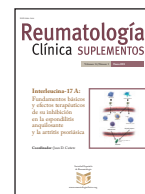




Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## BLOQUE 3

# Implicaciones terapéuticas de la interleucina-17 en otras enfermedades y comorbilidades

Julio Ramírez García

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Inhibidores de IL-17  
Psoriasis  
Artritis reumatoide  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Uveítis

Al igual que en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, los inhibidores de la IL-17 han seguido un desarrollo clínico en otras enfermedades inmunomediadas como la psoriasis, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o la uveítis, con resultados desiguales. Mientras que en psoriasis el beneficio clínico es muy destacado, en artritis reumatoide y uveítis aún está por determinar su utilidad. En enfermedad inflamatoria intestinal, los datos disponibles hasta la fecha parecen descartar el beneficio del bloqueo de IL-17 en esta patología.

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

### Therapeutic implications of interleukin-17 in other diseases and comorbidities

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Interleukin-17 inhibitors  
Psoriasis  
Rheumatoid arthritis  
Inflammatory bowel disease  
Uveitis

As in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, interleukin (IL)-17 inhibitors have undergone clinical development in other immune-mediated diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and uveitis, with varying results. While in psoriasis, the clinical benefit is highly notable, in rheumatoid arthritis and uveitis, their utility has yet to be determined. In inflammatory bowel disease, the data available to date seem to rule out a benefit of IL-17 blockade in this disorder.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La inhibición de la interleucina 17 (IL-17) a través de diferentes moléculas (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica<sup>1-5</sup> y de la espondilitis anquilosante<sup>6</sup>. Además, estos fármacos han seguido un desarrollo clínico paralelo en otras enfermedades inmunomediadas, como la psoriasis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la uveítis, en las que se han observado resultados diversos. A continuación, revisaremos los resultados de los principales ensayos clínicos de las distintas moléculas anti-IL-17 en estas patologías.

## Psoriasis

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal, totalmente humano, que inhibe específicamente a la IL-17A. Es el primer agente biológico

que ha conseguido la indicación para el tratamiento sistémico de la psoriasis en primera línea. Los ensayos ERASURE, FIXTURE y CLEAR, junto con otros 4 ensayos fase III (n = 4.088), han demostrado la eficacia, seguridad y superioridad de secukinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en comparación con etanercept, ustekinumab y placebo<sup>7</sup> (tabla 1). En el estudio ERASURE, un 81,6% de los pacientes tratados con 300 mg de secukinumab (SEC300), un 71,6% de los tratados con 150 mg de secukinumab (SEC150) y un 4,5% de los tratados con placebo redujeron el *psoriasis area and severity index* (PASI) respecto de la situación basal en al menos un 75% (PASI75) a las 12 semanas; las tasas de respuesta PASI90 a las 12 semanas fueron del 59,2, 39,1 y 4,5%, respectivamente<sup>7</sup>. En el estudio FIXTURE, la respuesta PASI75 a las 12 semanas fue del 77,1% para SEC300, 67,0% para SEC150, 44,0% para etanercept y 4,9% para placebo; las tasas de respuesta PASI90 a las 12 semanas fueron del 54,2, 41,9, 20,7 y 4,5%, respectivamente (p < 0,001 para cada dosis de secukinumab frente a etanercept y placebo). Además, secukinumab demostró actuar más rápido que etanercept, consiguiendo reducir un 50% el PASI en 3,0 y 3,9 semanas, para SEC300 y SEC150, respectivamente, en compara-

Correo electrónico: julramga@gmail.com

**Tabla 1**  
Eficacia de fármacos en el tratamiento de la psoriasis tras completar el objetivo primario (imputación de no respondedor) y tras 1 año de tratamiento (imputación múltiple o bien imputación de no respondedor)

	PASI75	PASI90	PASI100	PASI75	PASI90	PASI100	Estudio
	Objetivo primario	Objetivo primario	Objetivo primario	1 año	1 año	1 año	
SEC 300 mg Q4W	77,1-81,6 <sup>a</sup>	54,2-59,2 <sup>a</sup>	24,1-28,6 <sup>a</sup>	ND	60	39,2	ERASURE (n = 738), FIXTURE (n = 1.306) <sup>7</sup>
SEC 150 mg Q4W	67,0-71,6 <sup>a</sup>	39,1-41,9 <sup>a</sup>	12,8-14,4 <sup>a</sup>	ND	36,2	20,2	
ET 50 mg QW	44	20,7	4,3				
Placebo	4,5-4,9	1,2-1,5	0-0,8				
SEC 300 mg Q4W	93,1 <sup>b</sup>	79,0 <sup>b</sup>	44,3 <sup>b</sup>	92,5 <sup>b</sup>	76,2 <sup>b</sup>	45,9 <sup>b</sup>	CLEAR (n = 676) <sup>8,11</sup>
UST 45/90 mg Q4W	82,7	57,6	28,4	78,2	60,6	35,8	
IXE 80 mg Q4W	77,5-84,2 <sup>a,b</sup>	59,7-65,3 <sup>a,b</sup>	30,8-35,0 <sup>a,b</sup>	80	71	52	UNCOVER 1 (n = 1.296), UNCOVER 2, 3 (n = 2.570) <sup>13,14</sup>
IXE 80 mg Q2W	87,3-89,7 <sup>a,b</sup>	68,1-70,7 <sup>a,b</sup>	37,7-40,5 <sup>a,b</sup>	83	73	55	
ET 50 mg QW	41,6-53,4 <sup>a</sup>	18,7-25,7 <sup>a</sup>	5,3-7,3 <sup>a</sup>				
Placebo	2,4-7,3	0,6-3,1	0-0,6				
BRD 210 mg Q4W	85,0-86,0 <sup>a</sup>	70,3	37,0-44,0 <sup>a</sup>	80,0 <sup>a</sup>	73-78,3 <sup>a</sup>	53-67,5 <sup>a</sup>	AMAGINE 1 (n = 661), AMAGINE 2 y 3 (n = 3.712) <sup>15</sup>
BRD 140 mg Q4W	60,3-69,0 <sup>a</sup>	42,5	23,3-27,0 <sup>a</sup>	ND	66,7 <sup>a</sup>	43,9 <sup>a</sup>	
UST 45/90 mg Q4W	69,0-70,0	48,0-47,0	19,0-22,0	62,0-63,0	48,0-50,0	29,0-30,0	
Placebo	2,7-8,0	0,9	0,3-1,0	ND	ND	ND	

BRD: brodalumab; ET: etanercept; IXE: ixekizumab; ND: no disponible; PASI: psoriasis area and severity index; QW: una vez a la semana; Q2W: cada 2 semanas; Q4W: cada 4 semanas; SEC: secukinumab; UST: ustekinumab.

<sup>a</sup>p < 0,001 frente a placebo del mismo estudio.

<sup>b</sup>p < 0,001 frente a etanercept o ustekinumab, según el estudio.

ción con las 7,0 semanas que tardó etanercept<sup>7</sup>. En ambos estudios, la respuesta máxima se alcanzó en la semana 16, tras la cual esta se estabilizó. Después de 52 semanas de tratamiento en el estudio ERASURE, las tasas de respuesta PASI90 fueron del 60,0% para SEC300 y del 36,2% para SEC150, y las tasas de respuesta PASI100 del 39,2 y 20,2%, respectivamente<sup>7</sup>. La eficacia de secukinumab se mantuvo durante los 2 años del estudio.

Por otro lado, el estudio CLEAR comparó la eficacia de SEC300 y ustekinumab (45/90 mg) durante 52 semanas, mostrando superioridad del primero<sup>8</sup> (fig. 1). Ambos fármacos se administraron siguiendo la dosis y pauta posológica que se describe en sus respectivas fichas técnicas<sup>9,10</sup>. En la semana 16, las respuestas PASI75, PASI90 y PASI100 para secukinumab fueron del 93,1, 79,0 y 44,3%, respectivamente; mientras que las respuestas para ustekinumab fueron significativamente menores (82,7, 57,6 y 28,4%, respectivamente)<sup>11</sup>. Tras 52 semanas de tratamiento, las respuestas PASI90 y PASI100 fueron del 76,2 y 45,9% para secukinumab, y del 60,6 y 35,8% para ustekinumab (p < 0,001 para PASI90 y p < 0,05 para PASI100)<sup>8</sup>. Con estos resultados se confirmó que secukinumab era superior a ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave a lo largo de las 52 semanas del estudio (tabla 1). Los efectos secundarios observados entre las distintas dosis de secukinumab, etanercept y ustekinumab fueron muy similares y no mostraron diferencias entre ellos<sup>7,11</sup> (tabla 2). Incluso tras 52 semanas de tratamiento con secukinumab, no aparecieron nuevos efectos adversos<sup>8</sup>. Un estudio reciente observó una baja incidencia de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en pacientes con psoriasis grave tratados con secukinumab, muy similar a la obtenida con etanercept en estos mismos pacientes (< 0,5%)<sup>12</sup>.

Ixekizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza a la IL-17A, ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de la psoriasis. En los ensayos clínicos fase III UNCOVER 1, 2 y 3, con 3.866 pacientes con psoriasis moderada a grave, se comparó la eficacia de ixekizumab en diferentes regímenes (80 mg subcutáneo



**Figura 1.** Eficacia de secukinumab y ustekinumab en el estudio CLEAR tras 24 y 52 semanas (imputación de no respondedor) de tratamiento de psoriasis en placa moderada-grave. PASI: psoriasis area and severity index.

Tabla 2

Efectos adversos más frecuentes de los fármacos empleados en el tratamiento de la psoriasis hasta el objetivo primario de tratamiento (datos en porcentaje)

	Infección e infestación (%)	Nasofaringitis (%)	Infección del tracto respiratorio superior (%)	Reacción en el sitio de inyección (%)	Dolor de cabeza (%)	Número de pacientes	Estudios
SEC 300 mg Q4W	25,75	10,6	3	ND	5,3	1.173	ERASURE (n = 738), FIXTURE (n = 1.306), FEATURE (n = 177), JUNCTURE (n = 182), SCULPTURE (n = 966), STATURE (n = 43) <sup>7,32</sup>
SEC 150 mg Q4W	26,92	11,3	3,3	ND	5,1	1.174	
ET 50 mg QW	25,7	11,1	2,2	ND	7,1	323	
Placebo (12 semanas)	20,6	9,1	1,4	ND	4,9	793	
SEC 300 mg Q4W	29,3	6,9	ND	ND	7,8	335	CLEAR (n = 676) <sup>8,11</sup>
UST 45/90 mg Q4W	25,3	10,1	ND	ND	8	336	
IXE 80 mg Q4W (12 semanas)	27,4	9	3,9	7,7	4,3	1.161	UNCOVER 1 (n = 1.296), UNCOVER 2, 3 (n = 2.570) <sup>13,14</sup>
IXE 80 mg Q2W (12 semanas)	27	9,5	4,4	10	4,4	1.167	
Placebo	22,9	8,7	3,5	1,1	2,9	791	
BRD 210 mg Q4W	ND	5,0-7,4	5,3-5,4	1,5-1,4	3,4-5,1	612-622	AMAGINE 1 (n = 661), AMAGINE 2 y 3 (n = 3.712) <sup>15</sup>
BRD 140 mg Q4W	ND	5,8-7,4	3,0-4,9	1,5-1,8	5,1-5,8	607-626	
UST 45/90 mg Q4W	ND	5,1-6,0	5,1-6,7	0,7-3,2	3,5-4,0	300-313	
Placebo	ND	4,5-7,0	7,4-5,4	1,0-1,9	2,9-4,5	309-313	

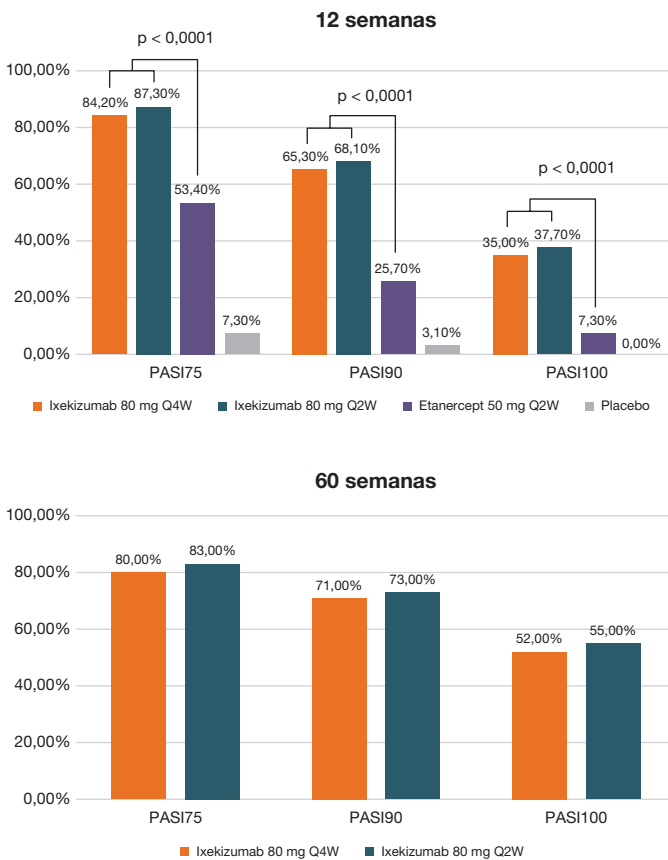
BRD: brodalumab; ET: etanercept; IXE: ixekizumab; N: número de pacientes; ND: no disponible; QW: una vez a la semana; Q2W: cada 2 semanas; Q4W: cada 4 semanas; SEC: secukinumab; UST: ustekinumab.

cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de carga de 160 mg) con la de etanercept (50 mg subcutáneo 2 veces a la semana) o placebo tras 12 semanas de tratamiento<sup>13,14</sup>. Las 2 dosis de ixekizumab mostraron una mayor eficacia que etanercept y placebo (fig. 2). Las tasas de respuesta PASI75 con ixekizumab a 12 semanas fueron de entre el 77,5 y el 89,7%; las tasas de respuesta PASI90 a 12 semanas fueron de entre el 59,7 y el 70,7% (tabla 1). Además, el inicio de acción fue muy rápido y en la semana 2 ya se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a etanercept y placebo. Es importante destacar que en el estudio se incluyeron pacientes refractarios a la terapia con agentes antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), sin que hubiera diferencias en las tasas de respuesta entre pacientes que no recibieron previamente agentes biológicos y los refractarios a agentes anti-TNF $\alpha$  en el caso de ixekizumab, a diferencia del grupo que recibió etanercept. No se encontraron diferencias significativas entre ixekizumab y etanercept o placebo en efectos adversos. Estos fueron comunicados en el 1-2% de los pacientes y fueron principalmente infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones locales a la inyección (tabla 2). Aunque hubo más candidiasis en el grupo tratado con ixekizumab, en general estas infecciones fueron infrecuentes y no obligaron a la retirada del fármaco<sup>13</sup>. El estudio UNCOVER 1 extendió el análisis de eficacia de ixekizumab hasta la semana 60<sup>14</sup>. Tras ese período de tratamiento, el 77,7% de los pacientes tratados con ixekizumab cada 4 semanas alcanzó una respuesta PASI75 (tabla 1).

Brodalumab, un inhibidor de la subunidad IL-17RA del receptor de IL-17A, común para la IL-17A, IL-17F y otras citocinas de la familia de la IL-17, también se ha mostrado eficaz en el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a grave. En los ensayos fase III AMAGINE 2

y 3, con un total de 3.712 pacientes, el tratamiento con brodalumab subcutáneo cada 2 semanas alcanzó una respuesta PASI75 de entre el 85-86% (para una dosis de 140 mg) y de entre el 67-69% (para una dosis de 210 mg) en la semana 12<sup>15</sup>. Además, el tratamiento con brodalumab a una dosis de 210 mg fue significativamente superior al tratamiento con ustekinumab en la respuesta PASI100 en la semana 12 (tabla 1). Las tasas de respuesta PASI90 y PASI100 a las 52 semanas para brodalumab 210 mg fueron de entre el 73-75% y del 53-56%, respectivamente, y para ustekinumab, de entre el 48-50% y del 29-30%, respectivamente. Los grupos tratados con brodalumab y ustekinumab tuvieron una tasa mayor de neutropenias con respecto al grupo placebo, aunque no dieron lugar a complicaciones infecciosas. La tasa de candidiasis fue también mayor en pacientes que recibieron brodalumab, aunque no se comunicaron complicaciones<sup>15</sup>. Muy recientemente, el estudio fase III AMAGINE 1, controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de las 2 dosis de brodalumab en 661 pacientes con psoriasis moderada a grave, confirmando los resultados previos<sup>16</sup>. A las 12 semanas, las respuestas PASI90 fueron del 70,3, 42,5 y 0,9%, y a las 52 semanas, del 78,3, 66,7 y 3,4% para las dosis de 210 y 140 mg de brodalumab y placebo, respectivamente (tabla 1). No se documentaron nuevos efectos secundarios. La tasa de efectos secundarios graves fue del 1-2%, sin diferencias entre los grupos de tratamiento (tabla 2). La nasofaringitis fue el efecto adverso más frecuente, superando el 5% en los 3 grupos de tratamiento. La tasa de candidiasis fue de 3,5 por cada 100 pacientes al año, todas ellas de carácter leve a moderado y no obligaron a la retirada del fármaco<sup>16</sup>.

Extrayendo los datos de respuestas clínicas de los diferentes ensayos esenciales descritos, durante la fase de inducción del tratamiento (12 o 16 semanas según el estudio), SEC300 mostró una tasa



**Figura 2.** Eficacia de ixekizumab y etanercept en el estudio UNCOVER 3 tras 12 y 60 semanas (imputación de no respondedor) de tratamiento de psoriasis en placa moderada-grave. PASI: psoriasis area and severity index; Q2W: cada 2 semanas; Q4W: cada 4 semanas.

de respuesta PASI90 del 80,1%, brodalumab 210 mg, del 70,3%, e ixekizumab 80 mg, administrado cada 2 semanas, de entre el 68,1-70,7%. Todas estas respuestas se mantuvieron en el tiempo. A las 52 semanas, SEC300 alcanzó una respuesta PASI90 del 76,2% y brodalumab 210 mg, del 78,3%.

### Artritis reumatoide

Secukinumab se ha mostrado eficaz en pacientes con artritis reumatoide refractarios a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). En un primer ensayo de prueba de concepto, 52 pacientes fueron aleatorizados equitativamente a recibir placebo o secukinumab intravenoso a una dosis de 10 mg/kg en intervalos de 3 semanas. El porcentaje de pacientes tratados con secukinumab que mostró una mejora del 20% según la escala American College of Rheumatology (ACR20) a las 6 semanas fue del 46% frente a un 27% con placebo. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,12$ )<sup>17</sup>. Aun así, la respuesta al tratamiento fue muy rápida, con una tasa de respondedores ACR20 en la semana 4 del 50% para secukinumab frente al 31% en el grupo placebo ( $p = 0,13$ ), la cual se mantuvo hasta la semana 16 (el 54 frente al 31%;  $p = 0,08$ ). Además, el valor debajo de la curva de ACR20 y de 28-joint Disease Activity Score (DAS-28) sí fue significativamente superior con secukinumab que con placebo. No se observaron diferencias en cuanto a efectos adversos entre los grupos de tratamiento<sup>17</sup>. En estudios fase II posteriores, con un mayor número de pacientes ( $n = 237$ ) resistentes a FAME y agentes biológicos, se alcanzaron unas tasas de ACR20 en la semana 16 del 53,7, 46,5, 46,9 y 34,0% (secukinumab 300, 150, 75 y 25 mg, respectivamente) frente al 36,0% con el placebo. Sin embargo, dichas diferencias no

fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, la mejoría en DAS28-proteína C reactiva (PCR) mostró un beneficio clínico en determinados puntos del ensayo con 300, 150 y 75 mg de secukinumab<sup>18,19</sup>. En el seguimiento a largo plazo, los pacientes que respondieron en la semana 16 mantuvieron o incluso mejoraron sus resultados en la semana 52 (del 45 al 55% para ACR20, y del 25 al 40% para DAS28)<sup>20</sup>. En un estudio fase III reciente en pacientes refractarios a terapia anti-TNF $\alpha$ , secukinumab (a dosis de 150 mg cada 4 semanas con una primera fase de inducción intravenosa) alcanzó el objetivo primario (respuesta ACR20 en la semana 24), aunque esta respuesta fue numéricamente inferior a la obtenida en un brazo control con abatacept<sup>21</sup>.

Ixekizumab también se ha mostrado eficaz y seguro en pacientes con artritis reumatoide activa. En un ensayo clínico fase II multicéntrico, 260 pacientes con artritis reumatoide que no habían recibido previamente agentes biológicos y 188 pacientes resistentes a terapia anti-TNF $\alpha$ , fueron aleatorizados a recibir placebo o inyecciones subcutáneas de ixekizumab las semanas 0, 1, 2, 4, 6, 8 y 10<sup>22</sup>. El grupo que no recibió previamente agentes biológicos recibió ixekizumab a unas dosis de 3, 10, 30, 80 o 180 mg, y el grupo resistente a la terapia anti-TNF $\alpha$  recibió ixekizumab a unas dosis de 80 o 180 mg. La tasa de respuestas ACR20 en la semana 12 de los pacientes tratados con ixekizumab fue significativamente superior a la obtenida en los tratados con placebo y dependiente de dosis, tanto en la población que no recibió previamente agentes biológicos ( $p = 0,031$ ) como en la población resistente a la terapia anti-TNF $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). También se observó una disminución significativa en las puntuaciones de DAS28-PCR y Clinical Disease Activity Index (CDAI) y de los valores de la PCR en ambos grupos de tratamiento a las 12 semanas ( $p < 0,05$ )<sup>22</sup>. No se observaron diferencias significativas frente a placebo en efectos adversos (el 25% de infecciones en el grupo tratado con ixekizumab frente al 19% en el grupo placebo). En un estudio posterior se evidenció un mantenimiento de la eficacia del fármaco tras un seguimiento de 48 semanas sin que aparecieran nuevos efectos adversos no descritos previamente<sup>23</sup>.

Brodalumab no ha mostrado resultados reseñables en el ensayo fase II en el que se comparó su eficacia frente al placebo en 252 pacientes con artritis reumatoide refractarios a FAME<sup>24</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados equitativamente a recibir placebo o inyecciones subcutáneas de brodalumab a una dosis de 70, 140 o 210 mg cada 2 semanas. En la semana 12, las respuestas ACR50 fueron del 16% (70 y 140 mg), 10% (210 mg) y 13% (placebo)<sup>24</sup>. No hubo diferencias significativas con respecto al placebo en la tasa de efectos adversos.

En su conjunto, los datos de la inhibición de la IL-17 en artritis reumatoide no son demasiado llamativos si se comparan con los de artritis psoriásica y psoriasis, pues no se alcanzaron los objetivos primarios en la mayor parte de los estudios, salvo en los relativos a ixekizumab. Sin embargo, en estos trabajos se sugiere un beneficio clínico en un subgrupo determinado de pacientes. Se requieren más ensayos que estudien los efectos de este bloqueo en diferentes subgrupos de pacientes con artritis reumatoide<sup>25</sup>.

### Enfermedad de Crohn

Pese a los buenos resultados del bloqueo de la IL-17 en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, los ensayos con secukinumab y brodalumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave no alcanzaron los objetivos primarios, por lo que se ha interrumpido el desarrollo clínico de estas moléculas en esta patología. En un pequeño estudio de prueba de concepto se comparó la eficacia de 2 dosis de secukinumab a 10 mg/kg ( $n = 39$ ) con placebo ( $n = 20$ ) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave<sup>26</sup>. El objetivo primario, que consistía en la reducción de más de 50 puntos del CDAI, no fue alcanzado, por lo que el estudio fue interrumpido. La principal explicación ofrecida para aclarar esta diferencia de resultados con los obtenidos en otras indicaciones parece radicar en las diferencias existentes en la etiopatogenia de las

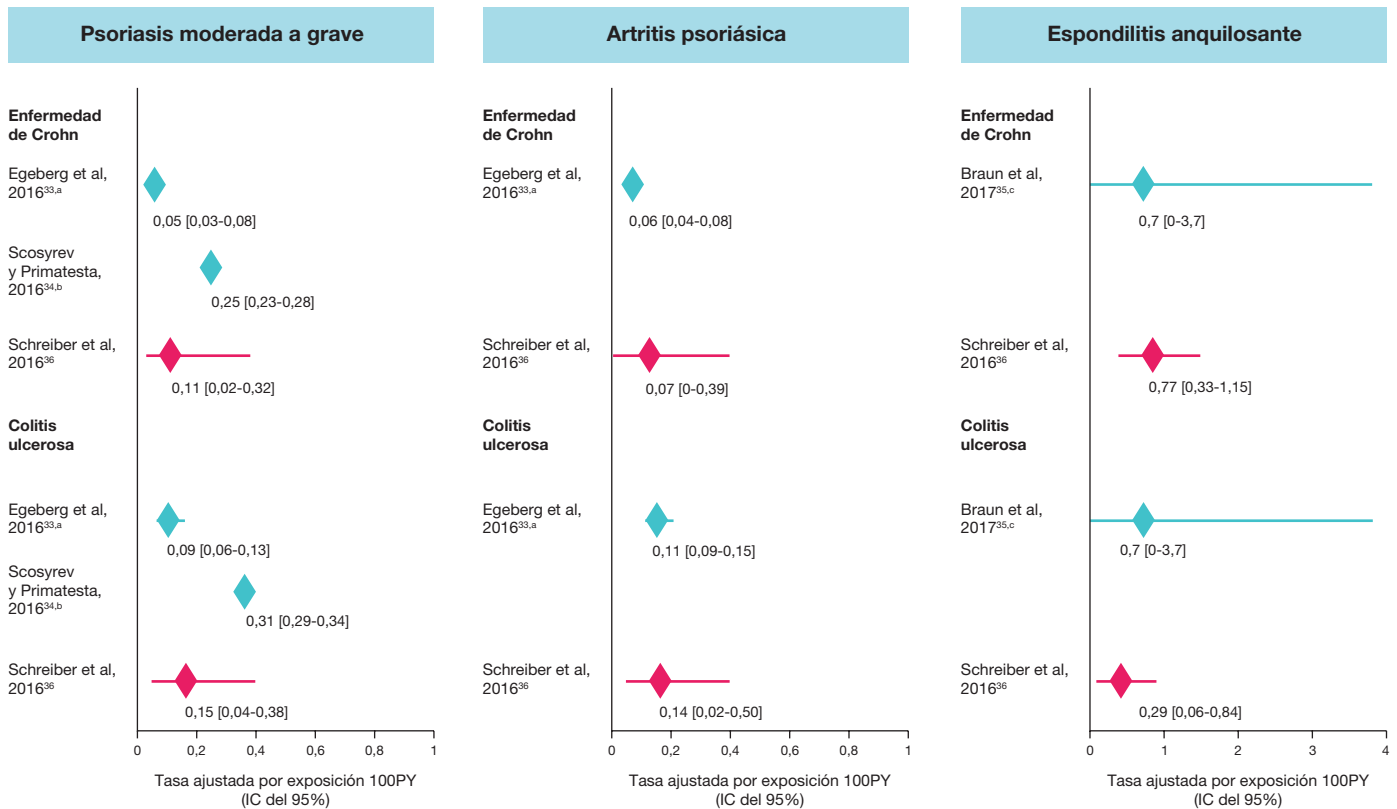
distintas enfermedades<sup>26</sup>. En este estudio, el porcentaje de pacientes tratados con secukinumab con efectos adversos fue mayor que los incluidos en el grupo placebo, principalmente infecciones fúngicas (el 9,1 frente al 0,0%, respectivamente). Además, 4 (10,5%) pacientes tratados con secukinumab y uno (5,0%) del grupo placebo mostraron un empeoramiento de la enfermedad de Crohn. Sin embargo, es importante destacar las limitaciones del estudio. El tamaño muestral era pequeño (n = 59) y, en comparación con el grupo placebo, una elevada proporción de pacientes tratados con secukinumab padecían una enfermedad basal más grave: 7 (17,9%) pacientes tratados con secukinumab frente a ningún paciente con placebo habían recibido previamente tratamiento anti-TNF $\alpha$ , y 19 (48,7%) pacientes tratados con secukinumab frente a 3 (15,0%) con placebo fueron sometidos previamente a cirugía intestinal. Aunque secukinumab no esté indicado para el tratamiento de esta patología, la frecuencia de eventos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en los ensayos clínicos en los que se empleó este fármaco para el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es muy baja<sup>12</sup> (fig. 3).

En otro ensayo fase II de búsqueda de dosis se analizó la eficacia y seguridad de distintas dosis de brodalumab (210, 350 o 700 mg), inhibidor de IL-17RA, frente a placebo en pacientes con enfermedad de Crohn activa<sup>27</sup>. Las características basales de los pacientes en este estudio eran similares entre los distintos grupos de tratamiento. El objetivo primario (la remisión de la enfermedad según el CDAI en la semana 6) no fue alcanzado, por lo que el estudio fue interrumpido tras la aleatorización de 117 de los 216 pacientes inicialmente previstos. Además, se comunicó un empeoramiento de la enfermedad de base en el 31% (210 mg), 24% (350 mg), 36% (700 mg) y 9% (placebo) de los sujetos participantes en el estudio. El papel de la IL-17A en la enfermedad in-

flamatoria intestinal es controvertido; existe evidencia que la asocia tanto con un papel proinflamatorio como con un papel protector<sup>28</sup>. Aun así, merece la pena mencionar que brodalumab, al inhibir IL-17RA, además de afectar a la IL-17A, también afecta a una mayor cantidad de citocinas. La subunidad IL-17RA, junto con la subunidad IL-17RB, forma parte del receptor de la IL-17E (o IL-25), y junto con IL-17RE forma parte del receptor de la IL-17C. La IL-17E ha demostrado tener una actividad moduladora de la respuesta de los linfocitos Th17 y Th1 en situaciones de inflamación crónica, como en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la cual la IL-17E mejoró la clínica en un modelo animal de colitis al reducir la expresión de interferón gamma (IFN- $\gamma$ )<sup>29</sup>. La IL-17C mostró un rol protector de la mucosa intestinal similar al de la IL-17A en un modelo animal<sup>28</sup>. El empeoramiento observado en los pacientes tratados con brodalumab podría deberse, entre otras razones, a este mecanismo de acción diferente.

**Uveítis**

La eficacia de la inhibición de la IL-17A en el tratamiento de uveítis no infecciosas está aún por determinar. En un primer estudio de prueba de concepto de secukinumab se administraron 2 dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa (la primera al comienzo y la segunda a las 3 semanas) durante 8 semanas a 16 pacientes con uveítis no infecciosa (4 con uveítis anterior asociada a HLA-B27, 1 con uveítis anterior con HLA-B27 desconocido, 4 con panuveítis idiopática, 3 con uveítis asociada a sarcoidosis, 2 con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, 1 con uveítis idiopática posterior y 1 con panuveítis asociada a la enfermedad de Behçet)<sup>17</sup>. Los resultados mostraron una disminución significativa de la inflamación ocular en 13 pacientes, así como



**Figura 3.** Incidencia de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en pacientes tratados con secukinumab con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. IC: intervalo de confianza; PY: paciente-años. <sup>a</sup>Datos del registro danés (n = 5.554.100 pacientes en total; 5.527 con psoriasis grave que requieren tratamiento sistémico [incluido tratamiento con agentes biológicos]; 8.109 con artritis psoriásica). <sup>b</sup>Datos de la base de datos MarketScan Commercial Claims and Medicare (n = 51.684 pacientes con psoriasis moderada a grave). <sup>c</sup>Datos de 494 pacientes tratados con placebo en 7 ensayos distintos con terapias anti-TNF. En azul/gris claro, datos de poblaciones de referencia para cada patología; en magenta/gris oscuro, datos con secukinumab.



una disminución en el uso de esteroides y una mejoría de la visión con respecto a placebo. En 2 pacientes no se observó ningún cambio en la inflamación ocular. El único paciente con uveítis anterior con HLA-B27 desconocido mostró un empeoramiento durante las 2 semanas tras la primera dosis y fue apartado del estudio.

Tras esta prueba de concepto, se llevaron a cabo 3 ensayos fase III de 24 semanas de duración con el objetivo de valorar la eficacia de distintos regímenes de secukinumab subcutáneo en el tratamiento de uveítis no infecciosas<sup>30</sup>. El ensayo SHIELD reclutó un total de 118 pacientes con uveítis posterior o panuveítis asociada a la enfermedad de Behçet; el estudio INSURE reclutó a 31 pacientes con uveítis activa no infecciosa, intermedia, posterior o panuveítis no secundaria a la enfermedad de Behçet, y el estudio ENDURE reclutó a 125 pacientes con uveítis quiescente no infecciosa, intermedia, posterior o panuveítis no secundaria a la enfermedad de Behçet<sup>30</sup>. A pesar de que en ninguno de estos 3 ensayos se alcanzaron los objetivos primarios de reducir la recurrencia de uveítis o la opacidad del humor vítreo, los resultados sugieren un efecto beneficioso de secukinumab en la reducción del uso de fármacos inmunosupresores. No se encontraron diferencias en efectos adversos oculares con respecto a placebo. La mayoría de los efectos secundarios que aparecieron en el grupo de pacientes tratados con secukinumab no fueron graves y se atribuyeron a la propia enfermedad de base o a otros fármacos inmunosupresores<sup>30</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio clínico fase II que comparó la eficacia de 2 regímenes de secukinumab intravenoso (30 y 10 mg/kg cada 2 semanas) frente a SEC300 subcutáneo cada 2 semanas para el tratamiento de 37 pacientes con uveítis no infecciosa activa y crónica<sup>30</sup>. A los 57 días de tratamiento, se objetivaron unas tasas de respuesta (el 72,7 y el 61,5% frente al 33,3%) y de remisión (el 27,3 y el 38,5% frente al 16,7%) significativamente superiores en los pacientes que recibieron el régimen intravenoso. Otros desenlaces, como el tiempo de respuesta, la mejoría de la agudeza visual y la disminución de la inflamación vítrea, fueron también superiores para secukinumab intravenoso, que alcanzó unos valores en sangre 5-10 veces superiores a los alcanzados en pacientes que recibieron el régimen subcutáneo. Ambas fórmulas fueron bien toleradas y no presentaron efectos secundarios importantes<sup>31</sup>.

Estos datos sugieren que la inhibición de la IL-17A puede ser efectiva y segura en el tratamiento de la uveítis, incluso en formas graves de la enfermedad, especialmente en los regímenes que permiten alcanzar dosis adecuadas en sangre. Aun así, son necesarios nuevos ensayos clínicos con un mayor número de pacientes y un mayor período de seguimiento para corroborar estos datos.

## Conclusiones

Los datos disponibles hasta el momento apoyan la inhibición de la IL-17A en diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Este efecto se consigue a través del bloqueo directo de la IL-17A (secukinumab e ixekizumab) o de la subunidad IL-17RA (brodalumab). Mientras que, en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, las tasas de respuesta son altas, los datos en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y uveítis son divergentes.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la psoriasis son los que ofrecen una mejor significación estadística, superando con creces no solo al placebo, sino también a etanercept y ustekinumab, incluso analizando las variables más exigentes, lo que se traduce en una mejor calidad de vida. En artritis reumatoide parece existir un beneficio clínico, aunque no en todos los pacientes, por lo que se precisan más ensayos que estudien qué subgrupos de pacientes con artritis reumatoide podrían beneficiarse más de la inhibición de esta nueva vía. En uveítis aún está por ver su efecto clínico, aunque parece que en dosis adecuadas por vía intravenosa podrían tener un beneficio importante. Por otro lado, la inhibición específica de la IL-17A con secukinumab en la enfermedad de Crohn no mejoró el estado de

estos pacientes en comparación con el grupo placebo, aunque en otras enfermedades se ha visto que su bloqueo no ha aumentado la incidencia de casos de enfermedad de Crohn.

El perfil de seguridad de estos fármacos en los estudios revisados parece ser consistente con lo ya descrito en las poblaciones con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. En los ensayos en enfermedad de Crohn, las candidiasis fueron más evidentes que en otros estudios, sugiriendo que la alteración del microbioma intestinal en esta enfermedad hace que estos pacientes sean especialmente susceptibles a este efecto adverso. Sin embargo, la gran mayoría de estas infecciones fueron de carácter leve a moderado y pudieron solucionarse sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. Los demás efectos adversos (nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, cefaleas y artralgiás) no se han considerado en su mayoría graves ni tampoco diferentes de lo que ya se conocía de los fármacos anti-TNF $\alpha$ . En cualquier caso, serán necesarios nuevos datos procedentes de ensayos clínicos para, junto con la experiencia clínica, poder situar estos fármacos dentro del algoritmo terapéutico de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

## Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido ayudas económicas para acudir a congresos y reuniones científicas por parte de Pfizer, MSD, Abbvie, Bristol-Myers-Squibb, UCB, Roche, Novartis, Janssen y Celgene. Igualmente declara haber realizado ponencias para Pfizer, MSD, Abbvie, UCB, Roche, Novartis y Janssen.

## Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- Mease PJ, Van der Heijde D, Ritchlin CT, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lee CH, et al. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naive to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67 Suppl 10: abstract 977.
- Gottlieb AB, Mease PJ, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Burge RT, et al. Ixekizumab improves physical function, quality of life, and work productivity in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67 Suppl 10: abstract 2145.
- 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.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38.
- Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tyring S, Vanaoclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates sustained superior efficacy vs. ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from the clear study. 74th Annual Meeting American Academy of Dermatology. Washington, DC; March 4-8, 2016. (Abstract 3848).
- Ficha técnica de secukinumab (Cosentyx®, Novartis). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf)
- Ficha técnica de ustekinumab (Stelara®, Janssen-Cilag). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
- Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaoclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9.
- Schreiber S, Sands BE, Deodhar A, Baeten D, Huang J, Gandhi K, et al. No increased incidence of inflammatory bowel disease among secukinumab-treated patients with moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis: Data from 14 phase 2 and phase 3 clinical studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 Suppl 2:97 (abstract OP0113).

13. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, Van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386:541-51.
14. Gordon K, Blauvelt A, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Cameron GS, et al, editors. Ixekizumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a double-blind phase 3 induction and randomized withdrawal study (UNCOVER-1). American Academy of Dermatology 73rd Annual Meeting; San Francisco, CA; 2015 March 20-24.
15. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1318-28.
16. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:273-86.
17. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2:52ra72.
18. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:863-9.
19. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Aelion JA, et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2014;41:414-21.
20. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriole B, Krammer G, Porter B, Widmer A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomized phase 2 study. *J Rheumatol*. 2016;43:495-503.
21. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Anderson M, et al. Secukinumab in active rheumatoid Arthritis: A phase III randomized, double-blind, active comparator-and placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1144-53.
22. Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1693-704.
23. Genovese MC, Braun DK, Erickson JS, Berclaz PY, Banerjee S, Heffernan MP, et al. Safety and efficacy of open-label subcutaneous ixekizumab treatment for 48 weeks in a phase II study in biologic-naive and TNF-IR patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:289-97.
24. Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin SL, Baumgartner S, Erond N. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J Rheumatol*. 2015;42:912-9.
25. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:49-55.
26. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693-700.
27. Targan SR, Feagan BG, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Blosch C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143:e26 (abstract Mo2083).
28. Pappu R, Rutz S, Ouyang W. Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol*. 2012;33:343-9.
29. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011;34:149-62.
30. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120:777-87.
31. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015;122:939-48.
32. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:83-98 e4.
33. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487-92.
34. Scosyrev E, Primates P. Incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in adult patients with psoriasis versus the general adult population. Poster P068, 5th Congress of the Psoriasis International Network; 2016, July 7-9. Paris, France.
35. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, Van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum*. 2007;57:639-47.
36. Schreiber S, Sands BE, Deodhar A, Baeten D, Huang J, Gandhi K, et al. No Increased Incidence of Inflammatory Bowel Disease among Secukinumab-Treated Patients with Moderate To Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:97-98.