

Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy

Efficacy of Secukinumab in the Therapy of Palmoplantar and Nail Psoriasis

Part, M., Šimaljaková, M.

Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta UK, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Psoriáza je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie s genetickou predispozíciou a s výrazným podielom imunity. Palmoplantárna psoriáza sa vyskytuje približne u 40 % pacientov s ložiskovou psoriázou. Dlane a stupaje však môžu byť postihnuté aj izolovane. Súčasťou psoriázy býva aj postihnutie nechtov. Ich postihnutie často predchádza vývoju psoriatickej artritídy a koreluje so závažnosťou psoriázy.

Liečba palmoplantárnej a nechtovej psoriázy je náročná a zvyčajne nevykazuje dostatočný efekt. V súčasnej dobe neexistuje dostatok klinických štúdií, ktoré by mali za cieľ zhodnotiť účinnosť biologickej liečby so zameraním sa na palmoplantárnu psoriázu a psoriázu nechtov. Psoriatické postihnutie dlaní, stupaj a nechtov výrazne znižuje kvalitu života pacientov. V nasledujúcom článku prezentujeme výsledky klinických štúdií GESTURE a TRANSFIGURE, ktoré sa zamerali na vyhodnotenie účinnosti biologika sekukinumabu (anti-IL-17A) na palmoplantárnu a nechtovú psoriázu. Na základe údajov zo štúdií možno sekukinumab považovať za signifikantne účinnú terapiu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom.

Kľúčové slová: sekukinumab, biologická liečba, anti-IL-17A, nechtová a palmoplantárna psoriáza

Abstract

Psoriasis is a chronic or chronically relapsing inflammatory disorder with a genetic predisposition and a significant influence of the immune system. Palmoplantar psoriasis occurs in approximately 40% of the patients with plaque psoriasis. However, the palms and soles may be affected as the only sign of psoriasis. The nails can also be affected with psoriasis. Its involvement often precedes psoriatic arthritis and can predict the severity of psoriasis. The therapy of palmoplantar psoriasis, and nail psoriasis is difficult without sufficient efficacy. Currently, there don't exist enough clinical studies with the aim to assess the effectiveness of biological therapy focused on palmoplantar and nail psoriasis. Psoriatic involvement of palms, soles and nails significantly reduces the quality of the patient's life. In this article, we present the results of clinical trials TRANSFIGURE and GESTURE. The mentioned trials focused on the evaluation of the effectiveness of secukinumab (anti-IL-17A) in the therapy of palmoplantar and nail psoriasis. Based on the data from various studies, secukinumab can be regarded as the therapy with significant efficacy in the treatment of palmoplantar and nail psoriasis. Safety profile of secukinumab is also very good.

Key words: secukinumab, biological treatment, anti-IL-17A, nail and palmoplantar psoriasis

Úvod

Psoriáza je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie s genetickou predispozíciou a s výrazným podielom imunity. Postihuje asi 2 – 4 % európskej populácie bez predilekcie pohlavia [1]. Psoriáza sa vyskytuje vo dvoch formách a to ako chronická ložisková psoriáza alebo ako akútna exantematická forma ochorenia. Predilekčne postihuje kožu lakťov, kolien, sakrálnu oblasť a kapilícium. Palmoplantárna psoriáza sa vyskytuje približne u 40 % pacientov s ložiskovou psoriázou [2]. Dlane a stupaje však môžu byť postihnuté aj izolovane. Palmoplantárna psoriáza býva spojená s bolestivosťou a s obmedzením pri

každodenných činnostiach. Psoriáza sa môže prejaviť aj na nechtach samostatne, alebo ako súčasť kožného postihnutia. Nchtová psoriáza postihuje najmä nechtové platničky rúk. Ich postihnutie často predchádza vývoju psoriatickej artritídy a koreluje so závažnosťou psoriázy. Psoriáza je asociovaná aj s inými komorbiditami, ako napr. metabolický syndróm, zápalové ochorenia čreva, postihnutie obličiek či anxiózne-depresívne syndrómy. Psoriáza, s výnimkou závažnej erytrodermickej formy, neohrozuje život pacienta, avšak výrazne negatívne ovplyvňuje kvalitu života. Napriek širokému spektru dostupných terapeutických modalít je liečba palmoplantárnej a nechtovej psoriázy limitovaná a zvyčajne nevykazuje dostatočný efekt.

Biologická liečba predstavuje najmodernejší terapeutický prístup v liečbe stredne závažnej až závažnej formy psoriázy s postihnutím viac ako 10 % povrchu tela a s PASI > 10 (*Psoriasis Area and Severity Index*). Zároveň je rezervovaná pre pacientov, u ktorých zlyhala konvenčne dostupná terapia, je u nich kontraindikovaná, alebo sa u pacienta prejavili nežiaduce účinky ostatnej systémovej liečby. Biologikami sú biotechnologicky vyrábané lieky pôsobiace cielene na molekulárnej úrovni. Ich pôsobením dochádza k modifikácii biologickej odpovede. Účinnosť biologík v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy je nižšia v porovnaní s ich efektívnosťou v liečbe psoriázy na iných častiach tela [3].

Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantnými technológiami vyrobená plne ľudská monoklonálna protilátka, ktorá je schopná selektívne viazať a neutralizovať IL-17A.

Interleukín 17A je dôležitý prozápalový cytokín, ktorý sa podieľa na bežných zápalových a imunitných procesoch, vrátane patogenézy psoriázy. Psoriatické ložiská obsahujú zvýšené hladiny IL-17A, rovnako ako aj zvýšený počet receptorov pre IL-17, ktoré exprimujú viaceré typy buniek, vrátane keratinocytov. Interakcia IL-17A a receptora IL-17 vedie k uvoľňovaniu množstva prozápalových cytokínov a chemokínov zodpovedných za poškodenie tkaniva. Sekukinumab ako selektívny IL-17A antagonist je schopný zabrániť interakcii IL-17A a jeho receptora, čím dochádza k zníženiu uvoľňovania prozápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív [4]. Sekukinumab sa pri liečbe dostáva vo významných koncentráciách do kože, čím dochádza k redukcii zápalových markerov v koži. Klinicky sa to prejaví zmiernením erytému, infiltrácie a deskvamácie psoriatických lézií [5]. Sekukinumab je veľká molekula patriaca do triedy protilátok IgG1k produkovaných v bunkách ovária čínskeho škrečka. Sekukinumab sa skladá z ľahkého reťazca tvoreného 215 aminokyselinami a z ťažkého reťazca, ktorý pozostáva zo 457 aminokyselín [5]. Reťazce sú navzájom pospájané disulfidovými väzbami. Po dokončení posttranslačných úprav reťazcov je relatívna molekulová hmotnosť sekukinumabu 147.688 daltonov. Sekukinumab sa pomaly absorbuje z miesta subkutánneho podania, maximálnu koncentráciu dosahuje približne po 6 dňoch po podaní. Stabilná koncentrácia sekukinumabu v sére je dosiahnutá za 20 – 24 týždňov terapie, pri dodržaní odporúčaného terapeutického režimu [4]. Biologická dostupnosť biologika je 55 – 77 % a závisí na dávke sekukinumabu (150 mg/300 mg) [4]. Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho účinnosť bola preukázaná aj v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy [6]. Sekukinumab je v krajinách Európskej únie schválený ako prvá línia systémovej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy [4].

Účinnosť sekukinumabu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy

V súčasnej dobe neexistuje dostatok klinických štúdií, ktoré by mali za cieľ zhodnotiť účinnosť biologickej liečby so zameraním sa na palmoplantárnu psoriázu a

psoriázu nechtov. Takýto pacienti zvyčajne dosahujú hodnoty BSA (*Body Surface Area*) nižšie ako 10, čím sú automaticky vylúčení z väčšiny klinických štúdií [3]. Ich kvalita života je signifikantne znížená, dokonca i horšia ako u pacientov so závažnou formou psoriázy v iných lokalitách. Palmoplantárna psoriáza by preto mala byť napriek malému rozsahu postihnutia považovaná za závažnú formu psoriázy [3].

GESTURE (*Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Palmoplantar Psoriasis*), randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná multicentrická štúdia (fáza 3b), do ktorej bolo zahrnutých 205 pacientov starších ako 18 rokov so stredne závažnou až závažnou palmoplantárnou psoriázou s ppIGA skóre ≥ 3 z 5 bodovej škály (*Palmoplantar Investigator's Global Assessment*) prebiehala v 15 krajinách. GESTURE štúdia je najväčšia klinická štúdia zaoberajúca sa stredne závažnou až závažnou formou palmoplantárnej psoriázy. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí mali aspoň jedno ložisko psoriázy mimo palmoplantárnej oblasti. 58,5 % participantov bolo doposiaľ liečených konvenčnou systémovou terapiou, 10,7 % pacientov už v minulosti užívalo biologickú liečbu, ktorá u 7,8 % pacientov zlyhala. Participanti boli randomizovaní v dvojito zaslepenej štúdii do troch ramien. Pacienti dostávali sekukinumab 150 mg s.c. (n=68), alebo sekukinumab 300 mg s.c. (n=69) alebo placebo (n=68) jedenkrát týždenne počas 4 týždňov a následne raz za 4 týždne až do ukončenia 16. týždňa štúdie [3]. Všetci pacienti boli počas sledovaného obdobia bez konkomitantnej psoriatickej terapie. Jedinci v placebo skupine, ktorí nedosiahli v 16. týždni skóre ppIGA 0/1 (čistú alebo takmer čistú kožu), alebo nedosiahli zníženie ppIGA o 2 body oproti iniciálnemu skóre, boli rozdelení v pomere 1:1 do skupiny liečených sekukinumabom v dávke 300 mg alebo 150 mg [3]. Analýza klinických údajov ukázala, že v 16. týždni dosiahlo čistú alebo takmer čistú kožu dlaní a stupají takmer 39,4 % pacientov ($P < 0,001$ vs. placebo) liečených sekukinumabom 300 mg. V priebehu sledovaného obdobia zlepšovanie pod vplyvom biologickej liečby pokračovalo [2]. V 80. týždni od začiatku štúdie už viac ako polovica (57,2 %) subjektov na liečbe sekukinumabom 300 mg dosiahlo čistú alebo takmer čistú kožu dlaní a stupají (ppIGA 0/1) [2] (Obr. 1). Porovnateľný výsledok bol dosiahnutý od 16. týždňa aj v skupine tzv. placebo non-responderov, v skupine jedincov, ktorí boli rozdelení do skupiny liečených sekukinumabom 300 mg [2]. Štúdia sa zamerala aj na zhodnotenie kvality života u pacientov s palmoplantárnou psoriázou. Hodnotenie prebiehalo pomocou DLQI dotazníka (*Dermatology Life Quality Index*). Iniciálne stredné DLQI hodnoty u pacientov zaradených do štúdie boli 13 – 14. DLQI skóre 0/1, čo znamená, že kožné ochorenie nemalo žiadny dopad na kvalitu života, dosiahli významné podiely pacientov v 16. týždni v oboch skupinách liečených sekukinumabom. Probandi s DLQI 0/1 boli signifikantne viac zastúpení v skupine pacientov liečených sekukinumabom v dávke 300 mg (26,6 %) a sekukinumabom v dávke 150 mg (16,9 %) oproti placebo ramenu štúdie (1,5%) ($P < 0,0001$ a $P < 0,005$) [3]. V štúdii boli hodnotené zmeny ppPASI (*Palmoplantar Psoriasis Activity and Severity Index*) skóre počas liečby. Redukcia ppPASI bola v skupine liečených sekukinumabom v porovnaní s placebo vyššia. V 16. týždni počas liečby

sekukinumabom 300 mg pokleslo ppPASI o 54,6 % ($P < 0,0001$ vs. placebo) [3]. U jedincov liečených sekukinumabom v dávke 150 mg bol zaznamenaný pokles o 35,3 %, významný v porovnaní s placebom (-0,4 %, $P < 0,001$ vs. placebo) [3]. V 80. týždni trvania štúdie došlo k poklesu ppPASI v skupine liečených sekukinumabom v dávke 300 mg o 68,5 % [2]. V skupine so sekukinumabom 150 mg bol zaznamenaný pokles ppPASI o 52,4 % [2]. V štúdiu bol hodnotený aj bezpečnostný profil sekukinumabu. Probandi skupiny so sekukinumabom 300 mg a 150 mg mali iba mierne zvýšený výskyt aspoň jednej nežiaducej udalosti (58,0 % a 64,7 %) v porovnaní s placebom (50 %) [3]. Cefalgie, nazofaringitída a respiračné infekcie patrili medzi najčastejšie referované nežiaduce účinky. Incidencia

závažných nežiaducich udalostí bola mierne vyššia v skupine pacientov liečených sekukinumabom 150 mg v porovnaní s 300 mg sekukinumabom a placebom (5,9 %, 2,9 %, 2,9 %). Počas celého trvania štúdie nebola referovaná kauzálna fatálna komplikácia liečby. V rámci vedľajších účinkov neboli boli uvádzané žiadne závažné kardiálne príhody ani oportúnne infekcie. Referované boli ojedinelé prípady nežiaducej orálnej a vulvovaginálnej kandidózy, ktoré dobre reagovali na bežnú liečbu a nevedli k ukončeniu terapie. Sekukinumab možno na základe doposiaľ realizovaných štúdií považovať za vysoko účinné biologikum nielen v liečbe ložiskovej psoriázy, ale aj v liečbe palmoplantárnej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom [3].



Obr. 1 Fotky z klinického skúšania GESTURE. Viditeľné zlepšenie palmoplantárnej psoriázy.

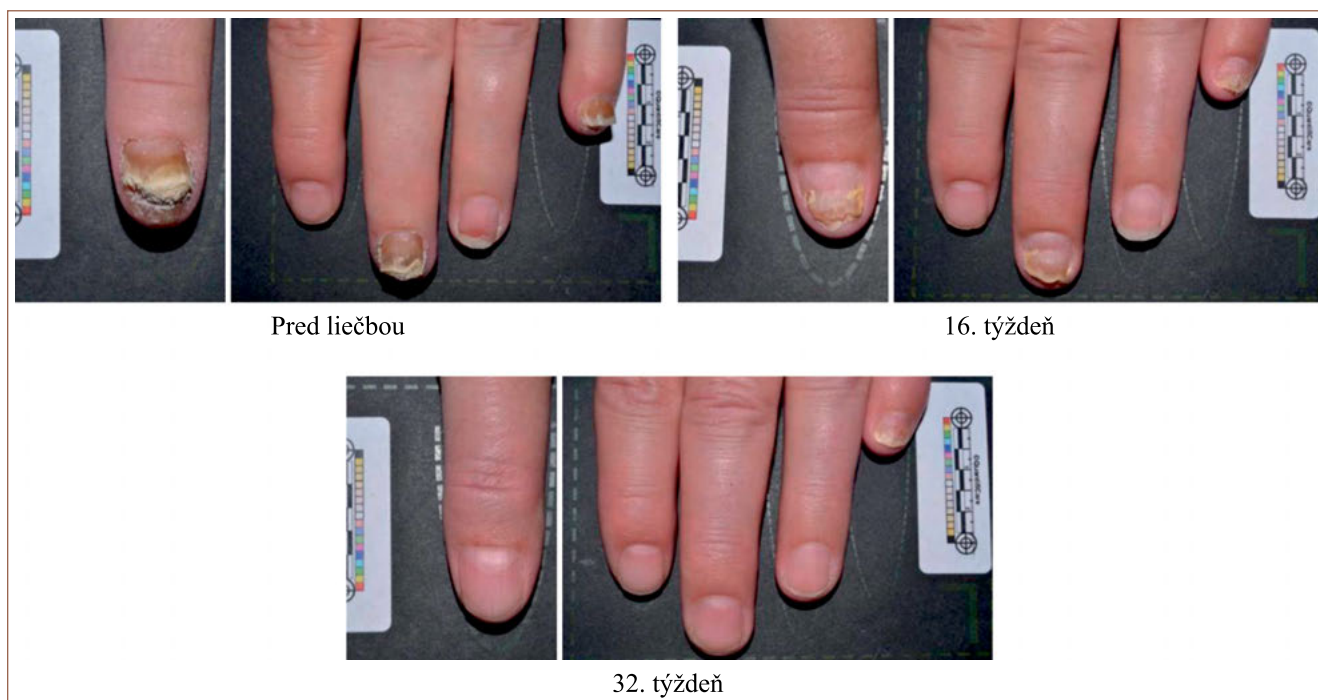
TRANSFIGURE štúdia (*Study of Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis*) sa zamerala na zhodnotenie sekukinumabu v liečbe psoriázy nechtov s ohľadom na účinnosť a bezpečnostný profil. Ide o randomizovanú dvojito zaslepenú placebo kontrolovanú štúdiu fázy 3b. Do štúdie bolo zahrnutých 198 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou formou psoriázy ($PASI \geq 12$, $BSA \geq 10$ %) so signifikantným postihnutím nechtových platničiek a nechtových lôžok, $NAPSI \geq 16$ (*Nail Psoriasis Severity Index*) s postihnutím minimálne 4 nechtov [7]. Pacienti boli v štúdiu randomizovaní do 3 ramien. Pacienti dostávali sekukinumab 150 mg s.c. ($n=67$), alebo sekukinumab 300 mg s.c. ($n=66$), alebo placebo s.c. ($n=65$) v týždni 0, 1, 2, 3, 4 a následne každé 4 týždne. Aktuálne sú dostupné výsledky počas prvých 32 týždňov štúdie. V 16. týždni liečby došlo k signifikantnému zlepšeniu psoriázy nechtov u pacientov liečených sekukinumabom [7]. U pacientov dostávajúcich

300 mg sekukinumabu došlo za 16. týždňov terapie k poklesu NAPSI skóre o 45,3 %, pri liečbe 150 mg sekukinumabom došlo k zlepšeniu NAPSI o 37,9 %, významne v porovnaní s placebom (-10,8%, $P < 0,0001$ vs. placebo) [7]. Nechtová psoriáza sa v priebehu trvania štúdie zlepšovala. V 32. týždni liečby došlo k poklesu NAPSI o 63,2 % u jedincov na liečbe 300 mg sekukinumabom (Obr. 2). Súčasne s poklesom NAPSI dochádzalo aj k zlepšeniu klinického nálezu na koži tela. PASI 90 dosiahlo 72,9 % pacientov na liečbe 300 mg sekukinumabom v 16. týždni ($p < 0,0001$ vs. placebo) [7]. Terapeutická odpoveď bola pomerne stabilná, v 32. týždni dosahovalo PASI 90 72,1 % probandov. V skupine liečených 150 mg sekukinumabom bolo PASI 90 dosiahnuté u menšieho počtu pacientov [7]. V 16. týždni dosiahlo 54,0 % pacientov PASI 90 ($P < 0,0001$), v 32. týždni to bolo 61,4 %. PASI 100 dosiahlo 34 % pacientov v 16. týždni štúdie liečených 300 mg sekukinumabom, v 32. týždni sa toto číslo ešte o niečo zvýšilo (36,9 %) [7]. Pri liečbe 150

mg sekukinumabom dosiahlo v 16. týždni úplne čistú kožu 25,4 % a 28,1 % pacientov v 32. týždni štúdie [7]. PASI 100 nedosiahol žiadny jedinec liečený placebo. Priemerné percento zlepšenia kvality života, NAPPA-QOL skóre (*Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis - Quality of Life*) bolo signifikantne vyššie v skupine pacientov liečených sekukinumabom 300 mg a sekukinumabom 150 mg v porovnaní s ramenom štúdie na placebo liečbe ($P < 0,0001$) [7]. Bezpečnostný profil sekukinumabu v liečbe psoriázy nechtov bol porovnateľný s ostatnými štúdiami sekukinumabu. V rámci bezpečnostného profilu lieku neboli v klinickej štúdii TRANSFIGURE pozorované žiadne nové nežiadúce účinky. Na základe realizovanej

TRANSFIGURE štúdie preukázal sekukinumab signifikantnú klinickú účinnosť spojenú so zlepšením kvality života pacientov so psoriázou nechtov [7].

Na základe výsledkov štúdií s najväčšou kohortou pacientov s palmoplantárnou a nechtovou psoriázou (GESTURE a TRANSFIGURE) možno sekukinumab považovať za signifikantne účinnú terapiu v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom. V klinických štúdiách zaznamenal sekukinumab lepšiu účinnosť v liečbe, ako aj v zlepšení kvality života pacientov so psoriázou v porovnaní s etanerceptom a ustekinumabom [4].



Obr. 2 • Fotky z klinického skúšania TRANSFIGURE. Viditeľné zlepšenie nechtovej psoriázy.

Literatúra

1. Šimaljaková M: Psoriáza – etiopatogenéza, klinický obraz a súčasné možnosti terapie. *Dermatol prax* 2008, 2: 50–55.
2. Gottlieb A, Sullivan J, Kubanov A et al.: Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe palmoplantar psoriasis: 1.5 year results from GESTURE study. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2016 Sept 28 – Oct 2, Vienna, Austria: 2076.
3. Gottlieb A, Sullivan J, Van Doorn M, et al.: Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. In press 2016.
4. Garnock-Jones KP: Secukinumab: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2015, 16: 323-330.
5. European Medicines Agency. Assessment report Cosentyx. 2015 Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf.
6. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
7. Reich K, Sullivan J, Arenberger P. et al.: Secukinumab shows significant efficacy in nail psoriasis: week 32 results from the TRANSFIGURE study. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress: 2016 Sept 28 – Oct 2, Vienna, Austria: P. 2095.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o. SK1612568414.