

Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 2

Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la artritis psoriásica

José Antonio Pinto Tasende

Servicio de Reumatología, INIBIC-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis psoriásica
Interleucina 17
Secukinumab
Ixekizumab
Brodalumab
Eficacia
Seguridad

En los últimos años se ha avanzado en el entendimiento de los mecanismos patogénicos de la artritis psoriásica, dando protagonismo a citocinas implicadas en el eje interleucina (IL)-23/Th17, fundamentalmente la IL-17. Así, se han desarrollado fármacos que inhiben la acción de esta citocina de forma eficaz y segura a tenor de los resultados de los distintos ensayos clínicos realizados. Este artículo revisa la eficacia terapéutica del secukinumab, ixekizumab y brodalumab en el tratamiento de la artritis psoriásica, así como la tolerabilidad y las seguridad de estos fármacos, y que muestran los datos de los ensayos clínicos que se han comunicado en distintas publicaciones o presentado en los últimos congresos de reumatología y que demostraron que, en comparación con placebo, son eficaces para mejorar los signos y síntomas de la artritis psoriásica en pacientes con enfermedad activa a pesar del tratamiento previo con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos reumáticos modificadores de la enfermedad o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Aunque será la práctica clínica la que dirá a medio y largo plazo cuál es su sitio en el arsenal terapéutico de la artritis psoriásica, los datos clínicos actuales son muy prometedores.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Efficacy and safety of interleukin-17 inhibiting drugs in psoriatic arthritis

ABSTRACT

Keywords:

Psoriatic arthritis
Interleukin-17
Secukinumab
Ixekizumab
Brodalumab
Efficacy
Safety

In recent years, our understanding of the pathogenic mechanisms of psoriatic arthritis (PsA) has improved, lending prominence to cytokines involved in the interleukin-23 (IL-23)/Th17 axis, basically IL-17. Consequently, drugs have been developed that effectively and safely inhibit the action of that cytokine, as demonstrated by the results of the various clinical trials carried out. This article reviews the therapeutic efficacy of secukinumab, ixekizumab and brodalumab in the treatment of PsA, in addition to the tolerability and safety of these agents. We provide the data of the clinical trials reported in different publications or presented at the latest rheumatology meetings, that reveal their efficacy, as compared to placebo, in improving the signs and symptoms of PsA in patients with active disease, despite previous treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs or tumor necrosis factor α inhibitors. The findings in clinical practice over the medium and long term will indicate their place in the therapeutic arsenal of PsA. However, the clinical data at this time are very promising.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una afección crónica inflamatoria que afecta aproximadamente al 0,3% de la población general y al 20-30% de los pacientes con psoriasis¹. Sus manifestaciones son muy heterogéneas y pueden afectar a distintos dominios. Tal es el caso de

la artritis periférica, la artritis axial, la entesitis, la sinovitis, la dactilitis, la psoriasis ungueal y la uveítis anterior. También puede haber afectación gastrointestinal similar a la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque no siempre es clínicamente evidente. Las manifestaciones cutáneas preceden a esta patología en más de un 80% de los pacientes¹. La edad de inicio suele situarse entre los 30 y 50 años de edad, con una distribución equitativa entre varones y mujeres, salvo en el caso de la manifestación axial, que afecta 3 veces más a los varones que a las mujeres¹.

Correo electrónico: jose.antonio.pinto.tasende@sergas.es

La gravedad de la afectación varía ampliamente dentro de los dominios y entre los pacientes, haciendo que la determinación de la actividad de la enfermedad sea todo un desafío, lo que complica su tratamiento. El diagnóstico de la APs es principalmente clínico, pues, a pesar de que existen similitudes genéticas con la psoriasis y otras patologías autoinmunes, no existen pruebas patognomónicas, serológicas o de imagen que puedan facilitarlas². Aun así, algunos pacientes pueden presentar valores elevados de proteína C reactiva (PCR) o una elevada velocidad de sedimentación globular, aunque la mayoría es seronegativa¹.

Para ayudar en la elección de los tratamientos más adecuados, el Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) y la European League Against Rheumatism (EULAR) han publicado sendas guías de recomendaciones^{3,4}. En la actualidad, el metotrexato sigue siendo el tratamiento de primera línea de la APs, a pesar de que existen evidencias limitadas de su eficacia y que aún está por aclarar su papel sobre la sinovitis, la entesitis y la afectación axial en la APs⁵. El tratamiento con metotrexato puede acompañarse o no de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoides, aun cuando la eficacia de estos últimos tampoco ha sido extensamente demostrada. En caso de no obtener respuesta adecuada con esta estrategia o bien el paciente presente intolerancia a estos fármacos, las guías elaboradas por los expertos recomiendan el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁴.

La aparición de estos inhibidores supuso un salto cualitativo importante en el tratamiento y manejo de los pacientes con APs. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la interleucina 17 (IL-17) juega un papel fundamental en la fisiopatología de la psoriasis y la APs en relación con la sinovitis, con la entesitis o incluso con la erosión ósea⁶⁻¹⁰. En los últimos años se han desarrollado fármacos dirigidos a inhibir la acción de esta citocina o su receptor. Concretamente, secukinumab recientemente se ha aprobado para su uso en el tratamiento de la APs y se ha incluido en las guías de recomendación del tratamiento de esta patología⁴. La IL-17A es una citocina proinflamatoria que se expresa en las áreas de inflamación, principalmente por un subtipo de células T colaboradoras denominadas Th17. La mayoría de las células pueden responder a la producción local de IL-17A debido a la expresión de los receptores de IL-17A (IL-17RA e IL-17RC). La IL-17A estimula la liberación de citocinas y quimiocinas adicionales encargadas de reclutar y activar a neutrófilos y linfocitos T de memoria, entre otros, en el lugar de la lesión o inflamación, manteniendo así un estado proinflamatorio¹¹. Existen 3 agentes neutralizantes de la IL-17A y su receptor (IL-17RA) que han demostrado su eficacia y su seguridad en el tratamiento de la psoriasis en placas y de la APs: secukinumab, ixekizumab y brodalumab¹².

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal, completamente humano, con una alta afinidad por la IL-17A. La unión de este fármaco a la citocina impide que se una a su receptor impidiendo la posterior expresión, producción y liberación de otras citocinas proinflamatorias.

Eficacia clínica

El primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue una prueba de concepto en 42 pacientes con APs de moderada a grave¹³. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir secukinumab a una dosis intravenosa de 10 mg/kg o placebo al inicio del estudio y en la semana 3. El objetivo primario consistía en alcanzar una mejoría del 20% en el índice de respuesta del American College of Rheumatology (ACR20) a las 6 semanas, pero no se alcanzó en el estudio. La respuesta ACR20 se observó en el 39% de los pacientes tratados con secukinumab y en el 23% de los tratados con el placebo ($p = 0,27$). Aunque fueron mayores, tampoco fueron significativas las diferencias en la semana 12 (el 39 frente al 15%; $p = 0,13$) y en la semana 24 (el 43 frente al 18%; $p = 0,14$). Sin embar-

go, sí fueron significativas las diferencias en cuanto a la reducción de los valores séricos de PCR ($p = 0,039$), velocidad de sedimentación globular ($p = 0,038$) y en los índices Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) ($p = 0,002$) y Short Form Health Survey (SF-36) ($p = 0,030$). A pesar de no haberse cumplido el objetivo primario del estudio, la respuesta clínica, las respuestas de fase aguda y la calidad de vida de los pacientes mejoraron en los tratados con secukinumab en comparación con los tratados con el placebo, lo que sugirió potenciales beneficios clínicos¹³.

Con estos antecedentes se realizaron 2 ensayos clínicos fase III para valorar la eficacia y la seguridad de secukinumab en una muestra mayor de pacientes con APs. El primer estudio fue el FUTURE 1¹⁴. En este estudio, 606 pacientes diagnosticados de APs y con actividad clínica articular fueron aleatorizados equitativamente a recibir placebo ($n = 202$), secukinumab 75 mg ($n = 202$) o 150 mg ($n = 202$). Inicialmente se administró una dosis de inducción con secukinumab intravenoso a 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4. Posteriormente, durante la fase de mantenimiento, se administraron 75 o 150 mg subcutáneos de secukinumab cada 4 semanas. Los pacientes del grupo placebo que no obtuvieron respuesta ACR20 en la semana 16 fueron aleatorizados a recibir secukinumab subcutáneo a 75 o 150 mg. Del mismo modo, los pacientes del grupo placebo que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24, también fueron aleatorizados a recibir secukinumab.

El objetivo principal fue la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24. Esta fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron secukinumab a dosis de 75 mg (50,5%) y 150 mg (50,0%) que en los que recibieron el placebo (17,3%) ($p < 0,001$, para cada una de las comparaciones). Los objetivos secundarios, incluida la respuesta ACR50 y el daño estructural articular, fueron significativamente mejores en los 2 grupos tratados con secukinumab que en el grupo tratado con el placebo. Estas mejoras se mantuvieron a lo largo de 104 semanas^{15,16} (fig. 1). Los pacientes que mantuvieron el

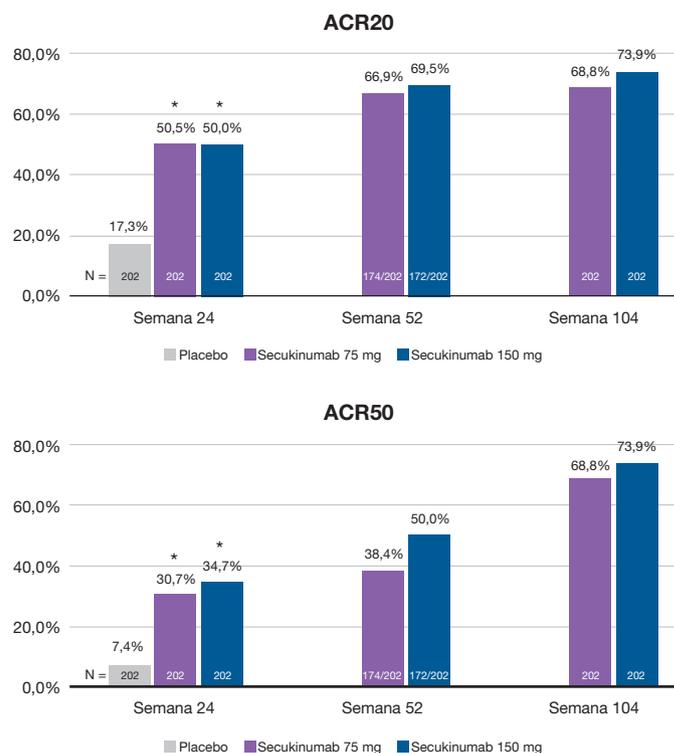


Figura 1. Datos de eficacia de secukinumab en el estudio FUTURE 1 a las 24 (imputación de no respondedor), 52 (datos observados) y 104 (imputación múltiple) semanas. ACR20, 50: mejoría del 20 o el 50% en el índice de respuesta del American College of Rheumatology. A las 52 semanas se indica el número de pacientes analizados respecto del total inicial, pues algunos de ellos abandonaron el estudio. * $p < 0,001$ frente a la respuesta obtenida en el grupo placebo.

tratamiento con metotrexato durante el estudio no obtuvieron una respuesta distinta que los que fueron tratados con secukinumab en monoterapia. En los 2 últimos congresos de la EULAR (2016 y 2017) se presentaron datos a 2 años (n = 476) y a 3 años (n = 308), en los que se observó que secukinumab mantenía su perfil de eficacia y seguridad, reduciendo también la fatiga y con mejoría de la calidad de vida¹⁷⁻²¹.

El segundo estudio fase III que evaluó la eficacia y la seguridad de secukinumab fue el FUTURE 2²². En este estudio, 397 pacientes con APs activa fueron aleatorizados equitativamente para recibir placebo (n = 98) o secukinumab subcutáneo a 300 mg (n = 100), 150 mg (n = 100) o 75 mg (n = 99) una vez a la semana en las semanas 0, 1, 2 y 3, y luego cada 4 semanas a partir de la semana 4. Del mismo modo que en el estudio FUTURE 1, los pacientes del grupo placebo fueron aleatorizados a recibir secukinumab en la semana 16 si no habían desarrollado una respuesta ACR20, o en la semana 24 si la habían desarrollado. La mayoría de los pacientes no había recibido previamente anti-TNF α (el 67% en el grupo tratado con secukinumab a una dosis de 300 mg, el 63% a 150 mg, el 66% a 75 mg y el 64% en los tratados con el placebo) y aproximadamente la mitad mantuvo el tratamiento con metotrexato durante el estudio (el 44% en el grupo tratado con secukinumab a una dosis de 300 mg, el 44% a 150 mg, el 47% a 75 mg y el 51% en los tratados con el placebo).

El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 en la semana 24. Este objetivo fue alcanzado por el 54% de los pacientes tratados con 300 mg de secukinumab (p < 0,0001), el 51% con 150 mg (p < 0,0001), el 29% con 75 mg (p = 0,039), en comparación con el 15% de los que recibieron el

placebo²². La tasa de pacientes que alcanzó una mejoría del 75 y el 90% en el Psoriasis Area Severity Index (PASI75 y PASI90), y la media de cambios (mejoría) en el 28-joint Disease Activity Score utilizando la PCR (DAS28-PCR) y el SF36-Physical Component Summary (PCS), fueron significativamente mayores en los tratados con 300 y 150 mg de secukinumab en comparación con los que recibieron el placebo en la semana 24²². Además, la dosis de 300 mg de secukinumab logró una mejoría significativa del HAQ-DI y del ACR50 frente a placebo. La eficacia frente al placebo se mantuvo en los pacientes que previamente habían recibido tratamiento con hasta 3 anti-TNF α , aunque con unos porcentajes algo menores que los observados en pacientes sin anti-TNF α previo (fig. 2).

En el congreso EULAR (2016) se presentaron datos de resolución de dactilitis y entesitis a las 52 semanas²³. El porcentaje de resolución de estas fue significativamente mayor para las dosis de secukinumab de 300 y 150 mg en las primeras 4 semanas. En un análisis post-hoc, presentado también en dicho congreso, se evaluó la respuesta Minimal Disease Activity (MDA), un índice compuesto validado como medidor del control suficiente de la actividad en APs²⁴. Desde la semana 16, y hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta MDA fue mayor entre los tratados con secukinumab que entre los tratados con el placebo, tanto entre los que habían recibido previamente anti-TNF α como los que no (fig. 3). En el congreso EULAR de 2017 se han presentado datos de rápida mejoría del dolor²⁵, así como de eficacia y seguridad mantenidos a 3 años¹⁹⁻²¹ y de mejoría en el PASDAS basado en baja actividad de la enfermedad a los 2 años²⁶.

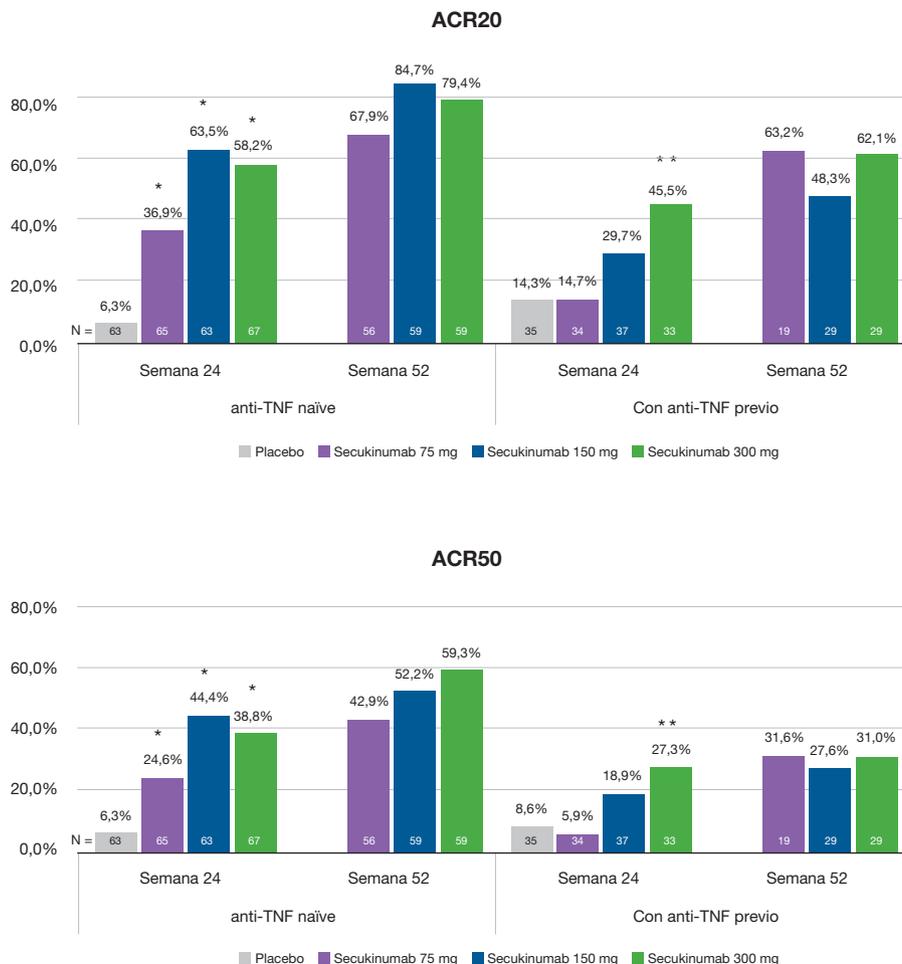


Figura 2. Datos de eficacia de secukinumab en el estudio FUTURE 2, con/sin inhibidor de TNF α previo, a las 24 (imputación de no respondedor) y 52 (datos observados) semanas. ACR: American College of Rheumatology; TNF: factor de necrosis tumoral. *p < 0,001 con respecto al placebo; **p < 0,05 con respecto al placebo.

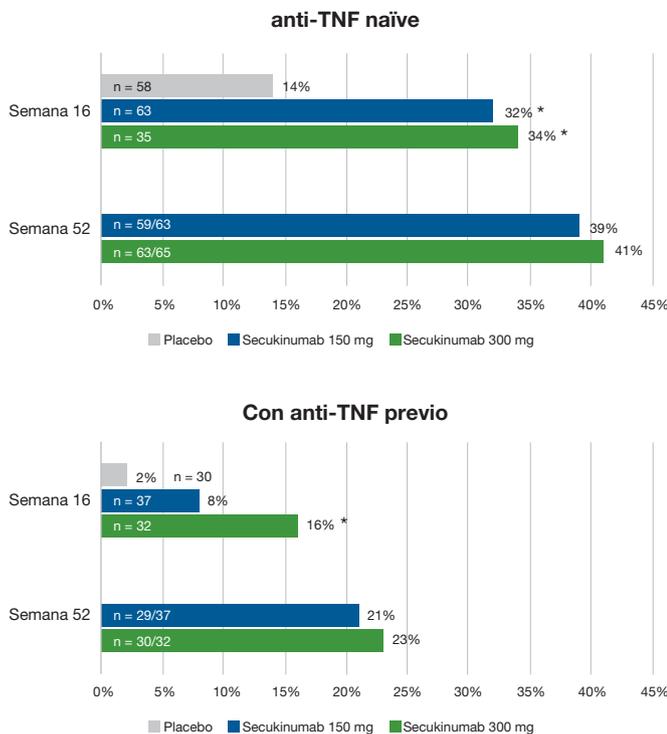


Figura 3. Tasa de respuesta Minimal Disease Activity (MDA) observada en pacientes con artritis psoriásica tratados con secukinumab en el estudio FUTURE 2 en función del inhibidor de TNF α previo. TNF: factor de necrosis tumoral. *p < 0,001 con respecto al placebo. A las 52 semanas se indica el número de pacientes analizados respecto del total inicial, pues algunos de ellos abandonaron el estudio.

Progresión radiográfica

Mediante el van der Heijde-modified total Sharp Score (mTSS) se evaluó el daño estructural articular de los pacientes incluidos en el estudio FUTURE 1 tras 2 años de seguimiento^{15,17}. De los 606 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, en 496 se había hecho una radiografía basal. Los pacientes tratados con 150 y 75 mg de secukinumab mostraron una significativa menor progresión radiológica desde el inicio del estudio hasta la semana 24 en comparación con los que recibieron el placebo, independientemente del tratamiento previo con anti-TNF α o del tratamiento concomitante con metotrexato. Además, cuando los pacientes cambiaban el tratamiento desde el placebo a secukinumab, también se observaba una inhibición de la progresión del daño estructural. Este beneficio se prolongó hasta la semana 104, en la que un 84,6% de los pacientes tratados con 150 mg de secukinumab y un 83,9% de los que recibieron 75 mg no mostraron progresión radiográfica (definida como un cambio menor o igual a 0,5 en el índice mTSS) (fig. 4).

Seguridad

Los eventos adversos observados en el estudio FUTURE 1, como las infecciones (incluyendo la candidiasis), fueron más frecuentes en los grupos tratados con secukinumab¹⁴. A lo largo del estudio, 4 pacientes tratados con secukinumab tuvieron un accidente cerebrovascular (0,6 por 100 pacientes-año) y 2 tuvieron un infarto de miocardio (0,3 por 100 pacientes-año), en comparación con los tratados con placebo, donde no se presentó ningún caso. Aun así, se debe tener en cuenta que la media de exposición a secukinumab fue de 438,5 días y al placebo, de 128,5 días.

En el caso del estudio FUTURE 2, los eventos adversos más comunes hasta la semana 16 fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (4, 8, 10 y 7% con secukinumab a 300, 150, 75 mg y placebo,

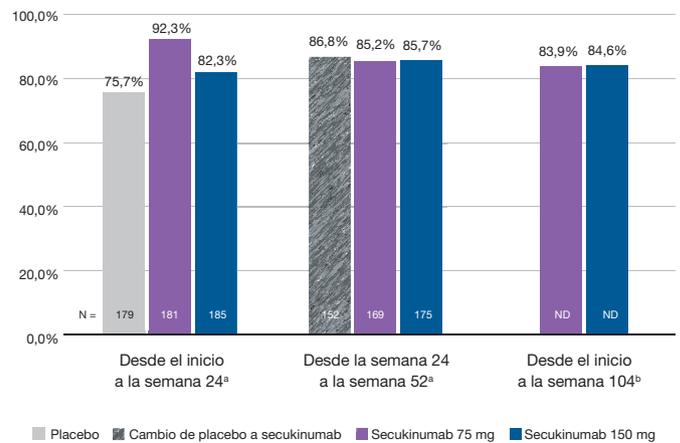


Figura 4. Porcentaje de pacientes tratados con secukinumab sin progresión radiológica, evaluada mediante el van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS). ND: no disponible. La no progresión estructural se definió como el cambio en el mTSS \leq 0,5. Los pacientes no recibieron dosis de inducción de secukinumab. Se muestran datos de los pacientes que completaron el estudio de rayos X entre la población total sin extrapolación. ^aAdaptado de referencia 15. ^bAdaptado de referencia 17.

respectivamente) y nasofaringitis (6, 4, 6 y 8%, respectivamente). Los acontecimientos adversos graves ocurrieron en el 5, 1 y 4% de los pacientes tratados con 300, 150 y 75 mg de secukinumab, en comparación con el 2% del grupo placebo, sin informar de fallecimientos ni ideación suicida²².

Ixekizumab

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido a bloquear la IL-17A. Durante el primer ensayo fase III (SPIRIT-P1), doble ciego y de 24 semanas de duración, 417 pacientes con APs activa sin tratamiento previo con agentes biológicos fueron aleatorizados equitativamente a recibir 1 de los 2 regímenes de dosificación de ixekizumab subcutáneo (dosis inicial de 160 mg seguido de 80 mg cada 2 o cada 4 semanas), adalimumab 40 mg cada 2 semanas (control activo) o placebo. El objetivo primario fue la tasa de pacientes que alcanzó la respuesta ACR20 en la semana 24 (fig. 5). En los 2 grupos que recibieron ixekizumab se demostró una mejoría significativa frente al placebo en cuanto a la actividad de la enfermedad (ACR20 57-62%), la función física, la reducción de dactilitis, la mejoría de la psoriasis (PASI100 42-52%) y una inhibición de la progresión del daño estructural, pero no para la entesitis²⁷. En la fase de extensión a 52 semanas (con ixekizumab en los 4 grupos), la mayoría de estos datos mejoró, siendo eficaz incluso en el tratamiento de la entesitis²⁸. Además, en la semana 52 también se observó una mejoría aún mayor que en la semana 24 en la calidad de vida y en la productividad laboral²⁹.

Los pacientes tratados con ixekizumab en ambos regímenes de dosificación experimentaron significativamente menos progresión radiográfica del daño articular estructural que los pacientes tratados con placebo, medido por el cambio desde la línea de base en la puntuación mTSS para APs a 52 semanas (0,54 y 0,09 para los pacientes asignados al azar a ixekizumab cada 4 semanas y a ixekizumab cada 2 semanas, respectivamente). Los pacientes que cambiaron de placebo o de adalimumab a cualquiera de los regímenes posológicos de ixekizumab después del período de tratamiento de 24 semanas también vieron una progresión radiográfica significativamente menor del daño articular estructural que los tratados con placebo (el cambio promedio desde los valores basales de mTSS a las 52 semanas varió de -0,03 a 0,41). La incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con ixekizumab en comparación con placebo.

Aunque la incidencia de eventos adversos fue más frecuente con ixekizumab (sin diferencias con adalimumab) en comparación con el

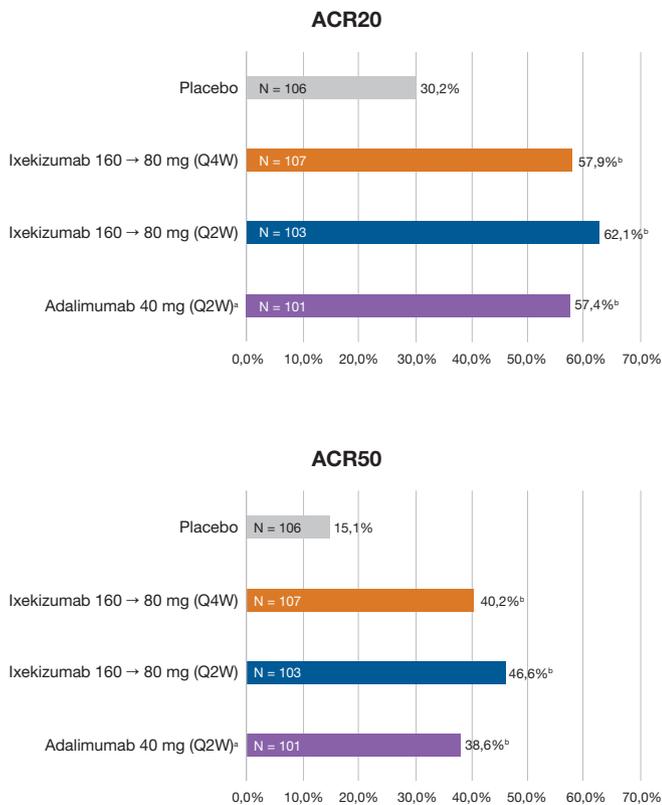


Figura 5. Datos de eficacia de ixekizumab a las 24 semanas. ACR: American College of Rheumatology; Q2W: cada 2 semanas; Q4W: cada 4 semanas. ^aLa rama con adalimumab sirvió de referencia para poderlo comparar con la rama placebo. El estudio no fue diseñado para comparar ixekizumab con adalimumab. ^bp < 0,001 con respecto al placebo.

placebo, el fármaco se toleró bien. Los eventos adversos más comunes (reacción en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección y nasofaringitis) fueron similares a los de los estudios fase III de este fármaco para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave³⁰. Las tasas de eventos adversos graves con el ixekizumab también fueron similares al placebo y las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Actualmente existen otros 2 estudios aleatorizados fase III abiertos, NCT02349295 (SPIRIT-P2) y NCT02584855 (SPIRIT-P3). Del SPIRIT-P2 ya se han publicado resultados³¹. En este estudio doble ciego, muticéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se reclutaron 363 pacientes con al menos 6 meses desde el diagnóstico de la APs, con intolerancia, falta de respuesta o pérdida de esta a los tratamientos previos incluyendo inhibidores del TNF, y se aleatorizaron en 2 brazos con ixekizumab (pauta igual al SPIRIT-P1) y 1 con placebo, siendo el objetivo primario (ACR20 a la semana 24) claramente mayor en los 2 brazos con ixekizumab (el 53 y el 48% frente al 20%) y los eventos adversos similares al SPIRIT-P1.

Brodalumab

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y bloquea a la subunidad IL-17RA del receptor de la IL-17A y otras citocinas, como la IL-17E (o IL-25). El primer ensayo autorizado fue un estudio fase II, doble ciego, realizado en 168 pacientes con APs activa de Estados Unidos y Canadá³². Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo, 140 mg de brodalumab o 280 mg de brodalumab. Tras 12 semanas de tratamiento, la tasa de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 fue significativamente mayor con ambas dosis del fármaco que con el placebo (el 39% con 140 mg de brodalumab, p = 0,02; el 37% con 280 mg de brodalumab,

p = 0,03, y el 18% con placebo). Además, estas respuestas se mantuvieron tanto en la semana 24 como en la 52. También se observaron tasas más altas de respuesta ACR50 con respecto al placebo (el 14% para ambas dosis de brodalumab frente al 4% con placebo; p = 0,05). Sin embargo, la tasa de respuesta ACR70 entre brodalumab y placebo no fue diferente. Las tasas de respuestas fueron similares con o sin tratamiento biológico previo. Este estudio mostró una mejoría significativa en cuanto al Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), pero no fue significativa para el tratamiento de la entesitis y la dactilitis. En cuanto a seguridad, en las 12 semanas iniciales del estudio, los eventos adversos graves registrados ocurrieron en el 3% de los pacientes tratados con brodalumab y en el 2% de los tratados con placebo³².

Durante los 2 ensayos clínicos fase III aleatorizados, doble ciego, NCT02029495 (AMVISION-1) y NCT02024646 (AMVISION-2), brodalumab fue retirado debido a problemas de seguridad, a pesar de haber demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis y la APs. Este hecho ha creado una alerta sobre brodalumab y se encuentra actualmente pendiente de una decisión por parte de las autoridades sanitarias³³. Aun así, se han presentado más datos en los congresos de EULAR (2015) y ACR (2015) con resultados positivos en cuanto a eficacia clínica, seguridad y progresión radiográfica³⁴⁻³⁸.

Recientemente, la FDA —Food and Drug Administration— (febrero de 2017) y la EMA —European Medicines Agency— (mayo de 2017) han dado una opinión positiva (autorización inicial) para su uso en psoriasis en placas moderada a grave que requiera tratamiento sistémico^{39,40}.

Conclusiones

Aunque el tratamiento de primera línea de la APs es el metotrexato, con o sin AINE, la evidencia sobre su eficacia es limitada. En caso de no obtener respuesta o presentar intolerancia con este fármaco, las guías clínicas recomiendan el empleo de agentes anti-TNF α . Sin embargo, dada la importancia de la IL-17A en esta patología, y de la misma manera que ha sucedido con otras patologías, se han desarrollado fármacos capaces de inhibir su acción: secukinumab, ixekizumab y brodalumab. Todos ellos han conseguido demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis en placas y de la APs.

Secukinumab e ixekizumab son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la IL-17A que han sido estudiados en estudios fase III demostrando su superioridad frente al placebo en las respuestas clínicas (ACR y PASI), resolución de dactilitis y entesitis, función física, calidad de vida y menor progresión radiográfica, manteniéndose todas ellas en el tiempo. Por otro lado, brodalumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la subunidad IL-17RA del receptor de la IL-17A y otras citocinas, aunque también consiguió demostrar su eficacia, esta fue menor que en los otros fármacos. De hecho, no consiguió superar al placebo en la respuesta ACR70 y en la resolución de dactilitis y entesitis. Además, en estudios fase III posteriores, este fármaco fue retirado por problemas de seguridad, lo que ha hecho que actualmente se encuentre en proceso de revisión por las agencias evaluadoras.

De los 3 fármacos, actualmente el único aprobado para el tratamiento de la APs ha sido secukinumab. Asimismo, este fármaco ha sido incluido en las guías clínicas para el tratamiento de esta patología. Aun así, se están llevando a cabo nuevos estudios con los otros 2 fármacos, de los cuales se espera conocer los resultados próximamente.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios por parte de AbbVie, Janssen, MSD, Novartis, Celgene y Pfizer para la realización de ponencias, formación y participación en congresos.

Bibliografía

1. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:20-8.
2. Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:288-94.
3. Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol*. 2016;174:1174-8.
4. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510.
5. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1368-77.
6. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Zaba LC, Cardinale I, Nograles KE, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol*. 2008;181:7420-7.
7. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF- β 1. *Expert Rev Dermatol*. 2007;2:69-78.
8. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R136.
9. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:183-93.
10. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1272-81.
11. Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow CK, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50.
12. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4:1-9.
13. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, Van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56.
14. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, Van der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39.
15. Van der Heijde D, Landewé B, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68:1914-21.
16. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, Van der Heijde D, et al. Secukinumab provides sustained improvements in psoriatic arthritis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67 Suppl 10: abstract 2148.
17. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):347-55.
18. Gossec L, Kvien T, Conaghan PG, Ostergaard M, Cañete JD, Gaillez C, et al. Reduction in fatigue in patients with active psoriatic arthritis are sustained over 2 years: Long-term results of two phase 3 studies with secukinumab. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:351 (abstract THU0442).
19. Gossec L, Kvien T, Conaghan P, Østergaard, Gladman D, Mease PJ, et al. Secukinumab Provides Sustained Reduction in Fatigue in Patients with Active Psoriatic Arthritis through 3 Years: Long-term Data from the FUTURE 1 and FUTURE 2 Studies. Poster presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), June 14-17, 2017, Madrid, Spain.
20. Strand V, FitzGerald O, Coates L, Walsh JA, Cañete JD, Bhosekar V, et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in Work Productivity and Health-related Quality of Life in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 2-year Results from FUTURE 1 and FUTURE 2. Poster presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), June 14-17, 2017, Madrid, Spain.
21. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: 3-year Efficacy and Safety Results from Phase 3 FUTURE 1 Trial. Poster presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), June 14-17, 2017, Madrid, Spain.
22. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. 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;386:1137-46.
23. Kirkham B, Mease PJ, McInnes I, Bhosekar V, Mpofu S, Gandhi K, et al. Secukinumab provides rapid and sustained reductions in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Analysis of data from the phase 3 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled FUTURE 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:599 (abstract FRI0451).
24. Coates LC, Mease PJ, Kirkham B, McLeod LD, Mpofu S, Karyekar C, et al. Secukinumab improves minimal disease activity response rates in patients with active psoriatic arthritis: Data from the randomized phase 3 study, FUTURE 2. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:605 (abstract FRI0463).
25. McInnes IB, Mease PJ, Schett G, Kirkham B, Strand V, Williams N, et al. Secukinumab Provides Rapid and Sustained Pain Relief in Psoriatic Arthritis: 2-year Results from the FUTURE 2 Study. Poster presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), June 14-17, 2017, Madrid, Spain.
26. Coates L, Gladman D, Nash P, FitzGerald O, Kavanaugh A, Rasouliyan L, et al. Secukinumab Provides Sustained PASDAS Related Low Disease Activity in Psoriatic Arthritis: 2 -year Results from the FUTURE 2. Poster presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), June 14-17, 2017, Madrid, Spain.
27. Mease PJ, Van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:79-87.
28. Mease PJ, Okada C, Kishimoto M, Shuler CL, Carlier H, Lin CY, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52 week results from a phase 3 study (Spirit-P1). *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:96 (abstract OP0109).
29. Gottlieb AB, Husni ME, Shuler CL, Burge RT, Lin CY, Lee CH, et al. Ixekizumab provides improvements through 52 weeks in physical function, quality of life, and work productivity in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:345 (abstract THU0430).
30. Farahnik B, Beroukham K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh R, et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:25-37.
31. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2317-27.
32. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2295-306.
33. Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:204-10.
34. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald M, Ritchlin CT, Beaulieu A, Deodhar A, et al. Two-year clinical response to brodalumab, an anti-IL-17 receptor antibody, in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:136 (abstract OP0175).
35. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald M, Ritchlin CT, Beaulieu A, Deodhar A, et al. Two-year clinical response to brodalumab, an anti-IL-17 receptor antibody, in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67 Suppl 10: abstract 2872.
36. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald M, Ritchlin CT, Beaulieu A, Deodhar A, et al. Clinical response in subjects with psoriatic arthritis following one year of treatment with brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor antibody. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66 Suppl 11:S1-243 (abstract 1557).
37. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald M, Ritchlin CT, Beaulieu A, Deodhar A, et al. Fifty-two week clinical response to brodalumab, an anti-IL-17R antibody, in subjects with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:740 (abstract SAT0404).
38. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald M, Ritchlin CT, Beaulieu A, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of brodalumab over one year in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to a biologic. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:1052 (abstract AB0752).
39. U.S. Food and Drug Administration FDA. FDA approves new psoriasis drug. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm541981.htm?source=govdelivery>
40. European Medicines Agency. Kyntheum, brodalumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003959/WC500228098.pdf