estimula la liberación de IFN- $\alpha$  por las células dendríticas plasmocitoides, activando las células dendríticas dérmicas, que migran para drenar los ganglios linfáticos y desencadenan la diferenciación de linfocitos Th1 y Th17. Las células Th1 y Th17 se alojan en la dermis, donde liberan IL-12, IL-17 e IL-22, TNF- $\alpha$ , quimiocinas y otras citoquinas.
- **Médula ósea:** se produce la expansión de células Th1, Th17 y precursores de osteoclastos (OCP).
- **Intestino:** la disbiosis de la microbiota puede producir inflamación en el ileocolon y desencadenar la liberación de IL-23 y Th17.
- **Entesis:** la liberación de IL-23, en respuesta al estrés biomecánico o un evento traumático en el sitio de inserción del tendón, activa las células Th17 y

otras citoquinas, incluyendo IL-22 y TNF- $\alpha$ , produciendo una cascada inflamatoria, erosión ósea y formación ósea patológica. Por otro lado, las células mesenquimales se diferencian en osteoblastos en respuesta a IL-22 y otras vías de señalización, formando entesofitos en entesis y articulaciones periféricas, y sindesmofitos en la columna vertebral.

- Articulaciones: las células Th17, OCP y dendríticas llegan a la articulación desde entesis adyacentes o desde el torrente sanguíneo, donde aumentan la expresión del ligando del receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANKL), de TNF- $\alpha$  y de IL-17, conduciendo a la diferenciación de OCP en osteoclastos <sup>(8)</sup>.

### 2.2.3. Tratamiento

A pesar de las novedades en cuanto a la comprensión de la patogenia de la artritis psoriásica y el desarrollo de nuevos fármacos, su manejo sigue siendo difícil para los profesionales de la salud. Esto se debe a que la artritis psoriásica es una afección heterogénea donde múltiples sistemas pueden verse afectados, se dan presentaciones clínicas complejas y comorbilidades asociadas. Además, la respuesta a los tratamientos actuales es variable entre pacientes y dentro del mismo individuo dependiendo del órgano involucrado. Actualmente, el manejo clínico de la artritis psoriásica está basado en la evidencia de los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha y las manifestaciones clínicas del paciente. No obstante, un número elevado de pacientes todavía no responde al tratamiento <sup>(11,12)</sup>.

Los avances en la comprensión de la patogenia de la artritis psoriásica han abierto nuevas áreas de investigación sobre mecanismos moleculares que pueden ser el objetivo de terapias específicas. Por otra parte, el hecho de estratificar pacientes en función de los factores de riesgo, biomarcadores clínicos o del fenotipo de la enfermedad, podría ofrecer un mejor manejo de la enfermedad y una menor cantidad de efectos secundarios <sup>(11)</sup>.

Una opción que refleja resultados prometedores son las terapias combinadas, como los nanocuerpos, que puedan actuar sobre múltiples vías patogénicas para poder mejorar el control de la enfermedad. Por ahora, estos estudios requieren mayor investigación para probar su eficacia y seguridad en humanos <sup>(11)</sup>.



Actualmente, la mayoría de los estudios han sido evaluados en pacientes con artritis psoriásica de larga evolución sometidos a varios tratamientos. Por lo que se plantean nuevos estudios dirigidos a diagnosticar a los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, para ralentizar la progresión de la artritis psoriásica y reducir su impacto en la vida cotidiana de los pacientes afectados. Reduciendo, además, los costes económicos derivados de las comorbilidades relacionadas con la artritis psoriásica como: obesidad, enfermedades cardiovasculares o enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras <sup>(11)</sup>.

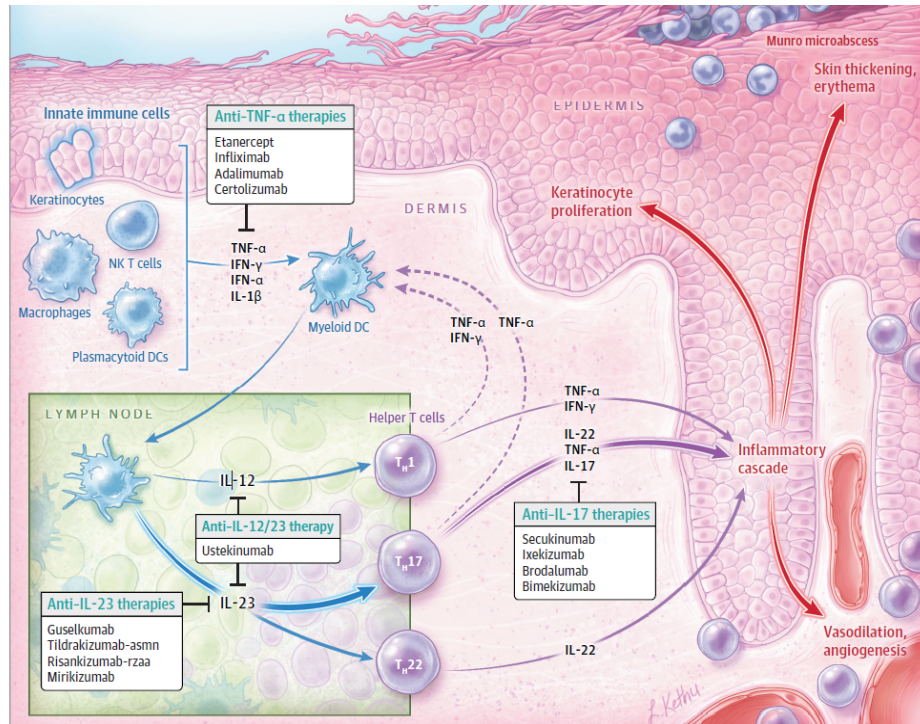
El manejo actual de la artritis psoriásica comprende tanto tratamientos no farmacológicos como tratamientos farmacológicos. El desarrollo de nuevas terapias dirigidas que interactúen con una citoquina concreta (como TNF- $\alpha$ , IL-17 o IL-23), y su introducción en la práctica clínica, ha supuesto una evolución en el manejo de pacientes con psoriasis severa en comparación con la inmunosupresión generalizada que producen los medicamentos sistémicos tradicionales, como el metotrexato y la ciclosporina <sup>(2,3,13)</sup>.

En cuanto al arsenal terapéutico, la artritis psoriásica se puede abordar empleando: tratamientos sintomáticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME), como el metotrexato; o las terapias biológicas.

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenaco. Se encargan de disminuir el efecto hiperalgésico de los prostanoideos al inhibir de forma estereoespecífica la enzima ciclooxigenasa (COX), cuanto mayor es la inhibición de esta enzima, mayor será su efecto antiinflamatorio necesario para hacer frente a la sintomatología de la artritis psoriásica. En cuanto a su seguridad, presentan una gran cantidad de efectos adversos gastrointestinales, renales, hepáticos, de hipersensibilidad y cardíacos <sup>(14,15)</sup>.
- **Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME):** metotrexato, ciclosporina, leflunomida. Se recomiendan como terapia sustitutiva en caso de fracaso de los AINEs y como terapia local para el tratamiento activo de la enfermedad <sup>(14,16)</sup>.

- El **metotrexato** es un inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato reductasa, de manera que impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este fármaco ha sido a lo largo de los años uno de los más utilizados para el tratamiento de la artritis psoriásica y bastante eficaz, pero el perfil de seguridad no es ideal. Por otro lado, el metotrexato está absolutamente contraindicado en embarazo y lactancia <sup>(3,17)</sup>.
- La **ciclosporina** inhibe la activación de los linfocitos T al inhibir selectivamente la calcineurina fosfatasa, lo que suprime la producción de IL-2 <sup>(3)</sup>.
- La **leflunomida** inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa que regula la síntesis *de novo* de las pirimidinas y ejerce una actividad antiproliferativa <sup>(18)</sup>.
- **Terapias biológicas:** se recomiendan para el tratamiento de la artritis psoriásica en pacientes que no responden adecuadamente a la primera línea de tratamiento con AINEs o FARME. Los agentes biológicos pueden clasificarse en: aquellos encargados de regular la actividad inflamatoria (proteínas recombinantes, citoquinas), aquellos con capacidad de orientación específica (anticuerpos monoclonales) o vacunas, entre otros. Los agentes biológicos para la psoriasis pertenecen a la subcategoría de anticuerpos monoclonales y se clasifican en función de la citoquina que bloquean.

Muchos ensayos clínicos han demostrado que los agentes biológicos tienen un correcto perfil de seguridad y eficacia, que pueden controlar rápidamente la enfermedad y mejorar la calidad de vida <sup>(2,3,17,19)</sup>.



**Figura 3:** Fármacos biológicos y dianas terapéuticas en la psoriasis. Imagen extraída de Armstrong y cols., 2020 <sup>(5)</sup>.

A continuación, se muestra una tabla en la que se detallan las clases de fármacos biológicos más empleados en el tratamiento de la artritis psoriásica, su mecanismo de acción y algún ejemplo de fármaco de cada clase, representados además en la *Figura 3 (Tabla 1)*.

CLASES DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS DE FÁRMACOS
<b>Anti-TNF-α</b>	Neutralización del factor de necrosis tumoral α (TNF-α).	Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab
<b>Inhibidores de IL-12/23</b>	Inhibición de las citoquinas humanas IL-12 e IL-23 al impedir la unión de estas a su receptor.	Ustekinumab
<b>Inhibidores de IL-23</b>	Unión selectiva a la subunidad p19 de la IL-23 e inhibición de la interacción con su receptor.	Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab, Mirikizumab
<b>Inhibidores de IL-17</b>	Neutralización de la citoquina proinflamatoria IL-17 y su receptor.	Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Bimekizumab

**Tabla 1:** Clases de fármacos biológicos utilizados para la artritis psoriásica, mecanismo de acción y ejemplos <sup>(3,17)</sup>.

Los **inhibidores del TNF- $\alpha$**  han sido durante muchos años los fármacos de elección en pacientes con artritis psoriásica que no responden adecuadamente a **FARME** sintéticos y **AINEs**. Pero esto ha cambiado en los últimos años con la introducción de nuevas opciones de tratamiento para la artritis psoriásica, como inhibidores de IL-17, IL-23 o IL-12/23. Además, los inhibidores de TNF- $\alpha$  se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar infecciones, de producir malignidad y de exacerbar enfermedades desmielinizantes. Por ello, están totalmente contraindicados en pacientes con esclerosis múltiple <sup>(3,20)</sup>.

Los **inhibidores de la IL-12/23**, han sido establecidos como una opción duradera en el tratamiento de la psoriasis, ya que no hay retorno rápido de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento. Además, mejora los síntomas articulares de los pacientes con artritis psoriásica, aunque su eficacia generalmente se considera más baja que la de los inhibidores del TNF- $\alpha$  <sup>(3)</sup>.

Los **inhibidores de la IL-23** han sido utilizados durante bastante tiempo para el tratamiento de la psoriasis, pero su uso en la artritis psoriásica es relativamente reciente. La inhibición de la IL-23 parece ser una estrategia eficaz y segura para la artritis psoriásica, pero se necesitan más estudios a largo plazo <sup>(3,12)</sup>.

Los **inhibidores de la IL-17** son los que se han probado en más manifestaciones de la enfermedad y han demostrado ser más eficaces que los inhibidores de la IL-12/23 y del TNF- $\alpha$ . Dentro de esta clase de fármacos, cabe destacar el **secukinumab**, un anticuerpo monoclonal completamente humano que neutraliza selectivamente la IL-17A y que ha demostrado mejoras rápidas y significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, con un inicio de acción rápido, respuestas sostenidas, eficacia duradera y un perfil de seguridad favorable. Además, presenta tasas de respuesta más altas y menor progresión radiográfica en comparación con placebo <sup>(4,7,14,21)</sup>.

El **secukinumab** está actualmente aprobado en más de 100 países para uso en psoriasis, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. De hecho, es el primer inhibidor de IL-17 que ha demostrado una buena eficacia tanto en espondilitis anquilosante como en artritis psoriásica en ensayos clínicos aleatorizados, y es la única terapia biológica que ha mostrado eficacia para artritis psoriásica axial <sup>(4,9)</sup>.

Por todo ello, en el presente trabajo se revisará la eficacia y seguridad del **secukinumab** en comparación con otros anticuerpos monoclonales, con el mismo o distinto mecanismo de acción. El propósito inicial será evaluar si, efectivamente, el **secukinumab** sería la mejor opción para los pacientes con artritis psoriásica que no responden correctamente a **AINEs** o **FARMEc**, si es necesario realizar más ensayos clínicos al respecto o si otro fármaco podría ser considerado como mejor opción para estos pacientes.



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca del fármaco **secukinumab** en pacientes con artritis psoriásica, haciendo hincapié en la **eficacia** y **seguridad** de este frente a placebo u otros FARMEb.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Evaluación de la **eficacia** del secukinumab en pacientes con artritis psoriásica que no responden a líneas de tratamiento previas.
- ❖ Análisis de la **seguridad** del secukinumab incidiendo en los efectos adversos más frecuentes del fármaco.
- ❖ Destacar el **posicionamiento terapéutico** del secukinumab en la práctica clínica de los pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica.



## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda de la presente revisión bibliográfica se basa en la lectura de artículos y ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del fármaco secukinumab frente a otras terapias biológicas en el tratamiento de la artritis psoriásica. Se ha realizado empleando el buscador *PubMed* de la base de datos *Medline* y las bases de datos *ClinicalTrials.gov*, *Scopus* y *Embase*.

Con la finalidad de aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, se emplearon palabras clave. Tras consultar con la base de datos *Descriptores de Ciencias de la Salud* (DeCS), se obtuvieron los descriptores necesarios para posteriormente realizar la búsqueda del *Medical Subject Heading* (MeSH) en *Medline*. Los resultados de búsqueda obtenidos se recogen en la tabla que se muestra a continuación (*Tabla 2*).

PALABRA CLAVE	DeCS	MeSH
Artritis psoriásica	Artritis psoriásica	Arthritis, Psoriatic
Anticuerpos monoclonales	Anticuerpos Monoclonales	Antibodies, Monoclonal
Secukinumab	-	-

**Tabla 2:** Términos de búsqueda.

Posteriormente, se elabora la ecuación de búsqueda en *Medline* empleando los MeSH correspondientes y los operadores de búsqueda “AND” y “OR”. Además, se utilizan tres filtros para acotar y obtener una búsqueda más acorde con la finalidad del trabajo; estos filtros son: “*in the last 5 years*”, “*humans*” y “*adult: 19+ years*”.

Finalmente, se obtiene la siguiente ecuación:

```
((“arthritis, psoriatic”[MeSH Terms] OR “arthritis psoriatic”[Title/Abstract]) AND (“antibodies, monoclonal”[MeSH Terms] OR “antibodies monoclonal”[Title/Abstract]) AND “secukinumab”[Supplementary Concept]) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))
```

Estos términos, se aplicaron además a la búsqueda en *ClinicalTrials.gov* para hallar los ensayos clínicos completados o activos referentes al tema estudiado.

Para llevar a cabo la búsqueda en *Scopus*, se acota la búsqueda para obtener artículos originales publicados en los últimos 5 años y con acceso abierto, obteniendo la siguiente ecuación:

```
( TITLE-ABS-KEY ( "secukinumab" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "arthritis psoriatic" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "monoclonal antibody" ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2023 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2022 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )
```

En cuanto a la búsqueda en la base de datos *Embase*, se restringe la búsqueda utilizando la intervención como *Major Topic*. Además, se emplean los filtros “*human*”, “*adult*”, “*aged*”, “*article*”, “*secukinumab*” y se acota la búsqueda a los artículos publicados en los últimos 5 años. Finalmente, se obtiene la siguiente ecuación:

```
#1 'psoriatic arthritis'/exp AND (s OR 'secukinumab'/mj OR 'monoclonal antibody'/exp)
```

```
#2 #1 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND 'human'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND 'article'/it AND 'secukinumab'/dd
```

#### **4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión (CI) utilizados para realizar una selección óptima de los artículos o ensayos clínicos fueron los siguientes:

- Artículos científicos publicados en los últimos 5 años.
- Realizados en humanos adultos.
- Artículos originales, revisiones sistemáticas con obtención del texto completo, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales.



## 4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión (CE) utilizados para descartar aquellos artículos o ensayos clínicos que no se ajustan a los objetivos buscados fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos en un idioma diferente a inglés o español.
- Referencias sin acceso gratuito (*Free full text*).
- Ensayos clínicos no centrados en la patología de estudio, la artritis psoriásica; y en la intervención, el fármaco secukinumab.

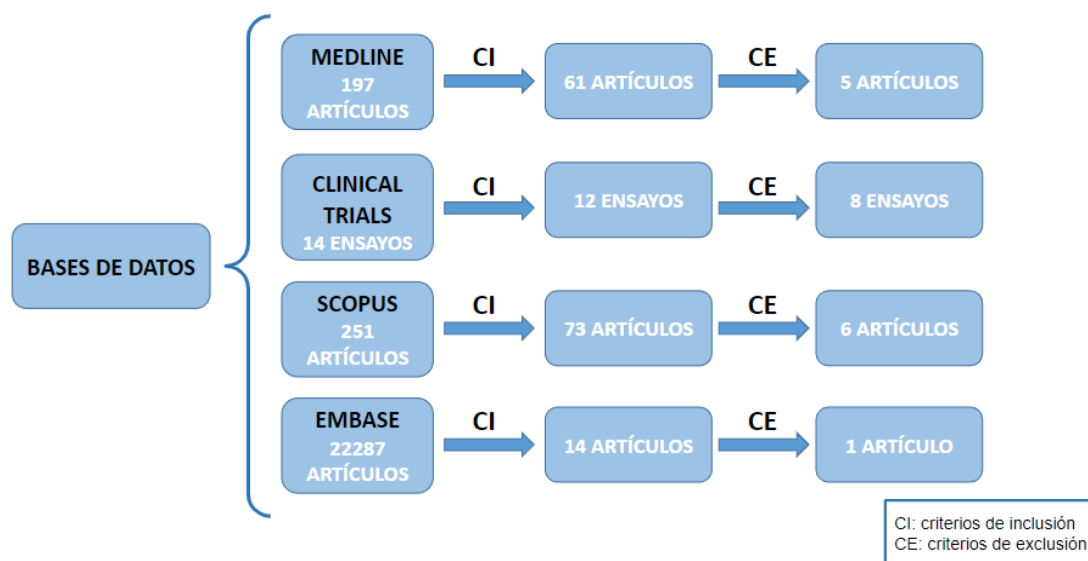
## 4.3. FUENTES DE INFORMACIÓN ADICIONALES

Para complementar la información obtenida de las diferentes bases de datos, se consultan guías de práctica clínica, como la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica <sup>(22)</sup>, libros como *Biologic Therapy for Psoriasis* <sup>(3)</sup> y el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS acerca del secukinumab <sup>(23)</sup>.



## 5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

### 5.1. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS



**Figura 4:** Algoritmo de búsqueda y selección de artículos

Tras la aplicación de los criterios de búsqueda descritos en el apartado de metodología, desestimando los trabajos duplicados y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se obtienen finalmente un total de 20 referencias para su análisis y revisión: 5 (25%) en *Medline*, 8 (40%) en *ClinicalTrials.gov*, 6 (30%) en *Scopus* y 1 (5%) en *Embase*.

### 5.2. CONSIDERACIONES PREVIAS

Los tratamientos biológicos surgen como alternativa terapéutica para aquellos pacientes que no consiguen mejoría clínica con las terapias convencionales. Son considerados un escalón más en el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica. Los inhibidores de la IL-17, como el secukinumab, son los que se han probado en más manifestaciones de la enfermedad y han demostrado ser más eficaces que otros biológicos.

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une selectivamente y neutraliza la actividad de la IL-17A. El bloqueo de esta citoquina produce la inhibición de la liberación de otras citoquinas, de quimiocinas proinflamatorias y de mediadores del daño tisular. Este fármaco está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y se debe suspender en aquellos pacientes con una infección activa, una cirugía mayor

programada o con previsión de vacunación con microorganismos vivos atenuados. En el embarazo debe conocerse la relación beneficio-riesgo en función de cada paciente, debido a que el secukinumab puede atravesar la barrera placentaria. En cambio, durante la lactancia el paso del fármaco a leche materna es muy improbable o nulo, sin embargo, sería recomendable su uso con precaución <sup>(3,5,23–26)</sup>.

En cuanto a los datos farmacocinéticos, el secukinumab presenta una vida media prolongada y un aclaramiento sérico (Cl) lento de 0,19 L/día. Con un modelo bicompartimental de primer orden por vía subcutánea y con un volumen de distribución estimado bajo, de 3,61 L en el compartimento central (V<sub>c</sub>) y de 2,87 L en el compartimento periférico (V<sub>p</sub>). En cuanto a su absorción, con una administración subcutánea de secukinumab de 150 mg o 300 mg, se alcanza la concentración sérica máxima de fármaco a los 5 o 6 días de la administración. La biodisponibilidad en pacientes con artritis psoriásica es del 85% de acuerdo a un modelo farmacocinético poblacional <sup>(27,28)</sup>.

Por otra parte, el secukinumab está actualmente autorizado para pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a tratamientos sistémicos; en artritis psoriásica activa, en monoterapia o en combinación con metotrexato, en pacientes que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con FARME; y en espondilitis anquilosante activa en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional <sup>(23)</sup>.

La dosis recomendada de secukinumab depende de los tratamientos previos que haya recibido el paciente y muestra un inicio rápido de acción y respuestas sostenidas en el tiempo.

- En pacientes con artritis psoriásica sin tratamiento previo con biológicos, la dosis es de 150 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis de mantenimiento mensual, empezando en la semana 4.
- En pacientes que han fracasado a un anti-TNF o que presentan psoriasis en placa moderada-grave, la dosis es de 300 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis de mantenimiento mensual, empezando en la semana 4 <sup>(23)</sup>.

### 5.3. RESULTADOS DE EFICACIA

Desde el desarrollo del secukinumab y su uso comercial se han realizado múltiples ensayos clínicos para comprobar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la artritis psoriásica frente al resto de fármacos o frente a placebo. A la hora de desarrollar esta parte del estudio, se seleccionaron diversos ensayos clínicos empleando los criterios de inclusión y exclusión explicados anteriormente. Se seleccionaron tanto artículos originales como artículos de revisión y metaanálisis completados. Cada uno de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) emplearon diversos criterios y herramientas de respuesta recogidos en el *Anexo 1*.

#### 5.3.1. Secukinumab frente a placebo

La mayoría de los ensayos seleccionados ponen en estudio el secukinumab frente a placebo en pacientes con artritis psoriásica. Algunos de estos estudios son experimentales, donde el investigador lleva a cabo ECA a partir de una población reclutada, con uno o más brazos de intervención, en función de las dosis estudiadas, y un brazo control. Otros estudios son observacionales, donde el investigador se limita a recoger información de la población reclutada sin intervenir, evaluando la práctica clínica habitual. En todos ellos se administra el fármaco semanalmente hasta la semana 4 y posteriormente cada 4 semanas.

##### 5.3.1.1. Estudios experimentales

Aunque no exista actualmente una herramienta de medida validada para evaluar específicamente la artritis psoriásica, el instrumento de medida más utilizado es el índice **ACR 20/50/70** (*American College of Rheumatology*). El ACR evalúa la mejoría clínica de los pacientes con artritis que emplean una terapia farmacológica. Se encarga de medir si el paciente tiene al menos un 20%, 50% o 70% de disminución en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas, respectivamente, y al menos un 20%, 50% o 70%, respectivamente, de mejora en 3 de los siguientes 5 criterios:

- Discapacidad física en el Cuestionario de evaluación de la salud.
- Puntuación del dolor en la escala analógica visual.
- Evaluación global del paciente.

- Evaluación global del médico.
- Reactivos de fase aguda (proteína C reactiva (PCR), tasa de sedimentación eritrocítica (ESR)).

Se han seleccionado 6 ECA fase III, aleatorizados, paralelos, multicéntricos y doble ciego (*Tabla 3*) en los que se evalúa la eficacia y seguridad del fármaco secukinumab frente a placebo.

POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	RESULTADOS DE EFICACIA	REFERENCIAS
<b>166 participantes</b> 91 mujeres y 75 hombres con artritis psoriásica que no responden a FARME.	Secukinumab (150 mg o 300 mg, s.c., en función de la gravedad). Placebo	Evaluación de eficacia y seguridad: 52 semanas.	↓sinovitis global medida mediante GLOESS. ↑ACR20, ACR50, HAQ-DI, hsPCR y SPARCC.	<a href="#">NCT02662985</a> (26) D'Agostino et al., 2022 (29)
<b>498 participantes</b> 252 mujeres y 246 hombres con artritis psoriásica que no responden a dos AINEs.	Secukinumab (300 mg, s.c.). Secukinumab (150 mg, s.c.). Placebo.	Evaluación de eficacia y seguridad: 48 semanas.	↑ASAS20, ASAS40, ACR20. ↑criterios de valoración secundarios.	<a href="#">NCT02721966</a> (30) Baraliakos et al., 2021 (31)
<b>414 participantes</b> 227 mujeres y 187 hombres con artritis psoriásica activa que no han respondido a AINEs, FARME o anti-TNF-α.	Secukinumab (150 mg, s.c.). Secukinumab (300 mg, s.c.). Placebo.	Evaluación de eficacia: 24 semanas. Evaluación de seguridad: 156 semanas.	↑ACR20, ACR50 y ACR20/50. ↑criterios de valoración secundarios.	<a href="#">NCT01989468</a> (32) Nash et al., 2018 (33)
<b>397 participantes</b> 205 mujeres y 192 hombres con artritis psoriásica que no han respondido a AINEs, FARME o anti-TNF-α.	Secukinumab (75 mg, s.c.). Secukinumab (150 mg, s.c.). Secukinumab (300 mg, s.c.). Placebo.	Evaluación de eficacia: 24 semanas. Evaluación de seguridad: 260 semanas.	Logro de MDA y ↑porcentaje de VLDA. ↑calidad de vida y productividad laboral mayores y sostenidas.	<a href="#">NCT01752634</a> (34) Coates et al., 2018 (35)
<b>334 participantes</b> 141 mujeres y 193 hombres con artritis	Secukinumab (150 mg, s.c.).	Evaluación de eficacia y seguridad: 16	↑ACR20 y ACR50. ↑criterios de	<a href="#">NCT02294227</a> (36)

psoriásica que no han respondido a AINEs o FARME.	Placebo.	semanas.	valoración secundarios: DAS28-PCR, PASI y SF-36.	Kivitz et al., 2019 <sup>(37)</sup>
<b>996 participantes</b> 496 mujeres y 500 hombres con artritis psoriásica que no han respondido a AINEs, FARME o anti-TNF-α.	Secukinumab (150 mg, s.c.) Secukinumab (300 mg, s.c.) Placebo.	Evaluación de eficacia y seguridad: 104 semanas.	↑ACR20, ACR50/70 y ACR20/50/70. Inhibición de la progresión estructural radiográfica (vdH-mTSS) y logro de MDA.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02404350">NCT02404350</a> <sup>(38)</sup> Mease et al., 2018 <sup>(7)</sup>

**Tabla 3:** ECA fase III de secukinumab frente a placebo. ↑: mejora; ↓: disminuye; GLOESS: sistema de puntuación global de sinovitis OMERACT-EULAR; ACR: escala del Colegio Americano de Reumatología; HAQ-DI: índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud; hsPCR: proteína C reactiva ultrasensible; SPARCC: índice del Consorcio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá; MDA: mínima actividad de la enfermedad; VLDA: muy baja actividad de la enfermedad; DAS28-PCR: puntuación de la actividad de la enfermedad basada en el recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles y proteína C reactiva; PASI: índice de severidad del área de psoriasis; SF-36: forma corta del cuestionario de salud basado en 36 ítems; vdH-mTSS: índice de Sharp modificado por van der Heijde; s.c.: administración subcutánea.

Estos estudios han tenido en cuenta diversas medidas de evaluación de los resultados del secukinumab, observando una mejora de todos los criterios de valoración con respecto a placebo y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de ellos emplean el criterio **ACR 20/50/70**, mejorando en todos los ensayos hasta 2 o 3 veces la actividad de la enfermedad utilizando indistintamente secukinumab a dosis de 150 mg o 300 mg frente a placebo. En el ensayo clínico **FUTURE 2** <sup>(34)</sup>, que evalúa la eficacia de la dosis de 75 mg de secukinumab, se observa una mejora de la actividad de la enfermedad menor que empleando las otras dosis de secukinumab, aun así, es más eficaz que el placebo.

Además, se selecciona el ECA **CHOICE** <sup>(39)</sup>, un ensayo fase IV, aleatorizado, paralelo, multicéntrico y doble ciego (*Tabla 4*) donde también se evalúa el fármaco secukinumab frente a placebo.

POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	RESULTADOS DE EFICACIA	REFERENCIAS
<p><b>258 participantes</b></p> <p>126 mujeres y 132 hombres con artritis psoriásica activa.</p>	<p><b>Período 1</b></p> <p>Secukinumab (300 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (150 mg, s.c.).</p> <p>Placebo.</p> <p><b>Período 2</b></p> <p>Secukinumab (300 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (150 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (150 mg→300 mg, s.c.).</p> <p>Placebo→Secukinumab (300 mg, s.c.).</p>	<p>Evaluación de eficacia y seguridad:</p> <p><b>Período 1:</b> 16 semanas.</p> <p><b>Período 2:</b> hasta la semana 52.</p>	<p>↑ACR20, ACR50 y ACR70.</p> <p>Resolución de entesitis (LEI y SPARCC) y de dactilitis.</p> <p>↑PASI 75/90/100, logro de MDA y DAS28-PCR.</p>	<p><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02798211">NCT02798211</a></p> <p>(39)</p> <p>Nguyen et al., 2022 (40)</p>

**Tabla 4:** Resultados de eficacia del ECA CHOICE. ↑: mejora; →: cambia; ACR: escala del Colegio Americano de Reumatología; LEI: índice de entesitis de LEEDS; SPARCC: índice del Consorcio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá; PASI: índice de severidad del área de psoriasis; MDA: mínima actividad de la enfermedad; DAS28-PCR: puntuación de la actividad de la enfermedad basada en el recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles y proteína C reactiva; ITU: infección del tracto urinario; s.c.: administración subcutánea.

En este estudio se han tenido en cuenta medidas de evaluación de los resultados del secukinumab ya evaluadas en los ECA de fase III, observando la mejora de los criterios de valoración con respecto a placebo. Además, en este ensayo clínico se observa que el aumento de dosis de 150 mg a 300 mg supuso mejoras en los criterios. Con respecto al criterio **ACR 20/50/70**, mejora la actividad de la enfermedad empleando secukinumab a dosis de 300 mg y se obtienen valores mayores en aquellos pacientes que no habían recibido previamente metotrexato.

### 5.3.1.2. Estudios observacionales

Se seleccionan 3 estudios observacionales prospectivos (Tabla 5) en los que se compara la eficacia y seguridad de las distintas dosis de secukinumab en pacientes con artritis psoriásica, algunos de ellos amplían el estudio a pacientes con psoriasis vulgar o espondilitis anquilosante.

POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	RESULTADOS DE EFICACIA	REFERENCIAS
<p><b>306 participantes</b></p> <p>84 mujeres y 222 hombres con psoriasis vulgar o artritis psoriásica que no responden a otras terapias.</p> <p>Evaluación de la seguridad.</p> <p><b>250 participantes</b></p> <p>Evaluación de la efectividad.</p>	<p>Secukinumab (300 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (150 mg, s.c.).</p>	<p>Evaluación de eficacia y seguridad: 52 semanas.</p>	<p>↑criterios de valoración secundarios: PASI, DLQI, HAQ-DI, DAS28-PCR, VAS, VAS para médicos; recuento medio de dactilitis, recuento de articulaciones DIP (interfalángica distal), hinchadas y BASDAI.</p>	<p>Fujita et al., 2021 <sup>(41)</sup>.</p>
<p><b>169 participantes</b></p> <p>87 mujeres y 82 hombres con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.</p>	<p>Secukinumab (150 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (300 mg, s.c.).</p>	<p>Evaluación de eficacia y seguridad: 12 meses (52 semanas).</p>	<p>↑TJC, SJC, marcadores de inflamación (PCR y ESR), DAPSA, ASDAS-PCR, BASDAI, PRO y VASp a las 6 y 12 semanas.</p>	<p>Chimenti et al., 2020 <sup>(9)</sup>.</p>
<p><b>608 participantes</b></p> <p>357 mujeres y 251 hombres con artritis psoriásica.</p>	<p>Secukinumab (300 mg, s.c.).</p> <p>Secukinumab (150 mg, s.c.).</p>	<p>Evaluación de eficacia y seguridad: 24 meses (104 semanas).</p>	<p>↓articulaciones sensibles/inflamadas (TJC/SJC).</p> <p>↑VAS-dolor, VAS-gh (salud global), PASI, LEI, número de dactilitis, HAQ-S, BASDAI, BASFI, PCR, ESR, ASDAS y DAPSA.</p>	<p>Ramonda et al., 2021 <sup>(19)</sup>.</p>

**Tabla 5:** Resultados de eficacia de los estudios observacionales prospectivos. ↑: mejora; ↓: disminuye; PASI: índice de severidad del área de psoriasis; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología; HAQ-DI: índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud; DAS28-PCR: puntuación de la actividad de la enfermedad basada en el recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles y PCR; VAS: escala visual analógica; BASDAI: índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath; TJC: número de articulaciones débiles; SJC: número de articulaciones hinchadas; PCR: proteína C reactiva; ESR: Velocidad de sedimentación del eritrocito; DAPSA: actividad de la enfermedad en artritis psoriásica; ASDAS: puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante; PRO: resultados percibidos por los pacientes; LEI: índice de entesitis de LEEDS; HAQ-S: Cuestionario de evaluación de salud modificado para



espondiloartritis; BASFI: índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath; s.c.: administración subcutánea.

Estos estudios han tenido en cuenta medidas de evaluación de los resultados del secukinumab, observando una mejoría en todos los criterios de valoración secundarios y un aumento de la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, se selecciona 1 estudio observacional retrospectivo (*Tabla 6*) acerca de la eficacia y seguridad de secukinumab en la vida real a partir de datos obtenidos de dos clínicas de reumatología de referencia de Polonia <sup>(42)</sup>.

<b>POBLACIÓN</b>	<b>187 participantes</b> 97 mujeres y 90 hombres con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.
<b>INTERVENCIÓN</b>	Secukinumab (s.c.).
<b>EFICACIA</b>	↑dolor, los síntomas axiales, BASDAI. ↓reactantes de fase aguda (PCR, VSG).
<b>DURACIÓN</b>	Evaluación de eficacia y seguridad: 6 años.
<b>REFERENCIAS</b>	Moskal et al., 2022 <sup>(42)</sup> .

**Tabla 6:** Resultados de eficacia del estudio observacional retrospectivo. ↑: mejora; ↓: disminuye; PCR: proteína C reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; BASDAI: índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath; s.c.: administración subcutánea.

Este estudio ha tenido en cuenta varias herramientas de medida de eficacia del secukinumab, observando mejoras en los signos y síntomas de la artritis psoriásica y una menor actividad de la enfermedad, sin realizar distinción de dosis.

### 5.3.2. Secukinumab frente a adalimumab

Con el objetivo de comparar el secukinumab con el anti-TNF más utilizado en artritis psoriásica, el adalimumab, se revisa el estudio **EXCEED 1**, un ECA fase III, aleatorizado, paralelo, doble ciego y multicéntrico <sup>(43)</sup>. En la *Tabla 7* se muestran los resultados obtenidos en este estudio.

<b>POBLACIÓN</b>	<b>853 participantes</b> 416 mujeres y 437 hombres con artritis psoriásica activa que nunca habían recibido terapia biológica y que son intolerantes o tienen una respuesta inadecuada a la terapia convencional.
<b>INTERVENCIÓN</b>	<b>Grupo 1</b> (426 pacientes): Secukinumab (300 mg, s.c.) semanal hasta las 4 semanas y cada 4 semanas hasta la semana 48. <b>Grupo 2</b> (427 pacientes): Adalimumab (40 mg, s.c.) cada 2 semanas hasta la semana 50.
<b>EFICACIA</b>	↑ACR20, ACR50, PASI, HAQ-DI y entesitis con secukinumab.
<b>REFERENCIAS</b>	<a href="#">NCT02745080</a> <sup>(43)</sup> . McInnes et al., 2020 <sup>(44)</sup>

**Tabla 7:** Resultados del ECA EXCEED 1. ↑: mejora; ACR: escala del Colegio Americano de Reumatología; PASI: índice de severidad del área de psoriasis; HAQ-DI: índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud; s.c.: administración subcutánea.

En este estudio se han tenido en cuenta las mismas medidas de evaluación de los resultados del secukinumab empleadas en los ECA frente a placebo, observando la mejora de los criterios de valoración frente al fármaco adalimumab. Con respecto al criterio **ACR 20/50**, se produce una mejora mínima de la actividad de la enfermedad empleando secukinumab frente a adalimumab.

#### 5.4. RESULTADOS DE SEGURIDAD

Es importante tener en cuenta los riesgos derivados del uso del secukinumab aunque, generalmente, se considera un tratamiento seguro y bien tolerado. Sin embargo, se debe vigilar la aparición de posibles efectos adversos. Los más frecuentes o destacables son: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario (ITU), candidiasis oral y la posibilidad de reactivación de una infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

En base a las evidencias de los diversos estudios acerca de la seguridad del secukinumab en función de la dosis (75 mg, 150 mg o 300 mg) todas ellas son seguras y tolerables, pero se observa un aumento del riesgo de infecciones a medida que aumenta la dosis de secukinumab.

A continuación, se exponen las evidencias obtenidas en los diferentes estudios en cuanto a los efectos adversos más frecuentes.

### 5.4.1. Riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior

El secukinumab, al igual que el resto de tratamientos biológicos, puede aumentar el riesgo de infecciones debido a su efecto inmunosupresor. Por precaución, se recomienda retirar el tratamiento en pacientes con signos o síntomas de infección hasta que esta se resuelva. Generalmente, se trata de infecciones leves o moderadas que se resuelven a corto plazo y que no requieren la retirada del tratamiento. Además, está contraindicado el inicio de la terapia biológica en aquellos pacientes con antecedentes de infecciones graves, infecciones de repetición o con alto riesgo de infección <sup>(28)</sup>.

En base a diversos estudios en su mayoría experimentales, recogidos en la *Tabla 8*, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior es baja o media.

FÁRMACO	DATOS									
Secukinumab	Pacientes	91M 75H	252M 246H	227M 187H	205M 192H	141M 193H	496M 500H	126M 132H	87M 82H	426 H y M
	Dosis (mg)	150 300	150 300	150 300	75 150 300	150	150 300	150 300	150 300	300
	Duración tratamiento (semanas)	52	48	156	24	16	104	52	52	48
	Frecuencia ITRS (%)	2,48 (26)	5,27 (30)	2,46 (32)	22,28 (34)	16,47 (36)	4,62 (38)	10,88 (39)	1,8 (9)	9,86 (43)
Adalimumab	Pacientes									427 H y M
	Dosis (mg)									40
	Duración tratamiento (semanas)									50
	Frecuencia ITRS (%)									12,65 (43)

**Tabla 8:** Frecuencia (%) de aparición de infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) según diversos estudios, atendiendo al número de pacientes reclutados, las dosis empleadas y la duración del tratamiento. M: mujer; H: hombre.

En el estudio **EXCEED 1**, se compara la eficacia y seguridad de secukinumab frente a adalimumab. En él se reclutan 853 pacientes, de los cuales 426 reciben

secukinumab y 427 adalimumab; observando que el secukinumab de 300 mg produce con menor frecuencia infecciones del tracto respiratorio superior<sup>(43)</sup>.

#### 5.4.1.1. Nasofaringitis

La infección más frecuente y por tanto la más destacable en pacientes tratados con secukinumab es la nasofaringitis. En la *Tabla 9* se muestra la frecuencia de nasofaringitis en varios ensayos clínicos revisados.

FÁRMACO	DATOS								
Secukinumab	Pacientes	91M 75H	252M 246H	227M 187H	205M 192H	141M 193H	84M 222H	126M 132H	426 H y M
	Dosis (mg)	150 300	150 300	150 300	75 150 300	150	150 300	150 300	300
	Duración tratamiento (semanas)	52	48	156	24	16	52	52	48
	Frecuencia nf (%)	11,80 (26)	11,36 (30)	25,86 (32)	20,44 (34)	28,74 (36)	1,60 (41)	4,08 (39)	20,66 (43)
Adalimumab	Pacientes								427 H y M
	Dosis (mg)								40
	Duración tratamiento (semanas)								50
	Frecuencia nf (%)								19,67 (43)

**Tabla 9:** Frecuencia (%) de aparición de nasofaringitis (nf) según diversos estudios, atendiendo al número de pacientes reclutados, las dosis empleadas y la duración del tratamiento. M: mujer; H: hombre.

En el estudio **EXCEED 1**, se compara la eficacia y seguridad de secukinumab frente a adalimumab observando que el secukinumab de 300 mg produce nasofaringitis prácticamente con la misma frecuencia que el adalimumab<sup>(43)</sup>.

#### 5.4.2. Riesgo de infecciones del tracto urinario

El efecto inmunosupresor del secukinumab también puede dar lugar de forma frecuente a infecciones que afectan al tracto urinario. En la *Tabla 10* se muestra

como siendo las ITU una de las reacciones adversas más frecuentes del secukinumab, su frecuencia es baja en la población de estudio. Esto indica la buena tolerancia del fármaco en los ensayos realizados.

FÁRMACO	DATOS								
Secukinumab	Pacientes	91M 75H	252M 246H	227M 187H	205M 192H	141M 193H	496M 500H	126M 132H	357M 251H
	Dosis (mg)	150 300	150 300	150 300	75 150 300	150	150 300	150 300	150 300
	Duración tratamiento (semanas)	52	48	156	24	16	104	52	104
	Frecuencia ITU (%)	6,21 (26)	3,85 (30)	7,64 (32)	7,92 (34)	5,39 (36)	2,43 (38)	5,10 (39)	3,62 (19)

**Tabla 10:** Frecuencia (%) de aparición de infecciones del tracto urinario (ITU) según diversos estudios, atendiendo al número de pacientes reclutados, las dosis empleadas y la duración del tratamiento. M: mujer; H: hombre.

#### 5.4.3. Riesgo de candidiasis oral

En la revisión sistemática y metaanálisis de *Feng et al* <sup>(45)</sup>, acerca del riesgo de infección por *Candida sp.* en los pacientes que reciben fármacos biológicos, se compararon los inhibidores de la IL-17 frente a placebo, inhibidores de la IL-12/23 y anti-TNF. Se observa que, a pesar de su eficacia, los inhibidores de la IL-17 aumentan en mayor medida el riesgo de infección por *Candida sp.*. De entre todos los inhibidores de la IL-17, el secukinumab destaca como el fármaco con mayor riesgo de infección por *Candida sp.* en piel y mucosas, con mayor frecuencia en la mucosa oral. En la mayoría de los ECA, las infecciones por *Candida sp.* fueron leves y no requirieron la discontinuación del tratamiento, aun así, sería recomendable una monitorización de candidiasis en pacientes en tratamiento con inhibidores de la IL-17.

Por otra parte, un metaanálisis anterior encontró que los pacientes con psoriasis tenían mayor frecuencia de colonización por *Candida sp.* que los controles, por lo que se concluye que los pacientes con psoriasis son más propensos a tener candidiasis, situación que se puede ver agravada con tratamientos que producen inmunosupresión.

#### 5.4.4. Riesgo de reactivación de tuberculosis

Un estudio de cohorte reunió datos de 28 ensayos clínicos con un total de 12319 pacientes adultos: 8819 con psoriasis, 2523 con artritis psoriásica y 977 con espondilitis anquilosante que habían recibido secukinumab. Todos ellos se sometieron a un cribado de tuberculosis, resultando en 684 pacientes (5,6%) con infección por tuberculosis latente (LTBI), que iniciaron tratamiento profiláctico con isoniazida concomitante al tratamiento de estudio.

Algunos estudios habían referido que la IL-17 tiene un papel protector frente a *Mycobacterium tuberculosis*, pero durante estos ensayos no se produjeron reactivaciones de tuberculosis latentes ni casos nuevos de tuberculosis. Por lo que se concluye que el secukinumab no está asociado a un mayor riesgo de tuberculosis activa o reactivación de LTBI y por tanto se respalda su seguridad en tratamientos a largo plazo en enfermedades inflamatorias crónicas <sup>(46)</sup>.

#### 5.5. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

El secukinumab constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con artritis psoriásica que no hayan respondido o que no toleren adecuadamente la terapia sistémica convencional. Se autorizó por primera vez en enero de 2015 y empezó a comercializarse en octubre de ese mismo año, por lo que es un fármaco relativamente reciente, lo que motiva estudios post-comercialización.

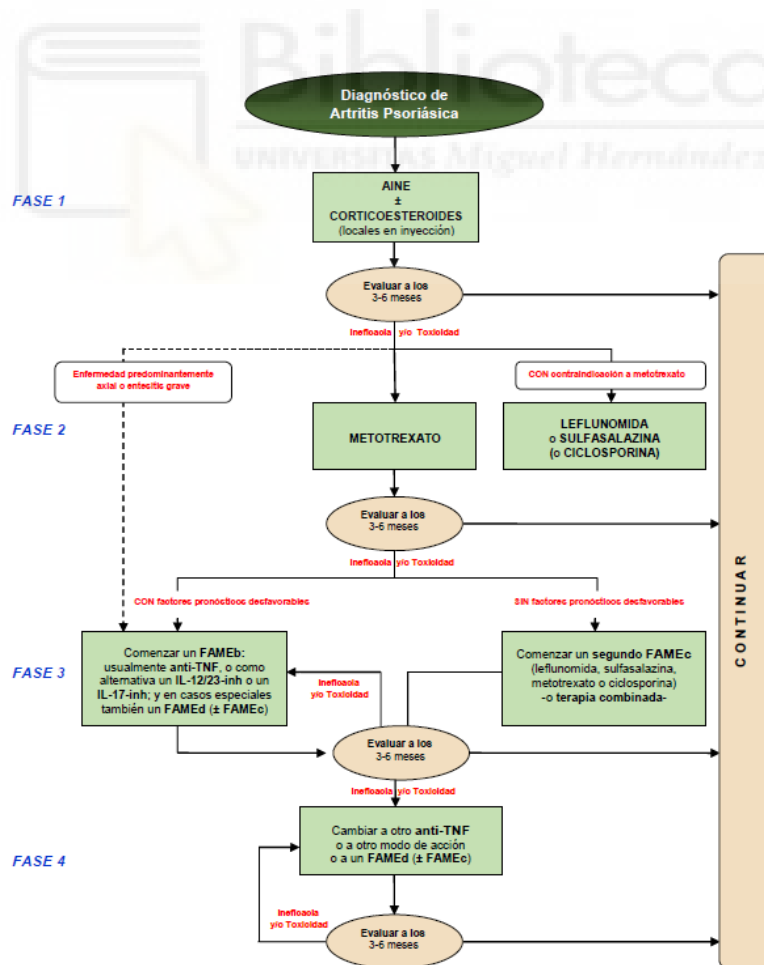
En la práctica clínica habitual, el secukinumab se utiliza como tercera o cuarta línea en función del criterio médico que prevalezca. Teniendo en cuenta la experiencia en la práctica clínica, se sugiere el uso de **anti-TNF**, frente a otros tratamientos biológicos, como primera opción tras el fracaso a **FARMEc** <sup>(47,48)</sup>.

Cuando se instaura un tratamiento, se debe valorar su eficacia y seguridad a los 3 o 6 meses, si el paciente no ha respondido o si el fármaco le ha producido efectos adversos indeseables, se plantea el cambio a la siguiente línea de tratamiento.

- Como tercera línea se plantea el uso de secukinumab tras el fracaso a **AINes** y a un **FARMEc** (metotrexato, leflunomida, ciclosporina).

- En pacientes con enfermedad predominantemente axial que fracasan a **AINEs**, se recomienda considerar un **FARMEb** antes que un **FARMEc**, ya que estos últimos no tienen eficacia probada en la enfermedad axial <sup>(49)</sup>. De manera que se comienza generalmente con un **anti-TNF** (habitualmente adalimumab) y como alternativa se plantea el uso de un inhibidor de la IL-17 (secukinumab) o un inhibidor de la IL-12/23 (ustekinumab).
- Como cuarta línea se recomienda el tratamiento con secukinumab tras el fracaso a **AINEs** y a dos **FARMEc**.
- Como cuarta línea también se sugiere el uso de inhibidores de la IL-17 (secukinumab) en pacientes con respuesta inadecuada a **AINEs**, **FARMEc** y a un **anti-TNF** <sup>(23,47,50)</sup>.

En el algoritmo de tratamiento de la *Figura 5* se muestran las líneas a seguir para tratar a un paciente tras el diagnóstico de artritis psoriásica.



**Figura 5:** Algoritmo de tratamiento de la artritis psoriásica. Imagen extraída del Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), 2019 <sup>(47)</sup>.

## 6. DISCUSIÓN

En esta revisión se ha realizado un análisis de la literatura existente en diferentes bases de datos acerca de la eficacia y seguridad del fármaco secukinumab en el tratamiento de la artritis psoriásica.

Con respecto a la **eficacia**, al analizar los resultados de los distintos estudios, se observa que el secukinumab puede llegar a posicionarse como una línea de tratamiento eficaz en pacientes refractarios a otras terapias. Los ensayos clínicos que comparan el secukinumab frente a placebo muestran mejoras rápidas y significativas en los síntomas y signos de la artritis psoriásica y en todos los criterios de evaluación de resultados de eficacia, destacando un ACR mayor en aquellos pacientes que reciben el fármaco.

El ensayo clínico que compara el fármaco adalimumab con el secukinumab (*EXCEED 1*) muestra una ínfima diferencia entre ambos en cuanto al criterio ACR, por lo que el fármaco de referencia (adalimumab) no supone una superioridad significativa. Sin embargo, el adalimumab presenta una mayor experiencia en la práctica clínica, ya que se trata del fármaco de elección en pacientes refractarios a AINEs y FARME, por lo que la aplicación clínica del secukinumab podría quedar relegada a un segundo plano hasta que se obtengan más evidencias sobre su utilidad terapéutica <sup>(43)</sup>.

Por otra parte, diversos ensayos tuvieron en cuenta si los pacientes sin tratamiento previo con otros fármacos biológicos o con FARME muestran tasas de respuesta mayores. En el ensayo *CHOICE*, se demuestra que el uso previo de metotrexato supone tasas de respuesta con secukinumab superiores a placebo, sin embargo, los valores de ACR fueron mayores en aquellos pacientes que no habían recibido metotrexato antes del estudio <sup>(39)</sup>. En los ECA *FUTURE (FUTURE 2* <sup>(34)</sup>, *FUTURE 3* <sup>(32)</sup>, *FUTURE 4* <sup>(36)</sup> y *FUTURE 5* <sup>(38)</sup>) se observa que los pacientes que no habían recibido previamente anti-TNF tenían respuestas ACR superiores al tratamiento con secukinumab. Por tanto, estos hallazgos plantean su uso como FARMEb de primera línea <sup>(4)</sup>. Además, en el *FUTURE 5*, se demostró que la dosis de 300 mg de secukinumab proporciona mejora en las respuestas frente a la dosis de 150 mg <sup>(38)</sup>.



Acerca de los estudios observacionales analizados, en el estudio retrospectivo de *Moskal et al* <sup>(42)</sup> se identifica una tasa de retención del fármaco a los 6 y 12 meses satisfactoria en pacientes con artritis psoriásica, con o sin tratamientos previos con otros FARMEb, en comparación con otras cohortes de la vida real; lo que ayuda a mantener controlados los signos y síntomas durante más tiempo. Pero el pequeño tamaño muestral no permite obtener una conclusión clara y definitiva. Por otro lado, el estudio prospectivo de *Fujita et al* <sup>(41)</sup> mostró un perfil de eficacia y seguridad de secukinumab favorable independientemente de las características del paciente y del tratamiento previo. Esto sugiere que el secukinumab puede ser una terapia apropiada para pacientes con psoriasis o artritis psoriásica, pero que debe realizarse una vigilancia post-comercialización para aportar evidencia sobre la vida real. En cuanto al estudio prospectivo de *Chimenti et al* <sup>(9)</sup>, se demostró que la eficacia del secukinumab era independiente del tratamiento previo que recibieran los pacientes. Además, se analiza la eficacia del secukinumab en combinación con metotrexato, otros FARMEc o FARMEb, cuyo uso racional está basado en evidencia indirecta o bajo la opinión de expertos. Sin embargo, los pacientes que redujeron el tratamiento concomitante evitaron la aparición de complicaciones, esto demuestra que el secukinumab en monoterapia puede resultar igual o más eficaz que la combinación con otros fármacos y, además, permite obtener un mejor perfil de seguridad.

A pesar de ser un tratamiento útil para estos pacientes, se debe tener en cuenta que el secukinumab puede producir diversos **efectos adversos**, tales como infecciones del tracto respiratorio superior, ITU o candidiasis oral. Los estudios revisados mostraron que aumenta el riesgo de infección por *Candida sp.* en los pacientes que reciben secukinumab frente a placebo, por el papel de la IL-17 en la defensa mucocutánea por la infección por *Candida sp.*. Además, según los estudios *FUTURE*, la candidiasis es más común todavía en los pacientes que reciben dosis de 300 mg frente a dosis de 150 mg de secukinumab <sup>(22,32,34,36,38,45)</sup>.

Entre las posibles **limitaciones** a la hora de realizar la revisión, cabe destacar que hay ensayos clínicos activos o terminados en comparación con otros FARMEb o metotrexato, sin resultados publicados, que podrían ayudar a comprender mejor el posicionamiento terapéutico del secukinumab y mejorar la

clínica de los pacientes. Algunos de estos ECA son [NCT04711902](#) de Novartis <sup>(51)</sup> y [NCT04967950](#) del Hospital de la Facultad de Medicina de la Unión de Pekín <sup>(52)</sup>.

Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos pueden no reflejar completamente la práctica clínica habitual. Además, la falta de estudios que comparen directamente el secukinumab con otros fármacos de referencia, como el adalimumab, limita las comparaciones. Por ello, para obtener unos resultados más fiables, sería necesario ampliar la población de estudio y realizar estudios con un período de seguimiento más largo que permitan analizar su eficacia y seguridad en un tratamiento más prolongado. Además, ningún ensayo clínico revisado tenía en cuenta la variable sexo, siendo un aspecto de gran relevancia, ya que el género femenino tiene asociado un fenotipo de afectación articular prevalente, con una mayor SJC y erosión articular en comparación con el género masculino, que presenta tasas superiores de manifestaciones extraarticulares y afectación axial. Esto se pone de manifiesto de forma indirecta en el estudio de *Chimenti et al* <sup>(9)</sup>, donde las mujeres tenían un DAPSA y unos niveles de VSG más altos al inicio del estudio. Además, el género femenino se asocia con respuestas bajas a anti-TNF y una menor probabilidad de lograr la remisión en comparación con los hombres. En ese mismo estudio, el género no influyó en la tasa de respuesta de los pacientes con secukinumab, lo que indica que el uso de FARMEb distintos a anti-TNF en mujeres podría llegar a ser más eficaz.

Por último, cabe destacar que el avance en la investigación de terapias biológicas está en auge, siendo la artritis psoriásica una de las patologías de estudio. Pese a no utilizar todavía los FARMEb como primera línea de tratamiento en estos pacientes, la tendencia clínica indica que sopesando el balance beneficio-riesgo y con más estudios post-comercialización, pueden situarse como el tratamiento de elección. Por su parte, la eficacia comprobada del secukinumab y su elevada tolerancia lo sitúan como una de las mejores opciones para pacientes con artritis psoriásica. A largo plazo y cuando aumente su experiencia en la práctica clínica, se podrá determinar si el secukinumab puede llegar a convertirse en una línea de tratamiento preferente para algunos pacientes conforme a sus características clínicas y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la artritis psoriásica.

## 7. CONCLUSIONES

A pesar del avance en el desarrollo de terapias farmacológicas para el tratamiento de la artritis psoriásica, no se ha conseguido una remisión completa de la enfermedad. Sin embargo, el uso de FARMEb, y en concreto del secukinumab, ha supuesto mejoras significativas en el manejo terapéutico de los signos y síntomas característicos.

El análisis de los resultados de eficacia empleando el criterio ACR 20/50/70 ha demostrado que el secukinumab mejora hasta 2 o 3 veces la actividad de la enfermedad frente a placebo y que la dosis de 300 mg supone mejoras en los criterios de respuesta.

En comparación con el fármaco de referencia, el adalimumab, se demuestra una diferencia mínima entre el secukinumab y dicho fármaco en cuanto al criterio ACR. Por ese motivo, el adalimumab no supone una superioridad significativa en cuanto a eficacia, aunque presenta una mayor experiencia en la práctica clínica.

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo con un FARMEc o con anti-TNF presentan respuestas ACR superiores con secukinumab.

El secukinumab es un fármaco bien tolerado, sin embargo, se debe tener en cuenta que puede producir diversos efectos adversos tales como: infecciones del tracto respiratorio superior, ITU o candidiasis oral.

El uso del secukinumab se recomienda actualmente como tercera o cuarta línea de tratamiento por su falta de experiencia en la práctica clínica. La experiencia clínica que se obtenga en los próximos años podrá definir mejor si el secukinumab podría llegar a ser el tratamiento de elección para algunos pacientes con artritis psoriásica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. abril de 2021;397(10281):1301-15.
2. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 10 de septiembre de 2019;2019:1-25.
3. Brownstone N, Bhutani T, Liao W, editores. *Biologic Therapy for Psoriasis: Cutting Edge Treatment Principles* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 27 de diciembre de 2022]. (Updates in Clinical Dermatology). Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-92938-1>
4. Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Schreiber S, et al. Long-term Safety of Secukinumab Over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta Derm Venereol*. 27 de abril de 2022;102:adv00698.
5. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 de mayo de 2020;323(19):1945.
6. Conaghan PG, Keininger DL, Holdsworth EA, Booth N, Modi NN, Tian H, et al. Real world effectiveness and satisfaction with secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis: a population survey in five European countries. *Curr Med Res Opin*. 3 de octubre de 2021;37(10):1845-53.
7. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofo 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*. 17 de marzo de 2018;annrheumdis-2017-212687.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 9 de marzo de 2017;376(10):957-70.
9. Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Sunzini F, Scrivo R, Navarini L, et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de julio de 2020;20(7):813-21.
10. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial\*. *Br J Dermatol*. enero de 2021;184(1):50-9.
11. Sunzini F, D'Antonio A, Fatica M, Triggianese P, Conigliaro P, Greco E, et al. What's new and what's next for biological and targeted synthetic treatments in psoriatic arthritis? *Expert Opin Biol Ther*. 2 de diciembre de 2022;22(12):1545-59.
12. Fragoulis GE, Siebert S. The role of IL-23 and the use of IL-23 inhibitors in psoriatic arthritis. *Musculoskeletal Care* [Internet]. noviembre de 2022 [citado 28 de diciembre de 2022];20(S1).

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/msc.1694>

13. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.* febrero de 2018;54(1):102-13.
14. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, 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.* diciembre de 2018;20(1):47.
15. Garrote A, Bonet R. El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Offarm.* 2003;22(2):56-62.
16. Gandjour A, Ostwald DA. Cost Effectiveness of Secukinumab Versus Other Biologics and Apremilast in the Treatment of Active Psoriatic Arthritis in Germany. *Appl Health Econ Health Policy.* febrero de 2020;18(1):109-25.
17. Brownstone N, Hong J, Mosca M, Haderler E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biol Targets Ther.* febrero de 2021;Volume 15:39-51.
18. Rodríguez de la Serna A. Leflunomida: eficacia y seguridad. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(3):102-4.
19. Ramonda R, Lorenzin M, Carriero A, Chimenti MS, Scarpa R, Marchesoni A, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 608 patients with psoriatic arthritis in real life: a 24-month prospective, multicentre study. *RMD Open.* febrero de 2021;7(1):e001519.
20. Lindström U, Glintborg B, Di Giuseppe D, Schjødt Jørgensen T, Gudbjornsson B, Lederballe Grøn K, et al. Comparison of treatment retention and response to secukinumab versus tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2 de agosto de 2021;60(8):3635-45.
21. Strand V, McInnes I, Mease P, Nash P, Thom H, Kalyvas C, et al. Matching-adjusted indirect comparison: secukinumab versus infliximab in biologic-naive patients with psoriatic arthritis. *J Comp Eff Res.* mayo de 2019;8(7):497-510.
22. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica.
23. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriásica. 2016.
24. Lactancia. En: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [citado 6 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500738/>
25. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, Czajkowski R, Reich A, Zerda I, et al. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Adv Dermatol Allergol.* 2020;37(6):821-30.
26. Novartis. Estudio de Power Doppler Ultrasound (PDUS) para medir la respuesta al tratamiento con secukinumab en pacientes con artritis psoriásica activa (APs) (PDUS) NCT02662985. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662985?term=NCT02662985&draw=2&rank=1>
27. Rodríguez-Fernández K, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M, Martorell-Calatayud A, Mateu-Puchades A, Climente-Martí M, et al. Impact of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Monoclonal Antibodies in the Management of Psoriasis. *Pharmaceutics.* 16 de

marzo de 2022;14(3):654.

28. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL SECUKINUMAB.
29. D'Agostino MA, Schett G, López-Rdz A, Šenolt L, Fazekas K, Burgos-Vargas R, et al. Response to secukinumab on synovitis using Power Doppler ultrasound in psoriatic arthritis: 12-week results from a phase III study, ULTIMATE. *Rheumatol Oxf Engl*. 5 de mayo de 2022;61(5):1867-76.
30. Novartis. Estudio de eficacia y seguridad de secukinumab en participantes con artritis psoriásica activa con afectación del esqueleto axial (MAXIMISE). NCT02721966. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721966?term=NCT02721966&draw=2&rank=1>
31. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2021;80(5):582-90.
32. Novartis. Eficacia a las 24 semanas y seguridad y eficacia a los 3 años de secukinumab en la artritis psoriásica activa. NCT01989468. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989468?term=NCT01989468&draw=2&rank=1>
33. 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*. 15 de marzo de 2018;20(1):47.
34. Novartis. Eficacia a las 24 semanas con seguridad a largo plazo, tolerabilidad y eficacia de hasta 5 años de secukinumab en pacientes con artritis psoriásica activa (FUTURE 2). NCT01752634. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01752634?term=NCT01752634&draw=2&rank=1>
35. 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*. 7 de diciembre de 2018;20(1):272.
36. Novartis. Eficacia a las 16 semanas y seguridad, tolerabilidad y eficacia a los 2 años de secukinumab en participantes con artritis psoriásica activa (FUTURE 4). NCT02294227. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294227?term=NCT02294227&draw=2&rank=1>
37. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. septiembre de 2019;6(3):393-407.
38. Novartis. Estudio para demostrar la eficacia (incluida la inhibición del daño estructural), la seguridad y la tolerabilidad de hasta 2 años de secukinumab en la artritis psoriásica activa (FUTURE5). NCT02404350. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02404350?term=NCT02404350&draw=2&rank=1>
39. Novartis. Estudio para evaluar la seguridad y eficacia de Secukinumab 300 mg y 150 mg en pacientes adultos con artritis psoriásica activa (APs) después de 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo. NCT02798211. Disponible en:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798211?term=NCT02798211&draw=2&rank=1>
40. Nguyen T, Churchill M, Levin R, Valenzuela G, Merola JF, Ogdie A, et al. Secukinumab in United States Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study. *J Rheumatol*. agosto de 2022;49(8):894-902.
  41. Fujita H, Ohtsuki M, Morita A, Nagao R, Seko N, Matsumoto K, et al. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. *J Dermatol*. febrero de 2021;48(2):175-83.
  42. Moskal M, Krawiec P, Zaręba W, Świerczek I, Ratusznik J, Raputa W, et al. Drug Retention and Safety of Secukinumab in a Real-World Cohort of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 29 de noviembre de 2022;19(23):15861.
  43. Novartis. Eficacia de secukinumab frente a adalimumab en pacientes con artritis psoriásica (EXCEED 1). NCT02745080. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080?term=NCT02745080&draw=2&rank=1>
  44. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Lond Engl*. 9 de mayo de 2020;395(10235):1496-505.
  45. Feng Y, Zhou B, Wang Z, Xu G, Wang L, Zhang T, et al. Risk of Candida Infection and Serious Infections in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis Receiving Biologics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Poddighe D, editor. *Int J Clin Pract*. 21 de septiembre de 2022;2022:1-11.
  46. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, Magrey M, Rich PA, Soriano ER, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*. 1 de enero de 2021;157(1):43-51.
  47. CADIME. Algoritmo de tratamiento de la artritis psoriásica (AP). 2019.
  48. González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clínica*. marzo de 2012;8:1-6.
  49. Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. julio de 2016;76(11):1135-45.
  50. *Reumatol Clin*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. 2018;14(5):254-68.
  51. Novartis. Study of Efficacy and Safety of Secukinumab in Chinese Subjects With Active PsA Compared to Placebo [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711902?term=antibodies%2C+monoclonal&cond=Arthritis%2C+Psoriatic&intr=Secukinumab&age=12&draw=2&rank=7>
  52. Peking Union Medical College Hospital. An Efficacy Study of Secukinumab In Enthesitis of Psoriatic Arthritis Patients [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04967950?term=antibodies%2C+monoclonal&cond=Arthritis%2C+Psoriatic&intr=Secukinumab&age=12&draw=3&rank=11>

## 9. ANEXOS

CRITERIOS Y HERRAMIENTAS	INTERPRETACIÓN
ACR20, ACR50 y ACR70 <i>(American College of Rheumatology)</i>	Si tiene al menos un 20%, 50% o 70% de disminución en el recuento de articulaciones hinchadas y dolorosas respectivamente, y al menos un 20%, 50% o 70%, respectivamente, de mejora en 3 de los siguientes 5 criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Discapacidad física en el Cuestionario de evaluación de la salud.</li> <li>● Puntuación del dolor en una escala analógica visual.</li> <li>● Evaluación global del paciente.</li> <li>● Evaluación global del médico.</li> <li>● Reactivo de fase aguda (PCR, ESR).</li> </ul>
ACR20, ACR50 <i>(EXCEED 1)</i>	La respuesta ACR20 y ACR50 de monoterapia se define como el cumplimiento de las siguientes 3 condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Respuesta del American College of Rheumatology 20, 50 respectivamente (ACR20, ACR50 respectivamente).</li> <li>● Sin interrupción del tratamiento del estudio (secukinumab o adalimumab) antes o en la semana 52.</li> <li>● No uso de FARME no biológicos o FARMEc (incluido el metotrexato (MTX)) después de la semana 36.</li> </ul>
ASAS20, ASAS40 (Evaluación de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis)	Mejora de $\geq 20\%$ o $\geq 40\%$ , respectivamente, y una mejora absoluta de $\geq 10$ o $\geq 20$ unidades, respectivamente, (0-100 mm VAS) desde el inicio en $\geq 3$ de los siguientes 4 dominios (y ausencia de deterioro en cualquier dominio): <ul style="list-style-type: none"> <li>● Evaluación global del paciente (0-10)</li> <li>● Evaluación del dolor (0-10)</li> <li>● Índice BASFI (índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath) (0-10)</li> <li>● Índice BASDAI (índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath) (0-10)</li> </ul>
ASDAS-PCR (Puntuación de actividad de la espondilitis anquilosante y proteína C reactiva)	Medida de la actividad de la espondilitis anquilosante. <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>&lt; 1,3</math> = enfermedad inactiva o baja actividad de la enfermedad.</li> <li>● <math>&lt; 2,1</math> = moderada actividad de la enfermedad o alta actividad de la enfermedad.</li> <li>● <math>&gt; 3,5</math> = alta actividad de la enfermedad o muy alta actividad de la enfermedad).</li> </ul>
DAPSA (Actividad de la enfermedad en artritis psoriásica)	Medida de la actividad de la artritis psoriásica: <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\leq 4</math>: remisión</li> <li>● <math>&gt; 4 - \leq 14</math>: baja</li> <li>● <math>&gt; 14 - \leq 28</math>: moderada</li> <li>● <math>&gt; 28</math>: alta actividad</li> </ul>



DAS28-PCR (Puntuación de la actividad de la enfermedad)	Medida de la actividad de la enfermedad basada en el recuento de 28 articulaciones inflamadas y sensibles, PCR y la evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad. Los valores oscilan entre 2 y 10, donde los valores más altos significan una mayor actividad de la enfermedad. DAS28-PCR < 2,6 se interpreta como remisión.
DLQI (Índice de calidad de vida en dermatología)	Índice de calidad de vida en dermatología; a mayor puntuación, mayor deterioro de la calidad de vida.
HAQ-DI (Índice de discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud)	Mide la discapacidad física y el estado funcional, a mayor puntuación, mayor discapacidad funcional.  El nivel de dificultad se califica de 0 a 3 con: (0 = ninguna dificultad, 1 = alguna dificultad, 2 = mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo).
HAQ-S (Cuestionario de evaluación de salud modificado para espondiloartritis)	El nivel de dificultad se califica de 0 a 3 con: (0 = ninguna dificultad, 1 = alguna dificultad, 2 = mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo).
GLOESS (Sistema de puntuación global de sinovitis OMERACT-EULAR)	Sistema de puntuación por ultrasonido que integra la medición de dos componentes de la sinovitis y mide 24 pares de articulaciones. La puntuación es de 0 a 3 para cada articulación; por lo que la puntuación mínima puede ser 0 y la máxima puede ser 144.
LEI (Índice de entesitis de LEEDS)	Utiliza 6 sitios para la evaluación de la entesitis, por lo que el rango es de 0 a 6 y un número más alto indica más artritis.
PASI (Índice de severidad del área de psoriasis)	Tiene en cuenta la extensión de la enfermedad, la gravedad del eritema, la descamación y el grosor en las áreas del cuerpo afectadas por la psoriasis.  Valoración de la lesión cutánea de 0 a 4 (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=marcado, 4=muy marcado)
SF-36 (Forma corta del cuestionario de salud basado en 36 ítems)	Medición del componente físico de la calidad de vida relacionada con la salud en múltiples estados de enfermedad. (0 = peor puntuación (o calidad de vida) y 100 = mejor puntuación).

SJC	Número de articulaciones hinchadas
SPARCC (Índice del Consortio de Investigación de Espondiloartritis de Canadá)	El rango de puntaje es de 0 a 16 sitios de entesitis, donde un valor más alto indica más entesitis.
TJC	Número de articulaciones débiles
VAS (Escala visual analógica)	Mide el dolor y el estrés en una línea horizontal de 100 mm, (0 mm = muy bien, 100 mm = muy mal)  VASp: VAS según el paciente
vdH-mTSS (Índice de Sharp modificado por van der Heijde)	Evalúa la erosión ósea y el estrechamiento del espacio articular (JSN) en manos y pies.  ❖ La puntuación máxima para las erosiones fue de 5 en las articulaciones de las manos y 10 en las articulaciones de los pies (0= sin erosiones, 1 = erosión discreta, 2 = erosión grande que no pasa la línea media y 3 = erosión grande que pasa la línea media).  ❖ JSN es: 0=normal, 1=estrechamiento asimétrico o hasta un máximo del 25%, 2=estrechamiento definitivo con pérdida de hasta el 50% del espacio normal, 3=estrechamiento definitivo con pérdida del 50-99% del espacio normal y 4 = ausencia de espacio articular.

**Anexo 1: Criterios y herramientas para la medida de la eficacia del secukinumab.**