



Marcin Stajszczyk¹, Bogdan Batko², Marek Brzosko³, Sławomir Jeka⁴, Mariusz Korkosz⁵,
Eugeniusz J. Kucharz⁶, Piotr Leszczyński⁷, Jerzy Świerkot⁸, Piotr Wiland⁸, Włodzimierz Samborski⁹

¹Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. gen. J. Ziętka w Ustroniu

²Klinika Reumatologii i Immunologii Szpitala Specjalistycznego im. Józefa Dietla w Krakowie

³Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁴Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, *Collegium Medicum*

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy

⁵Oddział Kliniczny Reumatologii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Zakład Reumatologii i Balneologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁷Katedra Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpital im. J. Strusia w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Treatment with secukinumab in patients with axial and peripheral spondyloarthritis: update of the Polish Society for Rheumatology experts' statement

STRESZCZENIE

Aktualna strategia leczenia systemowego w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) obejmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory TNF-alfa (iTNF) oraz inhibitory IL-17. Inhibitory TNF stanowią bardzo skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z osiową spondyloartropatią, ale część chorych nie odpowiada na stosowane leczenie lub występują u nich objawy niepożądane. Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-17A, którego skuteczność w leczeniu pacjentów z ZZSK potwierdzono w badaniach klinicznych. Sekukinumab szybko i trwale zmniejsza aktywność choroby w stopniu porównywalnym z inhibitorami TNF. Prowadzi także do istotnej poprawy jakości życia

oraz zmniejsza stopień niesprawności i zmęczenia u pacjentów z aktywnym ZZSK. Sekukinumab jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z ZZSK i tłuszczowym zapaleniem stawów (ŁZS) od 2015 roku. Oprócz korzystnego efektu klinicznego sekukinumab hamuje postęp uszkodzenia radiologicznego u około 80% pacjentów z ZZSK i około 84% pacjentów z ŁZS. Od 2020 roku sekukinumab jest zarejestrowany także do leczenia pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Wyniki rejestracyjnego badania klinicznego wykazały skuteczność sekukinumabu w tej grupie chorych w odniesieniu do wielu punktów końcowych, takich jak: ASAS40, BASDAI, BASFI, SF-36, ASQoL czy ASDAS-CRP. Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą według ASDAS-CRP był 2,5-krotnie większy w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (RR = 2,55

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Stajszczyk
Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych, Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka
ul. Szpitalna 11, 43–450 Ustroń
e-mail: marcin.stajszczyk@mp.pl

[95% CI: 1,45; 4,47] $p = 0,001$). Dodatkowo u pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano zahamowanie objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego. Powyższe wyniki pokazują, że pacjenci z nr-axSpA zyskali nową skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność sekukinumabu w leczeniu pacjentów z ŁZS, w tym takich objawów, jak zapalenie stawów obwodowych, zapalenie ścięgien

i zapalenie palców oraz łuszczyca skóry i paznokci, sekukinumab może stanowić także skuteczną opcję leczenia u części pacjentów z obwodową SpA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 1–12

Słowa kluczowe: sekukinumab, interleukina 17A; osiowa spondyloartropatia; obwodowa spondyloartropatia; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

WSTĘP

Spondyloartropatie zapalne (SpA, *spondyloarthropathy*) to grupa chorób reumatycznych, których głównym objawem klinicznym jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. Jest to wynik procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa. Najczęstszą postacią SpA jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Choroba ma charakter postępujący i bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa. Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek pacjentów [1].

Choroba może przebiegać z zajęciem tylko szkieletu osiowego, ale u części pacjentów ma charakter heterogeny z jednoczesnym występowaniem tak zwanych objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego odcinka), łuszczyca i nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej, a także łączy się z przedwczesną śmiertelnością chorych, przede wszystkim z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń.

Leczenie SpA oparte jest na terapiach klasycznych, a w przypadku ich nieskuteczności na lekach biologicznych z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa lub inhibitorów interleukiny 17. Jednym z nich jest sekukinumab, który okazał się skuteczny u pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi SpA. Niniejsza publikacja stanowi aktualizację stanowiska z 2017 roku [2] w związku z publikacją wyników nowych badań klinicznych i w związku z tym nowych możliwości terapeutycznych w praktyce klinicznej.

POSTACIE KLINICZNE I EPIDEMIOLOGIA

Spondyloartropatia zgodnie z rekomendacjami *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) obejmuje postać osiową SpA (axSpA, *axial SpA*) oraz postać obwodową SpA (pSpA, *peripheral SpA*) [3, 4]. Termin axSpA obejmuje (1) pacjentów spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie rozpoznania ZZSK, które wymagają stwierdzenia określonego zaawansowania uszkodzenia stawów krzyżowo-biodrowych w konwencjonalnym badaniu radiograficznym (tzw. radiograficzna axSpA), oraz (2) pacjentów z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego — którzy w konwencjonalnym badaniu radiograficznym nie spełniają kryteriów nowojorskich dla ZZSK (nieradiograficzna axSpA, nr-axSpA). Do osiowych SpA zalicza się także postać osiową łuszczykowego zapalenia stawów.

Rozpoznanie axSpA może zostać postawione u chorych z zapalnym bólem krzyża, który wystąpił przed 45. rokiem życia i utrzymuje się ≥ 3 miesiące z (1) jednoczesnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (rezonansem magnetycznym lub radiologicznym) oraz występowaniem ≥ 1 innej cechy SpA albo (2) występowaniem antygenu HLA-B27 oraz

obecnością ≥ 2 innych cech SpA. Dodatkowe cechy SpA brane pod uwagę to zapalny ból krzyża, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*; w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców (*dactylitis*), łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), SpA w wywiadzie rodzinnym, HLA-B27 i zwiększone stężenie CRP w surowicy [3]. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, *enthesitis* i *dactylitis* występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA [4].

Kryteria rozpoznania pSpA to występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców oraz (1) obecność ≥ 1 z cech SpA, takich jak: zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca, choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, poprzedzające zakażenie, HLA-B27 i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym, lub (2) obecność ≥ 2 z cech SpA, takich jak: zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) i SpA w wywiadzie rodzinnym [5]. Łuszcycowe zapalenie stawów stanowi jedną z postaci pSpA, a łuszczyca stanowi najczęstszą manifestację pozastawową w pSpA (43–53%). Nieswoiste choroby zapalne jelit występują u 4–7%, a zapalenie błony naczyniowej oka u 2–6% chorych z pSpA [6].

Częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej szacowana jest na 0,3–1,5%, w tym około 0,3–0,4% w krajach Europy Środkowej. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. Nieradiograficzna axSpA według różnych badań dotyczy od około 0,1–0,5% do nawet powyżej 1% populacji, co może ją czynić równie częstą jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1, 6].

W jednym z badań wykazano, że spośród osób zgłaszających przewlekły ból krzyża (*chronic lower back pain*), co jest jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, u 39% zdiagnozowano zapalny ból krzyża, z czego 29% spełniało kryteria rozpoznania nr-axSpA [7]. Według różnych badań w populacji chorych ze spondyloartropatią odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfi-

kacyjne ASAS dla pSpA wynosił około 25% [6, 8]. U około 12–20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów [9].

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Ponadto obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach — radiograficznej i nieradiograficznej — nie różni się istotnie. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA, można efektywnie hamować aktywność choroby, przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów.

LECZENIE KLASYCZNE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

Aktualnie obowiązujące rekomendacje leczenia axSpA zostały opublikowane wspólnie przez ASAS i *European League Against Rheumatism* (EULAR) w 2016 roku i stanowią aktualizację rekomendacji z 2010 roku opartych na nowych badaniach klinicznych i opiniach ekspertów [10]. Zawierają one 13 wytycznych, z czego dwie są nowe, dwie powstały z podziału jednej poprzedniej, a jedną usunięto. Zgodnie z nimi leczenie pacjentów z axSpA powinno obejmować współpracę lekarzy różnych specjalności z uwagi na zróżnicowanie kliniczne choroby, a cały proces terapii powinien być koordynowany przez reumatologa. Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne oraz farmakologiczne [10, 11].

Lekami pierwszego rzutu są NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby,

jak ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4 [10]. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat oraz w uzasadnionych przypadkach leczenie miejscowe glikokortykosteroidami [11].

LECZENIE BIOLOGICZNE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów czynnika nowotworów α (TNF- α , *tumour necrosis factor α* [iTNF]) oraz leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17). Spośród wszystkich leków biologicznych stosowanych aktualnie w leczeniu axSpA, rekomendacje z 2016 roku wymieniają cztery iTNF, które mogą być stosowane, zarówno w radiograficznej (ZZSK), jak i nieradiograficznej postaci axSpA — adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab. Kwalifikacja do terapii infliksymabem, będącym kolejnym iTNF wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym [10, 11]. Rekomendacje z 2016 roku wskazują także na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia sekukinumabem, będącym inhibitorem IL-17A. Należy oczekiwać zmiany tego zalecenia przy okazji kolejnej aktualizacji, ponieważ 28 kwietnia 2020 roku wskazania do stosowania sekukinumabu rozszerzono o nieradiograficzną postać axSpA.

Punkt 9 rekomendacji zawiera informację, że leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Druga część tej wytycznej wskazuje, że „aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od iTNF”. Taki zapis wynika, jak podkreślono, z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zaznaczono, że podobny zapis zawarty był w poprzednich rekomendacjach EULAR odnośnie leczenia RZS w chwili wejścia do praktyki klinicznej leków o innych mechanizmach działania niż hamowanie TNF- α . Analogiczna sytuacja ma miejsce obecnie w leczeniu axSpA. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Należy zaznaczyć, że stopień rekomendacji dla obu leków w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla iTNF oraz 1b dla iIL-17 [10].

W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17. W przypadku sekwencyjnej terapii iTNF stopień rekomendacji to B, a poziom dowodów 2, natomiast w przypadku zmiany na lek z grupy iIL-17 stopień rekomendacji i poziom dowodów są wyższe — A i 1b, odpowiednio [10].

W nowej wytycznej numer 11 zapisano, że u pacjentów z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [10].

Niewątpliwym postępowaniem w terapii axSpA jest możliwość stosowania leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF- α , których skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach klinicznych. Od czasu publikacji rekomendacji z 2016 roku rozszerzono wskazania do stosowania sekukinumabu o postać nieradiograficzną, ale także rejestracją we wskazaniach ZZSK i postaci nieradiograficznej axSpA objęto drugi iIL-17 — iksekizumab. Potwierdza to istotną rolę tej grupy leków w leczeniu SpA.

Pozycjonowanie leku u pacjentów z axSpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej sekukinumabu, zarówno w odniesieniu do objawów stawowych — osiowych i obwodowych, w tym takich jak zapalenie przyczepów ścięgniastych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, jak zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca oraz zapalne choroby jelit.

ROLA INTERLEUKINY-17 W PATOGENEZIE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

W początkowym okresie badań nad patogenezą SpA kluczową rolę przypisywano komórkom Th1 oraz TNF- α . Kolejne lata przyniosły dowody na istotne znaczenie szlaku IL17–IL23 w rozwoju choroby, co stało się podstawą rozpoczęcia badań klinicznych oceniających skuteczność hamowania IL-17A u pacjentów z SpA. Interleukina 17A produkowana jest przez wiele komórek odgrywających ważną rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego, jak makrofagi, komórki tuczne, neutrofile oraz limfocyty T — przede

wszystkim CD4+, czyli Th17, ale także cytotoxyczne CD8+ oraz komórki T gamma/delta. Interleukina 17A oddziałuje na liczne komórki biorące udział w patogenezie objawów klinicznych SpA, takich jak: makrofagi, neutrofile, keratynocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, chondrocyty oraz osteoblasty i osteoklasty [12].

Badania genetyczne wykazały, że polimorfizm genu receptora IL-23 (*rs11209026, Arg381Gln*) stanowi mechanizm protekcyjny przed rozwojem ZZSK poprzez zaburzenie zdolności komórek Th17 do produkcji IL-17 pod wpływem IL-23 [13].

Ponadto zaobserwowano zdolność indukowania produkcji IL-17 i IL-23 przez HLA-B27 w badaniach *in vitro*, a u transgenicznych myszy HLA-B27 dodatnich zwiększoną ekspansję Th17 i syntezę IL-17 [14, 15]. Dodatkowo w badaniach na zwierzętach nadprodukcja IL-23 indukowała chorobę zbliżoną do SpA u ludzi z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, osteoporozą oraz wzmożonym kościotworzeniem [16, 17].

U chorych na ZZSK obserwuje się zwiększoną liczbę wielu komórek produkujących IL-17, zarówno w krążeniu, jak i w tkankach objętych zapaleniem, w tym komórek Th17 u pacjentów we wczesnym okresie SpA niezależnie od obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR, a makrofagi chorych na ZZSK produkują zwiększoną ilość IL-23 [18–21].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z ZZSK

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko IL-17A. Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania określają, że rozpoczynając terapię, pacjent powinien otrzymać sekukinumab w dawce 150 mg podskórnie w odstępach tygodniowych przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 150 mg podskórnie w odstępach miesięcznych. Zmodyfikowane w ostatnich latach zapisy charakterystyki produktu leczniczego wskazują na możliwość zwiększenia dawki sekukinumabu do 300 mg w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię.

Skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu u pacjentów z ZZSK oceniono w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy — MEASURE 1 (n = 371) oraz MEASURE 2 (n = 219) [22–26]. Do obu badań zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ZZSK na podstawie zmodyfi-

kowanych kryteriów nowojorskich, z aktywną chorobą (BASDAI i ból kręgosłupa na skali VAS co najmniej 4) pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce. Ankyloza kręgosłupa była kryterium wykluczającym w obu badaniach. Ponadto, do leczenia sekukinumabem mogli zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie jednym (ale nie dwoma lub więcej) iTNF. W badaniu MEASURE 1 stanowili oni 29%, a w badaniu MEASURE 2 39%, co umożliwiło późniejszą analizę skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej populacji pacjentów [22].

Aktualnie dla praktyki klinicznej istotne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku w dawce 150 mg, która jest zarejestrowana w ZZSK. W badaniu MEASURE 1 pacjenci otrzymali dożylnie dawkę nasycającą (10 mg/kg) w 0, 2, i 4. tygodniu, a następnie co miesiąc 150 lub 75 mg vs. placebo podskórnie. W 16. tygodniu odpowiedź ASAS20 uzyskało 61% pacjentów otrzymujących lek w dawce 150 mg, a ASAS40 49% spośród nich, co było znamienne lepszą odpowiedzią niż w grupie przyjmującej placebo [22].

W badaniu MEASURE 2 pacjenci otrzymali dawkę nasycającą leku 150 lub 75 mg w formie podskórnej co tydzień w pierwszym miesiącu oraz kontynuowali terapię w odstępach miesięcznych vs. placebo. Odpowiedź ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 w grupie leczonej dawką 150 mg wynosiła w 16. tygodniu 61%, 36% i 43%, odpowiednio, co także było znamienne statystycznie. W obu badaniach częściową remisję według ASAS osiągnięto w 16. tygodniu u kilkunastu procent chorych, co nie różniło się znamienne od wyniku w grupach otrzymujących placebo [22].

Ponadto wykazano istotną poprawę względem grupy placebo takich parametrów, jak stężenie hsCRP, wartość BASDAI (zmniejszenie w 16. tygodniu o 2,2) oraz poprawę jakości życia (SF-36 PCS, EQ-5D) i zmęczenia (FACIT-Fatigue) [22, 26]. W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania MEASURE 2 [23], które potwierdzają rosnącą skuteczność terapii w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 (71,5%, 47,5% oraz 50%, odpowiednio), a także BASDAI (-2,9) oraz wartości SF-36 PCS, EQ-5D i FACIT-Fatigue. Co ciekawe, pomimo wcześniejszych różnic w skuteczności dawki 150 mg i 75 mg, w 104. tygodniu terapii skuteczności obu dawek dla odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i BASDAI była taka sama (71,5%,

47,5% oraz spadek o 2,9, odpowiednio) [23]. Dane te uzasadniają u pacjentów z utrzymującą się remisją próbę zmniejszenia dawkowania leku zgodnie z rekomendacjami.

Bardzo ważną obserwacją z obu badań jest wykazanie skuteczności klinicznej sekukinumabu u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii jednym iTNF [24]. W obu badaniach skuteczność sekukinumabu w grupie nieleczonej iTNF była wyższa ale w grupie leczonej wcześniej iTNF pozostawała także znamienne większa w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. W badaniu MEASURE 2 skuteczność sekukinumabu 150 mg w grupie nieleczonej i leczonej wcześniej iTNF względem placebo w 16. tygodniu dla odpowiedzi ASAS20 wynosi odpowiednio 68% vs. 31% (nieleczeni) oraz 50% vs. 24% (leczeni), a dla ASAS40 odpowiednio 43% vs. 18% (nieleczeni) oraz 25% vs. 0% (leczeni) [24].

W 52. tygodniu odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 i ASAS40 w grupie nieleczonej iTNF to 82% i 59%, a w grupie leczonej iTNF 64% i 45%, odpowiednio. Opublikowane ostatnio wyniki 2-letniej obserwacji pokazują rosnącą skuteczność sekukinumabu 150 mg w populacji chorych po niepowodzeniu terapii iTNF względem 52. tygodnia — dla odpowiedzi ASAS20 85% vs. 59%, a dla odpowiedzi ASAS40 50% vs. 45%. Podobny wzrost odsetka odpowiedzi w 104. tygodniu względem 52. tygodnia zaobserwowano dla dawki 75 mg [24].

Bardzo ważnym wyznacznikiem długo-terminowej skuteczności terapii w SpA, w tym w ZZSK, jest wpływ leków na postęp zmian strukturalnych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na możliwą skuteczność NLPZ w tym aspekcie w pewnej populacji pacjentów. Wczesne badania z zastosowaniem iTNF nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące ich skuteczności w hamowaniu progresji radiologicznej w ZZSK. Badania pokazują, że skuteczność iTNF w tym względzie może się ujawnić po długim czasie terapii (ok. 8 lat) lub w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia terapii na początkowym etapie choroby, czyli w okresie nieradiologicznym.

W badaniu MEASURE 1 po 2 latach terapii sekukinumabem postęp zmian strukturalnych oceniony na podstawie zmiany mSASSS wynosił 0,3 dla całej leczonej populacji oraz 0,38–0,52 w grupie pacjentów z czynnikami predykcyjnymi szybkiej progresji radiologicznej, takimi jak płeć męska, obecność syndesmotów w badaniu wyjściowym, palenie tytoniu oraz podwyższone stężenie białka C-reaktyw-

nego (CRP, *C-reactive protein*) we krwi [25]. U ponad 80% pacjentów nie obserwowano progresji radiologicznej w okresie 2 lat terapii. Porównanie tych wyników z danymi historycznymi z innych badań nie jest możliwe z uwagi na różnice w założeniach badań i populacjach leczonych pacjentów (np. dłuższy czas trwania choroby i wyższa wartość mSASSS wyjściowo w badaniach historycznych). Dane z badania MEASURE 1 sugerują istotny wpływ hamowania IL-17 na progresję radiologiczną, jednak brak odpowiedniej grupy kontrolnej uniemożliwia ich ostateczną interpretację [25].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z NR-AXSPA

W badaniu PREVENT [27] oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu w populacji pacjentów z nr-axSpA (n = 555). Skuteczność sekukinumabu zgodnie z wymogami regulacyjnymi w Unii Europejskiej dla wszystkich punktów końcowych zmierzono w 16. tygodniu. Pacjenci otrzymywali sekukinumab podskórnie w dawce 150 mg w tygodniach 0., 1., 2. i 3., a następnie 150 mg co 4 tygodnie lub 150 mg co 4 tygodnie bez dawki nasycającej od początku badania lub placebo. Z uwagi na rejestrację leku i zalecane dawkowanie sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA w krajach Unii Europejskiej, obejmujące stosowanie dawki nasycającej, dane z badania PREVENT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego zgodnie z takim dawkowaniem mają aktualnie znaczenie w praktyce klinicznej i zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu.

Do badania włączano pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne SpA osiowej według ASAS przy jednoczesnym braku zmian radiograficznych spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK. U chorych występowały dodatkowo obiektywne objawy stanu zapalnego — podwyższone stężenie CRP lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansem magnetycznym. Wykazano, że stosowanie sekukinumabu w porównaniu z placebo w 16. tygodniu leczenia wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy ASAS40, zarówno w populacji pacjentów nieleczonej wcześniej iTNF (pierwszorzędowy punkt końcowy, RR = 1,42, p = 0,021), jak i w ogólnej populacji (RR = 1,43, p = 0,016). Znamienne statystycznie przewaga sekukinumabu względem placebo obserwowana była

także w zakresie wystąpienia odpowiedzi ASAS20 (RR = 1,24, p = 0,035), ASAS 5/6 (RR = 1,69, p = 0,001), częściowej remisji według ASAS (RR = 3,09, p < 0,001) oraz co najmniej 50% poprawy wskaźnika BASDAI (RR = 1,78, p = 0,001) [27].

Podobnie aktywność choroby wyrażona za pomocą ASDAS z wykorzystaniem wysoce czułego oznaczenia stężenia CRP (hsCRP, ASDAS-CRP) była w 16. tygodniu leczenia statystycznie istotnie mniejsza podczas stosowania sekukinumabu względem placebo (-0,55, p < 0,001). Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą według ASDAS-CRP był 2,5-krotnie większy w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (RR = 2,55, p = 0,001). Terapia sekukinumabem wiązała się z istotnym zmniejszeniem stężenia CRP, które w 16. tygodniu leczenia było niższe o prawie 8 mg/l względem wartości wyjściowej (-5,48, p = 0,014 vs. placebo) [27].

Ponadto u pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano redukcję zapalenia w stawach krzyżowo biodrowych. Średnia zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych według skali berlińskiej względem wartości początkowych w grupie leczonych sekukinumabem wyniosła -1,68 w porównaniu z -0,39 w grupie placebo (-1,29, p < 0,001). Poprawa dotyczyła także istotnych z punktu widzenia pacjentów funkcji fizycznych i jakości życia. W grupie sekukinumabu w porównaniu z placebo odnotowano poprawę sprawności fizycznej mierzonej za pomocą zmiany wskaźnika BASFI (-0,74, p = 0,011) oraz komponenty fizycznej SF-36 (2,64, p = 0,008). Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się również z poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza ASQoL (-1,61, p = 0,006) [27].

Korzystny efekt względem placebo utrzymywał się w trakcie 52 tygodni leczenia sekukinumabem w większości ocenianych punktów końcowych, w tym ASAS40 i ASDAS-CRP. Ponadto w 52. tygodniu leczenia sekukinumabem obserwowano dalsze obniżenie stężenia hsCRP oraz stopnia nasilenia zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowej [27].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z OBJAWAMI OSIOWYMI W PRZEBIEGU ŁZS

Skuteczność sekukinumabu także oceniono w badaniu MAXIMISE [28] u pacjentów z rozpoznaniem ŁZS i sklasyfikowanych na

podstawie kryteriów CASPAR, z bólem kręgosłupa w skali VAS $\geq 40/100$ i wskaźnikiem BASDAI ≥ 4 , pomimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ. Chorzy otrzymali sekukinumab w dawce 300 mg lub 150 mg lub placebo co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie. W 12. tygodniu pacjentów otrzymujących placebo ponownie przydzielano losowo do grupy otrzymującej sekukinumab 300 lub 150 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź ASAS20 dla sekukinumabu 300 mg w 12. tygodniu.

Sekukinumab w dawce 300 mg i 150 mg znacząco poprawił odpowiedź ASAS20 w porównaniu z placebo w 12. tygodniu — odpowiednio 63% i 66% w porównaniu z 31% placebo. Terapia sekukinumabem w dawce 300 mg i 150 mg w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy ASAS20 (OR 3,8 i 4,4, odpowiednio, p < 0,0001) [28].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SEKUKINUMABU W BADANIACH KLINICZNYCH

Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w obu badaniach klinicznych (MEASURE 1 i 2, dane zbiorcze dla 571 pacjentów) w grupach leczonych sekukinumabem względem grup placebo nie różniła się znamienne statystycznie w okresie zaślepienia badania do 16. tygodnia. W okresie 2-letniej obserwacji w badaniu MEASURE 1 najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych sekukinumabem były: zapalenie nosa i gardła, biegunka, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, dyslipidemia oraz grypa, a w badaniu MEASURE 2: zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, ból głowy i nadciśnienie tętnicze [22–26].

Występowanie działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu, takich jak zakażenie *Candida*, choroba Leśniowskiego-Crohna, nowotwory oraz poważne incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa), było bardzo rzadkie (0,3–1,0%). Biorąc pod uwagę fizjologiczną rolę IL-17, szczególne zainteresowanie budzi częstość infekcji *Candida*, która była niska u leczonych sekukinumabem, ale większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Infekcje wirusem opryszczki (*Herpes*) w badaniu MEASURE 2 stwierdzono u 1,9% chorych leczonych dawką 150 mg. Neutropenia występowała u 3,1% pacjentów w badaniu MEASURE 1 i u 0,9%

w badaniu MEASURE 2 (neutropenia 3. stopnia wystąpiła tylko u jednego pacjenta stosującego dawkę 150 mg w obu badaniach, nie obserwowano neutropeni 4. stopnia u chorych stosujących dawkę 150 mg) [22–26].

W żadnym z badań klinicznych nie raportowano istotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, tak jak miało to miejsce w badaniach klinicznych z zastosowaniem iTNF. Nie obserwowano także przypadków reaktywacji gruźlicy oraz zakażeń oportunistycznych [22–26]. W badaniu wykorzystującym model *in vitro* sekukinumab nie powodował reaktywacji zakażenia prątkiem gruźlicy (*M. tuberculosis*) w przeciwieństwie do adalimumabu [29], co może wskazywać na większe bezpieczeństwo terapii sekukinumabem w grupie pacjentów z utajoną gruźlicą lub narażonych na kontakt z chorym pacjentem.

Immunogenność leku jest bardzo niska i wynosi 0,3% w badaniach klinicznych. Wiąże się to z większym bezpieczeństwem terapii oraz prawdopodobnie brakiem występowania wtórnej nieskuteczności leczenia w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała przeciwelektowe [22–26].

W badaniu PREVENT leczenie sekukinumabem nie różniło się znacząco statystycznie względem placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wykazano natomiast, że terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się z tendencją do istotnie większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR = 1,18, p = 0,051). W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR = 2,44, p = 0,041) [27].

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii sekukinumabem w całym okresie obserwacji należało zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych i biegunka. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych podczas terapii sekukinumabem w porównaniu z placebo. Długoterminowa terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania poważnych infekcji, chorób zapalnych jelit, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zapalenia błony naczyniowej oka [27].

Łącznie ponad 18 tysięcy pacjentów uczestniczyło w badaniach klinicznych z zastosowaniem sekukinumabu w różnych wskazaniach, co stanowi ekspozycję wynoszącą ponad 30 tysięcy pacjentolat. Prawie 12 tysięcy pacjentów było leczonych sekukinumabem przez co najmniej jeden rok [30, 31]. W trakcie badania PREVENT nie stwierdzono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych względem dotychczas obserwowanych, występujących podczas długoterminowego stosowania sekukinumabu w populacjach pacjentów z łuszczycą plackowatą, ŁZS i ZZSK.

MIEJSCE SEKUKINUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z OSIOWĄ I OBWODOWĄ SPONDYLOARTROPATIA

Wyniki badań klinicznych MEASURE 1 i 2, PREVENT i MAXIMISE potwierdzają, że sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi axSpA, jak ZZSK, nr-axSpA oraz ŁZS. Lek może być zastosowany w pierwszej linii zarówno po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii iTNF. Zastosowanie sekukinumabu w drugiej linii leczenia biologicznego jako preferowanej opcji terapeutycznej należy rozważyć szczególnie w przypadku pierwotnej nieskuteczności iTNF. W przypadku wcześniejszej nieskuteczności więcej niż jednego iTNF efektywności sekukinumabu nie oceniono w badaniach klinicznych. W aktualnej praktyce klinicznej zastosowanie sekukinumabu jako trzeciego lub kolejnego leku biologicznego u chorych na ZZSK powinno być rozważone, jeśli przyczyną odstawienia wcześniej stosowanych iTNF była nietolerancja lub działania niepożądane. Biorąc pod uwagę inny mechanizm działania leku nie można wykluczyć skuteczności sekukinumabu także u pacjentów po nieskuteczności więcej niż jednego iTNF, co potwierdza praktyka kliniczna związana z dostępnością leku dla pacjentów w Polsce od 2018 roku.

Biorąc pod uwagę heterogenny przebieg kliniczny SpA istotną jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak: zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych, zapalenie palców, łuszczycowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.

Wyniki badań klinicznych sekukinumabu u pacjentów ŁZS — FUTURE 1 i 2, wskazują na jego skuteczność w leczeniu zapalenia stawów obwodowych, w tym zapobieganiu postępowi zmian

radiologicznych u około 84% pacjentów, oraz łuszczykowych zmian skórnych [32–34], w tym łuszczyca dłoni i stóp (badanie GESTURE) oraz paznokci (badanie TRANSFIGURE) [35–37].

W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania FUTURE 1 z uwzględnieniem wpływu leku na ustępowanie objawów *enthesitis* i *dactylitis* [38]. Przed włączeniem leczenia sekukinumabem objawy *enthesitis* występowały u 63%, a *dactylitis* u 51% chorych. W 104. tygodniu całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych odnotowano u 73% i 76% stosujących dawkę 150 mg i 75 mg, odpowiednio. Zapalenie palców ustąpiło całkowicie u 82% i 84%, odpowiednio [38]. Skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych potwierdzono także w populacji chorych z ZZSK [39].

Na podstawie wyników powyższych badań sekukinumab może stanowić istotną opcję leczenia także u pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA, przebiegającej z zapaleniem stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców. Analogicznie jak w przypadku axSpA i ŁZS, sekukinumab może być zastosowany zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego.

Publikacje badań klinicznych sekukinumabu u chorych z ZZSK (MEASURE 1 i 2) i ŁZS (FUTURE 1 i 2) nie zawierają wyników oceny skuteczności leku u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu tych dwóch chorób reumatycznych. Inne badania kliniczne oceniające skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka przynoszą niejednoznaczne wyniki [40, 41]. Wyniki tych badań sugerują, że do osiągnięcia skuteczności sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka potrzebne są duże dawki leku podawanego dożylnie, co może pozwolić na uzyskanie terapeutycznych stężeń leku w miejscu aktywnego zapalenia. W związku z powyższym sekukinumab nie jest lekiem preferowanym u pacjentów z SpA z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Podobnie brak jest dowodów wskazujących na skuteczność sekukinumabu w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Łączna analiza pacjentów leczonych sekukinumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy (3430 pacjentów), ŁZS (974 pacjentów) i ZZSK (571 pacjentów) nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania chorób zapalnych jelit w porównaniu z obserwowanymi w tych populacjach chorymi [42]. Podobne dane pochodzą z badania w populacji pacjen-

tów z nr-axSpA, ale zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego z uwagi na zgłaszane przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu, lek nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit [43].

Niska immunogenność sekukinumabu i brak powstawania przeciwciał neutralizujących lek w trakcie terapii to niewątpliwe korzyści kliniczne. Szczególnie istotne u pacjentów z axSpA, u których leki biologiczne stosowane są przeważnie bez metotreksatu w monoterapii. U pacjentów leczonych wcześniej iTNF, u których doszło do wtórnej utraty skuteczności w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała wybór w kolejnej linii sekukinumabu wydaje się racjonalny.

Ponadto, u pacjentów z wyjściowo zaburzoną funkcją wątroby lub u pacjentów, u których doszło do istotnego wzrostu aktywności transaminaz w trakcie leczenia iTNF, będącego powodem przerwania terapii, także należy rozważyć zastosowanie w kolejnej linii preferencyjnie sekukinumabu.

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych i doświadczalnych wskazują na brak ryzyka reaktywacji gruźlicy w trakcie leczenia sekukinumabem, ale w praktyce badanie w kierunku utajonej gruźlicy oraz leczenie chemioprophylaktyczne w przypadku dodatniego wyniku są zalecane przed włączeniem leczenia. Niemniej jednak sekukinumab może być lekiem z wyboru u pacjentów, u których potencjalne ryzyko reaktywacji lub narażenia na zarażenie prątkiem *de novo* jest duże.

Biorąc pod uwagę istotną rolę szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym u pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, szczególnie w dobie rosnących zagrożeń epidemicznych, ważne jest, że leczenie sekukinumabem nie wpływa negatywnie na humoralną odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie i meningokokom [44–46], co może wskazywać, że odpowiedź na inne szczepionki w trakcie terapii także może być prawidłowa.

Dawkowanie leku jeden raz na miesiąc po pierwszych czterech tygodniach terapii może stanowić dodatkowe ważne kryterium wyboru leku po uwzględnieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa u poszczególnych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Sekukinumab jest lekiem biologicznym o innym niż iTNF mechanizmie działania, którego skuteczność w leczeniu ZZSK, postaci

obwodowej i osiowej ŁZS oraz nr-axSpA została potwierdzona w badaniach klinicznych. Pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową SpA powin-

no należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa.

ABSTRACT

Current systemic therapeutic strategies in ankylosing spondylitis (AS) include application of non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) and IL-17 inhibitors. TNFi have been shown to be highly effective in the treatment of active axial spondyloarthritis but some patients become unresponsive to or cannot tolerate these drugs. Secukinumab is a fully human monoclonal antibody that selectively binds to IL-17A. Clinical trials of secukinumab in AS patients have demonstrated significant therapeutic benefit as compared to placebo. Secukinumab shows rapid and sustained reduction in disease activity similar to that shown for TNFi, provides significant improvements in health-related quality of life and reduces functional impairment and fatigue in patients with active AS. Secukinumab has been approved for the treatment of patients with AS and psoriatic arthritis (PsA) since 2015. Despite clinical benefits, secukinumab shows no progression of spinal damage in approximately 80% of AS patients and joint damage in 84% of PsA patients as measured by x-ray over two years. Since

2020, secukinumab is also approved for the treatment of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (SpA). The clinical registration trial showed the efficacy of secukinumab in this group of patients with respect to multiple endpoints such as ASAS40, BASDAI, BASFI, SF-36, ASQoL and ASDAS-CRP. The proportion of patients with inactive disease according to ASDAS-CRP was 2.5 times higher in the secukinumab group compared to placebo (RR = 2.55, p = 0.001). In addition, inhibition of inflammatory symptoms in the sacroiliac joints was observed in patients treated with secukinumab by MRI. The above results show that patients with axial SpA have gained a new effective and safe therapeutic option. Given the high efficacy of secukinumab in treating patients with PsA, including symptoms such as peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, skin and nail psoriasis, secukinumab may also be an effective treatment option in some patients with peripheral SpA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 1–12

Key words: secukinumab, interleukin 17A; axial spondyloarthritis; peripheral spondyloarthritis; ankylosing spondylitis

Piśmiennictwo

1. 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/).
2. Stajszczyk M, Kucharz EJ, Batko B, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatologiczne.* 2017; 3(2): 110–118.
3. 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/).
4. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 196, doi: [10.1186/s13075-016-1093-z](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1093-z), indexed in Pubmed: [27586785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586785/).
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(1): 25–31, doi: [10.1136/ard.2010.133645](https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645), indexed in Pubmed: [21109520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109520/).
6. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020; 6(1), doi: [10.1136/rmdopen-2019-001136](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001136), indexed in Pubmed: [32385142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385142/).
7. Burgos-Varga R, Wei JCC, Rahman MU, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1): 132, doi: [10.1186/s13075-016-1027-9](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1027-9), indexed in Pubmed: [27267875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267875/).
8. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4): 689–693, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204436](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204436), indexed in Pubmed: [24351517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351517/).
9. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, et al. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019; 5(1): e000802, doi: [10.1136/rmdopen-2018-000802](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000802), indexed in Pubmed: [30713720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713720/).
10. 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/).

11. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000396, doi: [10.1136/rmdopen-2016-000396](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396), indexed in Pubmed: [28176964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176964/).
12. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(4): 359–367, doi: [10.1097/BOR.0000000000000301](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000301), indexed in Pubmed: [27152702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27152702/).
13. 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/).
14. Colbert RA, Turner MJ, DeLay ML, et al. HLA-B27 misfolding activates the IL-23/IL-17 axis via the unfolded protein response in transgenic rats: evidence for a novel mechanism of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007; 54: S515.
15. Glatigny S, Fert I, Bleton 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/).
16. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN- and IL-17 production in (BXSb × NZB) F1 male mice: a new mouse model. *Modern Rheumatology*. 2014; 19(3): 316–322, doi: [10.3109/s10165-009-0166-0](https://doi.org/10.3109/s10165-009-0166-0).
17. Sherlock JP, Joyce-Shaik B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ 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/).
18. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(3): R95, doi: [10.1186/ar3370](https://doi.org/10.1186/ar3370), indexed in Pubmed: [21689402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689402/).
19. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(4): 728–735, doi: [10.1093/rheumatology/keu382](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu382), indexed in Pubmed: [25288779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288779/).
20. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 64(1): 99–109, doi: [10.1002/art.33396](https://doi.org/10.1002/art.33396).
21. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6): 1647–1656, doi: [10.1002/art.24568](https://doi.org/10.1002/art.24568), indexed in Pubmed: [19479869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479869/).
22. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2534–2548, doi: [10.1056/NEJMoa1505066](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505066), indexed in Pubmed: [26699169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699169/).
23. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Measure 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(7): 1020–1029, doi: [10.1002/acr.23233](https://doi.org/10.1002/acr.23233), indexed in Pubmed: [28235249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235249/).
24. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3): 571–592, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210023](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210023), indexed in Pubmed: [27582421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582421/).
25. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1070–1077, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209730](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209730), indexed in Pubmed: [27965257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965257/).
26. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(12): 2901–2910, doi: [10.1002/art.39805](https://doi.org/10.1002/art.39805), indexed in Pubmed: [27390130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390130/).
27. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(1): 110–120, doi: [10.1002/art.41477](https://doi.org/10.1002/art.41477), indexed in Pubmed: [32770640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770640/).
28. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218808](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218808), indexed in Pubmed: [33334727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334727/).
29. Kapoor N, Kammüller M, Kolattukudy PE. FRI0025 No Reactivation of Dormant Mycobacterium Tuberculosis in Human in Vitro Granuloma Model after anti-IL-17A Treatment, in Contrast To anti-TNF α Treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 434.2–434, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311).
30. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, 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 Res Ther*. 2019; 21(1): 111, doi: [10.1186/s13075-019-1882-2](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2), indexed in Pubmed: [31046809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046809/).
31. European Medicines Agency. Cosentyx. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0053/G. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
32. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015; 373(14): 1329–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1412679](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412679), indexed in Pubmed: [26422723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422723/).
33. McInnes I, Mease P, 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. *The Lancet*. 2015; 386(9999): 1137–1146, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61134-5).

34. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B, et al. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatologiczne*. 2017; 3(2): 119–125.
35. 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*. 2017; 76(1): 70–80, doi: [10.1016/j.jaad.2016.07.058](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.058), indexed in Pubmed: [27707593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707593/).
36. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: 16 week results from the TRANSTIGURE study. Presented at: 23rd World Congress of Dermatology; Vancouver, Canada; June 8–15, 2015.
37. Armstrong AW, Vender R, Kircik L. Secukinumab in the Treatment of Palmoplantar, Nail, Scalp, and Pustular Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(6 Suppl 1): S12–S16, indexed in Pubmed: [28439342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28439342/).
38. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTU-RE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(3): 347–355, doi: [10.1002/acr.23111](https://doi.org/10.1002/acr.23111), indexed in Pubmed: [27696786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696786/).
39. Schett G, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Secukinumab Efficacy on Enthesitis in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Four Pivotal Phase 3 Studies. *J Rheumatol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.3899/jrheum.201111](https://doi.org/10.3899/jrheum.201111), indexed in Pubmed: [33722947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722947/).
40. Letko E, Yeh S, Foster CS, et al. AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015; 122(5): 939–948, doi: [10.1016/j.ophtha.2014.12.033](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.033), indexed in Pubmed: [25638011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638011/).
41. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 777–787, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.09.040](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.040), indexed in Pubmed: [23290985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290985/).
42. Schreiber S, Sands BE, Deodhar A, et al. OP0113 No Increased Incidence of Inflammatory Bowel Disease among Secukinumab-Treated Patients with Moderate To Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 97.2–98, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3684](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3684).
43. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf.
44. Furer V, Zisman D, Kaufman I, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020; 38(4): 847–851, doi: [10.1016/j.vaccine.2019.10.081](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081), indexed in Pubmed: [31767465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767465/).
45. Richi P, Martin MD, de Ory F, et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001018, doi: [10.1136/rmdopen-2019-001018](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001018), indexed in Pubmed: [31565246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565246/).
46. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, et al. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19(10): 1597–1602, doi: [10.1128/CVI.00386-12](https://doi.org/10.1128/CVI.00386-12), indexed in Pubmed: [22875601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875601/).