

Priaznivý bezpečnostný profil sekukinumabu overený v dlhodobých klinických skúšaniach aj v klinickej praxi

Favourable Safety Profile of Secukinumab Verified in Longterm Clinical Trials and Also in Clinical Practice

Dubčeková, M.

Dermatovenerologická ambulancia, Bratislava - Petržalka

korešpondencia: mdubcekova@gmail.com

Súhrn

Bezpečnostný profil sekukinumabu sa zaznamenával sledovaním nežiaducich udalostí (NU) počas takmer 5-ročného obdobia v 21 klinických skúšaniach (16226,9 pacientorokov v kohorte) a niekoľkých postmarketingových sledovaniach (96054 pacientorokov v kohorte) v intravenózných (do 10 mg/kg) a subkutánných dávkach (75, 150, 300 mg) aplikácie sekukinumabu s dĺžkou pôsobenia 1 až max. 1827 dní. Výsledky analýz závažných NU (EAIR 21.1) vrátane smrti (25 prípadov) a akýchkoľvek NU (EAIR 491,5) dokazujú priaznivý bezpečnostný profil sekukinumabu, čím sa stáva vhodným terapeutikom v liečbe ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy a psoriázy.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab, bezpečnosť

Abstract

The safety analysis of secukinumab was observed by recording adverse events (AE) during a nearly 5-year period in 21 clinical trials (16,226.9 patient-years in a cohort) and several post-marketing monitoring studies (96,054 patient-years in a cohort) in intravenous (up to 10 mg/kg) and subcutaneous doses (75, 150, 300 mg) of secukinumab application with duration of one to max. 1,827 days. The results of analysis of serious AEs (EAIR 21.1) including deaths and any AEs (EAIR 491.5) demonstrate a favorable safety profile of secukinumab, making it an appropriate therapeutics in a treatment of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis.

Keywords: psoriasis, secukinumab, safety

Úvod

Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka, patriaca medzi imunoglobulíny typu G (IgG), typu kappa. Vyznačuje sa schopnosťou selektívnej väzby na interleukín 17A (IL-17A) čím blokuje jeho ďalšie pôsobenie. IL-17A je produkovaný Th lymfocytmi 17 a patrí do skupiny prozápalovo pôsobiacich cytokínov. Jeho ďalšou úlohou je ochrana proti niektorým extracelulárnym patogénom, preto potlačenie jeho funkcie môže v niektorých prípadoch viesť k vyššej incidencii infekcií. Ovpľyňovanie cytokínov, vrátane IL-17A hrá dôležitú úlohu v liečbe chronických, imunitne sprostredkovaných a autoimunitných ochorení. Veľkou výhodou liečiva je jeho selektivita. Väzbou na IL-17 A, nedochádza k ovpľyňovaniu iných funkcií Th17 lymfocytov. Tým sa stáva cieľným liečivom, na rozdiel od niektorých iných biologických liečiv [1]. Nástup jeho účinku je veľmi rýchly. Prejavuje sa zmiernením priebehu troch sledovaných indikácií tejto práce, ankylozujúcej spondylitídy (AS), psoriatickej artritídy (PsA) ako aj kožných prejavov v prípade psoriázy (PsO) [2]. Patogenéza týchto imunitne sprostredkovaných ochorení je komplexná, zahŕňa faktory genetické, faktory vonkajšieho prostredia ako aj faktory imunitného systému. Tieto chronické ochorenia majú do značnej miery dopad na kvalitu života pacientov, pričom

títo pacienti sú vo vyššom riziku aj iných systémových ochorení. Liečba pacientov je dlhotrvajúca a spojená s výskytom viac alebo menej závažných nežiaducich účinkov. Preto by mali byť pred zahájením terapie zvážené viaceré faktory a hlavnou podmienkou výberu liečiva by mal byť jeho bezpečnostný profil. Informácie o bezpečnostnom profile poskytujú výsledky klinických štúdií.

Bezpečnostná analýza

Akútny aj dlhodobý bezpečnostný profil sekukinumabu pri intravenózných (do 10 mg/kg) a subkutánných dávkach (75, 150, 300 mg) sa preukázal analýzou v 21 randomizovaných klinických štúdiách vo fáze III a IV, v ktorých bolo zahrnutých celkovo 7355 dospelých pacientov (≥ 18 rokov), liečených aspoň 1 dávkou sekukinumabu v rôznych indikáciách na základe vopred stanovených podmienok. Do sledovania sa zahrnuli dáta z 5181 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou PsO (14 štúdií vo fáze 3 a jedna vo fáze 4), 1380 subjektov s aktívnou PsA (3 štúdie vo fáze 3) a 794 subjektov s AS (3 štúdie vo fáze 3). Kumulatívna dávka sekukinumabu predstavovala 16 226.9 pacientorokov. Údaje boli zhromaždené počas 5 ročného obdobia v prípade PsO a PsA a počas 4 ročného obdobia v prípade AS. V analýze

týkajúcej sa PsO a PsA bola prítomnosť iných zápalových ochorení kritériom, ktoré vylučovalo možnosť zapojenia sa do štúdie. Kritériom vylúčenia účasti bola u pacientov s AS prítomnosť aktívne prebiehajúceho zápalového črevného ochorenia. Výskyt zápalového črevného ochorenia v minulosti (Krohnova choroba neaktívna) alebo uveitída neboli kritériom vylúčenia zo štúdie ani pri jednej z vyššie spomínaných indikácií. Vstupné kritériá takisto umožňovali zaradiť pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (aktívnymi či pretrvávajúcimi – ak neboli ťažké alebo nekontrolovateľné), pacientov s pozitívnou anamnézou bazocelulárneho karcinómu a aktinickou (solárnou) keratózou (v tomto prípade bola podmienkou úspešná liečba bez remisie v posledných troch mesiacoch), pacientky s karcinómom krčka maternice *in situ*, pacientov s pozitívnou anamnézou neinvazívnych malígnych polypov hrubého čreva v anamnéze (po ich úspešnom odstránení), či pacientov s latentnou formou tuberkulózy. Pacienti mohli pokračovať v užívaní konkomitantných liekov sulfasalazinu, metotrexátu, kortikosteroidov a nesteroidných antiflogistík. Hodnoty BMI ani aktívne fajčenie neboli limitujúcimi faktormi účasti v štúdiách, rovnako ani predošlá liečba anti-TNF-alfa. V 2 štúdiách (ERASURE a FIXTURE) sa zaradili i pacienti s psoriázou, ktorí v minulosti užívali biologické liečivá (okrem inhibítorov TNF), avšak až po dostatočne dlhšej perióde vylúčenia liečiva z tela. Do analýzy boli zároveň zahrnutí pacienti, ktorým bolo podávané placebo, a to počas maximálnej doby 12 až 16 týždňov [1, 3, 4].

Výsledky z klinických štúdií

Údaje o nežiaducich účinkoch (NU) boli vyhodnocované ako miera výskytu upravená expozíciou, ďalej EAIR (z angl. exposure-adjusted incidence rate) na 100 pacientorokov [1, 2] alebo počet hlásených udalostí na celkový počet pacientov

zahrnutých do sledovania, resp. percentuálny podiel prípadov NU/celkový počet prípadov. Pacienti odpovedali na NU pri každej návšteve alebo boli hlásené medzi návštevami, či počas fyzikálnych a ostatných vyšetrení. Výsledky nie sú diverzifikované na základe demografie pacientov (pohlavie, vek, rasa), BMI, abúzy (fajčiar/nefajčiar), ako aj existujúcich pridružených komorbidít (hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, zápalové ochorenie čriev – Krohnova choroba, ulcerózna kolitída, uveitída a užívanie anti-TNF v minulosti).

Najčastejším hláseným NU vo všetkých troch sledovaných indikáciách sú infekcie horných dýchacích ciest s ľahkým, až stredne ťažkým priebehom [1, 3]. Z celkového počtu sa ani v jednom z prípadov kandidových infekcií nejednalo o formu systémovú. Všetky prípady boli lokálne a ich priebeh bol ľahký až mierne závažný (s výnimkou 4 prípadov u pacientov s psoriázou, kde priebeh infekcie bol ťažší).

Druhým najčastejšie hláseným NU boli bolesti hlavy (EAIR 6.2 pri PsO, 3.8 pri PsA a 5.3 pri AS), nasledujú hnačky s výskytom EAIR 3.8 pri PsO, 3.7 pri PsA a 5.2 u AS kohorty.

Medzi zaznamenanými údajmi zápalových črevných ochorení (IBD), Krohnovej choroby (CD), ulceróznej kolitídy (UC) a zápalových črevných ochorení bližšie neklasifikovaných (IBDU) sa vyskytlo 41 prípadov IBD, z toho u 30 pacientov išlo o nový výskyt ochorenia (11 z nich malo pozitívnu anamnézu IBD v histórii) [1, 3].

Jedným z ďalších NU bola u sledovaných pacientov uveitída. Najviac prípadov sa vyskytlo v AS kohorte (Tabuľka č. 1). Iba jeden prípad mal ťažký priebeh [1, 3].

Výskyt malígnych ochorení, neutropénie a NU spojených so suicidálnym správaním či myslením bol hlásený u menšieho počtu pacientov (Tabuľka č. 1) [1, 3].

Tabuľka č. 1 • Prehľad vybraných NU špeciálneho záujmu u vybraných skupín pacientov [1] zo združenej analýzy klinických skúšaní.

	PsO	PsA	AS
Počet pacientov liečených akoukoľvek dávkou sekukinumabu	5181	1380	794
	NU EAIR na 100 pacientorokov (95 % IS)		
Závažné infekcie	1,4 (1,2; 1,6)	1,9 (1,5; 2,4)	1,2 (0,8; 1,8)
Kandidové infekcie	2,2 (1,9; 2,5)	1,5 (1,1; 2,0)	0,7 (0,4; 1,2)
IBD	0,01 (0,00; 0,05)	0,05 (0,01; 0,2)	0,1 (0,0; 0,3)
Krohnova choroba	0,05 (0,02; 0,1)	0,08 (0,02; 0,2)	0,4 (0,2; 0,8)
Ulcerózna kolitída	0,1 (0,07; 0,2)	0,08 (0,02; 0,2)	0,2 (0,1; 0,5)
MACE	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,3; 1,1)
Neutropénia	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,4)	0,5 (0,3; 1,0)
Uveitída	0,02 (0,0; 0,07)	0,1 (0,0; 0,2)	1,4 (0,9; 2,0)
Malignity	0,8 (0,6; 1,0)	1,1 (0,8; 1,5)	0,5 (0,2; 0,9)

(PsO - psoriáza, PsA - psoriatická artritída, AS – ankylozujúca spondylitída, NU - nežiaduce udalosti, EAIR - miera výskytu upravená o expozíciu, IS - interval spoľahlivosti, IBD - zápalové ochorenie čriev, MACE - závažné kardiovaskulárne príhody)

Zozbierali sa aj údaje z postmarketingového sledovania, a to v časovom rozpätí od 26.12.2014 do 25.6.2017 na vzorke približne 96 054 pacientorokov [1,3]. Sekukinumab sa podával intravenózne (dávky do 10 mg/kg) i subkutánne (v dávkach 75, 150, 300 mg). Počas sledovania bolo zaznamenaných 29 prípadov oportúnnych infekcií. V tejto kohorte sa preukázali nasledovné NU v počte prípadov (versus EAIR): infekcie/závažné infekcie 4483/1688 (4.7/1.8), neutropénia 66 (0.07), hypersenzitivita 2 293 (2.4), malignity/nešpecifikované tumory 173 (0.02), zápalové ochorenia čriev 195 (0.2), závažné kardiovaskulárne ochorenia 148 (0.2), prítomnosť suicidálneho myslenia a správania či chovania 35 (0.04).

Bezpečnostný profil sekukinumabu bol sledovaný aj v kohortovej štúdii použitím Biobadaderm registra [3]. Cieľom bolo porovnať bezpečnostný profil 9 systémových liečiv, a to acitretín, adalimumab, apremilast, cyklosporín, etanercept, infliximab, metotrexát, sekukinumab a ustekinumab, u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy. Išlo o observačný typ štúdie, so zberom dát od januára 2008 do novembra 2018 v kohorte 269 pacientov. Referenčná vzorka boli pacienti liečení metotrexátom. Sledované boli počty NU (175 hlásení), závažné NU (18) a tie, ktoré končili smrťou (0). Výsledky sa zhodujú s analýzou 21 štúdií, najčastejšími NU boli infekcie (nešpecifikované infekcie 19,3 %), v miere najčastejšieho výskytu nasledovali ochorenia kože a podkožného tkaniva, muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivového tkaniva (5 – 10 %), ostatné nežiaduce účinky neboli dostatočne charakterizované a priradené ku konkrétnej diagnóze.

Záver

Napriek dostupnosti niekoľkých existujúcich biologických látok stále pretrvávajú potreba účinného liečiva s protizápalovým účinkom s uspokojivým bezpečnostným profilom na potlačenie kožných prejavov psoriázy a znížením aktivity psoriatickej artritídy alebo ankylozujúcej spondylitídy. Informácie o bezpečnosti sú dôležité pre

porovnanie skúmaného liečiva s inými dostupnými liečivami s podobným účinkom. V štúdii porovnávajúcej bezpečnosť 9 liečiv na psoriázu [4] sa sekukinumab vyhodnotil ako jeden z 2 najbezpečnejších systémových terapií. NU sekukinumabu zaznamenané vo veľkej analýze v 21 klinických štúdiách a postmarketingových sledovaniach dokazujú výskyt najzávažnejších NU infekcie, s prevahou vírusových infekcií horných dýchacích ciest (EAIR 42.9), bolesti hlavy (EAIR 21.5) a hnačiek (EAIR 12.7) [1, 3, 4]. Vyšší výskyt infekcií pri charaktere biologického liečiva tohto typu nie je prekvapujúci, keďže ide o liečbu imunitne podmienených ochorení, u ktorých hrá v patogenéze vzniku dôležitú úlohu imunitná dysregulácia. Väčšina infekcií mala ľahký až stredne ťažký priebeh, s ľahkým klinickým manažmentom preliečenia ochorenia. NU gastrointestinálneho traktu (IBD) boli prítomné v nižšej incidencii, pod 1 %, pričom analýza nepreukázala väzbu IBD s veľkosťou podanej dávky sekukinumabu. Percentuálne zastúpenie pacientov s preukázanou IBD bolo nižšie v porovnaní s bežnou populáciou pacientov s PsO, PsA či AS. Vo veľmi nízkej miere boli zaznamenané udalosti neutropénie, kardiovaskulárnych príhod, uveitídy, malignizácií a suicidálneho správania u pacientov s psoriázou, tieto dáta sú v súlade so skoršou dostupnou analýzou 10 štúdií, ktoré sa zaoberali NU v psoriáze [1].

Dĺžka sledovania nežiaducich účinkov sekukinumabu ako aj fakt, že počas dlhodobého pôsobenia liečby v rámci každej indikácie (PsO, PsA a AS) nedošlo k významnému rozdielu v počte výskytu NU počas takmer 5 rokov trvania štúdií (vo všetkých troch skupinách boli porovnateľné AE) predstavuje silné stránky publikovaných analýz [1, 4].

Slabou stránkou jednotlivých štúdií a teda i následnej analýzy je fakt, že neodrážajú reálnu klinickú skúsenosť v zmysle chýbajúceho porovnania NU s dlhodobým pôsobením placebo miesto aktívnej liečebnej molekuly. Takýto dizajn však nie je realizovateľný z etického hľadiska bezpečnosti pacientov. Výsledky podporujú voľbu sekukinumabu v prvej línii v klinickej praxi.

Literatúra

1. Deodhar A, Schreiber S, Gandhi K, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Rheumatol* 2019, 21(1):1-11.
2. Olejárová M. Inhibícia IL-17 – nový smer biologickej liečby spondyloartritíd. *Farmakoterapia* 2018, 8(1):58-64.
3. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019, 78(4):473-479.
4. Dauden E, Carretero G, Rivera R, et al. Long term safety of nine systemic medications for psoriasis: a cohort study using the Biobadaderm Registry. *J Am Acad Dermatol*, In press 2020.