

Bezpečnost sekukinumabu v terapii psoriázy

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sekukinumab prokazuje vysoce příznivý bezpečnostní profil, zejména ve srovnání se standardními typy terapie, jako je užití methotrexátu, ale i ve srovnání s blokátory TNF- α . Užití sekukinumabu není provázeno orgánovou toxicitou, závažnými infekcemi, sclerosis multiplex, reaktivací latentní tuberkulózy či hepatitidy B, leukémií/lymfomem a nemelanomovými nádory kůže. Přípravek prokázal terapeutický efekt i bezpečnost a může být přijímán jako standard dlouhodobé terapie psoriázy.

Klíčová slova: psoriáza, biologická terapie, sekukinumab, bezpečnost.

The safety of secukinumab in treating psoriasis

Secukinumab shows a highly favourable safety profile, particularly in comparison with standard types of treatment, such as methotrexate use, but also when compared with TNF- α blockers. The use of secukinumab is not accompanied by organ toxicity, serious infections, multiple sclerosis, reactivation of latent tuberculosis or hepatitis B, leukaemia/lymphoma, and non-melanoma skin cancers. The drug has been shown to have therapeutic effect as well as safety and can be accepted as standard in long-term psoriasis treatment.

Key words: psoriasis, biological therapy, secukinumab, safety.

V posledním deceniu prožívá dermatologie vedle některých ostatních oborů medicíny dříve nevídaný rozvoj terapeutických možností u závažných zánětlivých dermatóz, především u psoriázy, ale i dalších onemocnění. Tato skutečnost je dána vstupem tzv. biologické terapie do léčebného arzenálu. Poznatky z patogeneze těchto onemocnění dovolily vývoj těchto zcela inovativních způsobů léčby. Jde o cílenou terapii, při které léčiva působí na určité molekuly a pochody a upravují imunitní odpověď organismu. Pochopitelně i tyto typy léčiv jsou provázeny výskytem nežádoucích účinků, ve srovnání s klasickými typy terapie ale v nižší frekvenci a závažnosti. Jedním z posledních přípravků uvedených na trh je sekukinumab.

Charakteristika přípravku

Sekukinumab (Cosentyx) je rekombinantní plně humánní monoklonální proti-

látka selektivní pro prozánětlivý interleukin-17A. Vazbou na tento interleukin jej neutralizuje. Sekukinumab patří do IgG1/ κ (1).

V dermatologii je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek je schválený také k léčbě psoriatické artritidy (PsA), a to samotný nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX) (2).

Kontraindikace jsou uváděny při výskytu těžkých reakcí z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, při klinicky významné aktivní infekci (např. aktivní tuberkulóza) (2).

Dávkování: V případě ložiskové psoriázy je sekukinumab v doporučené dávce 300 mg podán ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1, 2, 3, 4 a následně v měsíční udržovací dávce. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg (2). U psoriatické artritidy se současně přítomnou středně

těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR) je doporučena dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4 následována měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. U ostatních pacientů s PsA je doporučena dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou.

Bezpečnostní profil sekukinumabu dle údajů z klinických studií a farmakovigilančních dat

Přípravkem Cosentyx bylo léčeno celkem 6 804 pacientů v zaslepených a otevřených klinických studiích s různými indikacemi (ložisková psoriáza, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a jiné autoimunitní stavy). Z tohoto po-

čtu bylo 3 671 pacientů exponováno přípravku Cosentyx po dobu nejméně jednoho roku, což reprezentuje expozici 6 450 pacientoroků (2).

Vybrané bezpečnostní údaje

Infekce

Léčivý přípravek Cosentyx má **potenciál zvyšovat riziko infekcí**.

V placebem kontrolovaném období klinických studií s ložiskovou psoriázou (celkem 1 382 pacientů léčených přípravkem Cosentyx a 694 pacientů na placebo po dobu až 12 týdnů) byly infekce hlášeny u 28,7 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx v porovnání s 18,9 % pacientů na placebo. Výskyt infekcí ve studiích 3. fáze byl srovnatelný u pacientů léčených sekukinumabem a etanerceptem.

Výskyt závažných infekcí byl vzácný. Závažné infekce se objevily u 0,14 % pacientů léčených přípravkem Cosentyx a u 0,3 % pacientů na placebo (2). Nebyl zaznamenán klinicky významný rozdíl v četnosti výskytu závažných infekcí mezi pacienty léčenými sekukinumabem a etanerceptem (3, 4).

Většina z infekcí byly mírně nebo středně závažné infekce horních cest dýchacích, jako nasopharyngitis, které nevyžadovaly přerušování léčby (2).

U sekukinumabu, **v souladu s mechanismem účinku**, byl v klinických studiích s psoriázou častěji **hlášen výskyt nezávažné mukokutánní kandidové infekce** (3,55 na 100 pacientoroků u sekukinumabu 300 mg versus 1,00 na 100 pacientoroků u placebo). Výskyt kandidových infekcí však obvykle nemá vliv na pokračování terapie sekukinumabem (2, 5). Nebyly zaznamenány případy chronické nebo systémové kandidózy (2, 3).

Kaskáda IL-17 je považována za klíčovou pro slizniční obranu proti kandidám (6). Aktivace neutrofilů vyvolaná IL-17 a indukce antimikrobiálních peptidů (AMPs) v oblastech periferního zánětu jsou zásadní pro obranu organismu proti *Candida albicans* (7). Nadto byla popsána zvýšená citlivost ke kandidové infekci u jedinců s genetickým defektem v signální dráze IL-17 (6, 8).

Incidence kandidových infekcí zjištěná ze souborné analýzy 10 klinických studií 2. a 3. fáze byla celkově nízká. Incidence přepočtená na 100 pacientoroků byla vyšší ve skupině pa-

Tab. 1. Souhrn nežádoucích účinků z klinických studií¹⁾ i farmakovigilančních hlášení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Orální herpes
	Méně časté	Orální kandidóza
		<i>Tinea pedis</i>
		<i>Otitis externa</i>
	Není známo	Muko-kutánní kandidóza (včetně esofageální kandidózy)
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Neutropenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Anafylaktická reakce
Oční změny	Méně časté	Konjunktivitida
Respirační, hrudní a mediastinální změny	Časté	Rhinorea
Gastrointestinální poruchy	Časté	Diarhoea
Změny kůže a podkožní tkáně	Méně časté	<i>Urticaria</i>

¹⁾Placebem kontrolované klinické studie (fáze III) u pacientů s ložiskovou psoriázou, s psoriatickou artritidou (PsA) a ankylozující spondylitidou (AS) exponovaných dávkám 300 mg, 150 mg nebo placebo s dobou léčby až 12 týdnů (psoriáza) nebo 16 týdnů (PsA a AS).

cientů léčených dávkou 300 mg (3,6), zatímco incidence ve skupině s dávkou 150 mg (1,9) byla srovnatelná s placebem (1,0) a etanerceptem (1,4). Všechny kandidové infekce u sekukinumabu byly lokalizovány na kůži nebo sliznici a byly nezávažné. Neobjevily se chronické infekce. Všechny infekce odezněly spontánně nebo odpověděly na standardní terapii a nevyžadovaly přerušování léčby. Tato data naznačují, že léčba inhibitory IL-17A sekukinumabem nemá tytéž nepříznivé důsledky, jaké jsou pozorovány u jedinců s genetickým deficitem tohoto cytokinu (9).

Případné použití sekukinumabu u nemocných s chronickými infekty vyžaduje opatrnost. Pokud dojde u pacienta k rozvoji závažné infekce, je nutné další sledování a vysazení přípravku do odeznění infekce (2).

Tuberkulóza

V klinických studiích **nebyla zaznamenána reaktivace latentní tuberkulózy** (10). Přípravek Cosentyx však **nesmí být podáván pacientům s aktivní tuberkulózou**. U pacientů s latentní tuberkulózou je nutné zvážit před zahájením léčby přípravkem Cosentyx anti-tuberkulózní léčbu (2).

Zánětlivá střevní onemocnění

V roce 2016 představila skupina výzkumníků z Německa, Spojených států a Holandska data o incidenci zánětlivých střevních onemocnění (IBD – Inflammatory bowel diseases) u pacientů léčených sekukinumabem pro středně těžkou až těžkou formu psoriázy, aktivní psoriatickou

artritidu (PsA) a ankylozující spondylitidu (AS). Data byla analyzována ze 14 klinických studií fáze II a III. IBD včetně Crohnovy choroby (CD) a ulcerativní kolitidy (UC) jsou běžně asociovány s psoriázou, s PsA a s AS. Riziko CD u psoriatiků je 4x vyšší než v běžné populaci a ještě vyšší u jedinců s psoriatickou artritidou (0,05 případů na 100 pacientoroků). Hodnota CD u nemocných s AS léčených placebem je udávána 0,7 případů na 100 pacientoroků. Endoskopicky zjištěný subklinický zánětlivý proces se vyskytuje až u 50 % pacientů s AS (11).

Do analýzy mohli být zahrnuti i nemocní s anamnézou IBD, nikoliv však v aktivní formě. Zpracována byla data všech pacientů, kteří obdrželi ≥ 1 dávku sekukinumabu do 52 týdnů (ložisková psoriáza) nebo do kontrolního vyšetření ve 112. týdnu. Nejméně 1 aplikaci sekukinumabu obdrželo 3 430 pacientů s ložiskovou psoriázou, 974 pacientů s psoriatickou artritidou a 571 pacientů s ankylozující spondylitidou. Nežádoucí účinky v podobě CD a UC byly u sekukinumabem léčených pacientů hlášeny zřídka. Počty hlášených CD a UC byly ve skupinách pacientů s ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritidou obdobné a hodnoty u skupiny léčené sekukinumabem byly srovnatelné s hodnotami nemocných s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem. Ve všech terapeutických indikacích nebyla zjištěna závislost incidence CD a UC na podané dávce sekukinumabu (11).

Analýza souboru 14 studií 2. a 3. fáze klinického výzkumu u psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy prokázala pouze sporadický výskyt ulcerózní kolitidy a Crohnovy

choroby, přičemž **frekvence výskytu těchto onemocnění byla stejná jako u běžné populace pacientů** s psoriázou, ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou. Léčba sekukinumabem tedy sama o sobě nevyvolává tato onemocnění (12).

U pacientů s Crohnovou chorobou je však zapotřebí opatrnosti. Pacienti s Crohnovou chorobou léčené přípravkem Cosentyx je nutné pečlivě monitorovat (12).

Imunogenita

V klinických studiích u všech základních indikací byly zjištěny protilátky proti sekukinumabu u méně než 1 % léčených pacientů (po dobu 52 týdnů). U cca poloviny případů šlo o protilátky neutralizující, avšak bez asociace se ztrátou účinnosti či jinými farmakologickými abnormalitami (2).

Neutropenie

V rámci souborné analýzy 10 studií 2. a 3. fáze klinického výzkumu, ve kterých byl sekukinumab porovnáván s placebem nebo etanerceptem jako aktivním komparátorem, byl hodnocen také výskyt neutropenie. 77 % neutropenií zaznamenaných v průběhu ročního sledování připadlo na neutropenii 1. stupně, který není obvykle spojen se zvýšeným rizikem infekcí (3).

Většina pacientů se závažnější neutropenií měla v průběhu ročního sledování neutropenii 2. stupně. Neutropenie 2. a vyššího stupně se projevila častěji u pacientů léčených etanerceptem. Neutropenie 3. stupně se objevila u 0,5 % pacientů léčených sekukinumabem a u 0,1 % pacientů s placebem. Většina neutropenií byla přechodná a trvala po dobu 1 či 2 návštěv. Výskyt neutropenie 3. stupně nebyl časově shodný u většiny pacientů s výskytem infekce. Neutropenie 4. stupně se nevyskytla u žádného pacienta léčeného sekukinumabem (3).

Kardiovaskulární rizika

V průběhu ročních studií byla zaznamenána srovnatelná frekvence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) u pacientů léčených sekukinumabem a etanerceptem (3).

Klinické studie se sekukinumabem neuvádí zvýšené riziko pro pacienty s chronickým srdečním selháním (1). SPC přípravku Cosentyx

neuvádí NYHA III-IV jako kontraindikaci k léčbě sekukinumabem (3).

Malignity

V souborné analýze 10 studií 2. a 3. fáze klinického výzkumu, ve kterých byl sekukinumab porovnáván s placebem a etanerceptem, byla zjištěna srovnatelná incidence maligních a neurčených kožních tumorů u sekukinumabu a etanerceptu (1, 3). Převažujícím typem tumoru byly nemelanomové kožní nádory (NMSC) včetně bazocelulárního karcinomu (BCC) a skvamocelulárního karcinomu (SCC). Většina nemelanomových kožních nádorů byly u pacientů po předchozí fototerapii bazocelulární karcinomy. V souborné analýze 10 klinických studií 2. a 3. fáze se neobjevil žádný případ lymfomu (3).

Demyelinizující onemocnění

Vstupní kritéria klinických studií se sekukinumabem zpravidla vylučovala pacienty se závažným zánětlivým onemocněním, které by mohlo ovlivnit hodnocení vlivu léčby psoriázy sekukinumabem (13–15). Souborná hodnocení klinických studií však zvýšený výskyt demyelinizujících onemocnění u pacientů léčených sekukinumabem neuvádí.

V SPC přípravku Cosentyx nejsou uvedeny demyelinizující poruchy jako kontraindikace (2). Případné použití sekukinumabu u pacientů s demyelinizující poruchou by vyžadovalo pečlivé zvážení rizik a očekávaného přínosu.

Pacienti s poruchou ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou k dispozici farmakokinetická data. Předpokládá se, že renální eliminace nedotčeného sekukinumabu – IgG monoklonální protilátky bude nízká a nevýznamná. IgG jsou většinou katabolizovány a neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila clearance přípravku Cosentyx (2).

Těhotenství a kojení

Odpovídající údaje o podávání sekukinumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Nicméně podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje (2).

Vakcinace

Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Pacienti léčení přípravkem Cosentyx mohou současně absolvovat očkování inaktivovanými nebo neživými vakcínami. Ve studii po podání meningokokové a inaktivované chřipkové vakcíny byla podobná část zdravých dobrovolníků léčených sekukinumabem 150 mg a těch léčených placebem schopna dosáhnout adekvátní imunitní odpovědi nejméně 4násobného zvýšení titru protilátek. Tyto údaje potvrzují, že přípravek Cosentyx nepotlačuje látkovou imunitní odpověď na meningokokovou nebo chřipkovou vakcínu (2).

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku 65 let a více) není nutná úprava dávky.

Reakce z přecitlivělosti

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Cosentyx vzácně pozorovány případy anafylaktických reakcí (2).

Shrnutí

Souhrnně lze konstatovat, že sekukinumab prokazuje vysoce příznivý bezpečnostní profil, zejména ve srovnání se standardními typy terapie, jako je užití methotrexátu, ale i ve srovnání s blokátory TNF- α . Užití sekukinumabu není provázáno orgánovou toxicitou, závažnými infekcemi, sclerosis multiplex, reaktivací latentní tuberkulózy či hepatitidy B, leukemií/lymfomem a nemelanomovými nádory kůže. Mukokutánní kandidóza je specifickým, přesto málo častým nežádoucím účinkem, který zpravidla neinterferuje se zachováním léčby sekukinumabem.

Sekukinumab (Cosentyx) prokázal terapeutický efekt i bezpečnost a může být přijímán jako standard dlouhodobé terapie psoriázy. Prvá data klíčové studie pětiletého sledování prokazují, že přípravek je schopen naplnit přání a naděje pacientů na život bez projevů psoriázy.

Cosentyx je schválen k terapii 1. linie středně těžké a těžké formy ložiskové lupénky dospělých ve více než 75 zemích. Zároveň je prvním přípravkem typu inhibitoru IL-17A určeným a schváleným k terapii aktivní psoritické artritidy a ankylozující spondylitidy ve více než 70 zemích světa. V Japonsku je vedle léčby psoritické artritidy schválen i k terapii pustulózní psoriázy.

LITERATURA

1. Blauvelt A, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*, 2015; 172(2): 484–493.
2. SPC, Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize textu 15. 8. 2017.
3. van de Kerkhof PC, 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(1): 83–98.e4.
4. Bissonnette R, et al. Secukinumab Sustains Good Efficacy and Favourable Safety in Moderate to Severe Psoriasis up to 3 Years of Treatment: Results from A Double-Blind Extension Study. *Br J Dermatol*, 2017.
5. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2016; 1–8.
6. Cypowij S, et al. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*, 2012; 42(9): 2246–2254.
7. Hernandez-Santos N, Gaffen SL. Th17 cells in immunity to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe*, 2012; 11(5): 425–435.
8. Gaffen SL, Hernandez-Santos N, Peterson AC. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans*. *Immunol Res*, 2011; 50(2–3): 181–187.
9. Reich K, Blauvelt A, Krueger J, et al. Candidiasis in Secukinumab-Treated Patients Is Non-serious and Transient: A Pooled Analysis of Data from 10 Phase 2 and 3 Clinical Trials in Psoriasis. *Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) Annual Meeting*; 25–28 June 2014 Chicago Illinois USA: 2014 2014.
10. Kammuller M, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Transl Immunology*, 2017; 6(8): e152.
11. Schreiber SSBE, Deodhar A, Baeten D, Huang J, Gandhi K, Karyekar C, Fox T, Gaillez C. 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, poster OP 0113. *EULAR 2016*, 2016. poster OP 0113.
12. Deodhar AASS, Gandhi K, Fox T, Gaillez CKCh. No Increased Risk 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. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, 2016. Abstract No. 962.
13. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Supplement Material (Protocol) to Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(26): 2534–2548.
14. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Supplementary Appendix to Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015; 172(2): 484–493.
15. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Supplementary Material (Protocol) to Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. Vol 371. 2014/07/10 ed2014: 326–338.