

Inhibícia IL-17A v algoritme nových odporúčaní pre liečbu psoriatickej artritídy

The IL-17A Inhibition in the Algorithm of the New Recommendations for the Treatment of Psoriatic Arthritis

Raffayová, H., Máliš F.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
korešpondencia: helena.raffayova@nurch.sk

Súhrn

Psoriatická artritída (PsA) má pre svoju klinickú heterogenitu vlastné CASPAR diagnostické kritériá (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), ktoré umožňujú včasnú diagnostiku a liečbu podľa EULAR a GRAPPA odporúčaní. Ich cieľom je dosiahnuť remisiu alebo minimálnu aktivitu ochorenia (MDA, t.j. *Minimal Disease Activity*). V roku 2015 sa tieto odporúčenia doplnili o nové biologiká, medzi ktoré patrí aj anti-IL-17A, secukinumab. Svoju účinnosť a bezpečnosť v liečbe PsA dokázal v klinických štúdiách FUTURE 1 a FUTURE 2.

Metódy

Štúdia FUTURE 1 fázy 3 klinického skúšania sa zamerala na efektívnosť a toleranciu secukinumabu podávaného na začiatku štúdie v intravenózne dávke 10 mg/kg a následne v subkutánných dávkach 75 mg a 150 mg v porovnaní s placebom. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie odpovede ACR20 (*American College of Rheumatology*) v 24. týždni a sekundárnymi cieľmi bolo dosiahnutie odpovede ACR50 a zistenie vplyvu na štrukturálne zmeny.

V štúdiu FUTURE 2 išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu fázy 3, v ktorej sa secukinumab podával subkutánne v dávke 75, 150 a 300 mg.

Výsledky

V štúdiu FUTURE 1 sa potvrdil signifikantne vyšší efekt dávky 150 mg (50,0 %) secukinumabu a tiež vplyv na štrukturálne zmeny.

V štúdiu FUTURE 2 sa sledoval efekt rôznych dávkovacích režimov secukinumabu. Dávka 150 mg sa osvedčila u TNF naivných pacientov s PsA a dávka 300 mg u TNF liečených pacientov alebo so súčasnou stredne závažnou a závažnou psoriázou.

Záver

Štúdie FUTURE 1 a FUTURE 2 pri aktívnej PsA potvrdili, že secukinumab je efektívnejší v porovnaní s placebom a je bezpečný. Potrebné je však ďalšie dlhodobé sledovanie pacientov.

Kľúčové slová: psoritická artritída, biologická liečba, anti-IL-17A terapia

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) due to its heterogeneity has its own diagnostic criteria CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), which allow early diagnosis and treatment according to EULAR (*European League Against Rheumatism*) and GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) recommendations. Their goal is to achieve remission or minimal disease activity (MDA). In 2015 these recommendations were supplemented with novel biologics, including also anti-IL-17A antagonist, secukinumab. Secukinumab proved its efficacy and safety in the FUTURE 1 and FUTURE 2 clinical trials.

Methods

The FUTURE 1, phase 3 study of the clinical trial focused on comparing the efficacy and tolerance of secukinumab administered intravenously in the dose of 10 mg/kg at the beginning of the study and subsequently subcutaneously in the doses of 75 or 150 mg in comparison with placebo. The primary aim of the study was the achievement of ACR20 (*American College of Rheumatology*) response in the 24th week; the secondary aims were the achievement of the ACR50 response and finding out the influence on structural damage.

The FUTURE 2 study was the randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 clinical study in which secukinumab was administered subcutaneously in the doses of 75, 150 or 300 mg.

Results

The FUTURE 1 study confirmed the significantly higher effect of secukinumab 150 mg (50 %) and also the influence on structural damage.

The FUTURE 2 study observed the efficacy of different dosage of secukinumab. The 150 mg dose provided good efficacy in TNF naive patients with PsA and the 300 mg dose in the patients with the previous TNF therapy and patients with moderate to severe psoriasis.

Conclusion

The FUTURE 1 and the FUTURE 2 studies confirmed that secukinumab is more effective than placebo in the active PsA with a good safety profile – however, a long-term observation of patients is necessary.

Key words: psoriatic arthritis, biologic therapy, anti-IL-17A treatment

Úvod

PsA je chronické zápalové reumatické ochorenie, ktoré sa vyznačuje veľkou variabilitou klinického priebehu. Preto skupiny expertov definovali tzv. domény (vedúce klinické prejavy PsA), ktorých liečebné ovplyvnenie má významný dopad na priebeh a prognózu choroby a tým aj na mortalitu [1].

PsA sa dlho považovala za prognosticky priaznivé ochorenie. Dnes vieme, že je rovnako závažná ako reumatoidná artritída. Súčasný výskyt psoriázy, ktorá je v 20 % prípadov stredne závažná a závažná, prognózu PsA zhoršuje. Nepriaznivý nález psoriázy má zásadný vplyv na kvalitu života pacientov s týmto ochorením.

Včasná a účinná liečba môže závažnú prognózu PsA zvrátiť. Od roku 2003 máme k dispozícii anti-TNF preparáty, ktoré znamenali revolúciu v terapii ochorenia. Primárne a sekundárne zlyhávanie anti-TNF liečby v niektorých prípadoch PsA však poukázalo na potrebu biologika s odlišným mechanizmom účinku. Takýmto biologikom je anti-IL12/23 ustekinumab, ktorý máme na Slovensku k dispozícii od roku 2015. Perspektívou sú ďalšie biologiká, ktorých efektívnosť pri PsA sa potvrdila aj v klinických štúdiách (inhibitor IL-17A, inhibitor JAK kináz a fosfodiesterázy) [2]. Všetky majú už svoje miesto v algoritme terapie EULAR [2] aj GRAPPA [3], ktorých doplnená verzia na základe medicíny dôkazov a skúseností expertov s liečbou PsA sa publikovali iba nedávno. Ich cieľom je dosiahnutie minimálnej aktivity choroby (MDA - Minimal Disease Activity) [4].

Pri PsA v štúdií FUTURE 1 fáza 3 klinického skúšania, intravenózne podanie secukinumabu, ktoré pokračovalo subkutánnym, zlepšilo signifikantne kľúčové klinické domény PsA v prejavoch v porovnaní s placebom. Secukinumab priaznivo ovplyvnil aj rádiologickú progresiu, fyzické funkcie a kvalitu života [5].

V štúdií FUTURE 2 fáza 3 klinického skúšania sa sledoval efekt secukinumabu v rôznych dávkach pri subkutánnej aplikácii v štyroch týždňových intervaloch v porovnaní s placebom [6].

Secukinumab, humánna monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje efektorovú funkciu interleukínu 17A má v porovnaní s ustekinumabom či etanerceptom podľa výsledkov *head to head* štúdií lepší efekt na psoriázu [7]. Dnes sú známe údaje o jeho účinnosti aj z nepriameho porovnania s ďalšími non TNF inhibítormi (abatacept, apremilast) za pomoci štatistických metód [8].

Metódy

Podmienkou zaradenia do štúdií FUTURE bol vek pacienta vyšší ako 18 rokov, istá diagnóza PsA podľa CASPAR kritérií a aktívne ochorenie definované minimálne tromi bolestivými a opuchnutými kĺbmi, napriek predošlej terapii nesteroidnými antireumatikami (NSA), chorobu modifikujúcimi liekmi (DMARD), či TNF inhibítormi. Do štúdií mohli byť zaradení aj pacienti s predchádzajúcou liečbou maximálne tromi anti-TNF liekmi, a to v prípade neadekvátnej odpovede na anti-TNF liečbu alebo kvôli bezpečnosti či tolerability. Pacienti liečení TNF inhibítormi museli ukončiť ich užívanie od 4 – 10 týždňov (v závislosti od polčasu eliminácie lieku) pred randomizáciou. Stabilné dávky orálnych glukokortikoidov menej ako 10 mg denne po dobu 2 týždňov a metotrexátu v dávke nižšej ako 25 mg týždenne po dobu 4 týždňov boli povolené.

Podmienkou vylúčenia zo štúdií bola predošlá biologická terapia iná ako anti-TNF alebo liečba s viac ako tromi anti-TNF liekmi. Kontraindikáciou zaradenia do štúdie boli aj aktívne infekcie 2 týždne pred randomizáciou, recidivujúce infekcie, či chronické infekcie. Pacienta vylučovala zo štúdie aj prítomnosť iného zápalového reumatického ochorenia, či malignity za posledných 5 rokov (s výnimkou bazocelulárneho karcinómu alebo aktinickej keratózy, karcinómu krčka maternice „*in situ*“, alebo neinvazívneho malígneho polypu hrubého čreva) a gravidita.

Štúdia FUTURE 1 je dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, ktorá sa uskutočnila v 104 centrách sveta. Vhodní pacienti s PsA sa randomizovali do troch ramien v pomere 1:1:1 s dávkami secukinumabu 75 mg a 150 mg a s placebom. Pacienti v ramene s účinnou látkou dostávali úvodnú dávku i.v. 10 mg/kg v 0., 2. a 4. týždni s prechodom na podkožnú aplikáciu dávok 75 mg a 150 mg každé 4 týždne. Placebom liečená skupina pacientov sa neskôr tiež randomizovala v pomere 1:1 na dávku 75 mg a 150 mg každé 4 týždne. Placebo sa pritom aplikovalo v identickej forme a v identických intervaloch ako účinná látka.

Randomizácia sa stratifikovala v závislosti od predošlej anti-TNF liečby. Asi 70 % pacientov malo v anamnéze anti-TNF terapiu. Časť pacientov mala súčasne liečbu metotrexátom v stabilnej dávke [5].

Dizajn štúdie FUTURE 2 bol odlišný. Po 4 – 10 týždňoch screeningu sa pacienti randomizovali v pomere 1:1:1:1 do troch ramien s rôznou dávkou secukinumabu (75 mg, 150 mg a 300 mg) a jedného ramena s placebom. Po 16-

tich týždňoch sa pacienti klasifikovali na responderov ak u nich počet bolestivých a opuchnutých kĺbov klesol o 20 % v porovnaní s východným stavom. Placebom liečení pacienti sa randomizovali v pomere 1:1 podľa podania secukinumabu v dávke 300 mg alebo 150 mg každé 4 týždne od 16. týždňa (non responderi), alebo od 24. týždňa (responderi) [6].

Randomizácia sa stratifikovala v závislosti od predošlej anti-TNF liečby (60 % boli pacienti TNF naivní).

Výsledky

V štúdií FUTURE 1 sa potvrdila superiorita secukinumabu v porovnaní s placebom v primárnom aj v sekundárnom ciele. Proporcía pacientov s redukcíou ACR20 na 24. týždeň bola signifikantne vyššia v skupinách s dávkou 75 mg a 150 mg secukinumabu v porovnaní s placebovou skupinou (50 % vs. 17,3 %) ($P < 0.001$ v oboch porovnaníach s placebom). Na 24. týždeň proporcía pacientov s ACR50 bola taktiež signifikantne vyššia v porovnaní s placebovou skupinou.

Signifikantné zlepšenie sa zaznamenalo v redukcii PASI 75 a PASI 90, v zmene DAS28-CRP oproti úvodnej hodnote, v HAQ-DI skóre, ako aj v proporcií pacientov s redukcíou daktylitíd a entezitíd. Pacienti liečení secukinumabom mali signifikantne menšiu rádiografickú progresiu, ktorá sa potvrdila meraním mTSS (modifikovaného totálneho Sharpovej skóre) v 24. týždni.

Pri analýze údajov v skupine pacientov s PsA v závislosti od predošlej anti-TNF liečby, v skupine anti-TNF naivných pacientov bol efekt secukinumabu pri dávke 150 mg 54,5 % a pri dávke 75 mg 55,6 %. V prípade anti-TNF liečených bol efekt pri dávke 150 mg secukinumabu 38,3 % a pri dávke 75 mg 16,9 %.

Pri analýze bezpečnosti secukinumabu v dávke 150 mg sa referovalo o nežiaducich účinkoch v 64,9 %, pri dávke 75 mg v 60,4 % a v placebom liečenej skupine v 48,4 % prípadov. Bežné boli nezávažné respiračné infekcie, vyskytli sa bolesti hlavy častejšie ako v placebovej skupine. Prerušenie terapie z bezpečnostných dôvodov bolo vo všeobecnosti vo všetkých troch skupinách menšie ako 5 %. Vyskytla sa orálna, ezofageálna kandidóza a kandidóza kože. Jeden prípad si vyžadoval celkovú liečbu, pričom v študijnej medikácii pacient pokračoval. Tuberkulóza ani oportúnne infekcie sa nevyskytli. U jedného pacienta sa referoval výskyt tumoru, 3 z 10 pacientov liečených secukinumabom mali protilátky už v úvode štúdie.

V štúdií FUTURE 2 primárnym cieľom bola redukcia ACR20. Všetky dávky secukinumabu boli signifikantne účinnejšie v redukcii ACR20 v 24. týždni v porovnaní s placebom (secukinumab 300 mg 54 %, 150 mg 51 %, 75 mg 29 %, placebo 15 %).

V sekundárnom ciele sa líšil efekt na PASI 75 a PASI 90 podľa dávky secukinumabu, ako aj v DAS28-CRP účinku a v efekte na kvalitu života, hodnotenou pomocou SF36-PCS. V 24. týždni bol secukinumab signifikantne účinnejší v porovnaní s placebom pri dávke 150 mg a 300 mg. Dávka 300 mg bola účinnejšia na zlepšenie HAQ-DI a ACR50. U TNF naivných pacientov bol efekt lepší v porovnaní s TNF liečenými. ACR70 účinok bol výraznejší pri dávke 300 mg. V 52. týždni bol v prípade TNF naivných pacientov efekt opäť lepší ako u TNF liečených a až 84 %

pacientov zotrvalo na liečbe secukinumabom. Pri analýze bezpečnostných údajov sa zistili v 11 prípadoch infekcie kandidou, nezávažné respiračné infekcie a nevyskytli sa žiadne tuberkulózne infekcie. V laboratórnom obraze u pacientov liečených secukinumabom bola pozorovaná neutropénia častejšie ako pri placebe, ale vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V priebehu štúdie sa detegovali aj protilátky, pričom sa nereférovala strata účinku alebo nežiaduce účinky v súvislosti s neutralizujúcimi protilátkami.

Diskusia

Psoriatická artritída (PsA) patrí svojim výskytom medzi frekventné chronické zápalové reumatické ochorenie, ktoré si vyžaduje vo väčšine prípadov systémovú terapiu. Orientácia pri výbere vhodnej liečby bývala v minulosti často problematická pre množstvo používaných medikamentov, ako aj pre koincidujúce postihnutie psoriázou. Situáciu navyše komplikovala skutočnosť, že chorobu modifikujúce liečebné prostriedky nepôsobia na všetky prejavy ochorenia a sprevádza ich pomerne frekventný výskyt nežiaducich účinkov.

Problematickí, z hľadiska efektívnosti štandardných DMARD, sú najmä pacienti s PsA so súčasťou spondylitídou, daktylitídou, či entezitídou. U nich táto liečba nie je účinná. V mnohých prípadoch sa nemôžu štandardné DMARD použiť pre komorbidity pacientov s PsA (najmä pre hepatopatiu, nefropatiu, hematologické komplikácie, či pre nezvládnuteľnú hypertenziu).

V období posledného desaťročia pribudli nové poznatky o etiopatogenéze PsA, jej diagnostika sa posunula k včasným formám a liečba sa zamerala na včasné štádiá podľa odporúčanej stratégie. Lepšie poznanie patogenetických procesov pri PsA a poznanie kľúčovej pozície niektorých prozápalových cytokínov viedli k zavedeniu cielej terapie ochorenia. Predstavujú ju anti-TNF-alfa preparáty, ktoré máme na Slovensku k dispozícii už od roku 2003. Znamenajú revolúciu v terapii PsA, pretože majú efekt na všetky prejavy choroby. Sú namierené proti hlavnému zápalovému cytokínu, ktorým je TNF-alfa, sú spravidla dobre tolerované a sprevádza ich nižší výskyt nežiaducich účinkov. Od r. 2003 sa postupne registrovalo 5 rôznych anti-TNF preparátov na liečbu PsA s rôznym algoritmom aplikácie. Údaje zo svetových registrov ukázali, že anti-TNF terapiou sa dosahuje efektívnosť približne u 60 % pacientov s PsA [9]. Terapia môže u nich zlyhať už v úvode, alebo po určitom čase podávania. Zlyhanie jedného TNF preparátu sa riešilo zmenou za iný, pričom prežívanie pacienta na liečbe (tzv. adherencia) klesala s počtom ordinovaných anti-TNF preparátov. Znamená to, že pri výmene anti-TNF lieku býva ordinácia ďalšieho spravidla menej efektívna a s kratším trvaním účinku.

Pacienti, u ktorých zlyhala anti-TNF liečba primárne či sekundárne, predstavujú liečebné vákuum. Podľa údajov z medzinárodných registrov biologickej liečby pri PsA zlyháva terapia v priemere po 3 rokoch podávania. Biologiká s novým mechanizmom účinku sú teda nevyhnutnosťou a novou alternatívou pre takýchto pacientov. Dnes máme k dispozícii plne humánnu monoklonálnu protilátku, ktorá sa viaže na p40 podjednotku IL-12 a IL-23 (ustekinumab).

Onedlho bude plne dostupná pre liečbu PsA anti-IL-17A terapia (secukinumab) a ďalšie (inhibícia JAK tofacitinibom a inhibícia fosfodiesterázy 4 apremilastom), ktorých účinnosť sa taktiež potvrdila v klinických štúdiách.

Ustekinumab podobne ako aj secukinumab pôsobia na vyššom stupni etiopatogenetickej kaskády psoriázy a PsA a preto sa považujú za liečbu cielenejšiu v porovnaní s anti-TNF terapiou. V štúdiách so secukinumabom FUTURE 1 a FUTURE 2 sa potvrdila jeho účinnosť v porovnaní s placebom na všetky prejavy ochorenia, pričom má efekt aj na inhibíciu rádiografickej progresie. V dávke 300 mg je efektívnejší pri stredne závažnej a závažnej forme psoriázy a v prípadoch PsA anti-TNF liečených. V nižšej dávke 150 mg pôsobí efektívne na prejavy PsA u pacientov anti-TNF naivných.

Aká je pozícia nových biologík v algoritme liečby PsA odporúčanej EULAR a GRAPPA? V posledných rokoch sa implementuje nové názvoslovie pre DMARD. Rozlišujeme csDMARD (konvenčné), bDMARD (biologicky originálne t.j. anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL-17), bsDMARD (biosimilárne) a tsDMARD (cielený syntetický ihibitor PDE4 - apremilast a inhibitor JAK - tofacitinib).

Pri jednotlivých doménach PsA, medzi ktoré patria periférne artritídy, axiálne postihnutie, entezitídy, daktylitídy, psoriáza kože a psoriatické zmeny nechtov sa odporúčajú v rôznej postupnosti.

Pri periférnych artritídach sa ustekinumab a secukinumab v prvej línii ordinuje v prípade inadekvátneho efektu aspoň jedného csDMARD (t.j. konvenčného), ak je liečba anti-TNF preparátom (bDMARD) nevhodná. V pozícii druholíniovej biologickej liečby pri zlyhaní anti-TNF terapie sa indikujú bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17) a tsDMARD (ihibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

U pacientov s daktylitídami a entezitídami, ktorí neodpovedajú na terapiu nesteroidovými antireumatikami (NSA) alebo lokálnymi glukokortikoidmi sa odporúča terapia bDMARD (anti-TNF). V prípade nevhodnosti použitia anti-TNF sa odporúča anti-IL12/23 resp. anti-IL-17 či tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Pri axiálnom postihnutí sa pri insuficijentnej liečbe NSA taktiež odporúčajú bDMARD (anti-TNF). U pacientov so zlyhaním jedného bDMARD (anti-TNF) sa odporúča zmena liečby na iný bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17), alebo tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Psoriáza kože a nechtov po zlyhaní topickej a systémovej csDMARD sa lieči bDMARD, alebo tsDMARD. Opätovne u pacientov so zlyhaním jedného bDMARD (anti-TNF) sa odporúča zmena liečby na iný bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17), alebo tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Pri všetkých doménach sa pri ordinácii biologika môže použiť bDMARD (originálny), alebo bsDMARD (biosimilárny). V prípade potreby zmeny liečby sa odporúča iný bDMARD, alebo tsDMARD (*intraclass a interclass switch*).

V súčasnosti sa pracuje na princípoch sekvenčnej biologickej liečby PsA aj za pomoci biomarkerov, pričom výzvou bude v budúcnosti „liečba šitá na mieru“ [8, 10], ktorá zohľadní poznatky medicíny dôkazov zo štúdií, skúsenosti expertov, ale aj efekt predošlej terapie a komorbiditu pacienta s PsA. Problematika sekvencie bDMARD (anti-TNF) pri PsA sa upresňuje, pričom sekvencia anti-IL 12/23 a anti-IL-17 zostáva otvorená.

Odporúčania pre sekvenčnú biologickú terapiu PsA podľa takýchto kritérií uľahčia výber vhodného biologika v konkrétnom prípade ochorenia so zohľadnením fenotypu PsA.

Métou zostáva dosiahnutie MDA alebo remisie [4].

Literatúra

- Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015; 75(4): 640-643.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan 8. (v tlači)
- Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int.* 2016 Feb 18. (v tlači)
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(3): 499-510.
- McInnes IB, Mease PJ, 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(9999): 1137-1146.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015; 373(14): 1329-1339.
- Orr C, Veale DJ. Is there a need for new agents with novel mechanisms of action in psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6): 951-953.
- 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(3): 400-409.
- Tillet W, Costa L, Jadon D, et al. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria – a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012; 39(1): 154-156.
- Unpragasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparison of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb 6. (v tlači)