

Secukinumab v terapii psoriatické artritidy

Hana Ciferská, Jiří Štolfa

Revmatologický Ústav, Praha, a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Psoriatická artritida (PsA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s projevy postižení muskuloskeletálního aparátu a kůže. Projevy PsA často výrazně negativně ovlivňují kvalitu života nemocných od běžné sebeobsluhy až po psychologicko-sociální rovinu. Zavedení biologické terapie přineslo podstatné zlepšení prognózy nemocných nereagujících na konvenční léčbu. Na úspěch ovlivnění tumor nekrotizujícího faktoru α terapeutickými monoklonálními protilátkami navázal rozsáhlý výzkum dalších potenciálně vhodných molekul. Secukinumab se stal první monoklonální protilátkou proti interleukinu-17A zavedenou do klinické praxe v léčbě PsA, která je schopna ovlivnit postižení pohybového aparátu i kožní projevy.

Klíčová slova: psoriatická artritida, biologická léčba, interleukin 17, secukinumab.

Secukinumab in treating psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic autoimmune inflammatory disease manifested by involvement of the musculoskeletal system and skin. The manifestations of PsA tend to significantly negatively affect the quality of life of patients, ranging from common self-care tasks to the psychological-social domain. The introduction of biological therapy has brought substantial improvement in the prognosis of patients not responding to conventional treatment. The success of affecting the tumour necrosis factor α with therapeutic monoclonal antibodies has been followed by extensive research into other potentially suitable molecules. Secukinumab has become the first monoclonal antibody against interleukin-17A introduced into the clinical practice in PsA treatment that is capable of having an effect on the involvement of the musculoskeletal system as well as skin manifestations.

Key words: psoriatic arthritis, biological therapy, interleukin-17, secukinumab.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) patří mezi chronická zánětlivá onemocnění vedoucí k progresivnímu postižení pohybového aparátu (axiálního skeletu, kloubů a entezí), které je doprovázeno typickými kožními projevy psoriázy. PsA patří do velké skupiny seronegativních spondylartritid, pro které je typická absence positivity revmatoidního faktoru eventuálně protilátek proti cyklickému citrulinovanému peptidu. PsA patří k onemocněním, u kterých dosud nebyla přesná patogenese plně objasněna. Jedním z předpokladů rozvoje PsA je podíl řady vyvolávajících faktorů (genetická predispozice, infekce, vlivy zevního prostředí, trauma, léky) (1, 2).

Terapie PsA se dlouhou dobu opírala o využití nesteroidních antirevmatik (NSA), chorobu

modifikujících léků (csDMARD) a lokálně aplikovaných glukokortikoidů.

Základní csDMARDs (sulfasalazin, metotrexát, leflunomid, cyklosporin) využívané v léčbě PsA neprokázaly přesvědčivou schopnost zpomalit nebo zastavit rentgenovou progresi eventuálně plně ovlivnit postižení pohybového aparátu v podobě daktylitid či entezitid.

Ovlivnění jednotlivých molekul uplatňujících se v rozvoji zánětlivé odpovědi indukující kožněkloubní projevy PsA se staly jedním z pilířů pro vývoj biologických preparátů určených pro nemocné s nedostatečnou odpovědí na léčbu konvenčními léky. První cílovou molekulou se stal tumor nekrotizující faktor α (TNF α) a po něm v krátkém sledu následovaly další biologické léky ovlivňující interleukiny -12, -17, -23 a -22 (3).

Secukinumab je monoklonální protilátka selektivě zaměřená proti IL-17, která se již využívá v terapii středně těžké a těžké psoriázy nereagující na konvenční terapeutické prostředky. Klinické studie na skupinách pacientů s psoriázou prokázaly krom efektu na kožní projevy i dobrý účinek secukinumabu na ovlivnění zánětlivého postižení pohybového aparátu. Výsledky těchto studií poskytly nezbytná data k umožnění klinických sledování na populacích pacientů s PsA (4, 5, 6).

Význam IL-17 v patogenезi PsA

Interleukin-17 (IL-17) je produkován T-helper 17 a cytotoxickými T lymfocyty (Th-17), neutrofily, mastocyty a dalšími buňkami imunitního systému. Role IL-17 spočívá v obraně

proti bakteriálním a mykotickým infekcím. IL-17A stimuluje na keratinocytech expresi dalších prozánětlivých a prochemotaktických cytokinů, které ovlivňují migraci dentrických buněk, T 17+ lymfocytů a neutrofilů do místa zánětlivé léze. Další funkcí IL-17A je facilitace produkce antimikrobiálních peptidů a dalších prozánětlivých cytokinů, které zajišťují imunitní pochody v kůži a podkoží. Jedním z mnoha klíčových mechanismů rozvoje postižení kůže a pohybového aparátu je lymfocytární infiltrace kůže, synovie a entezí s produkcí zánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-2, IL-10, IL-12, IL-23 a dalších). Blokáda IL-17A se ukázala být efektivní v terapii psoriázy a následně i PsA (4).

IL-17A je prozánětlivý cytokin náležící do rodiny šesti homodimerických cytokinů (IL-17A-F) a jednoho heterodimeru (IL-17A/F), které přenášejí signál prostřednictvím pěti IL-17 receptorů (IL-17RA-E). Každý člen IL-17 rodiny má odlišnou funkci v imunitním systému. IL-17A je dimerický glykoprotein, který se účastní jak v pochodech humorální, tak buněčné imunity zahrnující obranyschopnost proti bakteriálním a mykotickým infekcím. Funkce dalších členů rodiny IL-17 není dosud plně objasněná, ale předpokládá se jejich zapojení v rámci humorální imunitní odpovědi.

IL-17A je produkován celou řadou buněk imunitního systému, včetně Th-17 pozitivních lymfocytů a ovlivňuje funkci dalších buněčných populací (neutrofile, keratinocyty, endoteliální buňky, chondrocyty a osteoblasty) a vede k další aktivaci produkce zánětlivých cytokinů a chemokinů, které vedou kromě akcelerace zánětlivé odpovědi i k buněčné proliferaci, destrukci intracelulární matrix, vzniku kostních erozí a poškození chrupavky. Bylo prokázáno, že IL-17 hraje velmi důležitou roli v patogenezi PsA. Synoviální tkáň u nemocných s PsA vykazuje zvýšenou expresi IL-17 a IL-17RA (7, 8).

Zvýšená exprese IL-17 CD4+T a CD8+T lymfocyty v synoviální tekutině byla dokumentována u pacientů s PsA. Hladiny CD4+ a CD8+T lymfocytů pozitivně korelují s aktivitou a mírou progresu kloubního poškození u pacientů s PsA. Blokáda IL-17A se ukázala jako velmi efektivní způsob k ovlivnění patogenetických mechanismů nejen psoriázy, ale i PsA. Bylo vyvinuto několik biologických léků ovlivňujících IL-17A (secukinumab a ixekizumab) (9).

Secukinumab – mechanismus účinku, farmakodynamické vlastnosti

Secukinumab je monoklonální plně humánní IgG1/k protilátka se schopností selektivní vazby IL-17A a inhibuje jeho interakce s příslušným receptorem pro IL-17 (rIL-17), který je exprimován na keratinocytech, endoteliálních buňkách, chondrocytech a osteoblastech. Touto cestou dochází k zabránění uvolňování prozánětlivých cytokinů a chemokinů aktivovaných interakcí IL-17A/rIL-17 u zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Inhibice IL-17A vede k potlačení kožních projevů psoriázy (erytém, deskvamace pokožky).

Efekt účinku secukinumabu u pacientů s AS vychází z předpokladu negativního ovlivnění zvýšené exprese IL-17A v subchondrální kostní dřeni intervertebrálních kloubů a tím zabránění vzniku lokálního zánětu (10).

Sérové hladiny IL-17A rostou zpočátku zahájení terapie, jedná se jak o volnou frakci, tak i IL-17A navázaný na molekulu secukinumabu. Farmakodynamické vlastnosti secukinumabu jsou dané faktem, že dochází ke zpomalení clearance IL-17A vázaného na lék, než volného IL-17A. V průběhu prvních dvou týdnů léčby bylo dokumentováno snížení celé řady reaktantů zánětu včetně C reaktivního proteinu. Rovněž bylo dokumentováno výrazné snížení populace infiltrujících epidermálních neutrofilů (11).

Maximální koncentrace secukinumabu s dosažením rovnovážného stavu bylo dosaženo po 31–34 dnech podávání. Rovnovážného stavu s maximální dosaženou koncentrací 55,2 a 27,6 $\mu\text{g/ml}$ pro subkutánní podávání 300 nebo 150 mg secukinumabu bylo dosaženo po 20 týdnech. Biologická dostupnost secukinumabu byla odhadována na 73 % a distribuční objem pak 7,1 a 8,6 l. Clearance secukinumabu je 0,19 l/den a není ovlivněna dávkou, distribučním objemem a časem. Průměrný poločas eliminace secukinumabu u pacientů s psoriázou je 27 dní (4, 8, 10).

Secukinumab – studie fáze II a III v indikaci PsA

Secukinumab má uplatnění v terapii psoriázy a jeho efektivita a bezpečnost byla podpořena jak studiemi fáze I, II, tak fáze III zaměřenými na populaci pacientů s těžkou formou psoriázy. Studie ERASURE a FIXTURE byly dvojitě zaslepené randomizované klinické studie fáze III

zaměřené na pacienty se středně závažnou až závažnou formou psoriázy trvající 52 týdnů, které prokázaly nejen dobrý bezpečnostní profil a účinnost secukinumabu na potlačení kožních projevů onemocnění. Sledovaná kohorta pacientů obsahovala i podskupinu nemocných s projevy PsA, u kterých byl prokázán benefit i na kloubní manifestace onemocnění. Tato data dala podklad studiím fáze II a III cíleným na populaci pacientů s aktivní PsA (5, 7). Studie fáze II byla dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie sledující účinnost a bezpečnost secukinumabu u 48 pacientů s PsA rozdělenými do dvou skupin dle podávané studijní medikace (secukinumab 10 mg/kg u 28 pacientů nebo placebo u 14 pacientů). Primárním cílem bylo zhodnocení efektu dle ACR20 (American College of Rheumatology) v týdnu 6. Tohoto cíle nebylo dosaženo, nicméně pacienti dostávající secukinumab vykazovali v průběhu studie významné zlepšení jak v klinických, tak laboratorních parametrech, zvláště pak ve výrazném poklesu reaktantů akutní fáze. V průběhu studie došlo pouze k šesti závažným nežádoucím příhodám ve skupině pacientů dostávajících secukinumab proti jedné v placebové skupině (12, 13).

Studie fáze II se stala podkladem pro zahájení studií fáze III na větším počtu pacientů s PsA.

Studie fáze III

Studie fáze III u pacientů s PsA navázaly na výsledky fáze II a výsledky klinických hodnocení zabývajících se populací nemocných s psoriázou. Secukinumab prokázal dobrý efekt na kožní postižení s redukcí plaků a současně i efekt na pohybový aparát. Studie FUTURE 1 a FUTURE 2 byly již zaměřené pouze na pacienty s PsA a měly za úkol sledovat nejen bezpečnost biologického léku, ale také určit optimální dávku k dosažení remise, a to nejen klinické, ale i laboratorní.

FUTURE 1 – byla dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III, která byla zaměřena na pacienty ($n = 606$) s aktivní PsA nereagující na konvenční terapii. Pacienti byli randomizováni podle schématu 1:1:1. Ve skupině nemocných bylo 71 % anti-TNF naivních nemocných. Terapie byla zahájena intravenózním podáváním secukinumabu v dávce 10 mg/kg v týdnu 0, 2 a 4 a byla následována subkutánním podáváním studijní medikace každé 4 týdny dle skupin (secukinumab 150 mg nebo 75 mg, nebo placebo). V týdnu 16 nebo 24 byli pacienti v pla-

Rekombinantní plně humánní monoklonální
protilátka selektivní pro interleukin 17A¹



Indikován k léčbě

aktivní ankylozující spondylitidy
u dospělých, kteří nedostatečně
reagovali na konvenční léčbu¹

Samotný nebo v kombinaci
s metotrexátem (MTX)
je indikován k léčbě aktivní
psoriatické artritidy u dospělých
pacientů, u nichž se nedostavila
adekvátní odpověď na předchozí
léčbu chorobu modifikujícími
antirevmatiky (DMARD)¹

Podmínky úhrady:²

Secukinumab samotný nebo v kombinaci s methotrexátem **je hrazen**
u dospělých pacientů s **aktivní a progresivní psoriatickou artritidou**
v případech, kdy po předchozím podání chorobu modifikujících
antirevmatických léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

Secukinumab **je hrazen** u dospělých pacientů se závažnou **aktivní
ankylozující spondylitidou** se závažnými axiálními symptomy, zvýšenými
serologickými markery zánětlivé aktivity, jestliže nebylo dosaženo
adekvátní terapeutické odpovědi konvenční léčbou.



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Přípravek Cosentyx, samotný nebo v kombinaci s metotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky. Přípravek Cosentyx je indikován k léčbě aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. **Dávkování:** **Ložisková psoriáza:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg. **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNF α (IR), je doporučená dávka 300 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. **Ankylozující spondylitida:** Doporučená dávka je 150 mg ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. **Kontraindikace:** Těžké reakce z precitlivlosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění/varování:** Opatrnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití přípravku Cosentyx u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienti je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat přípravek Cosentyx, dokud infekce neodezní. Opatrnosti je zapotřebí při předepisování přípravku Cosentyx pacientům s Crohnovou chorobou, protože v klinických hodnoceních byly pozorovány exacerbace Crohnovy choroby, u některých případů závažné, v obou skupinách s přípravkem Cosentyx a skupině s placebem. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání přípravku Cosentyx okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Živé vakcíny nesmí být podávány současně s přípravkem Cosentyx. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost přípravku Cosentyx v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapie. **Interakce:** U člověka nebyly provedeny žádné studie interakcí. Tvorba některých CYP450 enzymů je u chronických zánětů potlačována zvýšenými hladinami cytokinů. Proto může protizánětlivá léčba znamenat normalizaci hladin CYP450 s doprovodnou nižší expozicí souběžnou medikací metabolizovanou prostřednictvím CYP450. Proto nelze vyloučit klinicky relevantní účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem a individuálně nastavenou dávkou (např. warfarin). U pacientů léčených tímto typem léčivých přípravků je při zahájení léčby secukinumabem nutné zvážit terapeutické monitorování. Při současném podávání přípravku Cosentyx s metotrexátem (MTX) a/nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 20 týdnů od ukončení léčby používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Cosentyx. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích. Časté: Orální herpes, rinorea, diareja. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensoReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.3.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.**

* Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. * Všímejte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SmPC Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize 22.3.2017, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210317&tab=texts>, datum přístupu 1.4.2017. 2. Hodnotící zpráva SÚKL sp. zn.: SÚKL30346/2016.

Novartis s. r. o., Gemini - budova B, Na Pankráci 1724/129
140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111
fax: +420 225 775 222, www.novartis.cz

cebové skupině rerandomizováni dle klinické odpovědi do dvou skupin dostávajících secukinumab v dávce 150 mg nebo 75 mg (obr. 1)

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické odpovědi ACR20 v týdnu 24, dále snížení reaktantů akutní fáze (C reaktivního proteinu, sedimentace erytrocytů) a zlepšení dotazníku aktivity hodnoceném dle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire–Disability Index). Sekundárními cíly bylo dosažení terapeutické odpovědi v indexu PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 75 a 90, DAS-28 CRP (Disease Activity Score, C reaktivní protein), dosažení klinické odpovědi ACR50, byl sledován výskyt a ústup projevů entezitidy a daktylitidy a změny v dotazníku hodnocení kvality života pomocí skóre SF-36 (Study 36-Item Short-Form Health Survey) v týdnu 24. Hodnocení radiografické progresy bylo provedeno pomocí modifikovaného Sharpova skóre dle van der Heijde (mTSS), a to srovnáním snímku nohou a rukou provedených před zahájením léčby se snímky v týdnech 16 a 24, dle terapeutické odpovědi a konečně srovnány se snímky v týdnu 52.

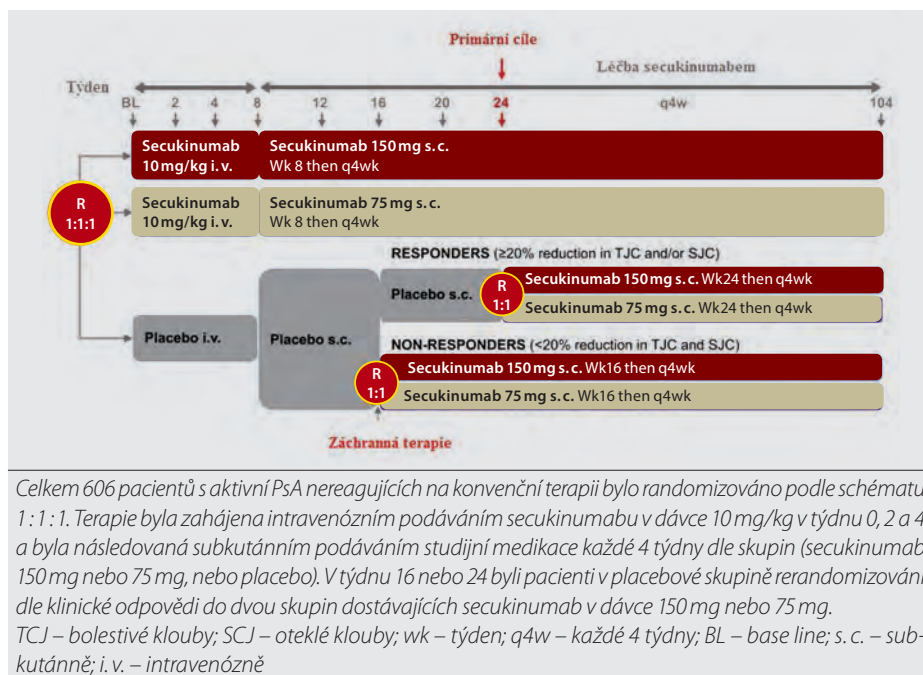
Primárních cílů bylo dosaženo a odpovědi ACR20 dosáhlo v týdnu 24 statisticky signifikantně více pacientů dostávajících secukinumab 150 mg (50,0%) a 75 mg (50,5%) proti placebové skupině (17,3%) ($p < 0,001$ pro obě skupiny).

Rovněž bylo dosaženo sekundárních cílů (tab. 1). Mezi nejčastější nežádoucí příhody patřily infekční komplikace, zvláště pak mukokutánní kandidózy (13, 14).

Data studie FUTURE 1 byla podrobněji analyzována stran ovlivnění radiografické progresy a bylo prokázáno zpomalení strukturálního poškození již v týdnu 24. ve srovnání s výchozími snímky. Předchozí terapie anti-TNF preparáty neměla vliv na rozvoj/zpomalení změn.

FUTURE 1 – dvouletá extenze – pacienti ($n = 606$), kteří dokončili 52 týdnů sledování, pokračovali plynule do extenze. V týdnu 104 byla zhodnocena data celkem 476 (78,6%) pacientů, kteří pokračovali ve studii. Podávání secukinumabu vedlo k udržení klinické odpovědi hodnocené jak skórovacími systémy ACR20, tak PASI a dalšími. Rovněž v týdnu 104 byla hodnocena radiografická progresy a 84,3% pacientů ve skupině dostávající 150 mg a 83,8% pacientů ve skupině s dávkou 75 mg secukinumabu nevykazovalo žádnou radiografickou progresi v průběhu dvouletého sledování. Rovněž nebyla

Obr. 1. Schéma studie FUTURE 1 upraveno dle Mease PJ, 2015



Tab. 1. FUTURE 1 – Srovnání efektu secukinumabu proti placebo v týdnu 24, upraveno dle Mease PJ, 2015

Srovnání efektu secukinumabu proti placebo v týdnu 24			
Výsledek	Secukinumab 150 mg n = 202	Secukinumab 75 mg n = 202	Placebo n = 202
ACR20	n = 101 (50,0%)*	n = 102 (50,5%)*	n = 35 (17,3%)
PASI75 odpověď n/n pacientů	66/108 (61,1%)*	70/108 (64,8%)*	9/109 (8,3%)
PASI90 odpověď n/n pacientů	49/108 (45,4%)*	53/108 (49,1%)*	4/109 (3,7%)
DAS28-CRP	-1,62 ± 0,08*	-1,67 ± 0,09*	-0,77 ± 0,05
SF36	5,91 ± 0,53*	5,41 ± 0,52*	1,82 ± 0,72
HAQ-DI	-0,4 ± 0,04*	-0,41 ± 0,04*	-0,17 ± 0,05
mTSS skóre	0,13 ± 0,09	0,02 ± 0,04	

n – počet pacientů; ACR – American College of Rheumatology; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DAS-28 Disease Activity Score; CRP – C reaktivní protein; SF36 – Study 36-Item Short-Form Health Survey; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire–Disability Index; mTSS – modifikované Sharpovo skóre dle van der Heijde; * $p < 0,001$ proti placebo

pozorována zvýšená imunogenicita secukinumabu a nemocní dobře tolerovali dlouhodobé podávání léčiva (15).

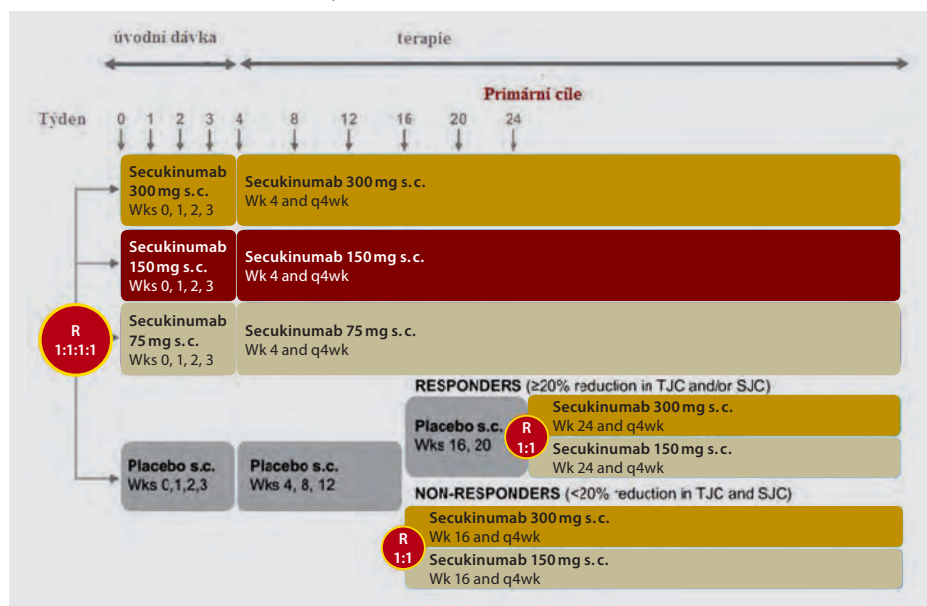
FUTURE 2 byla dvojité zaslepená placebo kontrolovaná multicentrická studie fáze III sledující efektivitu subkutánně podávaného secukinumabu (300 mg, 150 mg a 75 mg) u pacientů s aktivní PsA. Do studie vstoupilo celkem 397 a pacientů randomizovaných podle schématu 1 : 1 : 1 : 1 dle podávané medikace. Studijní medikace byla podávána každý týden do 4. týdne a dále pak ve 4týdenním intervalu (obr. 2). Primární cíle byly obdobné jako ve FUTURE 1 a ve 24. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi ACR20 celkem 54% pacientů dostávajících secukinumab v dávce 300 mg ($p < 0,0001$), 51% při dávce 150 mg ($p < 0,0001$) a 29,3% při dávce 75 mg ($p < 0,0399$) proti 15,3% pacientů v placebové skupině. Rovněž další sledované parametry dosahovaly statisticky signifikantně

výrazného zlepšení ve skupinách pacientů dostávajících secukinumab proti placebové větvi. Efekt secukinumabu přetrvával po celou dobu 52týdenního sledování a klinická i laboratorní odpověď byla statisticky signifikantní proti placebové větvi. V 52. týdnu bylo dosažení odpovědi ACR20 pro skupiny dostávající secukinumab 73% (300 mg), 73% (150 mg) a 67% (75 mg) (16).

Vybrané výstupy ze studií FUTURE 1 a 2

Ovlivnění kožních projevů PsA

Studie FUTURE 1 a 2, krom svých primárních cílů, sledovala efekt secukinumabu i u subpopulace pacientů s PsA, u kterých byly přítomny zároveň projevy kožního onemocnění. Pacienti vykazovali statisticky signifikantní zlepšení proti placebo již v týdnu 24 ve skóre PASI75/90, které přetrvávalo až do sledovaného týdne 52.

Obr. 2. Schéma studie FUTURE 2 upraveno dle Mease PJ, 2015

Do studie vstoupilo celkem 397 a pacientů s aktivní PsA randomizovaných podle schématu 1:1:1:1 dle podávané medikace secukinumab (300 mg, 150 mg a 75 mg) proti placebo.

TJC – bolestivé klouby; SJC – oteklé klouby; wk – týden; q4w – každé 4 týdny; BL – base line; s.c. – subkutánně

Ovlivnění radiografické progresse

Mezi další sledované parametry patřílo zhodnocení radiografické progresse, jak už bylo zmíněno výše ve studii FUTURE 1. Hodnocení změn probíhalo pomocí mTSS skóre v týdnu 24 a 52 léčby secukinumabem.

Většina pacientů dostávajících secukinumab s počáteční indukční intravenózní dávkou nevykazovala žádnou radiografickou progresi (změna v mTSS pod 0,5) od zahájení do týdne 24 (82,3% ve skupině dostávající 150 mg a 92,3% ve skupině se 75 mg secukinumabu) a od týdne 24 do týdne 52 (87,7% a 85,8% pro obě dávky). Studie prokázala schopnost secukinumabu zastavit radiografickou progresi v průběhu 52 týdnů studie (17).

Vliv předchozí anti-TNFα léčby na terapeutickou odpověď na terapii secukinumabem

Studie FUTURE 1 a 2 byly sice zaměřeny na pacienty s aktivní PsA, nicméně u těchto nemocných nebyla uniformní terapie před vstupem do studie. Jedním z cílů těchto studií bylo porovnat i efekt secukinumabu u pacientů se selhanou anti-TNFα léčbou proti anti-TNFα naivním. Obě skupiny nemocných dosahovaly terapeutické odpovědi ACR20 statisticky signifikantně proti placebo. Studie **FUTURE 1** přinesla podrobnější analýzu, kdy v týdnu 24 anti-TNFα naivní pacienti dosahovali odpovědi ACR20 v 54,5% u 150 mg

a 55,6% pro 75 mg proti 17,5% placebové skupiny. V týdnu 52 pak 75,2%, 73,2% pro jednotlivé dávky secukinumabu. Pacienti s anamnézou terapie anti-TNFα preparáty dosahovali terapeutické odpovědi ACR20 ve 24. týdnu 39,0% pro 150 mg a 38,3% pro 75 mg secukinumabu proti 16,9% v placebové skupině. Korespondující data byla získána stran terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 52, a sice 53,3% pro 150 mg a 51% pro 75 mg (15).

Studie **FUTURE 2** přinesla obdobná data u pacientů bez předchozí terapie anti-TNFα preparáty ve 24. týdnu, kdy dosáhlo terapeutické odpovědi 58,2% pro dávku 300 mg, 63,5% pro 150 mg a 36,9% pro 75 mg secukinumabu proti 15,9% placebové skupiny. V týdnu 52 dosáhlo odpovědi ACR20 79,4% pro dávku 300 mg, 84,7% pro 150 mg a 67,9% pro 75 mg secukinumabu. Terapeutická odpověď ACR20 byla dokumentována i ve skupině pacientů s anamnézou předchozí terapie anti-TNFα, a to v týdnu 24 pro secukinumab v dávce 300 mg 45,5%, pro 150 mg, 14,7% pro 75 mg proti 14,3% v placebové skupině.

Statisticky významné rozdíly mezi skupinami pacientů dostávajících secukinumab a pacientů v placebové skupině byly dokumentovány i v dalších sledovaných parametrech PASI75/90, DAS28 CRP, SF-36 a HAQ-DI.

Studie prokázaly u anti-TNFα naivních pacientů vyšší procento nemocných dosahujících požadované terapeutické odpovědi ve sledovaných parametrech. Tato data korespondovala

s nálezy ze studií cílených na pacienty s psoriázou, kde rovněž nemocní bez předchozí terapie anti-TNFα dosahovali terapeutické odpovědi ve vyšším procentu proti těm, kteří již byli v minulosti léčeni biologickou léčbou.

Stran souběžné terapie metotrexátem nebyly prokázány rozdíly mezi jednotlivými skupinami, které by dosahovaly statistické významnosti (16).

Hodnocení výskytu daktylitid a entezitid v souboru pacientů s PsA

Studie **FUTURE 1** se zabývala hodnocením efektu secukinumabu na daktylitidy a entezitidy v průběhu studie v rámci sekundárních cílů. V týdnu 24 došlo ke kompletní regresi výše zmíněných příznaků, které byl přítomny na počátku studie, u 48,1% a 46% v ramenu dostávajícím secukinumab 150 mg a u 56,7% a 48,8% při dávce 75 mg proti placebo, kde došlo k remisi pouze u 15,5% a 12,8% v placebové skupině ($p < 0.0001$). V 52. týdnu klinického sledování se počet nemocných dosahujících remise výrazně zvýšil, pro 150 mg na 87,7% a 89,7% u 75 mg secukinumabu proti 48,5% pacientů v placebové skupině (15). Zlepšení či kompletní remise daktylitid i entezitid bylo dokumentováno i ve studii FUTURE 2.

Bezpečnostní profil secukinumabu ve studiích FUTURE 1 a 2

Podávání secukinumabu bylo pacienty dobře tolerováno po celou dobu trvání studií FUTURE 1 a 2. Bezpečnostní data byla vyhodnocena pro průměrnou dobu podávání u FUTURE 1 438,5 dnů a pro FUTURE 2 pak 411,7 dnů. Incidence nežádoucích příhod byla pro FUTURE 1 471 a pro FUTURE 2 307 vztažená na 100 pacient-roků. V obou studiích patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí příhody nasofaryngitidy, infekty horních cest dýchacích a bolesti hlavy. Závažné nežádoucí příhody byly velmi vzácné a byly hlášeny celkem u 23 (3,9%) pacientů ve studii FUTURE 1 a 8 (2,1%) pacientů u FUTURE 2 ve skupinách dostávajících secukinumab proti 5 (2,5%) ve FUTURE 1 a 4 (4,1%) FUTURE 2 pacientům v placebové skupině.

Mezi sledované nežádoucí příhody patřil výskyt kandidóz ve FUTURE 1 u 3 (0,7%) pacientů a ve FUTURE 2 u 2 (0,7%) pacientů léčených secukinumabem. V placebové skupině nebyla kandidóza hlá-

šena. Nově vzniklá Crohnova choroby byla hlášena u 1 pacienta dostávajícího secukinumab a 1 v placebové skupině ve studii FUTURE 1. Výskyt neutropenie byl popsán u 12 pacientů ve FUTURE 1 a u 5 pacientů FUTURE 2 dostávajících secukinumab a hematologické změny byly reverzibilní. Velmi vzácný byl výskyt kardiovaskulárních, nebo nádorových onemocnění u pacientů dostávajících secukinumab. Dokonané sebevraždy nebo pokus o sebevraždu nebyl hlášen u žádného pacienta ze sledované populace (15, 16).

V průběhu obou studií bylo zaznamenáno pouze jedno úmrtí, a to ve studii FUTURE 1 v důsledku trombózy intrakraniálního venózního sinu (15).

Imunogenita secukinumabu

Předpokládá se velmi nízká imunogenita secukinumabu vzhledem k nízkému zachytu protilátek proti němu (ADA) v průběhu studií FUTURE 1 a 2. Protilátky byly detekovány u 10 pacientů v úvodu studie FUTURE 1 a jejich přítomnost přetrvávala pouze u 3 nemocných. Ve studii FUTURE 2 byly ADA prokázány pouze u jednoho pacienta, který přešel do větve dostávající 150 mg secukinumabu v týdnu 24. Nebyla zaznamenána žádná nežádoucí příhoda, či ztráta efektivity secukinumabu ve vztahu k jeho imunogenitě (15, 16).

Secukinumab – dávkování, způsob podávání, kontraindikace a nežádoucí účinky

Pacienti s PsA komplikovanou přítomností středně těžké až těžké ložiskové psoriázy, nebo

u těch, u kterých došlo k selhání předchozí anti-TNF α terapie, mají doporučenou iniciační dávku 300 mg ve formě subkutánní injekce v týdnu 0, 1, 2 a 3, která je následována udržovací dávkou podávanou v měsíčních intervalech od 4. týdne. Celková dávka 300 mg je podána ve formě dvou injekcí po 150 mg.

U ostatních indikací je doporučeno podat subkutánně 150 mg s podávacím schématem v týdnech 0, 1, 2 a 3 následně od 4. týdne udržovací měsíční dávkou 150 mg.

Dosud nebyly provedeny studie na specifických populacích, mezi které patří senioři a pediatričtí nemocní.

Mezi kontraindikace patří známá alergická reakce na některé složky podávaného přípravku a závažné infekce, včetně tuberkulózy. Přípravek není doporučován těhotným ženám. U nemocných v terapii secukinumabem se nedoporučuje podávat živé vakcíny a pacienti by měli být očkováni před zahájením biologické léčby (6, 10).

Nežádoucí účinky spojené s terapií secukinumabem se rámcově neliší od bezpečnostního profilu ostatních monoklonálních protilátek. Bezpečnost jeho podávání byla sledována v řadě klinických studií jak v kožní, tak revmatologické indikaci.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily alergické reakce v místě podání, infekce horních cest dýchacích (nasofaryngitida, rinitida), herpetické infekce, urtika a další. Z hematologických nežádoucích účinků byl v klinických studiích pozorován ojedinělý výskyt neutropenie, ale bez závažnějších důsledků pro nemocné léčené secukinumabem.

Byly hlášeny exacerbace Crohnovy choroby při podávání secukinumabu. Data týkající se indukce autoimunitních či nádorových onemocnění jsou dosud velmi kusá (10, 12, 13).

Závěr

Secukinumab patří mezi první anti-IL17A monoklonální protilátky schválené pro terapii PsA. Secukinumab je nyní registrován pro léčbu PsA i v České republice. Studie fáze II a navazující studie fáze III FUTURE 1 a FUTURE 2 prokázaly dobrý efekt biologika na kožní i muskuloskeletální projevy PsA, dobrou snášenlivost a bezpečnostní profil, který se rámcově neliší od dalších monoklonálních protilátek využívaných v terapii tohoto onemocnění. Samotné studie FUTURE a následně jejich extenze přinesly zajímavá data stran ovlivnění radiografické progresy u nemocných s PsA, kdy při podávání secukinumabu u téměř 80 % pacientů nedošlo ke vzniku nových změn proti baseline v průběhu klinických sledování.

Nebyl prokázán negativní vliv na terapeutickou odpověď na léčbu secukinumabem u předchozí terapie anti-TNF α , či MTX u pacientů s PsA.

Secukinumab se stal dalším dostupným lékem vhodným pro terapii PsA, který dokáže dobře ovlivnit symptomy tohoto onemocnění. Dosud ale chybí srovnání efektivity inhibice IL-17A proti tradičním biologickým preparátům užívaným v léčbě PsA

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond). 2017; 17(1): 65–70.
- Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. Nat Rev Rheumatol. 2016; 12(12): 743–750.
- Maharaj AB, Chandran V. Treatment of psoriatic arthritis with traditional DMARD's and novel therapies: approaches and recommendations. Expert Rev Clin Immunol. 2016; 18: 1–13.
- Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. RMD Open. 2017; 15; 3(1): e000284.
- Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. J Drugs Dermatol. 2015; 14(8): 821–833.
- Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. Rheumatol Ther. 2016; 3(1): 5–29. Epub 2016 Apr 23.
- Speckbaert R, Lambert J, Grine L, et al. The many faces of

- interleukin-17 in inflammatory skin diseases. Br J Dermatol. 2016; 175(5): 892–901.
- Ma WY, Jia K, Zhang Y. IL-17 promotes keratinocyte proliferation via the downregulation of C/EBP α . Exp Ther Med. 2016; 11(2): 631–636.
- Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(3): 204–210.
- Secukinumab (CosentyxTM) – navštíveno 12.2.2017 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
- Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013; 72 Suppl 2: iii16–23.
- McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 349–356.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study

Group Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015; 373(14): 1329–1339.

- Strand V, Mease P, Gossec L, et al. FUTURE 1 study group. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 203–207.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69(3): 347–355.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. FUTURE 2 Study Group. 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(9999): 1137–1146.
- van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis Arthritis Rheumatol. 2016; 68(8): 1914–1921.