

SECUKINUMAB

Cosentyx® jer 150 mg C/2

PVL: 984,5 €

Laboratorio: Novartis

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 4/11/2015

para: Tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos, al mismo nivel que otros tratamientos biológicos (sin respuesta, contraindicaciones o intolerancia a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA).

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 1/03/2016

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH

Comentario: Se incluye condicionado a la elaboración de un protocolo de uso de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas, donde se tenga en cuenta la eficiencia y las características de las distintas opciones terapéuticas.

GENERALIDADES

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la interleuquina 17A (IL-17A) e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria. A la piel llegan concentraciones clínicamente importantes de secukinumab y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y la descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placas.

Es el primer fármaco con este mecanismo de acción que se autoriza para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. Para el tratamiento de las formas moderadas a graves (definidas como PASI>10 y/o afectación de superficie corporal BSA>10 y/o afectación importante de calidad de vida DLQI>10) se utilizan tratamiento sistémicos, entre los que están la fototerapia, fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretina) y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab). A diferencia de otros agentes biológicos, cuya indicación autorizada está restringida a pacientes que no responden, con contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos, secukinumab se ha autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico, sin ninguna restricción. No obstante, el IPT del MSSSI lo sitúa como alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA o a pacientes con psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiera abordaje con fármacos biológicos desde el inicio. Las agencias de evaluación NICE y CADTH recomiendan suspender el tratamiento si al cabo de 12 semanas de tratamiento no se ha alcanzado el objetivo terapéutico de 75% de reducción de la puntuación PASI (PASI 75).

Recientemente se han añadido dos nuevas indicaciones terapéuticas a este fármaco: Artritis psoriásica, solo o en combinación con metotrexato (MTX), en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y espondilitis anquilosante activa en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. Se ha evaluado su utilidad en ensayos clínicos en otras patologías inflamatorias, como enfermedad de Crohn, pero con resultados inferiores de eficacia y seguridad al grupo placebo.

Secukinumab se administra por vía subcutánea, y la posología para psoriasis incluye una dosis de carga de 300 mg semanal durante cuatro semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 300 mg mensual. Para el tratamiento de la artritis psoriásica, la pauta es la misma, si el paciente presenta además psoriasis moderada grave. Para el resto de los pacientes con artritis psoriásica o con espondilitis anquilosante, la pauta es la misma (dosis de carga más mantenimiento), pero con una dosis de 150 mg en cada administración. Su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad al preparado o infecciones activas

clínicamente importantes.

Alternativas

Adalimumab: Dosis de carga 80 mg subcutánea seguido de dosis de mantenimiento de 40 mg cada 2 sem.

Etanercept: Dosis de carga 50 mg subcutánea dos veces a la semana durante 12 semanas, seguido de dosis de mantenimiento de 50 mg a la semana.

Infliximab: Dosis de carga de 5 mg/Kg IV semanas 0, 2 y 6, seguido de 5 mg/Kg cada 8 semanas.

Ustekinumab: Dosis de carga 45 mg subcutánea las semanas 0 y 4, seguido de 45 mg cada 12 semanas. Para pacientes con peso > 100 Kg, se usan dosis de 90 mg.

ESTUDIOS COMPARATIVOS

Eficacia

La autorización del uso de secukinumab en psoriasis se basa en cuatro ensayos clínicos pivotales (ERASURE, FIXTURE, FEATURE y JUNCTURE) en los que se evalúa la eficacia y seguridad de dos dosis de secukinumab (150 y 300 mg) frente a placebo con un total de 2.403 pacientes. El ensayo FIXTURE, que incluye un mayor número de pacientes (N=1.306), incluye también un brazo con etanercept como comparador activo. El ensayo (SCULPTURE), con 966 pacientes, compara un régimen de mantenimiento mensual de secukinumab frente a al tratamiento en caso de necesidad y el ensayo posterior (CLEAR) compara la eficacia de secukinumab frente al tratamiento activo con ustekinumab. En estos ensayos, la eficacia de secukinumab fue superior a la de placebo y a la de los tratamientos activos con etanercept o con ustekinumab.

En los ensayos frente a placebo, el 79% de los pacientes incluidos carecía de antecedentes de tratamiento biológico y el 8% procedía de fracasos a tratamiento biológico. Aproximadamente el 20% de los pacientes tenían además artritis psoriásica. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con mejoría $\geq 75\%$ en el PASI (PASI75) y respuesta IGA 1 ó 2 (blanqueamiento completo o prácticamente completo) en la escala de evaluación del investigador en la semana 12 de tratamiento, aunque los ensayos están diseñados para un seguimiento a 52 semanas.

Los resultados de los cuatro ensayos frente a placebo a las 12 semanas son consistentes. Tanto las dosis de 150 y 300 mg de secukinumab fueron superiores a placebo y también superiores a etanercept en el ensayo FIXTURE (PASI 75: 67,0% con 150mg, 77,1% con 300 mg, 44,0% con etanercept y 4,9% con placebo), con un NNT = 3 de secukinumab 300 mg frente a etanercept para alcanzar un PASI 75 en la semana 12. En la siguiente tabla se presenta el análisis combinado de estos ensayos.

| Variable | Sec 150 mg | Sec 300 mg | placebo | Etanercept (FIXTURE) |
|-----------------------|------------|------------|---------|----------------------|
| % pacientes PASI 75 | 69,2% | 79,4% | 4,2% | 44,0% |
| % pacientes PASI 90 | 41,1% | 56,6% | 1,2% | 20,7% |
| % pacientes IGA 1 ó 2 | 51,4% | 65,0% | 2,2% | 27,2% |

Se han publicado los resultados del ensayo FIXTURE a 52 semanas y el porcentaje de pacientes que mantienen la respuesta (PASI 75) es superior con secukinumab 300 mg que con etanercept (84,3% vs 72,5%).

El ensayo SCULPTURE, con 966 pacientes, evalúa el mantenimiento del efecto de una pauta de repetición del tratamiento en caso de necesidad a partir de la semana 12 frente a un tratamiento de mantenimiento mensual, y no se consigue demostrar la no inferioridad de la pauta "a demanda" frente a la fija (porcentaje de pacientes con PASI75 a las 52 semanas con pauta fija del 78,2% con 300 mg y 62,1% con 150 mg frente al 67,7% y 52,4% con pauta "a demanda" de 300 mg y 150 mg respectivamente).

El ensayo CLEAR compara la dosis de 300 mg de secukinumab con la dosis de ustekinumab según ficha técnica (45 mg si ≤ 100 Kg ó 90 mg si > 100 Kg, con dosis de carga a las 0 y 4 semanas, seguido de dosis de mantenimiento cada 12 semanas a partir de la semana 16) en 676 pacientes, de los que aproximadamente un 32% no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo para la psoriasis y un 10% habían fracasado al tratamiento previo con biológicos. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con respuesta PASI

90 en la semana 16 y fue un 21,4% superior con secukinumab que con ustekinumab (79,0% vs 57,6%), así como otras variables secundarias como el PASI 75 (93,1% vs 82,7%), IGA 0/1 (82,9% VS 67,5%). El ensayo está programado a 52 semanas, pero por ahora sólo se han publicado los datos a 16 semanas, por lo que la valoración de la eficacia es sólo a corto plazo, y medida antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento con ustekinumab, lo que podría incluir un sesgo en la valoración de la eficacia a largo plazo.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia sistémica a largo plazo para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa. Se incluyen 25 ensayos clínicos aleatorizados y se concluye que infliximab, secukinumab y ustekinumab son los tratamientos con mayor eficacia, con un RR combinado para conseguir respuesta PASI 75 para infliximab de 13,07 (IC95%: 8,6 a 19,9), secukinumab de 11,97 (IC95%: 8,8 a 16,2), ustekinumab de 11,39 (IC95%: 8,4 a 15,5), adalimumab 8,9 (IC95%: 6,3 a 12,6%), etanercept de 8,39 (IC95%: 6,7 a 10,5) y apremilast de 5,83 (IC95%: 2,6 a 13,2) frente a placebo. Los ensayos comparativos directos muestran una eficacia superior tanto de infliximab como de secukinumab frente a etanercept.

Los ensayos clínicos MEASURE 1 (dosis de carga IV) y MEASURE 2 (dosis de carga subcutánea) han demostrado la eficacia de secukinumab frente a placebo en espondilitis anquilosante a dosis de 175 mg. En artritis psoriásica los ensayos FUTURE 1 (con dosis de carga IV) y FUTURE 2 (con dosis de carga subcutánea) han demostrado su eficacia en respuesta ACR (20, 50 y 70) a las 24 semanas con dosis de mantenimiento de 175 y 300 mg.

Seguridad

El perfil de seguridad de secukinumab para el tratamiento de la psoriasis en placas se basa en datos de los 5.044 pacientes tratados en los ensayos clínicos, alguno con duración hasta 52 semanas. Secukinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y su uso está contraindicado en caso de infecciones activas clínicamente importantes (como tuberculosis). Además, como precauciones destacan el riesgo de exacerbaciones de enfermedad de Crohn, algunas graves, y la posibilidad, en raras ocasiones, de reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves.

En los ensayos clínicos se ha observa una mayor tasa de infecciones frente al grupo placebo (28,7% vs 18,9% a 12 semanas). Destacan nasofaringitis (11,4% vs 8,6%), infección vías respiratorias altas (2,7% vs 0,7%) e infección mucocutánea con candida (1,2% vs 0,3%). La mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Las infecciones graves fueron del 0,14% con secukinumab frente al 0,3% con placebo. Se ha notificado neutropenia grado 3 en 18 pacientes (0,5%) de los pacientes, sin relación temporal con infección en 15 de los 18 casos.

Respecto a la inmunogenicidad, se han desarrollado anticuerpos a secukinumab en <1% de los pacientes en 52 semanas. En aproximadamente la mitad los anticuerpos fueron neutralizantes, pero sin asociarse a pérdida de eficacia.

COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste neto de las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la psoriasis en placas de acuerdo a la dosificación incluida en las respectivas fichas técnicas. Se ha diferenciado el coste del primer año de tratamiento del coste anual de mantenimiento, debido a que las dosis y pautas de carga de cada fármaco son diferentes. Hay que tener en cuenta que el uso de pautas terapéuticas diferentes a las autorizadas, de intensificación de dosis o ampliación de intervalo, pueden hacer variar estos costes de forma significativa.

| Fármaco | Coste 1º año | Diferencia | | Dosis y pauta mantenimiento | Coste anual mantenimiento | Diferencia | |
|------------------------|--------------|------------|-------|-----------------------------|---------------------------|------------|-------|
| | | absoluta | % | | | absoluta | % |
| Secukinumab | ----- | -- | -- | 300 mg sc c/ mes | ----- | -- | -- |
| Infliximab (60-80 Kg) | ----- | ----- | ----- | 5 mg/kg IV c/ 8 sem | ----- | ----- | ----- |
| Infliximab (80-100 Kg) | ----- | ----- | ----- | | ----- | ----- | ----- |
| Adalimumab | ----- | ----- | ----- | 40 mg sc c/ 2 sem | ----- | ----- | ----- |
| Etanercept | ----- | ----- | ----- | 50 mg sc c/sem | ----- | ----- | ----- |

| | | | | | | | |
|----------------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|
| Ustekinumab (hasta 100 Kg) | ----- | ----- | ----- | 45 mg sc c/ 12 sem | ----- | ----- | ----- |
|----------------------------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|

Frente al resto de las opciones de tratamiento subcutáneas, destaca el menor coste de infliximab intravenoso. A pesar de esto, es una opción muy poco utilizada en este hospital para el tratamiento de la psoriasis, debido a preferencias de la vía subcutánea frente a la vía intravenosa. De acuerdo a la tabla, el coste del primer año de tratamiento con secukinumab es un ----% superior al del tratamiento con infliximab intravenoso y entre ----% y - ---% superior al resto de las opciones subcutáneas de tratamiento y el coste del mantenimiento entre un --- y un ---% superior a infliximab, un ----% inferior a adalimumab y un ---% superior a etanercept y ustekinumab. Si se tiene en cuenta la eficacia superior a corto plazo de secukinumab frente a etanercept y ustekinumab (NNT de 3 y 10 pacientes respectivamente para alcanzar una respuesta PASI 75), el coste incremental por una respuesta adicional sería de 2.379 € frente a etanercept y de 7.930 € frente a ustekinumab.

Es importante considerar que el coste actual de etanercept va a disminuir en los próximos meses ante la comercialización de una especialidad biosimilar, ya autorizada por la EMA. Si se estima que la disminución fuera similar a la del ---% experimentada por infliximab ante la aparición de su biosimilar, el coste del primer año de tratamiento con etanercept biosimilar sería de ----- € y el coste del año de mantenimiento de ----- €, con una diferencia de - ----- € y - ----- € respecto al tratamiento con secukinumab. Con esta estimación, etanercept sería el fármaco biológico con menor coste de tratamiento.

El peticionario ha estimado unos --- tratamientos anuales, por lo que el incremento presupuestario el primer año sería de entre como mínimo de ----- € si se compara a -- tratamientos con ustekinumab (el fármaco con menor diferencia de coste) hasta un máximo de ----- €, si se compara a -- tratamiento con infliximab (el fármacos con más diferencia de coste).

CONCLUSIONES

- Secukinumab es un fármaco biológico con un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de la psoriasis en placas, que ha demostrado una eficacia superior a etanercept (NNT=3) y a secukinumab (NNT=10) en ensayos clínicos a corto plazo. Se carece de datos comparativos frente a infliximab.
- En el perfil de seguridad destaca el incremento del riesgo de infecciones, riesgo de reacciones de hipersensibilidad y exacerbaciones de enfermedad de Crohn, pero aún se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo.
- El coste del primer año de tratamiento es aproximadamente entre ----- € y ----- € superior al de otros fármacos biológicos subcutáneos y unos ----- € superior al de infliximab intravenoso en pacientes <80Kg. La próxima comercialización de etanercept biosimilar supondrá una importante disminución del coste de esta alternativa de tratamiento subcutáneo.
- El IPT de secukinumab para el tratamiento de la psoriasis en placas, lo posiciona en el mismo nivel que el resto de los tratamientos biológicos, en segunda línea tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos convencionales o PUVA. Sería recomendable disponer de un protocolo de terapia con fármacos biológicos que considerara los criterios de eficiencia de las distintas alternativas.

REFERENCIAS

1. Coxentys®. Ficha técnica y EPAR. En http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (PT/V1/11112015). En: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>.
3. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tyring S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9. PubMed PMID: 25007392.
4. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, Guindon C, You R, Papavassilis C; JUNCTURE study group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jun;29(6):1082-90. doi: 10.1111/jdv.12751. Epub 2014 Sep 22. PubMed PMID: 25243910.
5. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, Singh V, Pathan R, Papavassilis C, Cooper S; FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and

- usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):484-93. doi: 10.1111/bjd.13348. Epub 2014 Dec 11. PubMed PMID: 25132411.
- 6. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, Szepietowski JC, Regnault P, Thurston H, Papavassilis C; SCULPTURE Study Group. 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 Jul;73(1):27-36.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.011. Epub 2015 May 14. PubMed PMID: 25982539.
 - 7. Thaci D, Humeniuk J, Frambach Y, Bissonnette R, Goodman JJ, Shevade S, Gong Y, Papavassilis C; STATURE study group. Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE). *Br J Dermatol.* 2015 Sep;173(3):777-87. doi: 10.1111/bjd.13814. Epub 2015 May 16. PubMed PMID: 25823958.
 - 8. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. Epub 2015 Jun 17. PubMed PMID: 26092291.
 - 9. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015 Nov;135(11):2641-8. doi: 10.1038/jid.2015.206. Epub 2015 Jun 5. PubMed PMID: 26046458.
 - 10. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012 Dec;61(12):1693-700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668. Epub 2012 May 17. PubMed PMID: 22595313.
 - 11. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofu S, Richards HB; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066. PubMed PMID: 26699169.
 - 12. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpofu S; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679. PubMed PMID: 26422723.
 - 13. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28. PubMed PMID: 26135703.