

Tiempo hasta la respuesta clínica a secukinumab en todos los dominios de la enfermedad en pacientes con artritis psoriásica: un análisis conjunto post hoc de cuatro ensayos de fase 3

María Luz García Vivar¹, Laura Coates², Iain McInnes³, M. Elaine Husni⁴, Cynthia Vizcaya⁵, Weibin Bao⁶ and Philip Mease⁷

¹Rheumatology, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain, ²University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, United Kingdom, ³University of Glasgow, College of Medical Veterinary and Life Sciences, Glasgow, United Kingdom, ⁴Cleveland Clinic, Cleveland, OH, ⁵Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, ⁷Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA

PRINCIPALES HALLAZGOS Y CONCLUSIONES

- En este análisis post hoc, los pacientes con APs que recibieron secukinumab 300 o 150 mg en los ensayos FUTURE 2-5 presentaron respuestas clínicas rápidas y mantenidas en los dominios principales de GRAPPA-OMERACT, incluyendo la actividad de la enfermedad musculoesquelética y la enfermedad cutánea e inflamación sistémica.
- Ya se observó DMCI en NAT66, NAD68, entesitis y dactilitis a las 2-4 semanas, junto con reducciones en los niveles de PCR, lo que refleja el efecto antiinflamatorio de secukinumab.
- Cabe destacar que el impacto de secukinumab no solo aplicó a las variables de eficacia clínica, dado que los pacientes con APs presentaron mejoras tempranas y significativas en la CVRS, la función física y el dolor. Estas mejoras se produjeron en paralelo con la resolución de los síntomas musculoesqueléticos, lo que pone de manifiesto la eficacia de secukinumab tanto en las variables clínicas como en los resultados comunicados por los pacientes.
- Estudiar más a fondo cuándo se producen las respuestas en cada dominio podría aportar nuevos conocimientos sobre las estrategias óptimas para controlar la enfermedad en los pacientes con APs.

ANTECEDENTES

- La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria con una heterogeneidad clínica importante, ya que presenta diversos dominios de la enfermedad, que incluyen cambios en la piel y las uñas, inflamación o daño articular periférico, entesitis, dactilitis y afectación axial, ya sean solos o en combinación¹
- El grupo GRAPPA considera la evaluación de estos dominios en sus recomendaciones de tratamiento y OMERACT los incluye en la evaluación de la actividad y la respuesta a tratamiento en APs²
- Secukinumab es un inhibidor de la interleucina (IL)-17A eficaz en todos los dominios principales actualizados de la APs de GRAPPA-OMERACT^{3,4}
 - Sin embargo, no se ha estudiado el tiempo relativo hasta la respuesta en todos los dominios de la enfermedad

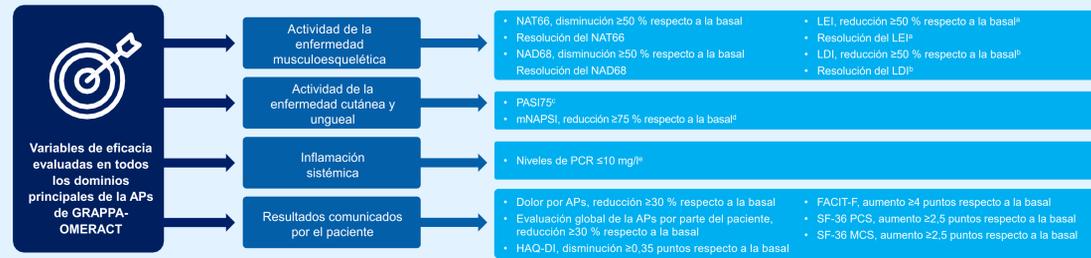
OBJETIVO

- Evaluar el tiempo hasta el logro de respuestas clínicas en los dominios principales del grupo GRAPPA-OMERACT en pacientes con APs tratados con secukinumab en los estudios FUTURE 2-5

MÉTODOS

- En este análisis post hoc se evaluaron datos agrupados de 1366 pacientes con APs que recibieron secukinumab 300 mg o 150 mg en los estudios de fase 3 FUTURE 2-5 (NCT01752634, NCT01989468, NCT02294227 y NCT02404350)
 - Los pacientes fueron aleatorizados a secukinumab 300 mg cada 4 semanas con dosis de carga (secukinumab en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, posteriormente, cada 4 semanas), a secukinumab 150 mg cada 4 semanas con o sin dosis de carga, o a placebo
 - En este análisis solo se incluyeron los pacientes aleatorizados a secukinumab; y se combinaron los grupos de tratamiento con secukinumab 150 mg (con o sin DC)
- Las variables de eficacia evaluadas en los dominios principales de la APs de GRAPPA-OMERACT incluyeron actividad de la enfermedad musculoesquelética y de la enfermedad cutánea y ungueal, inflamación sistémica y resultados comunicados por el paciente (Figura 1)
 - Para cada variable, se evaluó la proporción de pacientes que lograron una diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) (Figura 1) o una resolución completa hasta la semana 52 utilizando los datos observados
 - La mediana del tiempo hasta la respuesta de eficacia inicial y la tasa de respuesta antes de la semana 52 se calcularon según el método de Kaplan-Meier
 - Los datos ausentes no se imputaron

Figura 1. Variables evaluadas para determinar la mediana del tiempo hasta la respuesta de eficacia inicial y la tasa de respuesta antes de la semana 52



PCR, proteína C reactiva; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GRAPPA-OMERACT, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Outcome Measures in Rheumatology; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; LEI, Leeds Entesitis Index; MCS, componente sumario mental; mNAPSI, modified Nail Psoriasis Severity Index; PCS, componente sumario físico; PASI75, Psoriasis Area and Severity Index, reducción ≥75 % respecto a la basal; APs, artritis psoriásica; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; NAT66, recuento de articulaciones tumefactas de 66 articulaciones; NAD68, recuento de articulaciones dolorosas de 68 articulaciones.

* En pacientes con entesitis en la basal. * En pacientes con dactilitis en la basal. * En pacientes con psoriasis en la basal. * En pacientes con psoriasis ungueal en la basal. * En pacientes con PCR >10 mg/l en la basal.

RESULTADOS

Actividad de la enfermedad musculoesquelética, actividad de la enfermedad cutánea e inflamación sistémica

- En general, los pacientes tratados con cualquier dosis de secukinumab experimentaron mejoras rápidas en todos los dominios de GRAPPA-OMERACT.
- El logro de la DMCI en las variables de la actividad de la enfermedad musculoesquelética se produjo en general durante las 4 primeras semanas de tratamiento con secukinumab (Tabla 1)
 - En general, en todos los grupos de tratamiento la mediana del tiempo hasta el logro de la DMCI en las variables de actividad de la enfermedad musculoesquelética fue similar; sin embargo, la mediana de tiempo hasta alcanzar una disminución ≥50 % respecto a la basal en el recuento de articulaciones dolorosas en 68 articulaciones (NAD68) fue menor en los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg que en los que recibieron secukinumab 150 mg (aproximadamente 4 semanas frente a aproximadamente 8 semanas)
- La mediana del tiempo hasta la resolución del recuento de articulaciones tumefactas en 66 articulaciones (NAT66), el NAD68 (solo en la dosis de 300 mg), la entesitis y la dactilitis fue aproximadamente entre 18 y 24 semanas, 51 semanas, entre 8 y 12 semanas, y 4 semanas, respectivamente. (Tabla 1 y Figura 2)
 - La mediana del tiempo hasta la resolución de NAT66 y de la entesitis fue menor en los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg que en los que recibieron secukinumab 150 mg.

- En los pacientes con psoriasis en la basal, la mediana del tiempo hasta alcanzar una reducción del 75 % en el Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) fue aproximadamente entre 8 y 12 semanas en los pacientes que recibieron secukinumab 300 mg y 150 mg, respectivamente (Tabla 1)
- En todos los grupos de tratamiento, los pacientes con psoriasis ungueal en la basal lograron una mejora del 75 % en el modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) después de aproximadamente 24 semanas de tratamiento (Tabla 1)
- En los pacientes con niveles de proteína C reactiva (PCR) >10 mg/l en la basal, la mediana de tiempo hasta alcanzar niveles de PCR ≤10 mg/l fue <2 semanas en todos los grupos de tratamiento (Figura 3 y Tabla 1)

Resultados comunicados por el paciente

- Los pacientes experimentaron mejoras rápidas en la función física (Tabla 2), el dolor (Figura 4 y Tabla 2) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (Figura 5 y Tabla 2), consistente con el momento en el que se produjeron las mejoras en las variables de la actividad de la enfermedad musculoesquelética (aproximadamente 4 semanas)
- La mediana del tiempo hasta alcanzar la DMCI en la fatiga se produjo ligeramente más tarde, tras unas 8 semanas de tratamiento con secukinumab (Tabla 2)
- La mediana del tiempo hasta alcanzar la DMCI en los dominios de dolor, función física, CVRS y fatiga fue similar en los pacientes que recibieron cualquiera de las dosis de secukinumab (Tabla 2)

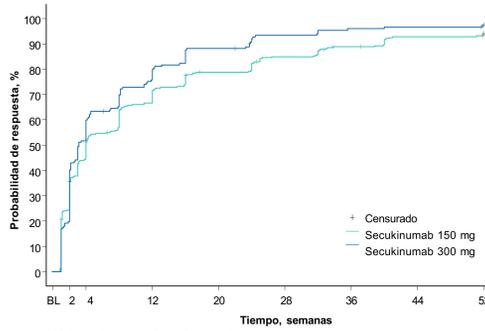
Tabla 1. Mediana del tiempo hasta el logro inicial de la DMCI o la resolución completa en los dominios de actividad de la enfermedad MSK, actividad de la enfermedad cutánea e inflamación sistémica hasta la semana 52 en los ensayos FUTURE 2-5^a

Resultado	Secukinumab 300 mg (n=459)		Secukinumab 150 mg (n=907)	
	Tiempo hasta la respuesta, mediana (IC del 95 %), días	Logro de la respuesta inicial antes de la semana 52, n/m [TR] (IC del 95 %)	Tiempo hasta la respuesta, mediana (IC del 95 %), días	Logro de la respuesta inicial antes de la semana 52, n/m [TR] (IC del 95 %)
NAT66, disminución ≥50 % respecto a la basal	22 (NE-NE)	445/459 [98,7] (97,1-99,5)	27 (22-29)	866/907 [97,1] (95,8-98,1)
Resolución del NAT66	127 (113-141)	350/459 [79,2] (75,2-82,9)	169 (143-177)	645/907 [75,1] (72,1-78,1)
NAD68, disminución ≥50 % respecto a la basal	29 (23-30)	425/459 [94,0] (91,5-96,0)	57 (36-57)	825/907 [93,9] (92,1-95,5)
Resolución del NAD68	355 (281-NE)	231/459 [52,9] (48,2-57,7)	NE	386/907 [45,4] (42,0-48,8)
LEI, reducción ≥50 % respecto a la basal^b	29 (22-29)	268/283 [95,8] (92,9-97,8)	29 (29-30)	512/569 [92,4] (89,9-94,5)
Resolución del LEI^b	57 (32-58)	239/283 [86,4] (81,9-90,2)	85 (59-86)	442/569 [81,3] (77,8-84,6)
LDI, reducción ≥50 % respecto a la basal^c	15 (15-16)	170/172 [99,3] (96,6-99,9)	15 (15-22)	314/329 [96,7] (94,3-98,3)
Resolución del LDI^c	23 (16-29)	165/172 [97,5] (93,9-99,2)	29 (28-50)	302/329 [94,0] (90,9-96,4)
PASI75^d	57 (57-59)	191/210 [92,5] (88,2-95,6)	86 (85-111)	373/476 [81,4] (77,5-84,9)
mNAPSI, reducción ≥75 % respecto a la basal^e	164 (113-169)	212/272 [79,7] (74,6-84,4)	169 (169-171)	415/568 [76,1] (72,4-79,7)
PCR, ≤10 mg/l^f	8 (NE-NE)	107/115 [94,0] (88,2-97,5)	12 (8-15)	188/219 [87,5] (82,5-91,6)

PCR, proteína C reactiva; LDI, Leeds Dactylitis Index; LEI, Leeds Entesitis Index; DMCI, diferencia mínima clínicamente importante; MSK, musculoesquelética; NE, no estimable; n/m, número de pacientes que alcanzaron la respuesta inicial antes de la semana 52/número de pacientes con las evaluaciones basales y posteriores a la basal correspondientes (según lo observado); PASI, Psoriasis Area Severity Index; TR, tasa de respuesta; SEC, secukinumab; NAT66, recuento de articulaciones tumefactas de 66 articulaciones; NAD68, recuento de articulaciones dolorosas de 68 articulaciones.

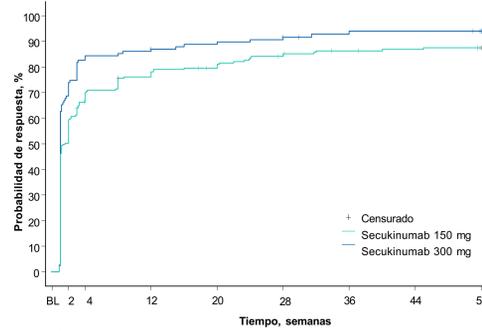
^a La mediana del tiempo, la TR y el IC del 95 % asociado provienen del cálculo realizado según el método de Kaplan-Meier teniendo en cuenta la censura. ^b Entre los pacientes con entesitis en la basal. ^c Entre los pacientes con dactilitis en la basal. ^d Entre los pacientes con psoriasis en la basal. ^e Entre los pacientes con psoriasis ungueal en la basal. ^f Entre los pacientes con una PCR >10 mg/l en la basal.

Figura 2. Curva de tiempo según Kaplan-Meier en la que se muestra el logro de la resolución del LDI^b hasta la semana 52



BL, basal; LDI, Leeds Dactylitis Index; SEC, Secukinumab
 * En pacientes con dactilitis en la basal.

Figura 3. Curva de tiempo según Kaplan-Meier que muestra el logro de niveles de PCR ≤10 mg/l^a hasta la semana 52



BL, basal; PCR, proteína C reactiva.
 * En pacientes con PCR >10 mg/l en la basal.

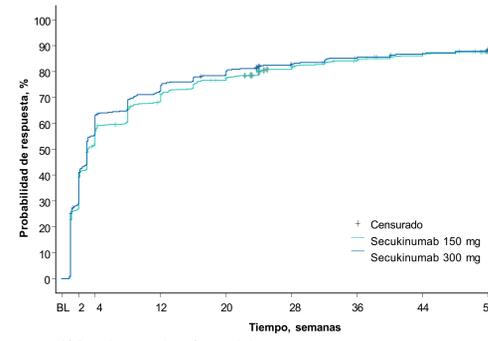
Tabla 2. Mediana del tiempo hasta el logro inicial de la DMCI en los resultados comunicados por los pacientes en relación con los dominios de dolor, calidad de vida relacionada con la salud, fatiga y función física hasta la semana 52 en los ensayos FUTURE 2-5^a

Resultado	Secukinumab 300 mg (n=459)		Secukinumab 150 mg (n=907)	
	Tiempo hasta la respuesta, mediana (IC del 95 %), días	Logro de la respuesta inicial antes de la semana 52, n/m [TR] (IC del 95 %)	Tiempo hasta la respuesta, mediana (IC del 95 %), días	Logro de la respuesta inicial antes de la semana 52, n/m [TR] (IC del 95 %)
Dolor por APs, reducción ≥30 % respecto a la basal	22 (22-23)	400/459 [88,8] (85,5-91,6)	23 (22-29)	775/905 [87,8] (85,4-89,9)
Evaluación global de la APs por parte del paciente, reducción ≥30 % respecto a la basal	22 (22-25)	409/459 [90,2] (87,2-92,8)	26 (22-29)	764/905 [86,8] (84,4-89,0)
HAQ-DI, reducción ≥30 % respecto a la basal	22 (22-25)	352/457 [77,7] (73,8-81,5)	29 (22-30)	658/904 [74,0] (71,0-76,9)
FACIT-F, aumento ≥4 puntos respecto a la basal	52 (32-57)	357/452 [80,4] (76,5-84,1)	57 (37-57)	692/891 [79,3] (76,5-82,0)
SF-36 PCS, aumento ≥2,5 puntos respecto a la basal	29 (NE-NE)	408/454 [90,8] (87,8-93,3)	29 (22-29)	765/898 [86,3] (83,9-88,6)
SF-36 MCS, aumento ≥2,5 puntos respecto a la basal	30 (29-33)	354/454 [78,9] (74,9-82,6)	29 (24-29)	717/898 [80,8] (78,1-83,3)

FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; DMCI, diferencia mínima clínicamente importante; MCS, componente sumario mental; n/m, número de pacientes que alcanzaron la respuesta inicial antes de la semana 52/número de pacientes con las evaluaciones basales y posteriores a la basal correspondientes (según lo observado); PCS, componente sumario físico; APs, artritis psoriásica; TR, tasa de respuesta; SEC, secukinumab; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey.

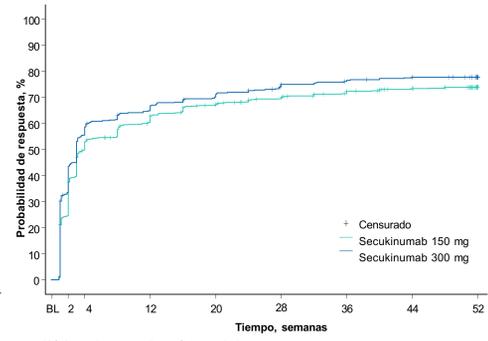
^a La mediana del tiempo, la TR y el IC del 95 % asociado provienen del cálculo realizado según el método de Kaplan-Meier teniendo en cuenta la censura.

Figura 4. Curva de tiempo según Kaplan-Meier que muestra el logro de una reducción ≥30 % en el dolor por APs desde la basal hasta la semana 52



BL, basal; APs, artritis psoriásica.

Figura 5. Curva de tiempo según Kaplan-Meier que muestra el logro de una disminución ≥0,35 puntos en HAQ-DI desde la basal hasta la semana 52



BL, basal; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index.

Referencias

- Ritchlin CT, et al. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2095-2096.
- Orbai AM, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673-680.
- Orbai AM, et al. *J Rheumatol*. 2020;47(6):854-864.
- Orbai AM, et al. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1223-1240.

Agradecimientos

Este estudio fue patrocinado por Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, Nueva Jersey (EE. UU.). Esta empresa que financió el proyecto participó en el diseño del estudio, el análisis de datos, la redacción y la aprobación de este póster. Los autores agradecen a Beatriz Pérez (Kapad Spain S.L.) su apoyo en la redacción médica, que fue financiado por Novartis Pharma AG, de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicación (GPP 2022). Los autores tuvieron un control total sobre el contenido y tomaron la decisión final en relación con todos los aspectos de esta publicación.

Declaración de conflicto de intereses

MLGV ha recibido honorarios por la realización de ponencias de AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Bristol, Pfizer, GlaxoSmithKline y UCB; y honorarios por la prestación de servicios de consultoría de AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Astra Zeneca, Galapagos y UCB. LCC ha obtenido becas/financiamento para la investigación de AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer y UCB; y ha recibido honorarios por la prestación de servicios de consultoría de AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Galapagos, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer y UCB; asimismo, ha recibido honorarios por la realización de ponencias de AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Medac, Novartis, Pfizer y UCB. IM ha recibido honorarios de AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Compugen, Catabella, Causeway, Dexera, Eli Lilly, MoonLake, Pfizer, Novartis, Janssen y UCB; y financiamiento para la investigación de Versus Arthritis, MRC y Wellcome Trust. EH ha prestado servicios de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer y UCB. CV and WB son empleados y accionistas de Novartis. PM ha recibido becas de investigación de AbbVie, Acelyrin, Amgen, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sun Pharma y UCB; y ha recibido honorarios por la prestación de servicios de consultoría de AbbVie, Acelyrin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Eli Lilly, MoonLake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, Takeda, UCB y Vertex; asimismo, ha recibido honorarios como miembro del panel de ponencias de AbbVie, Amgen, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer y UCB.

