

## • 上市新药 •

**Secukinumab: 抗银屑病新药、白细胞介素-17 抑制剂**岳颖<sup>1,2</sup>, 刘维<sup>3</sup>, 刘巍<sup>4\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300192

2. 天津市公安医院 皮肤科, 天津 300042

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300192

4. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

**摘要:** Secukinumab 是一种完全人源化的 IgG1 单克隆抗体, 可以选择性地中和促炎性细胞因子白细胞介素 17A (IL-17A), 而 IL-17 和 IL-23/T17 轴在银屑病的发病机制中具有核心作用, 因此, IL-17 是银屑病治疗中的一个关键靶标。II 期临床和 III 期临床试验研究表明 secukinumab 作为皮下注射的 IL-17 抑制剂, 在中度至重度斑块型银屑病和银屑病关节炎 (PsA) 治疗中具有明显的优势, 且安全性及耐受性良好。美国 FDA 于 2015 年 1 月已批准其作为治疗成人中度至重度斑块型银屑病的新药申请, 是治疗该类疾病的第一个靶向 IL-17 的上市药物, 预计到 2020 年其销售额将突破 10 亿美元。

**关键词:** secukinumab; IL-17 抑制剂; 银屑病; 银屑病关节炎

**中图分类号:** R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0459-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.023

**Secukinumab: anti-psoriasis new drug, IL-17 blocking agent**YUE Ying<sup>1,2</sup>, LIU Wei<sup>3</sup>, LIU Wei<sup>4</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China

2. Department of Dermatology, Tianjin Police Hospital, Tianjin 300042, China

3. First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China

4. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** IL-23 and its downstream TH17 cytokines are likely pathogenic in human psoriatic skin, because mRNA for IL-17A, IL-17F, and IL-22 accumulates in cutaneous lesions. Therefore, IL-17 may be a therapeutic target in T cell-driven inflammatory disorders. Novartis is developing secukinumab, a fully human anti-IL-17A monoclonal antibody, for the potential treatment of several indications. Data from several phase II and phase III clinical trials were reported that targeted inhibition of the proinflammatory cytokine IL-17A with secukinumab through sc injection is a valid therapeutic approach and useful in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) with good safety and tolerability. It has been approved by the FDA on January 2015 as the first IL-17 blocking agent for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adult patients. The market is projected to reach about US\$1.0 billion in 2020.

**Key words:** secukinumab; IL-17 blocking agent; psoriasis; psoriatic arthritis

诺华公司开发的 secukinumab (AIN-457、AIN-457A、Cosentyx<sup>®</sup>) 是一种重组、高亲和性、完全人源化的单克隆抗体, 可以选择性地与白细胞介素-17A (IL-17A) 结合, 阻止 IL-17A 与其受体结合, 进而阻止其诱发能够引起斑块状银屑病的炎

性反应。2015 年 1 月, 美国 FDA 批准了 secukinumab 用于治疗成人中度至重度斑块型银屑病, 该药在一系列临床试验中表现出良好的应用前景, 且安全性和耐受性均较好。本文就 secukinumab 的基础药理学、药理作用、临床有效性和安全性等做一简述。

收稿日期: 2015-03-25

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目 (14JCZDJC33500)

作者简介: 岳颖 (1980—), 女, 博士, 研究方向为银屑病的机制研究与药物治疗。Tel: 13502138401 E-mail: yueying\_2004\_199@163.com

\*通信作者 刘巍 Tel: (022)23006871 E-mail: liuw@tjipr.com

网络出版时间: 2015-07-15 14:02:52

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1402.009.html>

## 1 药物概况

通用名: secukinumab

商品名: Cosentyx<sup>®</sup>

生物类型: 单克隆抗体

分子式: C<sub>6584</sub>H<sub>10134</sub>N<sub>1754</sub>O<sub>2042</sub>S<sub>44</sub>

相对分子质量: 147 942.299 4

结构序列: (重链) EVQLVESGGG  
LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYWMNWVRQA  
PGKGLEWVAA INQDGSEKYY VGSVKGRFTI  
SRDNAKNSLY LQMNSLRVED TAVYYCVRDY  
YDILTYYIH YWYFDLWGRG TLVTVSSAST  
KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF  
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTK  
VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV  
FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED  
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY  
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA  
PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK  
NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN  
YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG  
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK。

(二硫键: 22-96; 154-210; 271-331; 377-435,  
二聚体: 236; 239)

(轻链) EIVLTQSPGT LSLSPGERAT  
LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE  
PEDFAVYYCQ QYGSSPCTFG QGTRLEIKRT  
VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF  
YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK  
DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  
GLSSPVTKSF NRGEK

(二硫键: 23-89; 135-195; H230-L215, 二聚体)

原研公司: 诺华公司 (Novartis)

药理分类: 白细胞介素 17 (IL-17) 抑制剂

适应症: 中度至重度斑块型银屑病、银屑病关节炎  
给药途径: 皮下注射

## 2 相关背景

银屑病是一种常见的以表皮过度增生为特征的慢性复发性非感染性炎症性皮肤病; 也是一种在多基因遗传背景下, 由多种致病因子刺激机体免疫系统而引起的、由 T 细胞介导为主的免疫相关性自身免疫紊乱性皮肤病。该病病因复杂, 发病率较高,

病程较长, 且易反复发作, 尤其以侵犯青壮年居多。银屑病患者表皮角化过度 and 角化不全, 以境界清楚的红色斑丘疹、斑块, 表面覆以多层银白色鳞屑, 剥开后有薄膜现象和点状出血为主要特征, 部分患者伴有关节炎等病变, 严重影响患者的生活质量和身心健康。虽传统口服治疗药物繁多, 疗法多样, 但疗效并不确定, 目前仍以改善患者症状为主<sup>[1]</sup>。

近年来, 针对银屑病免疫发病机制中的某些关键环节, 利用生物工程技术研制和开发的具有靶向特异性的生物制剂如单克隆抗体、融合蛋白等, 均显示了良好的临床应用前景。最新研究表明, IL-17 和 IL-23/T17 轴在银屑病的发病机制中具有核心作用, 使得 IL-17 成为银屑病治疗一个重要靶标<sup>[2]</sup>。

Secukinumab 是由诺华公司开发的一种完全人源化的单克隆抗体, 具有选择性地与 IL-17A 结合并中和 IL-17A 的作用, 其潜在的适应症包括银屑病、银屑病关节炎 (PsA)、强直性脊柱炎 (AS)<sup>[3-4]</sup>、类风湿性关节炎 (RA)、非传染性葡萄膜炎<sup>[5-6]</sup>和 1 型糖尿病等。2015 年 1 月, 美国 FDA 先后批准了其治疗中度至重度斑块型银屑病的上市申请。Secukinumab 的专利 (专利号 WO2006013107) 在美国和欧洲分别于 2028 年和 2030 年到期。

## 3 药理作用

2010 年 12 月, 在美国奥兰多举行的第 52 届美国血液病学会 (ASH) 会议上报道的临床前研究数据显示<sup>[7]</sup>: 在多发性骨髓瘤细胞异种移植的 SCIDhu 小鼠模型中, secukinumab 与对照组相比可明显降低肿瘤体积和抑制肿瘤生长。体外研究表明, 无论是否存在骨髓基质细胞 (BMSC), secukinumab 均能显著地抑制多发性骨髓瘤细胞生长; 并显著下调 BMSC 中 IL-6 的产生。此外, Secukinumab 也可以显著减少多发性骨髓瘤细胞对基质细胞的黏附, 并显著抑制 TRAP<sup>+</sup>多核破骨细胞的数量。

2013 年 10 月, 在美国圣地亚哥举行的第 77 届美国风湿病学会/美国风湿病卫生专业人员协会 (ACR/ARHP) 年会上报道的体外研究表明<sup>[8]</sup>: secukinumab 能够抑制 IL-17A/TNF 共同作用下的 IL-6 产生, 半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 0.14 nmol/L, 但对基线水平 TNF 诱导的 IL-6 释放无明显影响。

2014 年 10 月, 在荷兰阿姆斯特丹举行的第 23 届欧洲皮肤与性病学会 (EADV) 大会上报道了来自轻微到严重银屑病患者 ( $n=8$ ) 的单中心、非盲 (开放性)、探索性研究的数据<sup>[9]</sup>: 在给药第 8 天,

secukinumab 可以降低 IL-17A、IL-17C、IL-23A、IL-36A、IL-1、CXCL1、LCE3B 和 IL-8 的 mRNA 水平,也可以减少银屑病皮肤中 amphiregulin、epiregulin、MMP-1 和 MMP-9 的蛋白质水平。

## 4 临床研究

### 4.1 I 期临床

Hueber 等<sup>[10]</sup>报道的一项纳入 36 名斑块型银屑病患者 I 期临床研究 (NCT00669916, CAIN457A2102), 结果显示单剂量注射 3 mg/kg secukinumab 和安慰剂可以使患者平均基线银屑病面积和严重度指数 (PASI) 分别降低 58%和 4% ( $P=0.0001$ ); 治疗 12 周后, 两组的 PASI 应答率分别为 63%和 9% ( $P=0.0005$ ), 其中, secukinumab 组患者皮肤银屑病斑块内炎症细胞因子、趋化因子和 T 细胞浸润明显减少。

2013 年 10 月, 在土耳其伊斯坦布尔举行的第 22 届 EADV 大会上报道了来自一个单中心、开放性 (非盲)、两部分的探索性研究的 I 期临床结果, secukinumab 在健康志愿者中第 15 天时的血清浓度为 34.9  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[11]</sup>。

2014 年 3 月, 在美国丹佛举行的第 72 届美国皮肤学会 (AAD) 年会上报道了来自一个单中心、开放性 (非盲) 试验的药动学分析结果<sup>[12]</sup>: 在健康志愿者和斑块型银屑病患者中 secukinumab 的平均血清浓度分别为 8、15  $\mu\text{g/mL}$ 。健康志愿者中, secukinumab 在第 15 天时的平均血清浓度为 34.9  $\mu\text{g/mL}$ , 平均 dISF 浓度为 23.5%。在所有受试者中, secukinumab 的量化是成功的。

### 4.2 II 期临床

一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行对照的 II 期临床剂量探索研究 (NCT01071252、CAIN457A2220、2009-016807-42), 用于评估 secukinumab 皮下注射治疗中度至重度慢性斑块型银屑病受试者 ( $n=120$ ) 的有效性<sup>[13-14]</sup>。2011 年 10 月在葡萄牙里斯本举行的第 20 届 EADV 大会上报道了该研究结果: 在第 12 周时, secukinumab 分别为 150、75、25 mg 组 (每月 1 次) 和安慰剂组, 以及 secukinumab 25 mg 单剂量组受试者 PASI 75 应答率分别为 81%、57%、19%、9%、3%; 各组受试者相应的 PASI 90 应答率分别为 52%、19%、8%、5%、0%; 而各组受试者 IGA 0/1 的应答率分别为 48%、33%、12%、9%、0%。2012 年 3 月, 在美国圣地亚哥举行的第 70 届 AAD 年会上报道的

结果表明: 在第 24 周时, secukinumab 75、150 mg 组的 PASI 75 应答率分别为 23.8%和 55.6%, 安慰剂组则为 4.5%; 而上述 3 组在 36 周时的应答率分别为 25.9%、19.0%、4.5%; 在治疗过程中 secukinumab 也显示了良好的安全性。2012 年 9 月, 在捷克布拉格举行的第 21 届 EADV 年会上进一步报道了该研究结果: 在第 28 周和 32 周时, 受试者 PASI 75 应答率分别维持在 70.5%和 50.4%; PASI 90 应答率分别为 31.2%和 23.4%, PASI 75 和 PASI 90 应答的平均持续时间分别为 141、79 d。其中, 25.5%的 PASI 75 应答的受试者在第 32 周出现复发, 平均复发时间为 174 d。在使用 secukinumab 前, 各组中共有 36 例受试者接受过其他生物制剂如 TNF $\alpha$  拮抗剂、T 细胞受体阻滞剂和 IL-12/23 抑制剂治疗。在第 12 周, 无论受试者是否接受过其他治疗, secukinumab 3 $\times$ 75 mg 和 3 $\times$ 150 mg 剂量组观察到了类似的 PASI 75 应答率; 与之前接受过其他生物制剂的安慰剂组 (12.5%) 相比, secukinumab 3 $\times$ 25 mg (16.5%) 和 1 $\times$ 25 mg (10.0%) 剂量组则没有观察到 PASI 75 应答率的差异<sup>[15]</sup>。

另一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行对照的 II 期临床研究 (NCT00941031、CAIN457A2211、EudraCT 2008-007525-39), 用于评估 secukinumab 的 3 个治疗方案 (第 1 个月每周 1 次; 每月 1 次; 单剂量; 均 sc) 在中度至重度、慢性斑块型银屑病受试者 ( $n=404$ ) 中的有效性<sup>[16]</sup>。2012 年 3 月, 在美国圣地亚哥举行的第 70 届 AAD 年会上报道了该研究结果: 初始治疗后, 接受 secukinumab 4 周 (每周 1 次)、3 个月 (每月 1 次) 和单剂量治疗的受试者达到主要终点 PASI 75 应答率分别为 54.5%、42%、10.6%, 安慰剂组则为 1.5%; 而上述 4 组的 PASI 90 应答率分别为 31.8%、17.4%、3.0%、1.5%。PGA 0/1 得分率在以上受试者中的比例分别为 37.1%、22.6%、4.5%、1.5%。在各组中, 没有发现严重和整体不良反应事件的比例存在差异。受试者再次随机化后, 在治疗 32 周时, 64.6%接受维持剂量的受试者仍然达到了主要终点, 而 36.9%的受试者经历了复发, 相比而言, 未接受维持治疗受试者的复发率为 70.1%。此外, 接受 secukinumab 固定剂量受试者的复发时间是 285 d, 而其他受试者则为 169 d, 表明该药作为诱导和维持治疗银屑病是有效的。在亚组分析中, 131 名掌跖银屑病的受试者, 治疗的第 1 个月 (每周 1 次), 在

减少手和(或)脚斑块性银屑病方面, secukinumab 的有效率约为安慰剂的 3 倍(分别为 54.3%和 19.2%)。对指/趾甲银屑病受试者( $n=304$ )进行的另一项亚组分析, 第 1 个月(每周 1 次)和每月 1 次治疗可以显著改善复合指甲得分。此外, 分析显示上述方案可以改善受试者的生活质量。对达到主要终点的受试者进一步随机化(1:1), 并在第 12 周和第 24 周分别给予 secukinumab (150 mg) 作为固定时间给药间隔方案或者在 12 周的诱导期复发后开始的治疗方案, 而无应答者、部分应答者和 2 次连续复发的患者接受 secukinumab (150 mg, 每月 1 次) 治疗至 32 周为一个开放性治疗周期。在第 12 周, 与安慰剂组(1.5%)相比, 第 1 个月(每周 1 次)和每月 1 次的治疗方案使受试者达到主要终点 PASI 75 应答率分别为 54.5%和 42%, 而单剂量治疗方案使受试者达到主要终点 PASI 75 应答率为 10.6%。

### 4.3 III 期临床

2014 年 10 月, 在荷兰阿姆斯特丹举行的第 23 届 EADV 大会上报道了 secukinumab 4 个随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期试验 [ERASURE (NCT01365455)<sup>[17-18]</sup>、FIXTURE (NCT01358578)<sup>[17,19-20]</sup>、FEATURE (NCT01555125)<sup>[21]</sup>、JUNCTURE (NCT01636687)], 包括 2 399 例中度到重度银屑病并伴随 PsA 患者的研究数据。分析结果显示, secukinumab 300 mg 治疗 12 周在消除银屑病皮损方面的疗效显著高于安慰剂组( $P<0.000\ 1$ )<sup>[22]</sup>。亚组中的大部分患者(包括重度银屑病患者)的皮损完全消除或接近完全消除, 表现为 PASI 分别降低 100%或 90%( $P<0.000\ 1$ )<sup>[22]</sup>。皮肤洁净在 52 周的治疗期间得以维持( $P<0.000\ 1$ )<sup>[22]</sup>, 这具有重要意义, 根据以往的数据显示治疗开始时患者的疾病严重度可负面影响患者对其他治疗的反应<sup>[23-24]</sup>。根据疾病严重度, 亚组可分为 PASI $\leq 20$  组和 PASI $> 20$  组, PASI 用于评价银屑病斑块的发红、脱屑和厚度及在各个身体区域的影响<sup>[25]</sup>。上述结果再次证实了既往在 FIXTURE 研究中观察到的 secukinumab 显著疗效优势, 即 secukinumab 优于抗 TNF 标准治疗药物依那西普<sup>[26]</sup>。在所有纳入分析的研究中, 70% 以上的患者在接受 secukinumab 300 mg 治疗后 16 周内达到皮损完全消除或接近完全消除<sup>[26]</sup>。除了疾病严重度数据之外, 另一项分析显示 secukinumab 治疗组皮损完全消除或接近完全消除 (PASI

100/PASI 90)且生活质量未受影响[皮肤病生活质量指数 (DLQI) 0/1] 的患者数量显著多于 PASI $< 90$  的患者( $P<0.001$ )<sup>[27]</sup>。

2014 年 10 月, 在荷兰阿姆斯特丹举行的第 23 届 EADV 大会上披露了来自 2 个 III 期试验 (ERASURE 和 FIXTURE,  $n=2\ 044$ ) 的中度到重度银屑病并伴随 PsA 的病人的数据。在第 12 周, secukinumab 组显示超敏 C-反应蛋白 (hsCRP) 水平减少并持续 52 周, 在明显的肢体残疾患者身上观察到 hsCRP 水平明显减少<sup>[28]</sup>。

III 期临床试验结果表明无论疾病严重度如何, secukinumab 均可有效清除银屑病皮损, 同时显示皮损清除效果与患者的生活质量呈正相关。

### 5 安全性和耐受性

2014 年 3 月, 在美国丹佛举行的第 72 届 AAD 年会上报道了来自 10 个随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索、II/III 期研究 (NCT00805480、NCT00941031、NCT01071252、NCT01132612、NCT01358578、NCT01365455、NCT01406938、NCT01412944、NCT01555125 和 NCT01636687) 的亚组数据分析。中度到重度斑块性银屑病患者分别接受 secukinumab 150 mg ( $n=1\ 173$ )、300 mg ( $n=1\ 174$ )、依那西普 ( $n=323$ ) 和安慰剂 ( $n=793$ ) 治疗, 各组炎症性肠病的恶化率分别为 0.26%、0.35%、0.34%和 0%; 克罗恩病的恶化率分别为 0%、0.18%、0%和 0%; 溃疡性结肠炎的恶化率分别为 0.17%、0.18%、0.34%和 0%; 肛瘘的恶化率分别为 0.08%、0%、0%和 0%。硬化性胆管炎在各组患者中没有观察到恶化情况<sup>[29]</sup>。

### 6 结语

银屑病是一个较为常见的皮肤病, 据估计约有 3%的人群, 即 1.25 亿累及, 其中超过 50%的患者对目前的标准疗法(包括抗 TNF 和抗 IL12/IL23)应答不足, 而 40%的银屑病患者并发关节炎。Secukinumab 的全新作用机制可阻断 IL-17A, 而后者在银屑病的发生中起关键作用<sup>[30-35]</sup>。目前, 欧盟和美国 FDA 的专家委员会已推荐批准该产品的上市, 它可为银屑病患者带来福音, 因为银屑病不仅仅是一种皮肤病, 也是一种影响全身的消耗性疾病。银屑病对患者生活质量的影响与癌症、心脏病、关节炎、2 型糖尿病和抑郁等疾病相似<sup>[36-38]</sup>, 而疼痛性症状可限制银屑病患者的日常活动能力并影响其社会关系<sup>[37-38]</sup>。此外, 诺华正在研究 secukinumab

用于多种炎症疾病治疗的可能性, 包括强直性脊柱炎和类风湿性关节炎。如果这4个适应症均获批, 业界预测 secukinumab 到2020年的销售额将突破10亿美元。

#### 参考文献

- [1] 岳颖, 郑礼胜, 刘巍. 银屑病生物制剂治疗研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 940-946.
- [2] Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2014, 105(1): 9-20.
- [3] Baeten D, Hueber W. Secukinumab for ankylosing spondylitis-Authors' reply [J]. *Lancet*, 2014, 383(9919): 780-781. doi:10.1016/S0140-6736 (14) 60399-8.
- [4] Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1705-1713.
- [5] Letko E, Yeh S, Foster C S, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy [J]. *Ophthalmology*, 2015, doi:10.1016/j.ophtha. 2014. 12.033.
- [6] Hong J X, Liu Z G, Sun X H, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): e86. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.019.
- [7] Prabhala R H, Fulciniti M, Pelluru D, et al. Human monoclonal antibody targeting IL-17A (AIN457) down-regulates MM cell-growth and survival and inhibits osteoclast development *in vitro* and *in vivo*: A potential novel therapeutic application in myeloma [C]// American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Orlando USA: 2010.
- [8] Christine H, Marija C D, Robert H, et al. The anti-IL-17A monoclonal antibody secukinumab (AIN457) inhibits pro-inflammatory mediator release from human primary synoviocytes costimulated with IL-17 and TNF [C]// Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego USA: 2013.
- [9] Bruin G, Valentin M A, Peters T, et al. "Secukinumab treatment rapidly leads to positive proteomic and transcriptional changes in psoriatic skin [C]// European Association of Dermatology and Venereology Congress. Amsterdam Netherlands: 2014.
- [10] Hueber W, Patel D D, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(52): 52-72.
- [11] Bruin G, Dragatin C, Aigner B, et al. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, can be quantified in skin after a single dose by dermal open flow microperfusion (dOMF) [C]// Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Istanbul, Turkey: 2013.
- [12] Gerard B, Christian L, Claudio C, et al. Secukinumab exploratory study to investigate distribution in dermal interstitial fluid using dermal open flow microperfusion after single 300-mg subcutaneous administration: Pharmacokinetic assessment in healthy volunteers and patients with moderate to severe plaque-type psoriasis [C]// Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Istanbul, Turkey:2014.
- [13] Papp K, Sigurgeirsson B, Papavassilis C, et al. Secukinumab efficacy and safety outcomes from a phase II subcutaneous dose-ranging study in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(4, suppl 1): AB203. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.849.
- [14] Rich P A, Guettner A, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety results of secukinumab, a fully human monoclonal anti-interleukin-17a antibody, in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A phase II regimen-finding trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(4, suppl 1): AB191. doi:10.1016/j.jaad. 2011.11.804.
- [15] Lahfa M, Paul C, Ortonne J P, et al. Effet du secukinumab sur l'atteinte palmo-plantaire du psoriasis modéré à sévère: résultats d'une étude de phase 2 (recherche de schéma posologique) [J]. *Ann Dermatol Vener*, 2013, 140(12, suppl 1): S402. doi:10.1016/j.annder.2013.09.089.
- [16] Mrowietz U, Qureshi A, Escrig C, et al. Secukinumab treatment shows a neutral effect on the lipid profile of patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(4, suppl 1): AB212. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.876.
- [17] Lahfa M, Paul C, Lacour J P, et al. Efficacité du sécukinumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère: analyse des données patients (prurit, douleur et desquamation) cumulées à partir de 2 essais cliniques de phase 3 (ERASURE & FIXTURE) [J]. *Ann Dermatol Vener*, 2014, 141(12): S293-S294. doi:10.1016/j.annder. 2014.09.152.

- [18] Blauvelt A, Gottlieb A, Sigurgeirsson B, *et al.* Secukinumab efficacy in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis of the ERASURE study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(5, suppl 1): AB2. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.009.
- [19] Khemis A, Lacour J P, Paul C, *et al.* Évaluation selon le poids du patient de l'efficacité et de la tolérance du sécukinumab chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère: sous analyse d'une étude pivot de phase 3 (FIXTURE) [J]. *Ann Dermatol Vener*, 2014, 141(12): S294. doi:10.1016/j.annder.2014.09.153.
- [20] Philipp S, Papavassilis C, Notter M, *et al.* Secukinumab effect on functional ability in subjects with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A subanalysis from the FIXTURE study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(5, suppl 1): AB185. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.765.
- [21] Joly P, Duval Modeste A B, Lacour J P, *et al.* Efficacité et tolérance du sécukinumab: résultats d'une étude clinique en seringues pré-remplies dans le psoriasis en plaque modéré à sévère (FEATURE) [J]. *Ann Dermatol Vener*, 2014, 141(12): S293. doi:10.1016/j.annder.2014.09.151.
- [22] Spelman L J, Blauvelt A, Loffler J, *et al.* Secukinumab shows efficacy regardless of baseline disease severity in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: A pooled analysis from four phase 3 studies [C]// European Association of Dermatology and Venereology Congress. Amsterdam, Netherlands: 2014.
- [23] Rakkhit T, Panko J M, Christensen T E, *et al.* Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response [J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160: 1083-1089.
- [24] Na J I, Kim J H, Park K C, *et al.* Low-dose etanercept therapy in moderate to severe psoriasis in Korean [J]. *J Dermatol*, 2008, 35(8): 484-490.
- [25] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis[ EB/OL]. (2009-09-01) [2014-12-01].[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf).
- [26] Langley R G, Elewski B E, Lebwohl M, *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase three trials [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(4): 326-338.
- [27] McLeod L D, Mallya U G, Fox T, *et al.* Psoriasis patients with PASI 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75 response [C]// European Association of Dermatology and Venereology Congress. Amsterdam, Netherlands: 2014.
- [28] Langley R G, Guettner A, Papavassilis C, *et al.* Effect of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17a monoclonal antibody on C-reactive protein levels in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Result of a dose-ranging study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(4, suppl 1): AB198. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.820.
- [29] Ward N, Guettner A, Sands B, *et al.* Secukinumab safety and tolerability in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: A pooled subgroup analysis of 10 clinical studies evaluating exacerbation of Crohn's disease [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(5, suppl 1): AB188. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.778.
- [30] Gaffen S L. Structure and signaling in the IL-17 receptor family [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 556-567.
- [31] Ivanov S, Linden A. Interleukin-17 as a drug target in human disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(2): 95-103.
- [32] Kopf M, Bachmann M F, Marsland B J. Averting inflammation by targeting the cytokine environment [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(9): 703-718.
- [33] Onishi R M, Gaffen S L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease [J]. *Immunology*, 2010, 129(3): 311-321.
- [34] Krueger J, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, *et al.* IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 145-154.
- [35] Johansen C, Usher P A, Kjellerup R B, *et al.* Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin [J]. *Brit J Dermatol*, 2009, 160(2): 319-324.
- [36] Nestle F O, Kaplan D H, Barker J. Psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(5): 496-509.
- [37] Rapp S R, Feldman S R, Exum M L, *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41(3 Pt 1): 401-407.
- [38] Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2011, 146(1): 9-15.