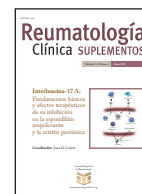




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 2

Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la espondilitis anquilosante

Victoria Navarro-Compán

Servicio de Reumatología, IdiPaz, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Secukinumab
Espondilitis anquilosante
Eficacia

La IL-17 es una citocina proinflamatoria clave en la patogénesis de la espondilitis anquilosante que ha surgido recientemente como una diana prometedoras para el tratamiento de estos pacientes. Hasta el momento se han desarrollado 3 moléculas (anticuerpos monoclonales) dirigidas frente a la señalización por IL-17: secukinumab, ixekizumab y brodalumab. Este artículo resume la evidencia disponible acerca de estos inhibidores de la IL-17 para el tratamiento de las manifestaciones osteomusculares en pacientes con espondilitis anquilosante. Actualmente, el único inhibidor de la IL-17 aprobado por las agencias medicamentosas para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante es el secukinumab. En 2 ensayos clínicos aleatorizados fase III (MEASURE 1 y MEASURE 2), secukinumab ha demostrado ser eficaz para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante activa, a pesar de recibir tratamiento convencional con antiinflamatorios no esteroideos (\pm un fármaco antifactor de necrosis tumoral). En estos estudios, se observó que el 61% de los pacientes que recibieron secukinumab a dosis de 150 mg subcutáneo cada 4 semanas (previa dosis de carga intravenosa en el MEASURE 1 y subcutánea en el MEASURE 2) alcanzó una respuesta Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 20 a las 16 semanas de seguimiento. Además, el tratamiento con secukinumab también se ha asociado con una disminución de las lesiones inflamatorias en la resonancia magnética de columna y articulaciones sacroilíacas y también con una mejoría en la función física y calidad de vida de los pacientes con espondilitis anquilosante. El perfil de seguridad de secukinumab observado en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con secukinumab es similar al observado en otras patologías. En general, secukinumab es bien tolerado en pacientes con espondilitis anquilosante y se asocia con una baja incidencia de efectos adversos graves y a una tasa baja de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos. Sobre la base de estos resultados, el tratamiento con secukinumab se ha incluido recientemente dentro del algoritmo de tratamiento en las últimas recomendaciones ASAS/European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de pacientes con espondiloartritis axial y de la Sociedad Española de Reumatología (SER) para el uso de terapia biológica en pacientes con espondiloartritis axial.

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

Keywords:
Secukinumab
Ankylosing spondylitis
Efficacy

Efficacy and safety of drugs that inhibit interleukin-17 in ankylosing spondylitis

ABSTRACT

Interleukin-17 (IL-17) is a key proinflammatory cytokine in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS) that has recently emerged as a promising target in the treatment of those patients. Up to now, three molecules (monoclonal antibodies) have been directed against IL-17: secukinumab, ixekizumab and brodalumab. This article summarizes the available evidence concerning these IL-17 inhibitors for the treatment of musculoskeletal manifestations in patients with AS. At the present time, secukinumab is the only IL-17 inhibitor approved by drug administrations for the treatment of patients with AS. In two phase III randomized clinical trials (MEASURE 1 and MEASURE 2), secukinumab was shown to be efficient when used to improve the symptoms and signs of the disease in patients with active AS, although they had received standard treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (\pm an anti-tumor necrosis factor agent). In

those studies, it was observed that 61% of the patients who received subcutaneous secukinumab at a dose of 150 mg every 4 weeks (after an intravenous loading dose in MEASURE 1 and a subcutaneous dose in MEASURE 2) reached an Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) 20 response after 16 weeks of follow-up. Moreover, treatment with secukinumab has also been associated with a decrease in the inflammatory lesions seen in nuclear magnetic resonance images at the level of the spine and the sacroiliac joints, and with an improvement in the physical function and quality of life of AS patients. The safety profile of secukinumab observed in patients with AS treated with secukinumab is similar to that observed in other diseases. In general, secukinumab is well tolerated in AS patients and is associated with a low incidence of serious adverse events and a low rate of discontinuation of the treatment due to adverse effects. On the basis of these results, treatment with secukinumab has recently been included in the treatment algorithm in the latest recommendations from the ASAS and the European League Against Rheumatism (EULAR) for the management of patients with axial spondyloarthritis and in those drafted by the Spanish Society of Rheumatology (SER) for the use of biological therapy in patients with axial spondyloarthritis.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades reumáticas interrelacionadas que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica. Dentro de este grupo se incluye la espondiloartritis axial (EspAax), que al mismo tiempo se clasifica en 2 principales subtipos: la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) y la espondilitis anquilosante (EA), o también denominada espondiloartritis radiográfica. Tanto la EspAax-nr como la EA representan parte de un mismo espectro de la enfermedad, con algunas diferencias. Mientras que los pacientes con EA ya tienen un cierto grado de daño estructural visible en la radiografía simple, los pacientes con EspAax-nr representan una forma precoz o menos grave de la enfermedad en la que, por definición, no existe tal grado de daño estructural¹.

La EspAax se caracteriza por la afectación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar con dolor y rigidez lumbar, consecuencia de la inflamación producida a este nivel. Además, pueden aparecer otras manifestaciones osteomusculares como la artritis de articulaciones periféricas, la entesitis y la dactilitis. Más allá, si la actividad de la enfermedad persiste, esto puede dar lugar a la aparición de daño estructural y anquilosis de la columna, que suele detectarse en la radiografía como una formación de sindesmofitos y puentes óseos. Todo ello conlleva el deterioro de la movilidad, la función física y la calidad de vida de los pacientes con EspAax².

En la actualidad, el tratamiento de primera línea en los pacientes con EA son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En caso de que no exista respuesta a este tratamiento, se suele administrar un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)³. Pero lamentablemente, a pesar de que los fármacos anti-TNF α han representado uno de los mayores avances en el campo de las espondiloartritis en las últimas décadas, no todos los pacientes responden a ellos. Los datos de los registros describen que más del 45% de los pacientes con EA no responde al primer fármaco anti-TNF α , bien sea por falta de eficacia, por efectos adversos o por intolerancia⁴. Por ello, es imprescindible disponer de otras terapias eficaces en pacientes con EA.

En este sentido, se han llevado a cabo diferentes estudios para evaluar la posible eficacia clínica de otras terapias biológicas que han demostrado ser eficaces en otras enfermedades inflamatorias crónicas articulares, como los inhibidores de la interleucina (IL) 1 e IL-6, abatacept y rituximab. Sin embargo, ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz en pacientes con EspAax hasta el momento⁵⁻⁸. Recientemente se han desarrollado los inhibidores de la IL-17A, que es una citocina proinflamatoria clave en la patogénesis de la EspAax. Por ello, la inhibición de la IL-17A supone una diana emergente prometedora en estos pacientes. En la actualidad existen datos de 2 inhibidores de IL-17A (secukinumab e ixekizumab) y 1 inhibidor de la IL-17RA (brodalumab).

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal, completamente humano, que se une selectivamente y neutraliza a la IL-17A, inhibiendo, por tanto, la interacción de esta con los receptores de IL-17 expresados en múltiples células (queratinocitos, fibroblastos, sinoviocitos, células endoteliales, condrocitos y osteoblastos). Esta inhibición provoca, posteriormente, un bloqueo en el proceso de producción de un espectro amplio de otras citocinas proinflamatorias.

Eficacia clínica

Un ensayo clínico fase II fue el primer estudio en demostrar la eficacia de una terapia biológica diferente a un anti-TNF α para el control de síntomas y signos en pacientes con EA⁹. Este ensayo incluyó 30 pacientes con EA (según criterios modificados de Nueva York) y enfermedad activa (definida por un Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] ≥ 4 y evaluación del dolor de columna y dolor nocturno del paciente ≥ 4 en una escala analógica de 0-10), a pesar de haber recibido dosis máximas de tratamiento con AINE. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 4:1 a recibir secukinumab (10 mg/kg) o placebo en los días 1 y 22 del estudio. El objetivo primario del ensayo fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS20) en la semana 6, definida como una mejoría $\geq 20\%$ y mejoría absoluta ≥ 1 unidad en al menos 3 de los 4 dominios ASAS, sin que el dominio restante hubiese empeorado $\geq 20\%$. Este objetivo fue alcanzado en el 59% de los pacientes tratados con secukinumab comparado con el 24% en los pacientes que recibieron el placebo, con una probabilidad del 99,8% de que el tratamiento con secukinumab sea más eficaz que el placebo. Por tanto, en este primer ensayo clínico en pacientes con EA, el tratamiento con secukinumab se asoció con una rápida y sustancial mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad⁹. Por otro lado, un estudio piloto realizado en 13 de los pacientes tratados con secukinumab que participaron en este ensayo clínico fase II observó que la mejoría en los signos y síntomas de la enfermedad también se correlacionó con una disminución de la inflamación en la columna, detectada mediante resonancia magnética¹⁰. Además, en este estudio se observó la desaparición de lesiones grasas en el 30% de las esquinas vertebrales, mientras que aparecieron nuevas lesiones grasas solo en un 5% de las esquinas vertebrales.

Sobre la base de los resultados obtenidos en el ensayo clínico fase II anterior, se llevaron a cabo los 2 principales estudios del desarrollo de secukinumab en pacientes con EA hasta el momento: MEASURE 1 y MEASURE 2¹¹. Ambos estudios son ensayos clínicos fase III en los que se incluyeron pacientes con EA que cumplían criterios modificados de Nueva York, que no habían respondido al tratamiento con AINE y que tenían enfermedad activa (definida por un BASDAI > 4 y eva-

luación del dolor de espalda del paciente ≥ 4 en una escala analógica de 0-10). Los pacientes fueron aleatorizados equitativamente a uno de los brazos de secukinumab (150 o 75 mg) o placebo. Al inicio del estudio se administró una dosis de carga (intravenosa [i.v.] en el MEASURE 1 y subcutánea [s.c.] en el MEASURE 2). El objetivo primario de estos estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS20 a las 16 semanas de seguimiento. Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron la respuesta ASAS40, la mejoría ASAS5/6, la remisión parcial ASAS, el cambio en BASDAI y el cambio en los valores séricos de la proteína C reactiva (PCR).

El estudio MEASURE 1 se desarrolló durante 2 años, con 3 años más de seguimiento a continuación. En este ensayo se incluyeron 371 pacientes con EA. Los pacientes en alguno de los brazos del tratamiento activo recibieron una dosis de carga i.v. de secukinumab (10 mg/kg a las 0, 2 y 4 semanas) y posteriormente una dosis de mantenimiento s.c. (150 o 75 mg cada 4 semanas, empezando desde la semana 8) (fig. 1). El objetivo primario, la tasa de respuesta ASAS20 a las 16 semanas, fue del 61, 60 y 29% en pacientes con 150 o 75 mg de secukinumab y placebo, respectivamente, mostrando diferencias significativas entre secukinumab y placebo ($p < 0,001$) (fig. 2A). Además, la respuesta ASAS40 a las 16 semanas fue alcanzada por el 42, 33 y 13% de los pacientes con 150 o 75 mg de secukinumab y placebo, respectivamente, encontrando también diferencias significativas entre secukinumab y el placebo ($p < 0,001$) (fig. 2B).

El estudio MEASURE 2 transcurrió durante 5 años y en él se incluyeron 219 pacientes. Los pacientes en alguno de los brazos del tratamiento activo recibieron una dosis de carga s.c. de secukinumab (150 o 75 mg a las 0, 1, 2 y 3 semanas) y posteriormente una dosis de mantenimiento s.c. (150 o 75 mg cada 4 semanas, empezando desde la semana 4) (fig. 1). El objetivo primario, la respuesta ASAS20 a las 16 semanas, fue alcanzado por el 61, 41 y 28% de los pacientes tratados con 150 o 75 mg de secukinumab y placebo, respectivamente, mostrando diferencias significativas entre secukinumab y placebo ($p < 0,001$) (fig. 2A).

Además, en un subestudio que incluyó a 105 pacientes que habían participado en el estudio MEASURE 1, también se detectó una reducción temprana (a las 16 semanas de seguimiento) de las lesiones inflamatorias detectadas mediante resonancia magnética, tanto de las articulaciones sacroilíacas como de la columna, la cual también se mantuvo a largo plazo (tras 52 semanas)¹².

En resumen, los resultados a corto plazo de los ensayos clínicos MEASURE 1 y MEASURE 2 confirmaron los resultados obtenidos previamente en el ensayo clínico fase II en cuanto a la eficacia de secukinumab sobre los síntomas y signos de la enfermedad en pacientes con EA. La dosis de mantenimiento con 75 mg de secukinumab fue clínicamente eficaz solo tras la dosis de carga i.v., pero no tras la dosis de carga subcutánea. Además, esta eficacia clínica observada a corto plazo también se mantuvo tras 2 años de seguimiento. Estos datos fueron presentados en el 2016, en el congreso del American College of Rheumatology (ACR). A las 104 semanas de seguimiento, en el estudio MEASURE 1 se observó que el 79 y el 64% de los pacientes que recibieron la dosis de mantenimiento de 150 mg de secukinumab mantuvieron una respuesta ASAS20 y ASAS40, respectivamente¹³. Del mismo modo, a las 52 semanas de seguimiento, en el estudio MEASURE 2 se observó una respuesta ASAS20 y ASAS40 en el 63 y el 49% de los pacientes con esta misma dosis¹⁴.

Por otro lado, a la hora de evaluar la eficacia clínica de secukinumab en pacientes con EA, es importante mencionar que tanto el estudio MEASURE 1 como el MEASURE 2 incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF α y pacientes que habían recibido previamente un máximo de un anti-TNF α . Recientemente se han publicado los datos de un análisis post hoc estratificando la respuesta clínica a secukinumab sobre la base de si los pacientes habían recibido o no tratamiento previo con algún fármaco anti-TNF α ¹⁵. En total, 51 pacientes (33 en el estudio MEASURE 1 y 18 en el MEASURE 2) habían recibido tratamiento anti-TNF α previamente a ser incluidos en los estudios; dicho tratamiento había sido suspendido bien por ineficacia o bien por algún efecto adverso o intolerancia. En este subgrupo, se observó una respuesta ASAS20 y ASAS40 en el 48 y el 23% de los pacientes a las 16 semanas de seguimiento. Sin embargo, a pesar de que se observó una respuesta clínica en el subgrupo de pacientes que habían recibido anti-TNF α previamente, esta fue inferior a la observada en los pacientes que no habían recibido anti-TNF α previamente, con unas tasas del 67% para ASAS20 y del 46% para ASAS40. No obstante, debido al pequeño tamaño muestral, estos resultados aún deben ser confirmados en estudios más amplios diseñados específicamente para valorar este objetivo¹³.

Por último, también sería útil conocer la eficacia de secukinumab en otras manifestaciones osteomusculares de la enfermedad, tales

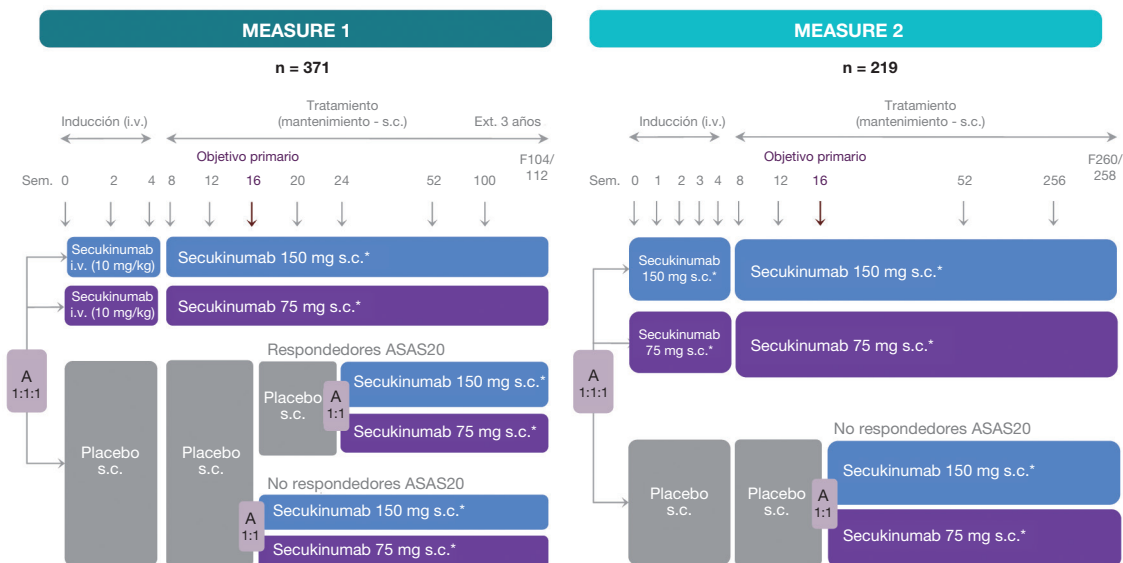


Figura 1. Diseño del estudio para los ensayos clínicos MEASURE 1 y MEASURE 2. A: aleatorización; F: última evaluación; i.v.: intravenosa; s.c.: subcutánea. *Cada 4 semanas. Tomada de referencia 11.

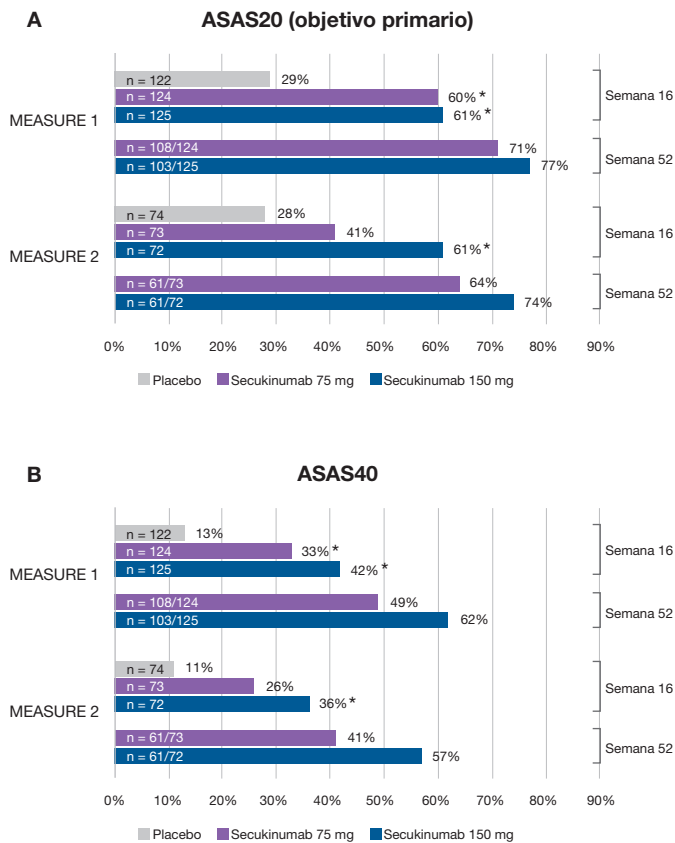


Figura 2. Respuesta ASAS20 (A) y ASAS40 (B) a las 16 semanas (imputación de no respondedor) y 52 semanas (datos observados) de seguimiento en los ensayos clínicos MEASURE 1 y MEASURE 2. A las 52 semanas se indica el número de pacientes analizados respecto del total inicial, pues algunos de ellos abandonaron el estudio. *p < 0,001 frente a la respuesta obtenida en el grupo placebo.

como la entesitis y la dactilitis. Sin embargo, hoy en día aún no se han publicado resultados de la eficacia de secukinumab sobre estas manifestaciones en pacientes con EA.

Progresión radiográfica

Muy recientemente, mediante el cambio en el índice modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS), se han presentado los datos de progresión radiográfica de los pacientes incluidos en el estudio MEASURE 1 al cabo de 2 años de seguimiento¹⁶. Durante este período, el 80% de los pacientes que recibieron secukinumab no progresó desde el punto de vista radiográfico (Δ mSASSS \leq 0) (fig. 3). El cambio medio en el mSASSS desde la visita basal hasta la semana 104 en estos pacientes fue de tan solo $0,30 \pm 2,53$. No hubo diferencias entre las 2 dosis administradas de secukinumab (150 frente a 75 mg), pero sí se observó un mayor cambio medio en el mSASSS en los varones y en los pacientes que tenían PCR elevada o sindesmofitos en la visita basal. Estos datos sugieren que secukinumab puede tener un efecto sobre la progresión radiográfica de la enfermedad. No obstante, a la hora de interpretar estos resultados y compararlos con otros estudios en los que se ha evaluado la eficacia de AINE o fármacos anti-TNF α sobre la progresión radiográfica, hay que ser cautelosos; en ninguno de esos estudios se ha empleado un grupo control y existen diferencias en algunas de las características de los pacientes que podrían asociarse con mayor progresión radiográfica de por sí, como son el tabaco, la duración y la actividad de la enfermedad.

Función física y calidad de vida

El tratamiento con secukinumab también se ha asociado con una mejoría rápida y mantenida de la función física, la calidad de vida y la fatiga en pacientes con EA¹⁷. En el estudio MEASURE 1, el cambio medio desde la visita basal a la semana 16 en los parámetros asociados con estas variables fue superior en los pacientes que recibieron 150 o 75 mg de secukinumab, en comparación con el grupo que recibió el placebo; el cambio para el Short Form-36 Physical Component Summary (SF-36-PCS) fue de 5,6 para ambas dosis de secukinumab y de 0,96 para el placebo (p < 0,001), y el cambio para Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) fue de -3,6 para ambas dosis de secukinumab y de -1,04 para el placebo (p < 0,01).

En el estudio MEASURE 2 se encontraron resultados similares, y el cambio medio desde la visita basal a la semana 16 en estas variables fue superior en los pacientes que recibieron 150 mg de secukinumab, en comparación con los que recibieron placebo y en comparación con el cambio mínimo establecido para definir la diferencia mínima clínicamente importante: Δ SF-36-PCS (6,06 frente a 1,92; p < 0,001); Δ ASQoL (-4,0 frente a -1,37; p < 0,01); Δ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-fatiga (8,10 frente a 3,3; p < 0,01). Además, estos cambios se mantuvieron a las 52 semanas de seguimiento¹¹.

Seguridad

El perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos MEASURE 1 y MEASURE 2 es consistente con lo observado en los estudios de pacientes que habían recibido secukinumab para otras enfermedades como la psoriasis^{11,18}. Hasta la fecha, se dispone de datos de seguridad en 691 pacientes-año expuestos a secukinumab. Durante las primeras 16 semanas de seguimiento, la incidencia de efectos adversos analizada de manera conjunta en ambos ensayos clínicos fue del 66% en los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de secukinumab, en comparación con el 59% de los que recibieron placebo. En cuanto a la incidencia de efectos adversos graves, esta fue del 3,3% en pacientes con secukinumab y del 4,1% en pacientes con placebo. La incidencia de infecciones fue superior con secukinumab que con placebo (el 30 frente al 12% en MEASURE 1 y el 32 frente al 27% en MEASURE 2, respectivamente).

Al cabo de las 52 semanas de seguimiento, se produjeron 3 fallecimientos (1 por suicidio en el grupo placebo, 1 por fallo respiratorio con 75 mg de secukinumab y 1 por infarto agudo de miocardio con 75 mg de secukinumab). El efecto adverso más común con secukinumab fue la faringitis, que se produjo en el 17% de los pacientes. La incidencia de enfermedad de Crohn (0,7 eventos por cada 100 pacientes-año), infección por *Candida* spp. (0,9 eventos por cada 100 pacientes-año), neutropenia (0,7 eventos por cada 100 pacientes-año),

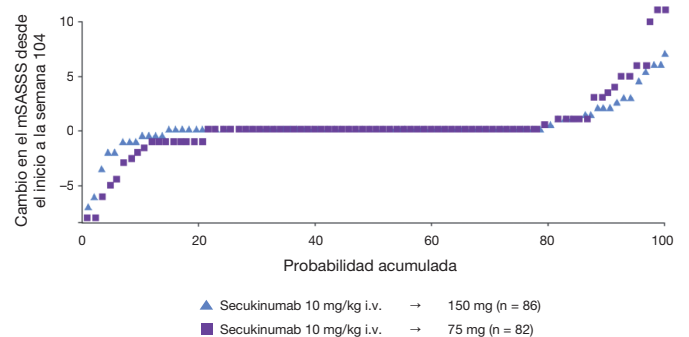


Figura 3. Curva de probabilidad acumulada para el cambio en el modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) desde la visita basal a la semana 104 en el estudio MEASURE 1. i.v.: intravenoso.

eventos cardíacos graves (0,4 eventos por cada 100 pacientes-año) y neoplasias (0,7 eventos por cada 100 pacientes-año) fue baja con secukinumab. Respecto a la incidencia de uveítis, esta fue del 1,2% en los pacientes con secukinumab y del 1,0% en el grupo placebo (entre un 12-20% de los pacientes habían tenido antecedentes previos de uveítis). En solo 2 pacientes (0,3%) en tratamiento con secukinumab se detectaron anticuerpos antifármaco, sin que esto se asociase con una pérdida de eficacia clínica.

Ixekizumab

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente y neutraliza a la IL-17A. Actualmente, se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos fase III para evaluar la eficacia de ixekizumab en pacientes con: a) espondiloartritis radiográfica sin anti-TNF α previo (NCT02696785, COAST-V); b) EspAax-nr sin anti-TNF α previo (NCT02757352, COAST-X); c) espondiloartritis radiográfica con anti-TNF α previo (NCT02696798, COAST-W). Todos ellos se encuentran actualmente en fase de reclutamiento, por lo que aún no tenemos resultados disponibles.

Brodalumab

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de la IL-17. Estaba previsto realizar un ensayo clínico fase II para evaluar la eficacia de brodalumab en pacientes con EspAax (NCT02429882). Sin embargo, este fue suspendido por el laboratorio promotor antes de comenzar el reclutamiento de pacientes.

Posicionamiento de los inhibidores de IL-17 en la práctica clínica

De todas estas moléculas, la que hoy en día tiene un desarrollo clínico más amplio y la única aceptada por las agencias reguladoras para el tratamiento de la EA es secukinumab. De acuerdo a los datos descritos previamente, secukinumab fue aprobado por la European Medicines Agency en enero de 2015 para el tratamiento de pacientes con EA activa, a pesar del tratamiento convencional con AINE. La dosis recomendada según la ficha técnica es de 150 mg s.c. en las semanas 0, 1, 2 y 3, y, a partir de ahí, 150 mg s.c. cada 4 semanas.

El tratamiento con secukinumab también se ha incluido recientemente dentro del algoritmo de las últimas recomendaciones ASAS/European League Against Rheumatism (EULAR) como una de las posibles terapias biológicas para el manejo de pacientes con EspAax¹⁹. En dichas recomendaciones, se establece que el tratamiento con terapia biológica debe considerarse en los pacientes con actividad elevada de la enfermedad (definida como ASDAS [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score] $\geq 2,1$ o BASDAI ≥ 4), a pesar del tratamiento convencional. Además, en esta guía se menciona que la práctica clínica habitual es comenzar con un fármaco anti-TNF α , pero no se recomienda específicamente comenzar con este tipo de terapia biológica. Por otro lado, recientemente se han publicado las recomendaciones SER para el uso de terapia biológica en pacientes con EspAax, las cuales no especifican que se comience con una terapia biológica (anti-TNF α o anti-IL17) en concreto²⁰. En este sentido, no existen estudios que permitan comparar la eficacia de secukinumab frente a los fármacos anti-TNF α , los cuales ayudarían a tener un posicionamiento más claro de secukinumab dentro del algoritmo terapéutico de la EspAax. En el congreso de la EULAR 2016, se presentaron los datos de 2 estudios en los que se comparó de manera indirecta la eficacia de secukinumab con la de un fármaco anti-TNF α (adalimumab)^{21,22}. Sin embargo, ambos estudios presentaban limitaciones metodológicas importantes que no permitieron realizar una comparación de los resultados, ni tampoco realizar ninguna conclusión al respecto. Para responder a esta pregunta, habrá que esperar a los datos de futuros ensayos clínicos en los que se comparen directamente ambos tipos de fármacos.

Por último, en el algoritmo del tratamiento de pacientes con EspAax hay que tener en cuenta que hasta la fecha secukinumab está indicado en pacientes con EA, pero no en pacientes con EspAax-nr. Entre los diferentes estudios dentro del desarrollo clínico de secukinumab se encuentra registrado un ensayo clínico fase III para evaluar la eficacia de secukinumab en pacientes con EspAax-nr, que actualmente está en fase de reclutamiento (NCT02696031). Es muy posible que a corto plazo se disponga de los resultados de este ensayo y se podrá saber si la eficacia clínica de secukinumab observada en pacientes con EA puede también confirmarse y hacerse extensa a todos los pacientes englobados dentro del espectro completo de la EspAax.

Conclusiones

A pesar del avance experimentado en el tratamiento de la EspAax con los AINE o los agentes anti-TNF α , no todos los pacientes responden correctamente a ellos, bien sea por falta de eficacia o bien por intolerancia. Por ello, y dada la importancia de la IL-17A en la patología, se han desarrollado fármacos capaces de inhibir su función.

El más estudiado de todos, y el único del que se dispone de resultados publicados, es secukinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A que ha demostrado su eficacia y su seguridad en el tratamiento de la EspAax en estudios clínicos fase II y fase III. En estos estudios se demostró la capacidad de secukinumab de mejorar los signos y síntomas de la enfermedad, de impedir la progresión radiográfica y de mejorar la función física y calidad de vida de forma sustancial, rápida y duradera en el tiempo. Esta eficacia ha sido observada tanto si los pacientes previamente han recibido o no agentes anti-TNF α . Aun así, debido al pequeño tamaño muestral de los subanálisis con agentes anti-TNF α y del diseño empleado en los estudios de progresión radiográfica, son necesarios más estudios que corroboren estos resultados. Los datos de seguridad son consistentes con los mostrados en otras patologías como la psoriasis. Del mismo modo, también son necesarios más estudios que avalen la eficacia de este fármaco en el tratamiento de otras manifestaciones osteomusculares de la enfermedad, tales como la entesitis y la dactilitis en pacientes con EspAax.

Gracias a todos estos resultados, secukinumab se ha aprobado para el tratamiento de la EA activa y se ha incluido en las guías clínicas para el tratamiento de la EspAax en pacientes que no responden al tratamiento convencional con AINE. Aun así, son necesarios más estudios que aclaren el posicionamiento terapéutico de secukinumab respecto a los agentes anti-TNF α .

Conflicto de intereses

La autora declara haber recibido financiación para asesoría/becas de investigación y participación en congresos por parte de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, SER, ASAS y EULAR.

Bibliografía

1. Navarro-Compán V, Machado PM. Spondyloarthropathies: Sacroiliac joint radiographic progression - speed and determinants. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:380-2.
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
3. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904.
4. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1149-55.
5. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:296-8.
6. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:95-100.

7. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1108-10.
8. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1290-7.
9. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, Van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13.
10. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:408-12.
11. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48.
12. Baraliakos X, Braun D, Sieper J, Baeten D, Readie A, Ligozio G. Secukinumab reduces sacroiliac joint and spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: MRI data from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (MEASURE 1). *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:281. Abstract THU0233.
13. Baeten D, Braun D, Sieper J, Dougados M, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 Suppl 10. Abstract 2896.
14. Braun D, Deodhar A, Sieper J, Dougados M, Porter B, Andersson M, et al, editors. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, CA; 2015 November 6-11.
15. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:711-22.
16. Baraliakos X, Deodhar A, Braun D, Baeten D, Dougados M, Sieper J, et al., editors. Effect of interleukin-17A inhibition on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 study with secukinumab. ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, CA; 2015 November 6-11.
17. Deodhar A, Sieper J, Emery P, Porter B, Andersson M, Richards H. Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:1144. Abstract AB0736.
18. Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Porter B, Widmer A, Richards H. Safety and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10. Abstract 2887.
19. Van der Heijde D, Ramiro D, Landewé S, Baraliakos X. 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
20. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin.* En prensa. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.008>.
21. Maksymowych WP, Strand V, Baeten D, Nash P. Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:98.
22. Betts KA, Mittal M, Song J, Skup M. Relative efficacy of adalimumab versus secukinumab in active ankylosing spondylitis: a matching-adjusted indirect comparison. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:98.