

Dorota Sikorska, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Sekukinumab w leczeniu spondyloartropatii zapalnych

The role of secukinumab in the treatment of spondyloarthropathy

STRESZCZENIE

W początkowym okresie badań nad patogenezą spondyloartropatii seronegatywnych (SpA) kluczową rolę przypisywano limfocytom Th1 oraz czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Kolejne lata przyniosły jednak dowody na istotne znaczenie odmiennych czynników zapalnych między innymi interleukiny 17 (IL-17). Sekukinumab, który jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym neutralizującym

prozapalną interleukinę 17A, jest pierwszym i obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem biologicznym o innym niż inhibicja TNF- α mechanizmie działania, którego skuteczność w leczeniu SpA potwierdzono w badaniach klinicznych. W niniejszej publikacji przedstawiono informacje na temat zastosowania sekukinumabu w leczeniu SpA wraz z własnymi doświadczeniami klinicznymi.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 125–130

Słowa kluczowe: sekukinumab; spondyloartropatie zapalne; interleukina 17

WSTĘP

Spondyloartropatie (SpA, *seronegative spondyloarthritis*) to grupa przewlekłych chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, w której można wyróżnić kilka jednostek chorobowych: zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące nieswoistym zapaleniom jelit (chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego), spondyloartropatię niezróżnicowaną. Jednym z najczęściej stosowanych kryteriów podziału SpA jest podział na postać obwodową (w której dominują objawy ze strony stawów obwodowych) oraz osiową (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych) [1]. Wszystkie SpA są wzajemnie powiązaną grupą chorób reumatycznych, które charakteryzują się podobieństwem uwarunkowań genetycznych (antygen HLA-B27) oraz wspólnymi objawami

klinicznymi (zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa), spowodowanymi przez wspólne szlaki patofizjologiczne, w których znaczącą rolę odgrywa między innymi interleukina 17 (IL-17), a w zasadzie IL-17A [2].

ROLA INTERLEUKINY 17

W początkowym okresie badań nad patogenezą SpA kluczową rolę przypisywano limfocytom Th1 oraz czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Kolejne lata przyniosły dowody na istotne znaczenie odmiennych szlaków między innymi IL-23–IL-17. Badania genetyczne wykazały, że określony polimorfizm genu receptora dla IL-23 (*rs11209026*, *Arg381Gln*) stanowi mechanizm protekcyjny przed rozwojem ZZSK poprzez zaburzenie zdolności komórek Th17 do produkcji IL-17 pod wpływem IL-23 [3]. Dodatkowo, w modelach zwierzęcych wykazano, że obecność antygeny HLA-B27 zwiększa ekspansję Th17 i syntezę IL-17 [4, 5]. Ponad-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dorota Sikorska
Katedra i Klinika Reumatologii i
Rehabilitacji,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: dorota_s8@wp.pl

to, w badaniach na zwierzętach nadprodukcja IL-23 i IL-17 indukowała chorobę zblizoną do SpA u ludzi, z zapaleniem przyczepów ścięgni-
stych, osteoporozą oraz wzmożonym kościo-
tworzeniem [6, 7]. Dlatego w ostatnim czasie
zwraca się szczególną uwagę na rolę szlaku IL-
17 w kontekście rozwoju SpA.

Grupę cytokin należących do rodziny in-
terleukiny 17 (oznaczonych kolejnymi symbo-
lami IL-17A–IL-17F) odkryto stosunkowo nie-
dawno — w 1993 roku. Wydaje się, że główną
rolę w odpowiedzi immunologicznej i rozwoju
chorób reumatycznych odgrywa IL-17A. Dla-
tego w kontekście reumatologii, czasami stosu-
je się pewien skrót myślowy, używając określe-
nia IL-17, zamiast IL-17A. Głównym źródłem
interleukiny-17A są limfocyty Th17, ale jest
ona produkowana także przez inne komórki
odgrywające ważną rolę w indukowaniu i pod-
trzymywaniu stanu zapalnego, między innymi:
limfocyty $T\gamma\delta$, komórki tuczne i komórki NK.
Receptory dla IL-17 występują powszechnie,
dlatego oddziałuje ona na różne typy komórek,
takie jak: makrofagi, neutrofile, keratynocyty,
komórki śródbłonna, fibroblasty, chondrocyty
oraz osteoblasty i osteoklasty. Fizjologiczną
funkcją IL-17A jest udział w utrzymywaniu ho-
meostazy jelit, gdyż utrzymuje ona szczelność
nabłonka jelita oraz stymuluje wytwarzanie
peptydów przeciwmikrobowych (AMPs, *anti-
microbial peptides*), na przykład defensyn. Po-
nadto, odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi
immunologicznej błon śluzowych i skóry, chro-
niąc przed zakażeniem bakteriami zewnątrz-
komórkowymi [8].

Jednak w chorobach reumatycznych
(takich jak SpA), IL-17A wytwarzana lokal-
nie przez synowioocyty (fibroblastyczne [FLS]
i makrofagalne [MfLS]) i chondrocyty, działa
patogennie. Stymuluje wytwarzanie cytokin
prozapalnych (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF-
 α), mediatorów zapalenia (prostaglandyny
E2-PGE2) i czynników angiogennych (czyn-
nika wzrostu śródbłonna naczyń [VEGF,
vascular endothelial growth factor]), przez
co nasila i podtrzymuje odpowiedź zapalną.
Oprócz tego, indukuje syntezę metaloprote-
inaz (MMPs) przez chondrocyty i zwiększa
ekspresję RANKL (ligand aktywatora recep-
tora jądrowego czynnika κ B [*receptor activator
for nuclear factor κ B ligand*]), przyczyniając
się do destrukcji chrząstki stawowej i kości [9].
Z uwagi na powyżej opisany niekorzystny me-
chanizm działania IL-17A w chorobach reu-
matycznych, blokada IL-17A znalazła swoje
zastosowanie w leczeniu SpA [2].

MECHANIZM DZIAŁANIA SEKUKINUMABU

Sekukinumab jest w pełni ludzkim prze-
ciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k
(wytwarzanym przez komórki jajnika chomi-
ka chińskiego), które selektywnie wiąże się
i neutralizuje prozapalną IL-17A. Działanie
sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-
17A i hamuje interakcję IL-17A z recepto-
rem dla IL-17, znajdującym się na różnych
typach komórek, w tym keratynocytach czy
synowioocytach. W konsekwencji sekukinu-
mab hamuje uwalnianie cytokin prozapal-
nych, chemokin i mediatorów uszkodzenia
tkanek, przez co zmniejsza udział IL-17A
w wywoływaniu chorób autoimmunologicz-
nych i zapalnych. Sekukinumab dociera do
miejsca działania (skóra, stawy) w klinicznie
istotnych stężeniach i obniża miejscowe mar-
kery zapalenia. Stężenia całkowitej IL-17A
w surowicy (wolnej IL-17A i związanej z se-
kukinumabem) u pacjentów leczonych seku-
kinumabem początkowo wzrastają. Nastę-
pnie jednak obserwuje się ich powolny spadek
— ze względu na zmniejszony klirens IL-17A
związanej z sekukinumabem — świadczący
o wybiórczym wychwycie przez sekukinumab
wolnej frakcji IL-17A, co przekłada się na
efekt kliniczny [10, 11].

ZASTOSOWANIE SEKUKINUMABU

Sekukinumab został uwzględniony w le-
czeniu spondyloartropatii zapalnych zarów-
no w aktualnych wytycznych europejskich
(ASAS-EULAR [*Assessment in Ankylosing
Spondylitis — European League Against Rheu-
matism*] z 2016 r.) [12], jak i amerykańskich
(ACR [*American College of Rheumatology*]
z 2019 r.) [13]. Znalazł także swoje miejsce
w programach lekowych w Polsce [14]. Seku-
kinumab jest wskazany w leczeniu łuszczycy
plackowatej o nasileniu umiarkowanym do
ciężkiego u dorosłych spełniających kryte-
ria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Ponadto,
stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu
z metotreksatem jest wskazany w leczeniu
aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia
stawów u dorosłych pacjentów, u których
odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami
modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh)
jest niewystarczająca. Sekukinumab jest
wskazany także w leczeniu aktywnej po-
staci ZZSK u osób dorosłych, u których
odpowiedź na leczenie konwencjonalne była
niewystarczająca [12–14].

EFEKTY LECZENIA SEKUKINUMABEM

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu w leczeniu łuszczyca oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, u pacjentów z łuszczycą plackowatą (badania: ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE) [15–18]. W badaniach tych wykazano, że sekukinumab był skuteczny zarówno w grupie pacjentów, u których nie zostało wcześniej zastosowane leczenie ogólne, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, jak i u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne/anty-TNF oraz u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami biologicznymi/anty-TNF. We wszystkich wymienionych badaniach, sekukinumab cechował się także dobrym profilem bezpieczeństwa (zarówno w dawce 150 mg, jak i 300 mg). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych [15–18]. Co ważne, w innym badaniu wykazano także, że ponowne rozpoczęcie leczenia sekukinumabem pozwala uzyskać wysoki poziom odpowiedzi u pacjentów, którzy przerwali leczenie łuszczyca plackowatej [19]. W dwóch dodatkowych badaniach kontrolowanych placebo, obserwowano poprawę zarówno w odniesieniu do łuszczyca paznokci (badanie TRANSFIGURE) [20], jak i łuszczyca plackowatej dłoni i stóp (badanie GESTURE) [21].

Podobnie korzystne wyniki uzyskano w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sekukinumabu w ŁZS oceniano u 1999 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów lub LMPCh (FUTURE 1, FUTURE 2, FUTURE 5) [22–25]. Do badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem ŁZS, w tym z najcięższą, okaleczającą postacią zapalenia stawów. We wszystkich badaniach wykazano poprawę we wszystkich składnikach oceny ACR, w tym w ocenie bólu dokonywanej przez pacjenta. Leczenie przynosiło bardzo szybką poprawę, ale co ważne, uzyskany efekt był także długotrwały [22–25]. W badaniu FUTURE 1 u 8 na 10 pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych po 5 latach terapii [25]. Dodatkowo wykazano także zahamowanie progresji radiograficznej, ocenianej w klasycznym badaniu radiograficz-

nym i wyrażano za pomocą całkowitego wyniku w zmodyfikowanej skali Sharpa Van der Heijde (mTSS, *modified total Sharp score*). Leczenie sekukinumabem w dawce 150 mg i 300 mg istotnie zahamowało szybkość progresji uszkodzeń stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co mierzono za pomocą zmiany w wyniku mTSS od wartości wyjściowych do 24. tygodnia leczenia [26]. Dodatkowo, sekukinumab jako pierwszy posiada także udowodnioną skuteczność w osiowej postaci ŁZS (badanie MAXIMISE prezentowane w trakcie EULAR w 2019 r. — <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.2932>). We wszystkich tych wskazaniach, profil bezpieczeństwa sekukinumabu był zgodny z odnotowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych nad sekukinumabem u chorych na łuszczycę, ponadto lek cechował się niską immunogennością [15–18].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano również w przypadku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Ocenie poddano łącznie 816 pacjentów w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo (MEASURE 1, MEASURE 2, MEASURE 3) [27–29]. Do badań zakwalifikowano pacjentów z aktywną postacią ZZSK, u których wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) wynosił ≥ 4 , pomimo leczenia NLPZ, glikokortykosteroidami lub LMPCh. We wszystkich tych badaniach potwierdzono długotrwałą skuteczność sekukinumabu jako opcji terapeutycznej dla chorych na aktywne ZZSK. Sekukinumab okazał się skuteczny zarówno u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali leków biologicznych, jak i dla tych z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na inhibitory TNF- α . Uzyskany efekt wydaje się długotrwały — w badaniu MEASURE 3 [29] przez 3 lata leczenia obydwiema dawkami sekukinumabu (150 mg i 300 mg) utrzymano trwałą poprawę w zakresie wszystkich parametrów skuteczności, w tym także tych bardziej rygorystycznych, takich jak odpowiedź ASAS 40, nieaktywna choroba według wskaźnika ASDAS oraz ASAS PR. Co istotne, w trakcie długookresowego stosowania sekukinumabu (nawet w najwyższej badanej dotychczas dawce u pacjentów z ZZSK) nie odnotowano nowych ani nieoczekiwanych działań niepożądanych. Na uwagę zasługuje fakt, że w trakcie badania nie stwierdzono przypadków aktywacji nieswoistych zapaleń jelit, czego najbardziej obawiano się w kontekście blokady IL-17A [29].

DOŚWIADCZENIA WŁASNE

Od czasu wprowadzenia sekukinumabu do programu lekowego w Polsce, tę terapię stosuje się także w Klinice Reumatologii i Rehabilitacji, uzyskując dobre efekty terapii zarówno w leczeniu ZZSK, jak i ŁZS. W niniejszym artykule autorzy prezentują szczególny przypadek pacjentki, dla której nowa opcja terapeutyczna okazała się jedyną szansą na skuteczną terapię.

Chora lat 35, z rozpoznaniem w 2013 roku zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (w momencie rozpoznania chora spełniała kryteria nowojorskie — typowe objawy, dodatnie HLA-B27, obecność wykładników stanu zapalnego oraz obustronne zmiany radiograficzne stawów krzyżowo-biodrowych 2/3 stopnia). Od 2013 roku chora leczona NLPZ, bez zadowalających efektów leczenia. Ponadto, w wywiadzie nawracające zapalenie błony naczyniowej oka (pięć epizodów od 2013 r.). Dodatkowo, z uwagi na utrzymujące się bóle głowy, chora konsultowana neurologicznie — wykazano ogniska demielinizacyjne oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Ze względu na zaburzenia neurologiczne, chorą zdyskwalifikowano z leczenia inhibitorami TNF- α , w związku z czym, dotychczas w zasadzie nie było możliwości skutecznej terapii. W 2018 roku, w związku z pojawieniem się możliwości refundacji leczenia sekukinumabem, chorą włączono do programu lekowego preparatem Cosentyx

(w dawce 150 mg). Od początku terapii uzyskano szybką i trwałą odpowiedź kliniczną: ustąpienie dolegliwości, normalizację wykładników stanu zapalnego, brak progresji zmian radiograficznych. Ponadto, od początku leczenia nie stwierdzono epizodów zapalenia błony naczyniowej oka. Chora pozostaje także pod stałą kontrolą neurologiczną — bez powikłań. Nie obserwowano również żadnych innych działań niepożądanych. Jest to więc przykład chorej, której nowa opcja leczenia dała wyjątkową szansę na skuteczną terapię. Sekukinumab jest więc nową, zupełnie inną opcją terapeutyczną.

PODSUMOWANIE

Sekukinumab jest pierwszym i obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem biologicznym o innym niż blokada TNF- α mechanizmie działania, którego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu SpA potwierdzono w badaniach klinicznych. Wprowadzenie leku o zupełnie odmiennym mechanizmie działania jest niewątpliwym postępem w terapii SpA. Dało także możliwość terapii pacjentów z nietolerancją lub niepowodzeniem po leczeniu inhibitorami TNF- α . Pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów ze SpA powinno należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa.

ABSTRACT

At the beginning of the study on the pathogenesis of seronegative spondyloarthritis (SpA), key role was attributed to Th1 lymphocytes and tumor necrosis factor α (TNF- α). The following years, however, brought evidence of the importance of different inflammatory factors, including interleukin 17 (IL-17). Secukinumab, which is a fully human monoclonal antibody that neutralizes pro-inflammatory interleu-

kin 17A, is the first and currently the only registered biological drug with a mechanism of action other than TNF α inhibition whose efficacy in the treatment of SpA has been confirmed in clinical trials. In this publication, we provide information on the use of secukinumab in the treatment of SpA, along with our own clinical experience.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 125–130

Key words: secukinumab; spondyloarthropathies; interleukin 17

Piśmiennictwo

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777–783, doi: [10.1136/ard.2009.108233](https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233), indexed in Pubmed: [19297344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297344/).
2. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(5): 282–295, doi: [10.1038/nrrheum.2016.42](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.42), indexed in Pubmed: [27052489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052489/).
3. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Biologics in RA Genetics and Genomics Study Syndicate (BRAGGS) Steering Committee, Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK). Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007; 39(11): 1329–1337, doi: [10.1038/ng.2007.17](https://doi.org/10.1038/ng.2007.17), indexed in Pubmed: [17952073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952073/).

4. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(9): 2633–2643, doi: [10.1002/art.24763](https://doi.org/10.1002/art.24763), indexed in Pubmed: [19714651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714651/).
5. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(1): 110–120, doi: [10.1002/art.33321](https://doi.org/10.1002/art.33321), indexed in Pubmed: [21905004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905004/).
6. Abe Y, Ohtsujii M, Ohtsujii N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSb x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(3): 316–322, doi: [10.1007/s10165-009-0166-0](https://doi.org/10.1007/s10165-009-0166-0), indexed in Pubmed: [19357807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357807/).
7. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012; 18(7): 1069–1076, doi: [10.1038/nm.2817](https://doi.org/10.1038/nm.2817), indexed in Pubmed: [22772566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772566/).
8. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019; 50(4): 892–906, doi: [10.1016/j.immuni.2019.03.021](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021), indexed in Pubmed: [30995505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995505/).
9. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(9): 1167–1178, doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215356](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215356), indexed in Pubmed: [31278139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278139/).
10. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(2): 127–133, doi: [10.1097/BOR.0000000000000147](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000147), indexed in Pubmed: [25599143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599143/).
11. Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(9): 2151–2161, doi: [10.1007/s10067-016-3350-6](https://doi.org/10.1007/s10067-016-3350-6), indexed in Pubmed: [27437696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437696/).
12. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 978–991, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770), indexed in Pubmed: [28087505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/).
13. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(10): 1285–1299, doi: [10.1002/acr.24025](https://doi.org/10.1002/acr.24025), indexed in Pubmed: [31436026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436026/).
14. Stąjszczyk M, Kucharz E, Batko B, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatologiczne.* 2017; 3(2): 110–118.
15. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. ERASURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014; 371(4): 326–338, doi: [10.1056/NEJMoa1314258](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314258), indexed in Pubmed: [25007392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007392/).
16. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015; 172(2): 484–493, doi: [10.1111/bjd.13348](https://doi.org/10.1111/bjd.13348), indexed in Pubmed: [25132411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132411/).
17. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14(8): 821–833, indexed in Pubmed: [26267726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267726/).
18. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. JUNCTURE study group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(6): 1082–1090, doi: [10.1111/jdv.12751](https://doi.org/10.1111/jdv.12751), indexed in Pubmed: [25243910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243910/).
19. Blauvelt A, Reich K, Warren RB, et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017; 177(3): 879–881, doi: [10.1111/bjd.15656](https://doi.org/10.1111/bjd.15656), indexed in Pubmed: [28498514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498514/).
20. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol.* 2019; 181(5): 954–966, doi: [10.1111/bjd.17351](https://doi.org/10.1111/bjd.17351), indexed in Pubmed: [30367462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367462/).
21. Gottlieb AB, Kubanov A, van Doorn M, et al. Sustained efficacy of secukinumab in patients with moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: 2-5-year results from GESTURE, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2020; 182(4): 889–899, doi: [10.1111/bjd.18331](https://doi.org/10.1111/bjd.18331), indexed in Pubmed: [31286480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286480/).
22. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. FUTURE 2 Study Group. 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, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61134-5), indexed in Pubmed: [26135703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135703/).
23. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(6): 890–897, doi: [10.1136/annrheumdis-2017-212687](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212687), indexed in Pubmed: [29550766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550766/).
24. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018; 4(2): e000723, doi: [10.1136/rmdopen-2018-000723](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000723), indexed in Pubmed: [30167329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167329/).
25. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. FUTURE 1 study group. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2(1): 18–25, doi: [10.1002/acr.2.11097](https://doi.org/10.1002/acr.2.11097), indexed in Pubmed: [31943974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943974/).
26. van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM, et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(6): 1325–1334, doi: [10.1093/rheumatology/kez420](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez420), indexed in Pubmed: [31586420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586420/).
27. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symp-

- toms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. RMD Open. 2017; 3(2): e000592, doi: [10.1136/rmdopen-2017-000592](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000592), indexed in Pubmed: [29435364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435364/).
28. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. RMD Open. 2019; 5(2): e001005, doi: [10.1136/rmdopen-2019-001005](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001005), indexed in Pubmed: [31565244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565244/).
29. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, et al. MEASURE 3 study group. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. ACR Open Rheumatol. 2020; 2(2): 119–127, doi: [10.1002/acr2.11102](https://doi.org/10.1002/acr2.11102), indexed in Pubmed: [31957970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957970/).