

## Secukinumab: új terápiás lehetőség az arthritis psoriatica kezelésében\*

Gaál János dr.

Kenézy Gyula Kórház és Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

Bár 10 évvel ezelőtt jelentős áttörést hozott a TNF-gátlók bevezetése az arthritis psoriatica (PsA) kezelésében, mára számottevő igény alakult ki új hatásmechanizmusú szerekre többek között a tartós TNF-gátló-terápia során tapasztalt hatásvesztés és a betegségkontrollal szemben támasztott növekvő elvárások miatt. A PsA patogenézisének jobb megértése és az interleukinok patogenetikai szerepének felfedezése vezetett oda, hogy néhány évvel ezelőtt alternatív hatásmechanizmusú biológiai terápiák fejlesztése kezdődött. A hatékonyságát igazoló vizsgálatok eredményei alapján 2015 végére megtörtént az első új hatásmechanizmusú gyógyszer, a secukinumab törzskönyvezése. A szerző az új, IgG<sub>κ</sub> humán, monoklonális IL17-A-ellenes antitesttel a PsA kezelésében szerzett tapasztalatokat foglalja össze két alapvető fázis-III-vizsgálat adatainak ismertetésével. A vizsgálatok eredményei mellett szólnak, hogy a secukinumab-kezelés a PsA klinikai tüneteit, valamint a betegek életminőségét szignifikánsan és tartósan javította, valamint csökkentette a radiológiai progressziót. A secukinumab hatása egyidejű methotrexat-adástól függetlenül, előzetesen TNF-gátló-kezelésen átesett betegeken is érvényesült. A secukinumab biztonságossági profilja kedvezőnek bizonyult, lényegesen nem tért el az eddig alkalmazott biológiai terápiás készítményekétől. Mindezek alapján megállapítható, hogy a secukinumab újabb, hatékony terápiás alternatívaként szolgál a PsA kezelésére.

**KULCSSZAVAK:** arthritis psoriatica, IL-17, secukinumab

A psoriasis az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, a fejlett országokban a teljes lakosság 2%-a szenved pikkelysömörben. Magyarországon előfordulása 1,5% körüli, számítások szerint így hazánkban 150 000 psoriasisos beteg él [1]. A psoriasis betegség mai felfogásunk szerint klinikai szindrómaként értelmezendő, a bőrtüneteken kívül számos egyéb szervi manifesztációval jár, legfontosabb ezek közül a köröm és a mozgásszervek érintettsége. Fontos jellemzője még az egyéb betegségekkel (metabolikus X-szindróma, obesitas, hypertonia, cardiovascularis betegség, tumorok, stroke, alkoholizmus, depressz-

**SECUKINUMAB: A NEW THERAPEUTIC POSSIBILITY IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS**

Although the introduction of TNF inhibitors to the treatment of psoriatic arthritis denotes a significant milestone, there is now a considerable need towards therapies with new mode of actions due to loss of efficacy after long term treatment with TNF-blockers, and increased expectations towards disease control. The better understanding of the role of interleukins in the pathogenesis of psoriatic arthritis led to the development of biologicals with alternative (other than TNF inhibitor) mode of action. At the end of 2015 secukinumab, the first drug with new mechanism of action was registered in EMA based on the results of registration studies proving its efficacy.. The author here summarizes the experiences gained by using this new IgG<sub>κ</sub> human monoclonal antibody against IL17-A in the treatment of PsA by presenting the results of two pivotal phase III studies. The results of the studies suggest, that secukinumab provided significant and sustained reductions in the signs and symptoms of PsA, inhibited the radiographic progression, and improved the patients' quality of life. The effectiveness of secukinumab has been demonstrated, regardless to concomitant methotrexate use and it was effective in previously anti-TNF treated patients as well. The safety profile of secukinumab proved to be favorable and consistent with biologicals that were previously used in the treatment of PsA. In conclusion it can be stated, that secukinumab is a new, effective therapeutic alternative in the treatment of PsA.

**KEY WORDS:** Psoriatic arthritis, IL-17, Secukinumab

szió) való társulás [2–5]. Az arthritis psoriatica (PsA) megjelenésére a psoriasisos betegek 40%-ában lehet számítani, az is előfordul, hogy az ízületi tünetek a bőrtüneteket időben megelőzik. A PsA számos egyedülálló klinikai és radiológiai jellegzetességgel is bír. Ide tartozik a gerinc és a sacroiliacalis ízület érintettsége, a kéz- és lábujj-kisízületek sugárirányú arthritise, a szalagok elmeszesedésre, az ízületek ankylosisra való hajlama, a periosteális csont-újdonképződés, az ízületekben a durva eróziók és reparatív elváltozások párhuzamos jelenléte, a gyakori osteolysis és az ízületi tok tapadási helyeinek, az úgynevezett

\* A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

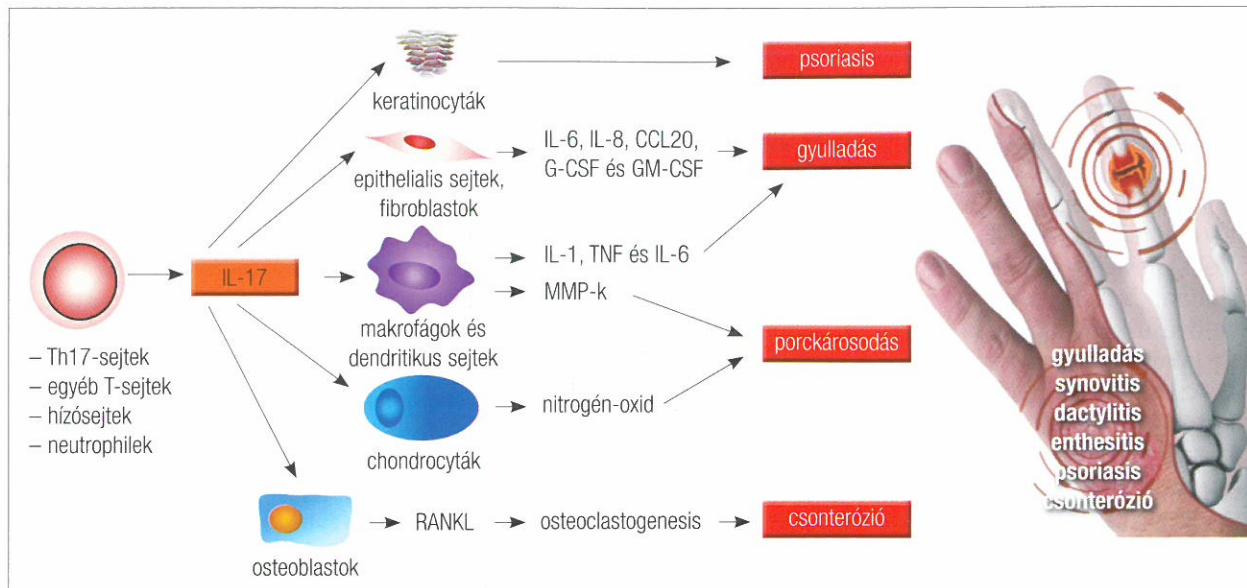
enthesisek gyulladása, az enthesitis. A PsA kezelésére első lépésként az úgynevezett konvencionális kezelés javasolt. Ide tartoznak a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), betegségmódosító terápiás szerek (elsősorban a methotrexat, másodsorban a leflunomid, a sulfasalazin és a ciclosporin-A), az intraartikuláris/helyi kortikoszteroidok, illetve a fotokemoterápia. A TNF- $\alpha$ -gátló szerek egy évtizede történt bevezetése áttörést jelentett a PsA terápiájában, hiszen ezen gyógyszerekkel vált először lehetővé a konvencionális kezeléssel alig befolyásolható körömtünetek és enthesitisek hatékony kezelése [6]. Az is egyre nyilvánvalóbbá vált azonban, hogy míg a reumatoid arthritises (RA) betegek túlnyomó többsége jól reagál a TNF- $\alpha$ /IL-6/ko-stimuláció-gátló kezelések valamelyikére, a PsA esetében ez nem ilyen egyértelmű. A PsA patogenezisének számos (a RA-tól eltérő) egyedi sajátossága van. Ezek közül talán a legfontosabbnak az tűnik, hogy bár a TNF- $\alpha$  mint „master cytokin” itt is fontos, az IL-6 alig játszik patogenetikai szerepet. Ennél jelentősebb viszont a PsA kialakulásában centrális szerepet játszó IL-17A, valamint a dendritikus sejt eredetű IL12 és az IL-23, melyek felelősek a Th17-sejtek amplifikációjáért [7]. Ez a felismerés a gyakorlatban olyan újabb, alternatív hatásmechanizmusú biológikumok, szerek kifejlesztését hozta magával, melyek hatása meghaladja a TNF- $\alpha$ -gátlókat, és akár helyette, akár az anti-TNF- $\alpha$  szerek hatástalansága esetén terápiás alternatívaként szerepelnek. Az első ilyen törzskönyvezett készítmény, a secukinumab teljesen humán monoklonális IgG $\kappa$  osztályú IL-17A-ellenes antitest, mely szelektíven gátolja az IL-17A-nak a keratinocyták, endothel-sejtek, synoviocyták, chondrocyták és osteoblastok felületi IL-17-receptorához való kötődését, és az IL-17-hatás kialakulását, ezáltal a gyulladással járó folyamatokat megszakítva csökkenti a tüneteket (1. ábra) [8].

A secukinumab PsA-ban való hatékonyságát bizonyító nagyobb vizsgálatok első eredményeit 2015-ben hozták nyilvánosságra [9, 10]. A FUTURE1-vizsgálatba 606 aktív PsA-beteget randomizáltak placebo vagy secukinumab ágra. A secukinumabot kapó betegek 10 mg/kg telítő dózis után fele-fele arányban kaptak a 2. és 4. héten, majd 4 hetente 150 mg vagy 75 mg dózisú gyógyszert subcután (sc.). A placebokezelésre nem reagáló betegeket a 16. hét után, a reagáló betegeket pedig a 24. hét után újra randomizálták, és kaptak 4 hetente 150 mg vagy 75 mg sc. secukinumabot. A FUTURE2-vizsgálatban 397 aktív PsA beteg vett részt, akiket 1:1:1 arányban randomizáltak placebo, 300 mg sc. secukinumab, 150 mg sc. secukinumab, 75 mg sc. secukinumab ágra. A placebokezelésre nem reagáló betegeket a 16. hét után, a reagáló betegeket pedig a 24. hét után újra randomizálták, és fele-fele arányban kaptak 4 hetente 300 mg vagy 150 mg sc. secukinumabot. Mindkét vizsgálatban TNF- $\alpha$ -naiv és TNF- $\alpha$ -nal kezeltek betegek is részt vettek, az eredmények az összesített populáció adatait tükrö-

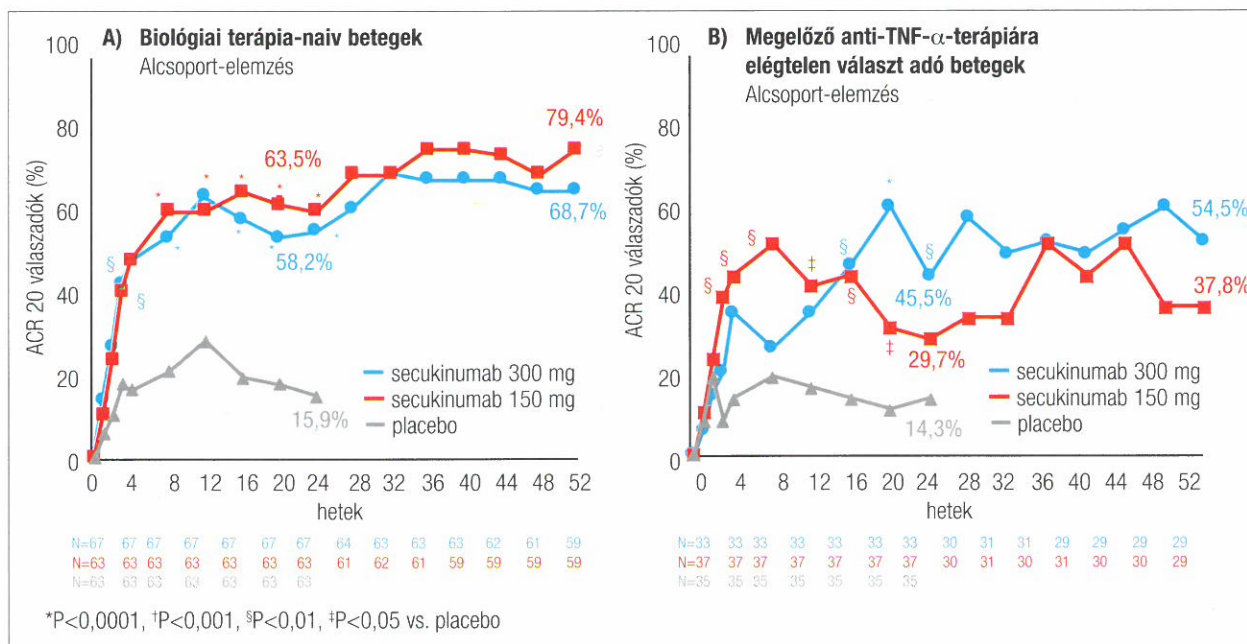
zik. A hatékonyságot a FUTURE1-vizsgálatban 2 év, a FUTURE2-vizsgálatban 4 év eltelté után is mérik. A vizsgálatok erőssége, hogy a PsA minden klinikailag jelentős megnyilvánulásának alakulását figyelembe vették. A primer végpont mindkét vizsgálatban a 24. héten mért ACR20-válasz volt, de vizsgálták a radiológiai progressziót (módosított total Sharp core /mTSS/), a bőrtüneteket (PASI75, PASI90), a bőrtüneteknek az orvos megítélése szerinti súlyosságának változását (Investigator's Global Assessment [IGA 0/1]), a köröm psoriasis súlyosságának változását (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]), a betegség-aktivitási indexeket (DAS28-CRP), az életminőséget (SF-36-, DLQI-, PsA QoL-kérdőív), a betegek fáradékonyságát (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue- [FACIT-F] kérdőív), a fizikális funkciót (HAQ-DI), az ACR50-válasz arányát, illetve az enthesitis- és dactylitis-indexeket is.

A FUTURE1-vizsgálatban a primer végpontot (ACR20-válasz a 24. héten) a 150 mg secukinumab ágba 50%, a 75 mg secukinumab ágba 50,5%, a placebo ágba 17,3% ( $p < 0,001$ ), a FUTURE2-vizsgálatban a 300 mg secukinumab ágba 54%, a 150 mg secukinumab ágba 51%, a 75 mg secukinumab ágba 29,3%, a placebo ágba 15,3% érte el ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). A secukinumab-kezelés mellett az 52. hétnél az ACR20-válaszarány a FUTURE1-vizsgálatban 69,5%-nak és 66,9%-nak, a FUTURE2-vizsgálatban 72,7%-72,7% és 66,7%-nak adódtak és a hatékonyság megmaradt a vizsgálatok teljes időtartama alatt. Külön kiemelendő, hogy a methotrexat-szedés nem befolyásolta érdemben a secukinumab hatékonyságát [9].

A másodlagos végpontok tekintetében érdemes megemlíteni, hogy bár egyelőre nem végeztek még direkt összehasonlító vizsgálatokat, a nem TNF-gátló készítményekkel végzett eddigi tanulmányok adataihoz képest az ACR50-választ adók aránya a secukinumab esetén a legmagasabb, a FUTURE1-, illetve a FUTURE2-studykban az első év végére 50%/38,4%-nak, illetve 50%/44,3%/40%-nak találták. Kiugróan hatékonyak bizonyultak a secukinumab a bőrtünetekre is, a FUTURE1- és FUTURE2-adatok szerint a PASI75 szerinti javulás 83,8%/71,7% és 81,1%/62,3%/58,5%, a PASI90 szerinti javulás pedig 64,6%/52,5% és 62,2%/47,2%/29,3% volt 52 hét követési idő elteltével, de szignifikánsan javult az IGA 0/1, a NAPSI és a DLQI is. Az ízületi aktivitást jelző DAS28-CRP szignifikánsan csökkent a placebohoz képest a 24. hétre, és a csökkenés tovább fokozódva az 52. hétre elérte a  $-1,81/-1,9$ , illetve a  $-1,56/-1,77/-1,87$  mértéket a FUTURE1- és FUTURE2-adatok szerint. A FUTURE1-vizsgálat a PsA két, nehezen kezelhető manifesztációjára, a dactylitis és enthesitis a placebohoz képest szignifikáns javulását is igazolta. Mindkét tanulmány szerint ez a javulás tovább folytatódott: 52 hét elteltével a kiinduláskori dactylitis-prevalencia 51,5%/51,5%-ról 12,3%/10,3%-ra, illetve 46%/32%/33,3%-ról 11,8%/10,1%/11,7%-ra,



1. ábra. Az IL- 17 szerepe a krónikus ízületi gyulladásban és a psoriasisban. Adaptálva Miossec, P., Kolls, J. Nature Rev Drug Discov. 2012 ábrája alapján



2. ábra. Az IL-17-gátlás klinikai eredményei arthritis psoriaticában, ACR20 (FUTURE2-vizsgálat eredményei adaptálva Kavanaugh, et al. J Rheumatol 2016, 43, 9. alapján)

az enthesitis-arány pedig 62,4%/63,9%-ról 18,4%/20,6%-ra, illetve 56%/64%/69,4%-ról 28%/30,7%/36,4%-ra csökkent a FUTURE1- és FUTURE2-vizsgálat alanyai között. A FUTURE1-vizsgálat a secukinumab radiológiai progressziót gátló hatását is igazolta a placebóval összehasonlítva, 24 hét után a secukinumabot kapók közt a nem progresszív betegek aránya 82,3%/92,3% volt, szemben a placebo ág 75,7%-os arányával, az 52. hétre ezen arányok 87,5%/85,5%-nak adódtak. A secukinumab mindezek mellett a placebóval összehasonlítva szignifikánsan javította a betegek fizikális funkcióját, életminőségét és csökkentette a fáradékonyságot az

SF-36-, DLQI-, PsA QoL és FACIT-F-kérdőívek adatai szerint [11].

Lényeges, a napi gyakorlat szempontjából fontos aspektus, hogy a vizsgált számos végpont közül a legnagyobb jelentőségűek esetében (ACR20, -50, DAS28, HAQ DI, DLQI, PASI75/90) az alcsoportanalízisek kimutatták, hogy a secukinumab nem igényelt egyidejű methotrexat-adást. Emellett a TNF-gátlót már kapott és TNF-gátló-naïv betegek secukinumab-terápia mellett egyaránt szignifikánsan javultak a placebohoz képest, de a javulás mértéke a TNF-gátló-naïv betegek esetében kifejezettebb volt (2. ábra) [9].

Általánosságban elmondható, hogy a secukinumab-kezelés mellékhatásainak gyakorisága és típusai hasonlóak voltak a placebo karon megfigyeltékhez képest a 16. hétig, a secukinumab-kezelés során a leggyakoribb mellékhatásnak a légúti fertőzések bizonyultak. Az egyébként magasabb kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegek között súlyos mellékhatás, illetve major (kardiális, tumoros) adverz esemény igen ritkán volt megfigyelhető. A gyógyszerellenes antitestek (ADA) kialakulásának gyakorisága is csekély volt (<1%).

Összességként elmondható, hogy a rendelkezésre álló adatok szerint a secukinumab hatékonysága nem marad el az eddig rendelkezésre álló biológiai terápiás készítményekétől, bizonyos manifesztációk kezelésében akár hatékonyabb is lehet [12, 13]. Ez a felismerés vezetett oda, hogy mind az EULAR (European League Against Rheumatism), mind a GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) munkacsoport terápiás ajánlásában a secukinumab a TNF-gátlók mellett terápiás alternatívaként szerepeljen [14, 15]. A secukinumab (Cosentyx®, Novartis) 2015 októbere óta van törzskönyvezve és engedélyezve Európában az aktív PsA, spondylitis ankylopoetica és közepesen súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére.

Lezárás dátuma: 2016.08.16.

HU1608514136

## Irodalom

- [1] Szegedi, A., Kiss, F., Gaál, J.: Psoriasis napjainkban. *LAM* 2008, 18, 2, 103–110.
- [2] Richlin, C.: Psoriatic disease—from skin to bone. *Nature Clin Pract* 2007, 12, 698–705.
- [3] Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X., et al.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 5, 829–835.
- [4] Brauchli, Y. B., Jick, S. S., Miret, M., Meier, C. R.: Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2604–2612.
- [5] Richards, H. L., Fortune, D. G., Weidmann, A., Sweetney, S. K., Griffiths, C. E.: Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. *Br J Dermatol* 2004, 51, 6, 1227–1233.
- [6] Olivieri, I., D'Angelo, S., Palazzi, C., Pedula, A.: Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10, 531–542.
- [7] Schett, G., Elewaut, D., McInnes, I. B., Dayer, J.-M., Neurath, M. F.: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013, 19, 822–824.
- [8] Patel, D. D., Lee, D. M., Kolbinger, F., Antoni, C.: Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013, 72 Suppl 2, 116–123.
- [9] Mease, P. J., McInnes, I. B., Kirkham, B., et al.: Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015, 373, 1329–1339.
- [10] McInnes, I. B., Mease, P. J., Kirkham, B., 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, 1137–1146.
- [11] Rahman, P., Strand, V., McInnes, I., et al.: Secukinumab improves physical function, quality of life, fatigue and work productivity in patients with active psoriatic arthritis in FUTURE 2, a Phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 356.
- [12] Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., et al.: Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014, 371, 326–338.
- [13] Thaci, 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, 400–409.
- [14] Gossec, L. S. J., Ramiro, S., de Wit, M., et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 499–510.
- [15] Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., et al.: Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol* 2016, 68, 5, 1060–1071.

Levezés: Gaál János dr., Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet 4031 Debrecen, Bartók Béla u. 2–26.