

Sekukinumab - nový liek v liečbe psoriázy

Secukinumab - a new drug for the treatment of psoriasis

Bieliková, M., Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: marianna.kuklova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú nový liek sekukinumab, plne ľudskú monoklonálnu protilátku zameranú na IL-17, určený na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. V klinických štúdiách sekukinumab dokázal superioritu voči etanerceptu aj ustekinumabu. Bezpečnostný profil sekukinumabu bol porovnateľný s bezpečnostným profilom etanerceptu v klinickom skúšaní.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab

Abstract

The authors present secukinumab a new drug, a human IL-17 inhibiting monoclonal antibody, for the treatment of psoriasis, psoriaticarthritis and ankylosing spondylitis. Secukinumab has shown superior efficacy to etanercept and ustekinumab in clinical trials. The secukinumab safety profile was similar to the safety profile of etanercept in clinical trials.

Keywords: psoriasis, secukinumab

Úvod

Vrcholom systémovej liečby psoriázy v súčasnosti je biologická liečba. Aktuálne môžeme hovoriť o 10 rokoch používania biologík v liečbe psoriázy, pretože odbor dermatológie je jedným z prvých odborov, kde sa biologická liečba začala úspešne používať práve na liečbu psoriázy. Biologické lieky, čiže modifikátory biologickej odpovede, sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy, vyrobené technikami genetického inžinierstva, interferujúce so špecifickými komponentmi autoimunitnej odpovede. Vykazujú vysokú účinnosť, dobrú znášanlivosť, lepšiu dlhodobú bezpečnosť, jednoduchý spôsob aplikácie a nízky interakčný potenciál s ostatnými liekmi. Biologická liečba je určená pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou ložiskovou psoriázou, u ktorých zlyhala predchádzajúca systémová liečba alebo fototerapia pre nedostatočnú účinnosť, nežiaduce účinky alebo bola kontraindikovaná (nebolo ju možné podávať zo zdravotných dôvodov).

Nová generácia biologickej liečby psoriázy

Do decembra 2015 sa na Slovensku na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy používali 4 biologiká - infliximab, etanercept, adalimumab a ustekinumab. Progres v poznaní imunologickej patogenézy psoriázy viedol ku vzniku nových biologických preparátov, cielených na iné špecifické zápalové cytokíny, zúčastňujúce sa procesu vzniku psoriázy ako doteraz. Hovoríme o antagonistoch IL-17: sekukinumab, brodalumab a ixekizumab, antagonistoch IL-23: guselkumab

a tildrakizumab a perorálnej liečbe malými molekulami ako tofacitinib a apremilast [1]. Výsledkom týchto rozsiahlych výskumov je príchod nového kategorizovaného biologika – sekukinumabu (Cosentyx®). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [2]. Sekukinumab je prvým liekom v tejto triede, ktorý je schválený v EÚ ako prvolíniová systémová liečba [3]. Na Slovensku je však schválený ako druholíniové biologikum, t.j. je indikované u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa alebo anti IL-12/23.

Sekukinumab – blokátor väzby IL-17A na jeho receptor

Sekukinumab je rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka. Účinkom tohto lieku sa potláča aktivita bielkoviny označovanej IL-17A, ktorej hladiny sú zvýšené pri chorobách, ako je napríklad aj psoriáza. Sekukinumab patrí do triedy IgG1_K produkovanej v bunkách ovária čínskeho škrečka. Zameriava sa na IL-17A a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-17, ktorý je exprimovaný keratinocytmi. Je vysoko selektívny a nemá väzbovú afinitu k ostatným členom IL-17 rodiny cytokínov alebo akémukoľvek inému cytokínu. Selektívna inhibícia IL-17A môže byť tým pádom spojená so zachovaním bežných zložiek hostiteľskej imunitnej odpovede. Animálne

klinické štúdie uvádzajú významnú redukciu infiltrujúcich kožných neutrofilov a epidermálnych mikroabscesov a normalizáciu diferenciácie keratinocytov, paralelne so znížením hladiny chemoatraktantov indukovaných IL – 17 už 2 týždne po jednorazovom podaní sekukinumabu [4].

Odporúčaná dávka je 300 mg podaných subkutánnou injekciou. Každá dávka 300 mg sa podá ako dve injekcie po 150 mg. Po prvej dávke pacient dostane ďalšie injekcie raz za týždeň v 1., 2. a 3. týždni. Počnúc 4. týždňom dostane injekcie raz za mesiac. Zakaždým dostane dávku 300 mg podanú ako dve injekcie po 150 mg. Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa odpoveď neprejavila do 16 týždňov liečby. U starších pacientov nad 65 rokov života nie je potrebná úprava dávky, u detí do 18 rokov zatiaľ bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené, rovnako nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití sekukinumabu u gravidných žien a nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do materského mlieka.

Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu

Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu sa hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). Účinnosť a bezpečnosť 150 mg a 300 mg sekukinumabu sa hodnotili v porovnaní buď s placebom alebo s etanerceptom. V štúdiách ERASURE a FIXTURE bol preukázaný signifikantne vyšší klinický efekt v PASI odpovedi (PASI 75, PASI 90, PASI 100 a IGA 0/1), sekukinumab voči placebo v 12. týždni (PASI 75:81,6 % vs 4,5 %; PASI 90:59,2 % vs 1,2 %; PASI 100:28,6 % vs 0,8 %), sekukinumab vs etanercept v 12. týždni (PASI 75:77 % vs 44 %; PASI 90:54 % vs 20,7 %; PASI 100:4 % vs 4,3 %). Miera vysokej klinickej odpovede trvá aj počas udržiavacej fázy v 52. týždni [5].

V súčasnosti pokračuje klinické skúšanie CLEAR-multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca účinnosť PASI v 16. týždni liečby sekukinumabom v porovnaní s ustekinumabom a posudzujúca dlhodobú bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Do dnešného dňa boli publikované výsledky dosiahnuté v 16. týždni 52 týždňového klinického skúšania s 676 pacientmi. Prvýkrát v histórii klinických štúdií s biologikami sa ako primárny cieľ sledovalo 90%-né a vyššie zlepšenie PASI (Psoriasis Area and Severity Index) v 16. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky štúdie preukázali že sekukinumab (79,0 %) bol účinnejší ako ustekinumab (57,6 %) v dosiahnutí PASI 90. Taktiež 100%-né zlepšenie PASI skóre bolo signifikantne vyššie pri sekukinumabe (44,3 %) v porovnaní s ustekinumabom (28,4 %). PASI 75 v 4.týždni bolo zaznamenané u 50,0 % pacientov na sekukinumabe verzus 20,6 % v ustekinumabovom ramene. Taktiež percento subjektov s dosiahnutým skóre Dermatology Life Quality Index skóre 0 – 1 v 16. týždni bolo významne vyššie pri sekukinumabe (71,9 %) ako pri

ustekinumabe (57,4 %). Bezpečnostný profil sekukinumabu bol porovnateľný s bezpečnostným profilom ustekinumabu a konzistentný s ťažiskovou fázou III klinického skúšania sekukinumabu. Záver publikácie konštatuje, že sekukinumab bol v porovnaní s ustekinumabom lepší v redukcii prejavov na koži u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou a v zlepšovaní kvality života a má počas 16 týždňov s ustekinumabom porovnateľný bezpečnostný profil [6]. Štúdia pokračuje a ďalšie výsledky budú čoskoro publikované.

II. aj III. fáza klinického skúšania potvrdili efektivitu sekukinumabu v liečbe stredne ťažkej a ťažkej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy.

Sekukinumab ako každé biologikum má potenciálne vyššie riziko infekcií. V klinických skúšaniach u 1 382 pacientov liečených sekukinumabom a 694 pacientov liečených placebom boli do 12 týždňov hlásené infekcie u 28,7 % pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s 18,9 % pacientov na placebe. Išlo väčšinou o ľahké alebo stredne ťažké infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie na zofaryngitídu), ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. V uvedených klinických skúšaniach sa vyskytli nežiadúce, ľahké a stredne závažné kandidové infekcie slizníc a kože zaznamenané častejšie pri sekukinumabe ako pri placebe (3,55 na 100 pacientorokov pri 300 mg sekukinumabu oproti 1,00 na 100 pacientorokov pri placebe), reagujúce na štandardnú liečbu bez potreby prerušenia liečby [7]. Zvýšený výskyt kandidóz vyplýva priamo z mechanizmu účinku lieku.

Zaujímavým sa javí fakt, že v klinických skúšaniach nebola hlásená zvýšená náchylnosť na tuberkulózu. Poolovaná analýza klinických štúdií fázy III u pacientov s psoriázou preukázala, že liečba sekukinumabom nevedla k reaktivácii latentnej TBC. Napriek tomu sa terapia u pacientov s aktívnou tuberkulózou neodporúča. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby zväziť antituberkulóznou liečbou. Jeden z menej častých, no sledovaných nežiaducich účinkov liečby je neutropénia. Vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. Neutropénia 3. stupňa sa vyskytla v klinickom skúšaní v sekukinumabovom ramene len zriedkavo a v 77,78 % uvádzaných prípadoch nemala časovú súvislosť s výskytom infekcie, 22,22 % prípadov súviselo s výskytom miernej alebo stredne ťažkej, nežiadúcej infekcie. V sekukinumabovom ramene nebol hlásený žiadny prípad neutropénie 4. stupňa [8].

Záver

Sekukinumab je nový preparát s priaznivým profilom bezpečnosti u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, celková bezpečnosť sa nelíši v závislosti od dávky (300 mg/150 mg). Zo štúdií taktiež vyplýva, že výskyt malignít a závažných kardiovaskulárnych nežiadúcich účinkov (MACE) je porovnateľný s liečbou etanerceptom. Sekukinumab vykazuje porovnateľný bezpečnostný profil s ustekinumabom, štúdia stále pokračuje a čoskoro budú publikované aj výsledky predĺženia.

Sekukinumab je prvým antipsoriatickým biologikom, v ktorom si klinická štúdia stanovila ako primárny cieľ zhodnotiť PASI 90 a IGA 0/1 (zhojená, alebo takmer zhojená koža) [9]. Má rýchly nástup účinku – 50%-né zlepšenie už po 3 týždňoch liečby. V klinických štúdiách sekukinumab

dokázal superioritu voči etanerceptu (FIXTURE) aj ustekinumabu (CLEAR). Európska lieková agentúra (EMA) schválila sekukinumab po prvý raz v histórii ako prvolíniový liek systémovej liečby pre stredne ťažkú až ťažkú psoriázu u dospelých.

Publikácia tohoto článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Yiu ZZ, Warren RB. Efficacy and safety of emerging immunotherapies in psoriasis. *Immunotherapy*. 2015;7(2):119-133.
2. SPC Cosentyx, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
3. Garnock-Jones KP. Secukinumab. A Review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):323-330.
4. Reich K, Papp KA, Matheson RT. et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte cross talk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015;24(7):529-535.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-338.
6. Thaçi D, Blauvelt A, Reich 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(3):400-409.
7. Roman M, MadkanVK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 2(11):1767-1777.
8. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1177-1188.
9. Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2015; 29:645–648.