Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):444

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

# RC089 - Efecto de las articulaciones periféricas inflamadas y dolorosas en basal sobre la respuesta al tratamiento con secukinumab para la espondilitis anquilosante

*A. Sellas Fernández[1], Ph. Mease[2], A. Deodhar[3], R. Calheiros[4], X. Meng[4], T. Fox[5] y X. Baraliakos[6]*

*[1]Servei de Reumatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.[2]Swedish Medical Center/Providence St Joseph Health and University of Washington. Seattle. WA (EEUU).[3]Oregon Health & Science University. Portland. OR (EEUU).[4]Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover. NJ (EEUU).[5]Novartis Pharma AG. Basilea (Suiza).6[5]Rheumatology Department. Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne. Ruhr-University Bochum. Bochum (Alemania).*

## Resumen

Introducción y objetivos: La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica del esqueleto axial asociada con dolor, rigidez, discapacidad y una reducción de la calidad de vida (QoL). La EA está definida por la inflamación de las articulaciones espinales y cambios radiológicos en las articulaciones sacroilíacas, pero los pacientes (pts) frecuentemente también presentan afectación periférica, incluidas articulaciones inflamadas y dolorosas (AID), características asociadas con una peor actividad general de la enfermedad. Secukinumab (SEC) es un inhibidor de IL-17 aprobado para la EA basado en los resultados de los estudios de Fase 3 MEASURE en los que demostró superioridad al placebo en la mejora de los síntomas de la EA. Se analiza si la AID periférica en pacientes con EA podría ser resultado pronóstico del tratamiento con secukinumab.

Métodos: Los datos de MEASURE 1 (NCT01358175), 2 (NCT01649375), 3 (NCT02008916) y 4 (NCT02159053) fueron agrupados desde basal hasta la semana 16 e incluidos en este generador de hipótesis. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Pts con EA activa recibieron SEC 300 mg subcutáneo (SC) cada 4 semanas con inducción intravenosa (IV) 150 mg con inducción IV, 150 mg con inducción SC, o placebo (PBO). La respuesta al tratamiento se analizó en pts con o sin AID periférica al inicio. La afección articular periférica se evaluó mediante un recuento de 44 AID. La respuesta se evaluó mediante múltiples medidas, incluyendo la evaluación de la EA 20/40 (ASAS 20/40), remisión parcial ASAS, BASDAI, BASFI, BASMI, evaluaciones de actividad de la enfermedad y dolor de espalda y cuestionarios de QoL.

Resultados: De 852 pts incluidos en este análisis agrupado, 814 completaron las 16 semanas de tratamiento con SEC (n = 450) o PBO (n = 364). De media, los pts sin AID periférica eran más jóvenes y con mayor probabilidad de ser hombres; los pacientes con AID presentaron mayores niveles de PCR, BASDAI y BASFI más elevados, mayor tiempo hasta el diagnóstico y habían recibido con mayor frecuencia inhibidores de TNF (iTNF) previamente y FAME, lo que sugiere enfermedad más grave (tabla 1). En general, SEC obtuvo tasas de respuesta significativamente más altas que el placebo en todas las medidas de resultado, independientemente de la presencia de AID (ASAS20/40 y remisión parcial ASAS secukinumab 300 mg IV, 150 mg IV y 150 mg SC vs placebo p 0,05 en todas las medidas) (tabla 2). Sin embargo, las tasas de respuesta tendieron a ser numéricamente más elevadas en pacientes sin AIS, con tasas de respuesta observadas más elevadas para ASAS20/40 y remisión parcial ASAS (tabla 3). En general, la reducción de actividad de la enfermedad y el dolor de espalda también fueron numéricamente superiores en pacientes sin

AID (tabla 2). Las mejoras de calidad de vida fueron similares en pts con o sin AID.

Tabla 1. Características demográficas e historial de la enfermedad

| | Sin articulaciones inflamadas y dolorosas | | | | | Con ? 1 articulaciones inflamadas y dolorosas | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Secukinumab | | | | | Secukinumab | | | | |
| Variable demográfica | 300 mg, IV CIa (n = 24) | 150 mg, IV CIa (n = 64) | 150 mg, SC CIb (n = 63) | Placebo (n = 133) | Total (n = 284) | 300 mg, IV CIa (n = 52) | 150 mg, IV CIa (n = 135) | 150 mg, SC CIb (n = 125) | Placebo (n = 256) | Total (n = 568) |
| Edad, años | | | | | | | | | | |
| Media | 38,8 | 37,9 | 41,4 | 40,3 | 39,9 | 43,6 | 42,6 | 44,6 | 44,7 | 44,1 |
| (DE) | 10,53 | 10,91 | 10,54 | 11,29 | 11,00 | 12,16 | 11,47 | 12,57 | 12,63 | 12,30 |
| Grupo de edad n (%) | | | | | | | | | | |
| 65 años | 24 (100,0) | 64 (100,0) | 62 (98,4) | 129 (97,0) | 279 (98,2) | 50 (96,2) (3,8) | 130 (96,3) | 118 (94,4) | 243 (94,9) | 541 (95,2) |
| > 65 años | 0 | 0 | 1 (1,6) | 4 (3,0) | 5 (1,8) | | 5 (3,7) | 7 (5,6) | 13 (5,1) | 27 (4,8) |
| Género, n (%) | | | | | | | | | | |
| Hombres | 17 (70,8) | 51 (79,7) | 44 (69,8) | 108 (81,2) | 220 (77,5) | 33 (63,5) | 79 (58,5) | 83 (66,4) | 149 (58,2) | 344 (60,6) |
| Raza, n (%) | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blanco | 22 (91,7) | 49 (76,6) | 60 (95,2) | 115 (86,5) | 246 (86,6) | 37 (71,2) | 85 (63,0) | 122 (97,6) | 218 (85,2) | 462 (81,3) |
| Asiático | 1 (4,2) | 8 (12,5) | 2 (3,2) | 11 (8,3) | 22 (7,7) | 1 (1,9) | 14 (10,4) | 2 (1,6) | 13 (5,1) | 30 (5,3) |
| Indio americano o nativo de Alaska | 1 (4,2) | 2 (3,1) | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 4 (1,4) | 5 (9,6) | 10 (7,4) | 1 (0,8) | 8 (3,1) | 24 (4,2) |
| Negro o Afroamericano | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,6) | 1 (0,8) | 2 (0,7) | 2 (3,8) | 2 (1,5) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 6 (1,1) |
| Otra | 0 (0,0) | 5 (7,8) | 0 (0,0) | 5 (3,8) | 10 (3,5) | 6 (11,5) | 24 (17,8) | 0 (0,0) | 15 (5,9) | 45 (7,9) |
| Desconocida | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,9) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Estado de la EA, media (DE) | | | | | | | | | | |
| Tiempo desde el diagnóstico (años) | 4,8 (7,4) | 6,0 (6,4) | 8,0 (9,2) | 6,8 (7,8) | 6,7 (7,8) | 5,6 (7,3) | 6,4 (7,3) | 7,9 (10,2) | 7,3 (9,0) | 7,1 (8,8) |
| PGA de la actividad de la enfermedad EVA 0-100 m | 72,1 (18,3) | 60,9 (18,2) | 66,7 (14,8) | 71,4 (17,5) | 68,0 (17,6) | 73,4 (15,8) | 70,0 (18,1) | 73,4 (16,1) | 70,0 (16,2) | 71,0 (16,6) |
| Dolor de espalda total, EVA 0-100 mm | 73,9 (13,5) | 62,9 (17,8) | 70,3 (13,5) | 71,6 (16,4) | 69,5 (16,3) | 74,1 (15,9) | 70,7 (17,7) | 72,2 (15,9) | 71,1 (16,0) | 71,5 (16,4) |
| Dolor de espalda nocturno, EVA 0-100 mm | 75,9 (18,2) | 58,2 (19,7) | 68,3 (15,3) | 70,4 (18,1) | 67,7 (18,6) | 74,3 (17,1) | 67,7 (21,2) | 69,8 (18,1) | 67,8 (18,6) | 68,8 (19,1) |
| BASFI | 6,1 (2,1) | 5,0 (2,1) | 5,6 (2,1) | 5,9 (2,1) | 5,6 (2,1) | 6,6 (1,6) | 6,5 (2,0) | 6,6 (1,9) | 6,3 (2,0) | 6,4 (1,9) |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BASDAI | 6,9 (1,1) | 5,8 (1,4) | 6,3 (1,4) | 6,7 (1,4) | 6,4 (1,4) | 7,0 (1,5) | 6,9 (1,5) | 7,1 (1,2) | 6,9 (1,3) | 7,0 (1,4) |
| BASMI (lineal) | 3,3 (1,7) | 4,0 (1,7) | 3,4 (1,7) | 3,9 (1,6) | 3,8 (1,7) | 3,5 (1,4) | 3,9 (1,7) | 4,0 (1,9) | 3,9 (1,5) | 3,9 (1,6) |
| BASMI (flexión espinal lateral), cm | 12,4 (5,4) | 10,6 (6,8) | 11,7 (5,3) | 10,9 (6,4) | 11,2 (6,2) | 11,9 (4,8) | 10,9 (5,2) | 10,9 (5,3) | 10,6 (4,9) | 10,8 (5,1) |
| PCRas (mg/L) | 9,1 (9,6) | 18,3 (25,4) | 8,9 (9,4) | 13,3 (18,0) | 13,1 (18,3) | 12,0 (14,7) | 15,7 (19,9) | 21,3 (41,4) | 15,2 (20,4) | 16,4 (26,1) |
| Nº de iTNFs previos, n (%) | | | | | | | | | | |
| 0 | 20 (83,3) | 54 (84,4) | 44 (69,8) | 100 (75,2) | 218 (76,8) | 37 (71,2) | 95 (70,4) | 85 (68,0) | 176 (68,8) | 393 (69,2) |
| ? 1 | 4 (16,7) | 10 (15,6) | 19 (30,2) | 33 (24,8) | 66 (23,2) | 15 (28,8) | 40 (29,6) | 40 (32,0) | 80 (31,3) | 175 (30,8) |
| Medicación en el momento de la aleatorización, n (%) | | | | | | | | | | |
| Metrotexato | 1 (4,2) | 3 (4,7) | 3 (4,8) | 10 (7,5) | 17 (6,0) | 12 (23,1) | 24 (17,8) | 15 (12,0) | 31 (12,1) | 82 (14,4) |
| Sulfasalazina | 4 (16,7) | 14 (21,9) | 4 (6,3) | 25 (18,8) | 47 (16,5) | 16 (30,8) | 42 (31,1) | 22 (17,6) | 72 (28,1) | 152 (26,8) |
| Dosis, media (DE), g/día | 1,8 (0,5) | 1,8 (0,5) | 2,1 (0,6) | 1,8 (0,7) | 1,8 (0,6) | 2 (0,7) | 1,8 (0,5) | 1,9 (0,7) | 1,9 (0,6) | 1,9 (0,6) |
| Corticosteroides | 0 | 7 (10,9) | 2 (3,2) | 11 (8,3) | 20 (7,0) | 7 (13,5) | 20 (14,8) | 13 (10,4) | 39 (15,2) | 79 (13,9) |
| Dosis, media (DE), g/día | 0 | 6 (2,2) | 5 (0) | 7 (2,6) | 6,5 (2,3) | 8,7 (2,9) | 7,8 (2,7) | 4,7 (2,5) | 7,3 (2,5) | 7,1 (2,8) |

EVA: Escala Visual Analógica; PCRas: proteína C reactiva altamente sensible; PGA: valoración global del paciente (*Patient Global Assessment*). [a]IV CI, dosis de inducción intravenosa de 10 g/kg a las semanas 0, 2 y 4. [b]SC CI, dosis de inducción subcutánea de 150 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4.

Tabla 2. Respuesta a otras medidas a la semana 16

| | Sin articulaciones inflamadas y dolorosas | | | | Con ? 1 articulaciones inflamadas y dolorosas | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Secukinumab | | | | Secukinumab | | | |
| Cambio desde el inicio, media (EE)a | 300 mg, IV CIb (n = 24) | 150 mg, IV CIb (n = 64) | 150 mg, SC CIc (n = 63) | Placebo (n = 133) | 300 mg, IV CIb (n = 52) | 150 mg, IV CIb (n = 135) | 150 mg, SC CIc (n = 125) | Placebo (n = 256) |
| PGA de la actividad de la enfermedad EVA 0-100 m | -30,2 (5,0)* | -34,8 (3,2)* | -24,4 (3,1)* | -13,0 (2,3) | -27,3 (3,3)* | -26,5 (2,0)* | -27,1 (2,1)* | -14,5 (1,5) |
| Dolor de espalda total, EVA 0-100 mm | -28,7 (5,1)* | -35,6 (3,3)* | -27,1 (3,2)* | -14,9 (2,3) | -27,4 (3,4)* | -27,0 (2,1)* | -25,8 (2,2)* | -14,9 (1,6) |
| Dolor de espalda nocturno, EVA 0-100 mm | -32,2 (5,2)* | -37,1 (3,4)* | -29,8 (3,2)* | -15,1 (2,3) | -30,2 (3,5)* | -26,8 (2,2)* | -25,4 (2,2)* | -14,4 (1,6) |
| BASFI | -2,2 (0,4)* | -2,1 (0,3)* | -1,9 (0,3)* | -1,0 (0,2) | -2,5 (0,3)* | -1,9 (0,2)* | -2,0 (0,2)* | -0,9 (0,1) |
| BASDAI | -2,9 (0,4)* | -2,9 (0,3)* | -2,3 (0,3)* | -1,3 (0,2) | -2,6 (0,3)* | -2,3 (0,2)* | -2,2 (0,2)* | -1,2 (0,1) |
| BASMI (lineal) | -0,5 (0,2) | -0,6 (0,1)* | -0,3 (0,1) | -0,2 (0,1) | -0,5 (0,1) | -0,4 (0,1) | -0,5 (0,1)* | -0,2 (0,1) |
| PCRas (mg/L), $\log_e$ (tratamiento/basal)[d] | 0,5 (1,2)* | 0,4 (1,1)* | 0,6 (1,1)* | 1,1 (1,1) | 0,4 (1,1)* | 0,5 (1,1)* | 0,5 (1,1)* | 1,1 (1,1) |

Cambio desde el inicio en medidas de QoL, e media (EE)a

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SF-36 puntuación componente mental | - | 5,0 (1,3) | 3,7 (1,1) | 2,4 (0,9) | - | 2,8 (1,0) | 5,4 (0,8)* | 2,6 (0,7) |
| SF-36 puntuación componente físico | - | 6,2 (1,0)* | 5,2 (0,9)* | 1,8 (0,7) | - | 6,4 (0,8)* | 5,9 (0,67)* | 3,1 (0,5) |
| ASQOL | - | -4,9 (0,7)* | -3,9 (0,6)* | -1,8 (0,4) | - | -3,2 (0,5)* | -3,8 (0,4)* | -1,8 (0,3) |

ASQOL: calidad de vida de la espondilitis anquilosante (*Ankylosing Spondilitis Quality of Life*). *p 0,05 (valor nominal de p vs PBO). [a]Mínimos cuadrados y EE de modelos mixtos de medidas repetidas con: tratamiento, visita, estatus TNF como factores y basal y peso como covariables; el tratamiento por visita y basal por visita como términos de interacción. [b]IV CI, dosis de inducción intravenosa de 10 g/kg a las semanas 0, 2 y 4. [c]SC CI, dosis de inducción subcutánea de 150 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. [d]Un valor 1 indica una disminución en la PCR. [e]MEASURE 3 no incluía resultados de calidad de vida.

Tabla 3. Tasas de respuesta ASAS a la semana 16

| | | Sin articulaciones inflamadas y dolorosas | | | Con ? 1 articulaciones inflamadas y dolorosas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grupo de tratamiento | n (%) | OR (IC95%) | Valor p | n (%) | OR (IC95%) | Valor p |
| ASAS20 | 300 mg, IV CIa | 18 (75,0) | 3,97 (1,45, 10,83) | 0,0072 | 28 (53,8) | 2,51 (1,37, 4,61) | 0,0030 |
| | 150 mg, IV CIba | 42 (65,6) | 2,37 (1,26, 4,45) | 0,0076 | 77 (57,0) | 2,80 (1,82, 4,32) | 0,0001 |
| | 150 mg, SC CIb | 38 (60,3) | 2,26 (1,20, 4,26) | 0,0117 | 75 (60,0) | 3,27 (2,09, 5,12) | 0,0001 |
| | Placebo | 57 (42,9) | - | - | 82 (32,0) | - | - |
| ASAS40 | 300 mg, IV CIa | 12 (50,0) | 3,05 (1,23, 7,60) | 0,0163 | 20 (38,5) | 3,34 (1,73, 6,44) | 0,0003 |
| | 150 mg, IV CIa | 33 (51,6) | 3,18 (1,67, 6,05) | 0,0004 | 49 (36,3) | 2,97 (1,82, 4,83) | 0,0001 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 mg, SC CIb | 27 (42,9) | 2,61 (1,35, 5,04) | 0,0044 | 44 (35,2) | 2,94 (1,78, 4,86) | 0,0001 | |
| Placebo | 32 (24,1) | - | - | 41 (16,0) | - | - | |
| Remisión parcial ASAS | 300 mg, IV CIa | 5 (20,8) | 7,95 (1,94, 32,59) | 0,0040 | 11 (21,2) | 6,53 (2,59, 16,45) | 0,0001 |
| | 150 mg, IV CIa | 13 (20,3) | 7,88 (2,44, 25,48) | 0,0006 | 13 (9,6) | 2,62 (1,11, 6,16) | 0,0273 |
| | 150 mg, SC CIb | 9 (14,3) | 5,59 (1,63, 19,18) | 0,0062 | 15 (12,0) | 3,36 (1,46, 7,75) | 0,0044 |
| | Placebo | 4 (3,0) | - | - | 10 (3,9) | - | - |

OR, IC y el valor de p se han obtenido con un modelo de regresión logística con el tratamiento y estatus de inhibidores del TNF-alfa como factores y el peso al inicio, como covariable. n, número de respondedores. [a] IV CI, dosis de inducción intravenosa de 10 g/kg a las semanas 0, 2 y 4. [b]SC CI, dosis de inducción subcutánea de 150 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4. ASAS, *Assessment in Ankylosing Spondylitis*; OR: odds ratio.

Conclusiones: Secukinumab obtuvo mejoras significativas en los resultados de eficacia, independientemente de la afección articular periférica. Los pacientes con AID fueron más difíciles de tratar, mostrando respuestas numéricamente inferiores al tratamiento.

Código EUDRACT: 2010-024529-18.

## Bibliografía


1. Braun J, Sieper J. Lancet. 2007;369:1379-90.
2. de Winter JJ, et al. Arthritis Res Ther. 2016;18:196.
3. de Winter JJ, et al. RMD Open. 2019;5:e000802.
4. Baeten D, et al. N Engl J Med. 2015;373:2534-48.
5. Pavelka K, et al. Arthritis Res Ther. 2017;19:285.
6. Kivitz AJ, et al. Rheumatol Ther. 2018;5:447-62.


1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados