

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-280/V1/06062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en Hidradenitis Supurativa con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional

Fecha de publicación: 06 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Secukinumab (Cosentyx®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Resultados.....	5
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	11
Listado Alfabético de Abreviaturas.....	13
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	19

Introducción

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad dermatológica crónica, inflamatoria, recurrente, progresiva y supurativa que se caracteriza por abscesos recurrentes, nódulos, tractos sinuosos y cicatrices. Se cree que la patogénica reside en la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa y en la susceptibilidad genética. Se produce oclusión del folículo piloso por proliferación queratinocítica excesiva, que ocasiona inflamación linfocítica perifolicular que cronifica. [1] [2] [3] [4]

Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente entre estudios, según la población analizada, el entorno (medio hospitalario vs población general), método diagnóstico, etc. y existe discrepancias entre las estimaciones europeas y las estadounidenses. Las estimaciones en el medio europeo sitúan la prevalencia de HS aproximadamente en el 1% en la población general y una incidencia de 6 por cada 100.000 personas/año. Es más frecuente en mujeres, con una ratio de 3:1. La HS se asocia con una variedad de enfermedades concomitantes y secundarias, tales como obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, espondiloartropatía, síndrome de oclusión folicular y otras enfermedades autoinflamatorias. Entre los factores de riesgo se incluyen el hábito tabáquico y la obesidad. [1] [2] [5] [6]

La HS suele debutar tras la pubertad con lesiones inflamatorias dolorosas (mayoritariamente nódulos y abscesos), que progresivamente desarrollan túneles o fístulas, que pueden supurar espontáneamente. Este hecho, suele ir asociado a procesos de fibrosis y cicatrización.. Con cada recurrencia el túnel o fístula puede incrementar de tamaño. Finalmente, se forma una red de cavidades subcutáneas, fibróticas, interconectadas por tractos fistulosos. Afecta principalmente áreas corporales con gran densidad de glándulas apocrinas, con predominio en la región axilar, mamaria y submamaria, centrotorácica, inguinal, perianal, perineal y glútea. Se trata de una enfermedad dermatológica con un marcado impacto en la calidad de vida y la salud mental, repercutiendo en las actividades diarias, las relaciones interpersonales, la vida sexual, y se asocia a una mayor tasa de incapacidad laboral y desempleo entre los pacientes con HS, que mayoritariamente se encuentran en edad productiva. [2][4]

Existen diversas propuestas de clasificación clínica y de severidad. La clasificación mediante los estadios de Hurley (I, II y III) es sencilla y ayuda a determinar las necesidades terapéuticas en la práctica clínica [2][3], sin embargo, no es útil para monitorizar la eficacia de las intervenciones en los ensayos clínicos [2]:

- Estadio I: formación de abscesos, únicos o múltiples, sin tractos sinuosos ni cicatrización.
- Estadio II: Abscesos recurrentes con formación de trayectos y cicatrización. Lesiones únicas o múltiples, muy separadas.
- Estadio III: afectación difusa o casi difusa, o múltiples tractos interconectados y abscesos en todo el área.

Existen diferentes índices/pruebas para monitorizar la respuesta al tratamiento [7][8]. Entre ellos, destacan:

- Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR): se define como una reducción $\geq 50\%$ en el recuento de lesiones inflamatorias (abscesos y nódulos inflamatorios) y no incremento en abscesos o fístulas drenantes.
- International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4): considera el número de nódulos inflamatorios, abscesos y túneles drenantes.
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Valoración del dolor mediante escala analógica visual
- Ecografía cutánea
- Marcadores inflamatorios

Existen una variedad de medidas generales, con escaso beneficio, así como una serie de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos para el tratamiento de la enfermedad dependiendo del estadio o la gravedad. Es prioritario realizar un diagnóstico precoz, para instaurar el tratamiento adecuado dentro del lapso ventana de oportunidad. Para los estadios I o II de Hurley más localizados se incluyen los tratamientos tópicos. Para los estadios más severos o extensos, se emplean antiandrogénicos o retinoides sistémicos, inmunomoduladores y antibioterapia sistémica.. Al tratarse de una patología inflamatoria inmunomediada es necesaria la utilización de antiinflamatorios e inmunomoduladores sistémicos, sin embargo, también es importante la administración de ciclos de antibióticos sistémicos, ya sea en monoterapia o en combinación, en el tratamiento. [1] La cirugía está indicada en nódulos y fístulas aisladas, tractos sinuosos, en casos severos extensos y fístulas tipo C-D que no responden a tratamientos médicos, y cicatrices acordonadas y contracturales (daño estructural).

Hasta ahora, adalimumab (anticuerpo monoclonal anti-TNF) era el único tratamiento biológico aprobado para el tratamiento de adultos (y adolescentes mayores de 12 años) con hidradenitis supurativa activa de moderada a grave con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional. [1]

Recientemente el CHMP ha emitido una opinión positiva y la Comisión Europea (CE) ha aprobado secukinumab (Cosentyx®) para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS. [1] [9]

Actualmente adalimumab (desde 2015) y recientemente secukinumab son los únicos tratamientos biológicos aprobados por la CE para el tratamiento de la HS moderada a grave.

Secukinumab (Cosentyx®) [9]

Secukinumab (Cosentyx®) está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS.

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea (SC), que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. De acuerdo con la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento se puede aumentar a 300 mg cada 2 semanas. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Farmacología

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/ κ monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza la IL-17A al inhibir su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. IL-17A desempeña una función clave en la patogenia de la hidradenitis supurativa, y su presencia se encuentra aumentada en las lesiones de hidradenitis supurativa y se ha observado un aumento de los niveles séricos de IL-17A en pacientes afectados. [9]

Eficacia [1]

La aprobación de secukinumab en esta indicación se ha apoyado en los datos de dos ensayos fase III idénticos: M2301 (SUNSHINE) y M2302 (SUNRISE).

El titular de autorización de comercialización (TAC) presentó informes intermedios a semana 16 de ambos estudios, incluyendo datos a semana 52 del 62% de los participantes. Como se ha indicado, los ensayos eran idénticos en el diseño, y el TAC realizó los análisis agrupando los resultados de ambos estudios. En este informe se presentan también de forma conjunta.

Diseño y métodos: se trata de dos ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, con dos regímenes de dosis de secukinumab (300mg SC cada 2 semanas (Q2W) y 300mg SC cada 4 semanas (Q4W)). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con hidradenitis supurativa moderada o grave. La duración de tratamiento era de 52 semanas en total, con dos periodos diferenciados de tratamiento: el periodo de tratamiento 1 (de 16 semanas, controladas con placebo) y el periodo de tratamiento 2 (de 36 semanas, en el que todos los participantes recibieron secukinumab). Ambos periodos comenzaban con dosis de carga de 300mg en la visita basal, y en las semanas 1, 2, 3 y 4. En el periodo de tratamiento 1, los participantes eran aleatorizados a razón de 1:1 a secukinumab 300mg Q2W, secukinumab 300mg Q4W o placebo (Q2W o Q4W). Los sujetos que completasen el periodo de tratamiento 1, entraban en la fase de tratamiento 2, en la que continuaban recibiendo el régimen de secukinumab asignado en el periodo 1, y a aquellos que habían sido asignados a placebo en el periodo 1, se les administraba secukinumab 300mg en las semanas 16, 17, 18, 19 y 20 como dosis de carga y después eran aleatorizados en este segundo periodo a secukinumab 300mg Q2W o Q4W hasta completar el periodo de tratamiento. Durante ambas fases de tratamiento, se administraron dosis adicionales de placebo a todos los grupos con intención de mantener el doble ciego respecto a la posología.

Población de los estudios: Los criterios de inclusión más importantes fueron: edad >18 años, diagnóstico de HS al menos 1 año antes de la visita basal, HS de grado moderado o severo (definido por al menos 5 lesiones inflamatorias y al menos dos áreas diferentes afectas). Los pacientes se comprometían a utilizar diariamente antisépticos locales en las áreas afectadas. No fue un requerimiento para entrar en el estudio el criterio de inclusión el fracaso terapéutico previo a tratamiento con antibióticos. Entre los criterios de exclusión destacan el tratamiento previo con secukinumab u otro biológico anti IL-17A o su receptor, recuento de fístulas total igual o superior a 20, otras comorbilidades dermatológicas o inflamatorias que pudieran interferir con la evaluación de la HS o que requirieran el uso de medicación prohibida, historia de infecciones sistémicas recurrentes o infección sistémica activa. Los pacientes fueron estratificados por región geográfica, uso concomitante de antibióticos y peso. Respecto a los tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos, durante el periodo de tratamiento 1 se permitió el uso de antibióticos sistémicos a dosis estables a los participantes pertenecientes al estrato de uso de antibióticos, mientras que en el resto de los participantes solo se permitió su uso como tratamiento de rescate. No se permitió el uso de antibioterapia tópica durante este periodo en ningún grupo de pacientes. El uso de analgésicos opioides estaba restringido, únicamente permitiéndose el uso de paracetamol o ibuprofeno y en caso de mal control, se permitía el uso de tramadol con dosis máxima de 100mg cada 4h, sin permitirse el uso de otros opioides. Otros tratamientos concomitantes prohibidos durante los ensayos fueron los inmunomoduladores, los corticoides sistémicos, y las vacunas vivas.

A continuación, se presentan los objetivos del estudio y la tabla resumen con las definiciones de las variables principales y secundarias. Los objetivos del estudio fueron:

- Objetivo principal: demostrar la eficacia de secukinumab frente a placebo medida como la tasa de Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa (HiSCR50) en la semana 16.
- Objetivos secundarios: demostrar la eficacia de secukinumab comparada con placebo a semana 16 respecto a:
 - Recuento de abscesos y nódulos inflamatorios (AN). Se midió el porcentaje de cambio desde la evaluación basal hasta la semana 16.
 - La proporción de pacientes con brotes
 - La proporción de pacientes con respuesta clínica basada en el control del dolor cutáneo asociado a HS, medido como NRS30.

Además, como objetivos exploratorios destacan, la evaluación del efecto sobre marcadores inflamatorios y sobre la calidad de vida y adicionalmente, la evaluación del efecto a largo plazo de secukinumab con respecto a la respuesta HiSCR, conteo de AN, proporción de pacientes con brotes y dolor relacionado con la HS.

Tabla 1. Variables de eficacia principales y secundarias

Variable primaria	
Respuesta HiSCR50	Disminución de al menos un 50 % en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) sin aumento en el número de abscesos y/o en el número de fístulas de drenaje.
Variables secundarias	
Recuento de AN	La suma de lesiones individuales de abscesos y nódulos inflamatorios en las áreas afectadas por HS según la evaluación del médico.
Brote	Un incremento de al menos un 25% en el contaje AN con un incremento mínimo de 2 en el contaje AN respecto al basal.
NRS30	Reducción de al menos un 30% y al menos 2 puntos en el Patient Global Assessment os Skin Pain en su peor momento.

Resultados

Población del estudio: Se incluyeron un total de 1084 sujetos que fueron aleatorizados a secukinumab Q2W, secukinumab Q4W, o a placebo. La mayoría de los sujetos 94,1% en M2301 y 93,2% en M2302) completaron las primeras 16 semanas de tratamiento (periodo de tratamiento 1). Los sujetos que discontinuaron el tratamiento también discontinuaron el estudio, y la causa más frecuente de discontinuación fue la decisión del paciente (3,3% en M2301 y 3,7 en M2302), que en la mayoría de los casos se subclasificó como efecto no satisfactorio del tratamiento. Además, en el estudio M2302, dos sujetos (uno en la rama secukinumab Q2W y otro en placebo) dejaron el tratamiento por falta de eficacia. Considerando el periodo completo de los ensayos M2301 y M2302, el 76,0% y el 77,2% de los sujetos respectivamente completaron las 52 semanas de tratamiento. La principal causa de abandono del tratamiento fue también decisión del participante, que en la mayoría de los casos también se subclasificó como efecto no satisfactorio del tratamiento (7% en M2301 y 4,1% en M2302). La proporción de participantes que abandonó el tratamiento por falta de eficacia fue de 1,1% en el M2301 y del 2% en el M2302.

La edad media de los participantes estuvo en torno a 36 años en ambos estudios. Hubo una ligera mayor proporción de sujetos menores de 30 años en la rama de secukinumab Q4W en el estudio M2301 que en el resto de los grupos, y en el estudio M2302, en la rama secukinumab Q2W hubo una mayor proporción de sujetos en la franja de edad entre 40 y 65 años que en las otras ramas. La proporción de mujeres estuvo entorno al 56% en ambos estudios. El IMC medio fue 32,46 en el M2301 y 31,76 en el M2302. Más de la mitad de los participantes eran fumadores activos. Hubo una mayor proporción de nunca fumadores en las ramas de secukinumab (Q2W y Q4W) en el estudio M2301 y en la rama secukinumab Q4W en el estudio M2302 frente al resto de ramas de tratamiento. La mayoría de sujetos presentaban un estadio de Hurley II o III (61,4% y 34,0% en M2301, y 56,7% y 40,5% en M2302, respectivamente). La proporción de sujetos con estadio III de Hurley fue mayor en los regímenes de dosis de secukinumab Q2W (38,7%) y Q4W (35,0%) que en el placebo (28,3 %) en M2301, y fue mayor en grupo de secukinumab Q2W (45,6 %) que las ramas de secukinumab Q4W (37,8 %) y placebo (38,3 %) en M2302. En general la proporción de participantes que habían recibido previamente otros biológicos (la inmensa mayoría adalimumab) se situó entorno al 23%. La mayoría de los sujetos habían recibido antibióticos sistémicos previamente (entre el 82,3 y el 83,6%), que en la mayoría de los casos había sido discontinuado para el inicio del estudio, principalmente por falta de eficacia. Entre un 10 y un 14,4% de los participantes entraron en

los estudios con dosis estables de antibióticos sistémicos. En general, el régimen de dosis de secukinumab Q2W en ambos estudios comprendía una población más grave comparada con el resto de ramas de tratamiento, este desequilibrio fue más marcado en el estudio M2302, el cual en general también incluyó una población con mayor severidad que en estudio M2301.

Respecto a la variable principal de eficacia, respuesta HiSCR50: En los dos estudios, ambos esquemas de dosis de secukinumab mostraron tasas de respuesta HiSCR50 más altas que placebo a semana 16. La odds ratio estimada de secukinumab frente a placebo para la tasa de respuesta HiSCR50 en la semana 16 fue estadísticamente significativa para el esquema de dosis de secukinumab Q2W en ambos estudios. Para el régimen de dosis de secukinumab Q4W, la significación estadística sólo se alcanzó en el estudio M2302, en el cual la diferencia de tratamiento con el placebo fue incluso mayor para el régimen Q4W que para el régimen Q2W. Los datos agrupados de ambos estudios fueron consistentes respecto al efecto del tratamiento de ambos esquemas de tratamiento. En la siguiente tabla se muestran en detalle estos resultados, ver adicionalmente la Tabla A2 del anexo de este informe.

Tabla 2. Análisis por regresión logística de la respuesta de HiSCR50 a semana 16 (estimación primaria, imputación múltiple)

Comparación (test vs control)	Test (n ^a /m ^b)	Control (n ^a /m ^b)	Odds ratio (95% IC)	P ^c
M2301				
Sec Q2W vs PBO	45,0%	33,7%	1,75 (1,12, 2,73)	0,007
Sec Q4W vs PBO	41,8%	33,7%	1,48 (0,95, 2,32)	0,0418
M2302				
Sec Q2W vs PBO	42,3%	31,2%	1,64 (1,05, 2,55)	0,0149
Sec Q4W vs PBO	46,1%	31,2%	1,90 (1,22, 2,96)	0,0022
Análisis agrupados				
Sec Q2W vs PBO	43,7%	32,4%	1,69 (1,25, 2,31)	0,0005
Sec Q4W vs PBO	43,9%	32,4%	1,67 (1,22, 2,29)	0,0007

^a: número medio redondeado de sujetos con respuesta en 100 imputaciones

^b: número de sujetos evaluables

^c: se aplicó un procedimiento de prueba jerárquico en el que todos los criterios de valoración primarios y secundarios se probaron en un orden preespecificado. El nivel de significancia se fijó en 0,025 unilateral. Se presentan valores p unilaterales no ajustados.

Sec: secukinumab; PBO: placebo

Se realizaron diversos análisis de sensibilidad, predefinidos y post hoc, cuyos resultados fueron consistentes con los del análisis principal de ambos estudios y de los datos agrupados, incluyendo la mayor diferencia frente a placebo del esquema de dosis Q4W frente al esquema de dosis Q2W. En ambos estudios la respuesta HiSCR50 empezó a observarse desde la semana 2 en ambos esquemas de dosis de secukinumab, siendo ya en ese momento mayores en ambas ramas que la observada en el grupo placebo.

Respecto a las variables secundarias de eficacia (tabla A3 del Anexo)

Recuento de AN: En ambos estudios, el cambio porcentual medio desde el inicio en el recuento de AN en la semana 16 fue mayor (mayor disminución en el recuento de AN) en ambos regímenes de dosis de secukinumab que en el placebo (-46,8% en secukinumab Q2W, -42,4% en secukinumab Q4W, -24,3% en placebo en M2301; -39,3% en secukinumab Q2W, -45,5% en secukinumab Q4W, -22,4% en placebo en M2302). La diferencia estimada de medias por mínimos cuadrados entre los diferentes grupos (secukinumab frente a placebo) para el cambio porcentual desde el inicio en el recuento de AN en la semana 16 fue estadísticamente significativa para el régimen de dosis de secukinumab Q2W en ambos estudios y para el régimen de dosis de secukinumab Q4W en M2302. El esquema de dosis de secukinumab Q4W en M2301 no se consideró estadísticamente significativa según la jerarquía de pruebas (al haber sido no significativa la diferencia en la variable principal para este esquema de dosis frente a placebo).

Respecto a los brotes de enfermedad: En ambos estudios, la proporción de sujetos que experimentaron brotes durante las 16 semanas del período controlado con placebo fue menor en ambos brazos de secukinumab en comparación con placebo (15,4% en secukinumab Q2W, 23,2% en secukinumab Q4W, 29,0% en placebo en M2301; 20,1% en secukinumab Q2W, 15,6% en secukinumab Q4W, 27,0% en placebo en M2302). La odds ratio estimada de secukinumab frente a placebo para la proporción de sujetos que experimentaron brotes fue estadísticamente significativa para secukinumab Q2W en M2301 y secukinumab Q4W en M2302.

Respecto al control del dolor cutáneo (NRS30): Esta variable se analizó entre los sujetos que presentaban una NRS ≥ 3 basal (aproximadamente un 71% de todos los sujetos), y solo se analizaron los datos agrupados de los estudios (de forma pre-planeada). La tasa de respuesta de NRS30 en la semana 16 fue mayor para ambos esquemas de dosis de secukinumab que para el placebo (36,6% en secukinumab Q2W, 33,5% en secukinumab Q4W, 23,0% en placebo). La odds ratio estimada de secukinumab frente a placebo para la tasa de respuesta NRS30 en la semana 16 fue estadísticamente significativa para secukinumab Q2W; la odds ratio de secukinumab Q4W frente a placebo no fue estadísticamente significativa a pesar de una diferencia de tratamiento numéricamente bastante similar a la observada con el esquema Q2W. Respecto al cambio en la puntuación basal en la escala NRS a lo largo de las semanas y hasta la semana 16, el cambio medio fue mayor en ambos grupos de dosis de secukinumab que en el placebo en todos los puntos temporales, con valores de la semana 16 de -1,27 para secukinumab Q2W, -1,10 para secukinumab Q4W y -0,54 para placebo. La diferencia del efecto del tratamiento (secukinumab vs placebo) sobre la puntuación en la escala NRS en la semana 16 con un IC del 95% fue -0,74 (-1,06, -0,42) para secukinumab Q2W y -0,56 (-0,88, -0,23) para secukinumab Q4W.

Respecto a los marcadores inflamatorios: para la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), en los datos agrupados se observó una diferencia de medias desde la determinación basal hasta la semana 16 de -5,81mg/L para secukinumab Q2W, -4,38mg/L para secukinumab Q4W y de +0,27mg/L para placebo. En cuanto a la velocidad de sedimentación globular (VSG) en los datos agrupados se observó un cambio en la media desde la determinación basal a la semana 16 de -4,6mm/h para secukinumab Q2W, -3,7mm/h para secukinumab Q4W y -1,8mm/h para placebo.

En cuanto a los resultados en calidad de vida medidos mediante la escala DLQI: El cambio absoluto medio desde el inicio hasta la semana 16 en la puntuación total del DLQI fue -4,3 para Q2W, -3,5 para Q4W y -1,2 para placebo en M2301; -4,3 para Q2W, -3,7 para Q4W y -1,5 para placebo en M2302. Las tasas de respuesta del DLQI (definidas como una disminución de $\geq 5,0$ puntos desde el inicio y analizadas en el subgrupo con un DLQI inicial de $\geq 5,0$) en la semana 16 en los grupos Q2W, Q4W y placebo, respectivamente, fueron del 47,8 %, 48,4 % y 28,9 % en M2301, y 37,5%, 47,2% y 31,7% en M2302.

Resultados a largo plazo: Basándose en los datos observados, la tasa de respuesta de HiSCR50 en la semana 52 para los esquemas de dosis de secukinumab Q2W y Q4W fue del 56,4% y el 56,3% en M2301, y del 65,0% y el 62,2% en M2302, respectivamente. Los resultados basados en un modelo de regresión logística de efectos mixtos para HiSCR50 hasta la semana 52 estuvieron en línea con los resultados utilizando los datos observados. En los grupos que

cambiaron de placebo a secukinumab en la semana 16, las tasas de respuesta de HiSCR50 aumentaron del 30-37% en la semana 16 al 48-55% en la semana 52. El cambio porcentual medio en el recuento de AN desde el inicio hasta la semana 52 con los regímenes de dosis de secukinumab Q2W y Q4W fue -59,9% y -54,9% en M2301, y -56,3% y -61,1% en M2302, respectivamente. En ambos estudios, también se observaron disminuciones adicionales en los recuentos de AN desde la semana 16 hasta la semana 52 en los grupos de tratamiento que cambiaron de placebo a secukinumab en la semana 16. En cuanto al control del dolor, la respuesta de NRS30 hasta la Semana 52 se evaluó en sujetos con una puntuación NRS basal ≥ 3 . En los datos agrupados, la tasa de respuesta de NRS30 aumentó gradualmente hasta la semana 52 para ambos esquemas de dosis de secukinumab. Las tasas de respuesta fueron del 52,3% y del 47,1% para Q2W y Q4W, respectivamente. El aumento en la respuesta NRS30 hasta la semana 52 también se vio en los pacientes que cambiaron de placebo a secukinumab en la semana 16. En cuanto a resultados en calidad de vida, en la semana 52, las tasas de respuesta de DLQI para los regímenes Q2W y Q4W, respectivamente, fueron del 51,0% frente al 46,4% en el estudio M2301 y del 55,2% frente al 47,5% en el estudio M2302.

Seguridad

Los principales datos de seguridad de secukinumab en esta indicación provienen de los dos ensayos M2301 y M2302. Se presentan los datos agrupados del periodo 1 de tratamiento (16 semanas) y del periodo 2 de tratamiento o periodo completo del estudio (52 semanas) hasta la fecha de corte de datos (01 de octubre de 2021 para M2301 y 23 de septiembre de 2021 para M2302).

Durante el periodo de tratamiento 1, fue posible una comparación directa de la seguridad de ambos regímenes de secukinumab frente a placebo. La incidencia global de eventos adversos (EA) fue similar entre los grupos de tratamiento con secukinumab (65,1% y 64,4% en los grupos de secukinumab Q2W y Q4W, respectivamente) y el grupo de placebo (65,0%). No se informaron diferencias significativas en la frecuencia o la relevancia clínica de los EA entre los grupos de secukinumab Q2W y Q4W. Los EA fueron en su mayoría no graves ($\approx 98\%$), de intensidad leve a moderada ($\approx 97\%$) y no requirieron la interrupción del tratamiento ($\approx 99\%$).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados en este periodo de tratamiento fueron las infecciones e infestaciones, con incidencias similares entre los grupos de secukinumab y placebo (30,7%, 30,6%, 31,7% en los grupos de secukinumab Q2W, Q4W y placebo respectivamente), siendo los EAs más comunes la cefalea (10,4%), la nasofaringitis (8,0%) y empeoramiento de la HS (5,1%).

En el periodo completo del estudio (con datos de aproximadamente 60% de los sujetos que recibieron secukinumab desde la semana 16), se observó, después de ajustar por exposición, que la incidencia general de EA fue menor en los participantes que hubieran recibido cualquier dosis de secukinumab que en el grupo de placebo (285,2 vs. 412,2 por 100 personas-año). La tasa de incidencia ajustada por exposición (EAIR) fue menor en general en los pacientes que recibieron secukinumab Q2W frente a los que recibieron secukinumab Q4W, sin que fueran evidentes razones que justificaran las aparentes diferencias.

Los eventos adversos con mayor tasa de incidencia ajustada por exposición fueron las infecciones e infestaciones. Se observó una mayor EAIR en los pacientes tratados con secukinumab Q2W frente a los tratados Q4W (92,5 vs 84,1 por 100 personas-año), siendo en esta categoría el EA más frecuente la nasofaringitis. El porcentaje de pacientes tratados con secukinumab que desarrollaron infecciones fúngicas fue del 8-15% (principalmente candidiasis) en las 52 semanas de seguimiento; todas ellas localizadas, leves-moderadas y que no requirieron suspender el tratamiento. No se observaron diferencias en las EAIRS de otros tipos de EA entre los diferentes regímenes de secukinumab. Por otro lado, en general en todos los participantes que recibieron secukinumab en este periodo, los eventos adversos más comúnmente reportados (≥ 20.9 por 100 personas-año) fueron cefalea (20,9 por 100 personas-año), empeoramiento de

la HS y nasofaringitis (ambos con 14,8 por 100 personas-año). La mayoría de los EA fueron no graves ($\approx 98\%$), de intensidad leve a moderada ($\approx 97\%$) y no requirieron la interrupción del tratamiento ($\approx 99\%$).

En este periodo de tratamiento no se identificaron eventos adversos relacionados con el tratamiento que no se hubieran observado en el periodo 1 de tratamiento, presentado un perfil de seguridad similar a largo plazo.

Por otra parte, los datos agrupados de fase III de los estudios realizados en HS y en otras indicaciones relevantes (psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) analizados para actualizar la lista actual de reacciones adversas al medicamento (RAM) para secukinumab no revelaron nuevas RAM y guardan coherencia con el perfil de seguridad previamente establecido de secukinumab en el resto de indicaciones aprobadas. Se han actualizado en la FT las frecuencias de aparición de las diferentes RAM, y en concreto, se ha cambiado la clasificación de la tinea pedis que ha pasado de clasificarse como frecuente a poco frecuente.

Respecto a las muertes y los eventos adversos graves (SAEs): No se reportaron muertes en el periodo de tratamiento 1 y se reportaron dos muertes en el periodo completo del estudio que se consideraron no relacionados con el tratamiento. Las tasas de incidencia de SAE hasta la semana 16 fueron bajas y comparables entre los esquemas de secukinumab y placebo (2,5% secukinumab Q2W y Q4W frente a 3,0% para placebo). En el periodo completo del estudio, la incidencia de SAE fue baja y comparable para ambos grupos de secukinumab (7,6% en Q2W, 7,9 % en Q4W). No se identificó un perfil particular de SAE en ninguno de los dos periodos de estudio. Los SAE más comunes para secukinumab, observados en ambos periodos de estudio, fueron las infecciones e infestaciones.

Durante el período de tratamiento 1, la incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio fue baja, y similar entre los grupos de secukinumab Q2W y Q4W (1,7% y 1,4%) y el grupo de placebo (1,4%). En el conjunto de datos completo de 52 semanas, no se informaron nuevas discontinuaciones de tratamiento por EA desde la semana 16. En general, la incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción fue baja y similar en los grupos de secukinumab Q2W y Q4W. Todos estos eventos fueron casos aislados, y cada uno de ellos se informó en no más de un sujeto.

Valoración del beneficio clínico

Secukinumab ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento de la HS. Si bien este beneficio tiene una magnitud modesta, es clínicamente relevante considerando este contexto clínico, en el que las opciones terapéuticas son escasas y la carga de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes es significativa. Hasta ahora, el único medicamento biológico aprobado para el tratamiento de la HS moderada a severa era adalimumab, por lo que secukinumab atiende la necesidad médica de ampliar el arsenal terapéutico en estos pacientes. Adicionalmente, secukinumab es un tratamiento bien tolerado y presenta un perfil de seguridad en estos estudios que está en línea con el ya conocido por los estudios y la experiencia pos-comercialización en otras indicaciones.

Discusión

La aprobación de secukinumab en el tratamiento de la HS activa de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS se ha basado en los datos de dos ensayos clínicos idénticos, doble ciego controlados con placebo que estudiaron dos regímenes de dosis de secukinumab. La duración del período controlado con placebo fue de 16 semanas y fue seguido por un período doble ciego de 36 semanas durante el cual todos los sujetos que recibieron placebo hasta la semana 16 se cambiaron a uno de los regímenes de secukinumab.

La población incluida en los estudios se consideró representativa de la población diana, presentando la mayoría estadios II y III de Hurley y sólo una pequeña proporción de los participantes estadio I de Hurley. Adicionalmente

aproximadamente el 80% de los participantes había recibido antibióticos previamente a la inclusión en el estudio, que en la mayoría de los casos se había discontinuado por falta de eficacia, apoyando la indicación de secukinumab tras el fracaso a tratamiento sistémico convencional. Se incluyeron también sujetos que habían recibido tratamiento previo con otros biológicos, principalmente adalimumab.

El criterio principal de valoración fue la respuesta HiSCR50 en la semana 16; esta variable principal fue también empleada para demostrar la eficacia de adalimumab en esta indicación y se consideró una variable principal adecuada. Los criterios de valoración secundarios controlados por multiplicidad en la semana 16 fueron el recuento de abscesos y nódulos (AN), la aparición de brotes y la respuesta NRS30 para el dolor de piel.

En ambos estudios, la proporción de sujetos con una respuesta HiSCR50 en la semana 16 fue mayor en ambos grupos de secukinumab en comparación con el placebo, y también se observaron efectos favorables de forma consistente en las variables secundarias.

En la semana 16, ambos esquemas de dosis de secukinumab mostraron tasas de respuesta HiSCR50 numéricamente mayores en comparación con el placebo; en el estudio M2302, el resultado fue estadísticamente significativo para ambos regímenes (Q2W vs placebo: 42,3% vs 31,2%, $p=0,0149$; Q4W vs placebo: 46,1% vs 31,2%, $p=0,0022$), mientras que en M2301, el resultado de Q4W vs placebo no fue estadísticamente significativo (Q2W vs placebo: 45,0% vs 33,7%, $p=0,0070$; Q4W vs placebo: 41,8% vs 33,7%, $p=0,0418$). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en M2301, la diferencia en las tasas de respuesta entre los regímenes Q2W y Q4W fue solo de 3 puntos porcentuales, y que en M2302, la respuesta HiSCR50 fue numéricamente mayor para el régimen Q4W que para el régimen Q2W. Los resultados de los análisis de sensibilidad y los análisis complementarios son consistentes con el análisis principal. En consecuencia, la eficacia a corto plazo en principio se ha demostrado adecuadamente.

El porcentaje de reducción del conteo AN desde la evaluación basal hasta la semana 16 fue mayor con ambos regímenes de secukinumab que con placebo, en los análisis agrupados fue de -43,1% para secukinumab Q2W, de -44,0% para secukinumab Q4W y -23,3% para placebo. La tasa de brotes acumulada en la semana 16 en los datos agrupados fue de 17,7% y 19,4% para secukinumab Q2W y Q4W respectivamente y de 28,0% para placebo. En cuanto a la tasa de respuesta NRS30 de dolor de piel en los datos agrupados, esta fue de 36,66% y 33,5% para secukinumab Q2W y Q4W respectivamente y de 23,0% para placebo.

Ambos regímenes de secukinumab redujeron los marcadores inflamatorios (hsCRP y VSG) en comparación con el placebo, con un efecto ligeramente mayor con Q2W. Las disminuciones en la puntuación total del DLQI también fueron mayores con ambos regímenes de secukinumab en comparación con el placebo; en M2302, la tasa de respuesta de DLQI observada con Q4W fue mayor que con Q2W.

Según los análisis de los datos observados, las tasas de respuesta de HiSCR50 logradas en la semana 16 se mantuvieron e incluso mejoraron aún más hasta la semana 52, aunque se deben reconocer los posibles sesgos relacionados con los análisis basados en los datos observados. De acuerdo con los resultados provisionales, en general hubo muy poca diferencia en las tasas de respuesta a largo plazo entre los dos esquemas de tratamiento de secukinumab. El CHMP requirió al Titular de Autorización de Comercialización que aportara los resultados finales a semana 52, y en general estos datos no generaron dudas sobre el mantenimiento del efecto de secukinumab hasta la semana 52.

Los análisis de subgrupos basados características demográficas y basales, demostraron de manera consistente la eficacia de secukinumab sobre el placebo. Cabe destacar que ninguno de los regímenes de secukinumab mostró eficacia frente a placebo entre sujetos con estadio I de Hurley, aunque hay que tener en cuenta el pequeño tamaño muestral y que, en cualquier caso, el estadio I de Hurley en la práctica clínica probablemente se consideraría una enfermedad leve y, por lo tanto, no estaría cubierta por la indicación propuesta. Por otra parte, aunque la muestra de

sujetos con exposición previa a biológicos es algo pequeña, no se observó ninguna tendencia preocupante que debiera limitar el uso entre pacientes que hubieran sido previamente tratados con biológicos.

Respecto a la posología, vistos los resultados, no queda claro que el esquema de dosis de secukinumab Q2W sea claramente más eficaz o mejor que el de secukinumab Q4W, ni a corto ni a largo plazo, ni en los análisis por subgrupos los resultados favorecieron claramente a secukinumab Q2W frente a Q4W la posología recomendada y recogida en la indicación por lo tanto es de secukinumab 300mg sc Q4W, con posibilidad de aumentar a Q2W si se considera clínicamente necesario.

En cuanto a la seguridad, el tratamiento con secukinumab en HS moderada a severa presenta un perfil de seguridad similar el previamente conocido para secukinumab en otras indicaciones, tanto a corto como a largo plazo y no ha habido hallazgos inesperados en este sentido. De acuerdo con los resultados, secukinumab en HS es un tratamiento bien tolerado, y las discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos son infrecuentes (<2%).

La magnitud del efecto del tratamiento sobre la variable principal HiSCR50 (≈ 11 puntos porcentuales para ambos regímenes frente a placebo en los datos agrupados) puede considerarse modesta. De hecho, la magnitud del efecto es menor que la observada en los estudios de adalimumab en HS realizados anteriormente (respuesta HiSCR50 en semana 12 de 41,8% frente a 26,0% de placebo en el estudio PIONEER I y 58,9% frente a 27,6% de placebo en el estudio PIONEER II) [10][11], si bien estas diferencias deben tomarse con precaución por las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas. [12] A pesar de ello, teniendo en cuenta la escasez de terapias actualmente disponibles en el escenario clínico de la HS, el CHMP aún considera que el efecto observado es clínicamente significativo.

A falta de comparaciones directas y teniendo en cuenta las comparaciones indirectas en términos de eficacia que se han comentado, cabe hacer otro tipo de consideraciones a la hora de evaluar las diferencias frente adalimumab. El perfil de seguridad comparado aparentemente es menos favorable para adalimumab, según la información recogida en ficha técnica, destaca la mayor frecuencia de infecciones respiratorias bajas con adalimumab (muy frecuentes) que con secukinumab (poco frecuentes), o la toxicidad cardiovascular de adalimumab, entre otras (Ver Tabla A1 del anexo de este informe). [13][14]

Otra consideración sería la posología más conveniente de secukinumab frente a adalimumab, con dosis mensuales en fase de mantenimiento que se administran como una o dos administraciones por dosis según la presentación, frente a las dosis semanales con dos o cuatro administraciones por dosis dependiendo de la presentación, este hecho es relevante por si mismo, pero especialmente teniendo en cuenta que las reacciones en el lugar de inyección son una reacción adversa a adalimumab muy frecuente. [14]

Conclusión

Secukinumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa moderada a grave en dos ensayos clínicos idénticos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con fase de mantenimiento que estudiaron dos regímenes de dosis de secukinumab.

La población de los estudios incluía pacientes ya tratados con antibioterapia sistémica (algunos de ellos la mantuvieron durante el estudio), y también los pacientes podrían haber recibido tratamiento biológico previamente (23% de los pacientes, la inmensa mayoría adalimumab). La eficacia de secukinumab no fue diferente en estos subgrupos, y se mantuvo o mejoró a largo plazo en general. La magnitud del beneficio alcanzado si bien es modesta, se considera clínicamente relevante en el contexto de una enfermedad crónica, dolorosa, recurrente y debilitante que se acompaña de una importante carga psicológica con un impacto importante en la vida sociolaboral de los pacientes y para la cual el arsenal terapéutico es muy limitado.

Así mismo, se trata de un tratamiento en general bien tolerado y con un perfil de seguridad aceptable, que en esta indicación se ha mantenido en línea con lo descrito en otras indicaciones.

Teniendo en cuenta las comparaciones comentadas en el apartado anterior, y en base a la evidencia existente, secukinumab constituye una opción de tratamiento en este escenario junto con adalimumab (otro medicamento biológico aprobado en esta indicación), y la idoneidad de uno u otro deberá basarse en la valoración individual del balance beneficio-riesgo que el médico prescriptor estime para cada paciente.

Listado Alfabético de Abreviaturas

AN: abscesos y nódulos inflamatorios; EA: eventos adversos; EAIR: por sus siglas en inglés, tasa de incidencia ajustada por exposición; HiSCR: por sus siglas en inglés, Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa; HS: Hidradenitis supurativa; hsCRP: por sus siglas en inglés, proteína C reactiva de alta sensibilidad. TAC: titular de autorización de comercialización; SAE: por sus siglas en inglés, evento adverso grave; SC: vía subcutánea.; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Laura Javaloyes Garachana. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Mahadahonda.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares.

Nombre	Secukinumab (Cosentyx®)	Adalimumab
Presentación	150 mg & 300 mg solución inyectable en jeringa o pluma precargada	40 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada 80 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada
Posología	300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente. De acuerdo a la respuesta clínica, la dosis de mantenimiento se puede aumentar a 300 mg cada 2 semanas. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.	Una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada como 4 inyecciones de 40 mg en un día o 2 inyecciones diarias de 40 mg en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después, en el día 15 (administrada como 2 inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29) continuar con una dosis de 40 mg semanal u 80 mg cada dos semanas (administrada como dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario se puede continuar el tratamiento con antibióticos durante el tratamiento con adalimumab. Durante el tratamiento con adalimumab se recomienda que el paciente utilice a diario un líquido antiséptico tópico en las lesiones de hidradenitis supurativa. La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no hayan mejorado en este periodo de tiempo
Indicación aprobada en FT o no	Indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de HS	Indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta insuficiente al tratamiento sistémico convencional de hidradenitis supurativa
Efectos adversos (para todas sus indicaciones (aunque no se han incluido las específicas de algunas indicaciones, pe, empeoramiento de la psoriasis) según ficha técnica)	Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas; Frecuentes: Herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náusea, fatiga.	Muy frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio inferior y superior. Leucopenia. Incremento de lípidos. Cefalea. Dolor abdominal, náuseas y vómitos. Incremento de enzimas hepáticas. Rash incluyendo rash exfoliativo. Dolor músculoesquelético. Reacción en el lugar de inyección Frecuentes: Infecciones sistémicas, infecciones intestinales, infecciones de piel y tejidos blandos, infección ótica y oral, infecciones del tracto reproductor, infecciones urinarias, infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones. Cáncer de piel excluido el melanoma. Leucocitosis, trombocitopenia. Hipersensibilidad y alergia. Hipopotasemia, aumento de ácido úrico, alteración de la natremia, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación. Cambios de humor incluyendo depresión, ansiedad, insomnio. Parestiasias, migraña, compresión de raíz nerviosa. Alteración visual,

		conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos. Vértigo. Taquicardia. Hipertensión arterial, rubor, hematomas. Asma, disnea, tos. Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco. Urticaria, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia, prurito. Espasmos musculares. Insuficiencia renal, hematuria. Dolor de pecho, edema, pirexia. Alteraciones de la coagulación, presencia de autoanticuerpos, incremento de LDH. Alteraciones de la cicatrización
Utilización de recursos	Tratamiento mensual en mantenimiento	Tratamiento semanal o quincenal en mantenimiento
Conveniencia	Una o dos inyecciones por dosis	Dos o cuatro inyecciones por dosis
Otras características diferenciales		Su indicación aprobada incluye población mayor de 12 años. Contraindicado en Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) Ver perfil de seguridad y advertencias en FT

Tabla A2. Extracción y expresión del resultado principal (análisis agrupado).

Variable evaluada en el estudio	Secukinumab Q2W N ^a /m ^b (%)	Secukinumab Q4W N ^a /m ^b (%)	Placebo N ^a /m ^b (%)	Odds ratio (IC 95%)	p
Resultado principal	157,7/361 (43,7%)	-	117,7/363 (32,4%)	1,69 (1,24, 2,31)	0,0005
Respuesta HiCR50 en la semana 16 en los análisis agrupados	-	158,2/360 (43,9%)	117,7/363 (32,4%)	1,67 (1,22, 2,29)	0,0007
<p>^a: número medio redondeado de sujetos con respuesta en 100 imputaciones</p> <p>^b: número de sujetos evaluables</p>					

Tabla A3. Extracción y expresión de las variables secundarias.

Recuento de AN en la semana 16 (cambio porcentual medio)	Estudio	Secukinumab Q2W	Secukinumab Q4W	Placebo	LS mean (IC 95%)	p unilateral
Media^a	M2301	-46,8%		-24,3%	-23,05 (-33,90 a -12,21)	< 0,0001*
			-42,4%		-18,46 (-29,32 a -7,60)	0,0004
	M2302	-39,3%		-22,4%	-16,33 (-28,79 a -3,88)	0,0051*
			-45,5%		-22,94 (-35,24 a - 10,63)	0,0001*
Brotos	Estudio	Secukinumab Q2W	Secukinumab Q4W	Placebo	Odds ratio (IC 95%)	p unilateral
N^a/m^b (%)	M2301	27,8/181 (15,4%)		52,2/180 (29,0%)	0,42 (0,25 a 0,73)	0,0010*
			41,7/180 (23,2%)		0,71 (0,43 a 1,17)	0,0926
	M2302	36,1/180 (20,1%)		49,5/183 (27,0%)	0,68 (0,41 a 1,14)	0,0732
			28,0/180 (15,6%)		0,49 (0,29 a 0,84)	0,0049*
Control del dolor de piel cutáneo (NRS30)	Estudio	Secukinumab Q2W	Secukinumab Q4W	Placebo	Odds ratio (IC 95%)	p unilateral
N^a/m^b (%)	Análisis agrupado	97,2/266 (36,6%)		57,8/251 (23,0%)	2,08 (1,37 a 3,16)	0,0003*
			84,4/252 (33,5%)		1,77 (1,15 a 2,70)	0,0044

Se presentan valores p unilaterales nominales

^a: número medio redondeado de sujetos con respuesta en 100 imputaciones

^b: número de sujetos evaluables

* estadísticamente significativo según la jerarquía de pruebas predefinida

Referencias

1. Informe Público de Evaluación (EPAR) de Secukinumab (Cosentyx®) en HS de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Procedure No. EMEA/H/C/003729/11/0090. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
2. Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L., Hunger R.E., Ioannides D., Juhász I., et al; European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25640693.
3. Alikhan A., Sayed C., Alavi A., Alhusayen R., Brassard A., Burkhart C., et al; North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):76-90. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.067. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30872156; PMCID: PMC9131894.
4. J. Pedraz, E. Daudén; Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa; *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:101-10.
5. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):999-1010. doi: 10.1111/bjd.19556. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048349.
6. van Straalen KR, Vanlaerhoven AMJD, Ardon CB, van der Zee HH. Body mass index at the onset of hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Mar;19(3):437-439. doi: 10.1111/ddg.14433. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569917.
7. Cuenca Barrales C., Molina Leyva A., Arias Santiago S.. Academia Española de Dermatología y Venereología, Fundación AEDV Piel Sana, Guía para pacientes con hidradenitis supurativa, disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2021/01/Gui%CC%81a-hidradenitis-supurativa-VF-1.pdf>
8. Martorell A., Caballero A., González Lama Y., Jiménez-Gallo D., Lázaro Serrano M., Miranda J., et al., Manejo del paciente con hidradenitis supurativa, *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107 (Supl 2): 32-42.
9. Ficha Técnica de Cosentyx. En Español. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
10. Kimball A., Okun M., Williams D., Gottlieb A., Papp K., Zouboulis C., Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa, *N Engl J Med*. 2016, 375; 5.
11. Zouboulis C., Okun M., Prens E., Gniadecki R., Foley P., Lynde C., Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acné inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study, *J Am Acad Dermatol*. 2019, 80 (1): 60-69.e2.
12. Tsai YC, Hung CY, Tsai TF. Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 28;15(5):1351. doi: 10.3390/pharmaceutics15051351.
13. Informe Público de Evaluación (EPAR) de Adalimumab (Humira®) en HS de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Procedure No. EMEA/H/C/000481/11/0137. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
14. Ficha Técnica de Adalimumab (Humira®), disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>