

# SEKUKİNUMAB

Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Giriş

### Genel Bilgiler

Sekukinumab, geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için endikedir. Bu endikasyon için 2015 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onay almış olup, ülkemizde halen onay aşamasındadır.

### Etki Mekanizması

Sekukinumab; interlökin (İL)-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/κ izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikordur. İL-17A'yı hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan İL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak sekukinumab pro-enflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salımını inhibe eder<sup>1</sup>.

### Dozaj/Tedavi Şeması

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg sekukinumab olup başlangıç dozları 0, 1, 2 ve 3. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lik iki subkutan enjeksiyon halinde verilir.

### Etkinlik

Sekukinumabın etkinlik ve güvenliliği, orta-şiddetli plak psoriasisli sistemik tedavi adayı olan hastalarda 4 adet

randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma ile değerlendirilmiştir (ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, FIXTURE çalışmaları). Çalışmalarda 12. hafta Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75, 90, 100 yanıtları sırasıyla sekukinumab 300 mg ve plasebo için;

ERASURE'da (%81,6, %59,2, %28,6 ve %4,5, %1,2, %0,8), FEATURE'da (%75,9, %60,3, %43,1 ve %0,0, %0,0, %0,0), JUNCTURE'da (%86,7, %55,0, %26,7 ve %3,3, %0,0, %0,0), FIXTURE'da ise (%77,1, %54,2, %24,1 ve %4,9, %1,5, %0,0 ve etanersept için %44,0, %20,7, %4,3) olmuştur<sup>2-4</sup>. ERASURE ve FIXTURE çalışmalarının uzatılmasına dayalı 2. yılda (104. haftada) sekukinumab 300 mg ile PAŞİ 75 yanıtı %88,2, PAŞİ 90 yanıtı %71 olmuş ve yeni veya beklenmedik bir güvenlilik bulgusu tespit edilmemiştir.

CLEAR çalışmasında toplam 676 hasta değerlendirilmiş ve sekukinumab tedavisi için randomize edilen hastalar 0, 1, 2 ve 3. haftada 300 mg doz almış, bunun ardından, 4. haftadan başlanılarak aynı doz ayda bir uygulanmıştır. Ustekinumaba randomize edilen hastalara ise ürün etiketinde belirtildiği üzere (başlangıçta ≤100 kg olan hastalar için 45 mg; başlangıçta >100 kg olan hastalar için 90 mg) tedavi uygulanmıştır. Çalışmanın 16. hafta sonuçlarında PAŞİ 90 yanıtı açısından sekukinumab tedavisi ustekinumaba göre üstün bulunmuştur (sırasıyla %79,0, %59,6; p<0,0001). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skoru 0/1 (16. haftada) olan hastaların yüzdesi, ustekinumaba (%57,4) kıyasla sekukinumab ile (%71,9) anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır. Sekukinumab güvenlilik profili, ustekinumaba benzer ve temel faz 3 sekukinumab çalışmaları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir<sup>5</sup>.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nilgün Atakan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 532 651 73 42 E-posta: nilguna@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

## İzlem

Tedavide 16 haftaya kadarki sürede yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Sekukinumab tedavisinin 12-16. haftasında PAŞİ 75-90 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir.

## İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Çeşitli endikasyonlarda (plak psoriasis, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve diğer otoimmün hastalıklar) kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda toplamda 6,200 hasta sekukinumab ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 3,671'i en az bir yıl süreyle sekukinumaba maruz kalmış olup, 6,267 hasta yılı maruziyet elde edilmiştir. Tedavi başlangıcından sonra 12 haftaya kadar sekukinumabın güvenliliğini plasebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek üzere, 4 plasebo kontrollü faz 3 plak psoriasis çalışmasının sonuçları birleştirilmiş ve toplamda 2,076 hasta değerlendirilmiştir.

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (nazofarenjit, rinit) olmuştur. Yaygın olarak görülen diğer yan etkiler herpes labialis, rinore ve diyaredir. Yaygın olmayan yan etkiler ise oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir. Enfeksiyonlar, plak psoriasis klinik çalışmalarının plasebo kontrollü döneminde (12 haftada) sekukinumab ile tedavi edilen hastaların %28,7'sinde bildirilirken aynı oran plasebo uygulanan hastalarda %18,9 olmuştur. Enfeksiyonların çoğu nazofarenjit gibi hafif veya orta dereceli ÜSYE şeklindedir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir. Etki mekanizması ile uyumlu olarak mukozal veya kutanöz kandidiyazisde artış görülmüştür. Ancak bu olgularda şiddetli seyretmemiş standart tedaviye yanıt vermiş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ciddi enfeksiyonlar, sekukinumab uygulanan hastaların %0,14'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %0,3'ünde görülmüştür. Nötropeni, plaseboya kıyasla sekukinumab ile (%0,5) daha sık gözlenmiştir, fakat olguların çoğu hafif, geçici ve geri dönüşümlü olmuştur. Aktif Crohn hastalığı olan hastalara sekukinumab reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda gerek sekukinumab gerekse plasebo gruplarında, Crohn hastalığında şiddetlenmeler gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda sekukinumab kullanan hastalarda nadir anafilaktik reaksiyon olgusu gözlenmiştir. Anafilaktik ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon ortaya çıkarsa, sekukinumab uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

İmmünojenisite, sekukinumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında görülmüştür. Anti-ilaç antikorlarının yaklaşık yarısı nötralan yapıdadır, ancak bu durum etkinlik kaybı ya da farmakokinetik anormallikler ile ilişkilendirilmemiştir<sup>1</sup>.

Gebelik kategorisi B olarak belirtilmektedir.

## İlaç Etkileşimleri

Canlı aşılarda, sekukinumab ile eşzamanlı uygulanmamalıdır. Sekukinumab alan hastalar eş zamanlı olarak inaktive ya da canlı olmayan aşılarda

alabilir. İnsanda herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. İL-17A'nın CYP450 enzimlerinin ekspresyonu üzerinde rolüne ilişkin doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Bazı CYP450 enzimlerinin oluşumu, kronik enflamasyon sırasında artan sitokin düzeyleri tarafından baskılanmaktadır. Bu nedenle terapötik indeksleri dar olan ve dozun birey bazında ayarlandığı CYP450 substratları (örneğin; varfarin) üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki olasılık dışı bırakılmamaktadır. Bu tip ilaçlarla tedavi edilen hastalarda sekukinumab tedavisine başlanılırken terapötik izlem göz önünde bulundurulmalıdır. Artrit çalışmalarında (prosiatik artrit ve ankilozan spondilitli hastalar dahil) sekukinumabın metotreksat ve/veya kortikosteroidler ile eş zamanlı kullanımında herhangi bir etkileşim saptanmamıştır<sup>1</sup>.

## Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

## KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

### Sekukinumab

- Sistemik tedavi adayı erişkin hastalarda orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde endikasyonu vardır,
- Başlangıç 300 mg doz 0, 1, 2 ve 3. haftalarda ve takiben 4. haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir,
- Etkinliği hızlı ve yüksektir, yanıt 16. haftada değerlendirilir ve yeterli ise tedaviye aralıksız devam etmelidir,
- 'Gereklikçe yeniden tedavi' rejiminde yeterli yanıtın devamlılığı sağlanamamıştır ve dolayısıyla sabit aylık idame rejimi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C: Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl 2):116-23.
2. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al: Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. N Engl J Med 2014;371:326-38.
3. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al: Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol 2015;172:484-93.
4. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al: Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1082-90.
5. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2015;73:400-9.