

Klinická účinnosť guselkumabu u biologicky naivných pacientov

Clinical Efficacy of Guselkumab in Biologically Naive Patients

Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F.D. Roosvelta, Banská Bystrica

korešpondencia: mbreznicka@nspbb.sk

Súhrn

Konvenčná systémová liečba psoriázy je pre pacienta nielen obmedzujúca, ale prináša so sebou množstvo nežiaducich účinkov, interakcií a dĺžka užívania je limitujúca. Pri liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy biologickou liečbou sa dosiahol významný pokrok; tieto látky však nemusia fungovať rovnako u všetkých pacientov. Za posledných 15 rokov sa dosiahol významné zlepšenie účinnosti aj bezpečnosti biologických molekúl pri liečení stredne ťažkej až ťažkej psoriázy [1]. Novou skupinou biologík sú anti-IL-23 inhibítory. Guselkumab je prvý selektívny inhibítor anti-IL-23, ktorý je na Slovensku hrađený od 01.01.2019 ako prvolíniová biologická liečba stredne závažnej až závažnej psoriázy, a od 01.10.2019 je hrađený ako decentralizované biologikum. Autorka prezentuje prípad úspešnej liečby psoriázy guselkumabom u mladej pacientky po zlyhaní antipsoriatickej liečby metotrexátom a cyklosporínom A.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-23 inhibítor, guselkumab

Abstract

Conventional systemic treatment of psoriasis is not only restrictive for the patient, but it also brings a number of side effects, interactions, and the duration of use is limiting. Significant advances have been made in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with biological therapies; however, these agents may not work equally in all populations. Over the past 15 years, significant improvements in the efficacy and safety of biologics to treat moderate-to-severe psoriasis have been achieved [1]. A new class of biologics is anti-IL-23 inhibitors. Guselkumab is the first selective inhibitor of anti-IL-23 that has been reimbursed in Slovakia since 1 January 2019 as a first-line biological therapy, and since 1 October 2019 as a decentralized biological. The author presents a case report of successful treatment of psoriasis with guselkumab in a young patient after failure of antipsoriatic therapy with methotrexate and cyclosporin A.

Key words: psoriasis, IL-23 inhibitor, guselkumab

Úvod

Psoriáza je chronické imunitne sprostredkované ochorenie, postihujúce viac ako 125 miliónov ľudí na celom svete, nielen fyzicky, ale aj spoločensky, emočne a finančne [2]. Hoci charakteristika psoriázy sa vyznačuje kožným zápalom a hyperproliferáciou keratinocytov, nedávne štúdie ukazujú, že patologické pochody pozorované v psoriatických ložiskách vznikajú v dôsledku vrodenej a adaptačnej imunitnej aktivácie u geneticky predisponovaných jedincov [3]. V súčasnosti sa psoriáza zaraďuje medzi chronické zápalové systémové choroby (CISDs – Chronic Inflammatory Systemic Diseases), vznikajúce v dôsledku imunologicky mediovaneho zápalu, ktorého dôsledkom je spektrum vzájomne prepojených chorôb - komorbidít [4]. Psoriáza je spojená s viacerými komorbiditami, vrátane metabolického syndrómu, kardiovaskulárnych, metabolických, onkologických ochorení, ako aj psychiatrických porúch a zvýšeným abúsom alkoholu. Ochorenie má významný vplyv na ich kvalitu života, ktorá je oproti bežnej populácii u psoriatikov výrazne znížená. Štúdie ukázali, že až 42 % pacientov so psoriázou trpí súčasne psoriatickou arthropatiou (PsA) [5].

Nedávne epidemiologické štúdie naznačujú, že liečenie systémového zápalového stavu spojeného so psoriázou vedie k zníženiu kardiovaskulárnych príhod, ako je infarkt myokardu a mozgová príhoda [6]. Okrem toho psoriáza zvyčajne postihuje ťažko liečiteľné oblasti, ako sú nechty, kapilícium, dlane a chodidlá, ktoré môžu byť spojené s funkčným postihnutím a výrazne zhoršujú kvalitu života pacienta. Je veľmi dôležité týchto pacientov včas liečiť vhodnou a účinnou terapiou, ktorá zabezpečí potlačenie príznakov ochorenia a zlepšenie kvality života pacienta.

Na liečbu ľahkej formy psoriázy máme k dispozícii lokálnu terapiu (kortikoidné externá, keratolytiká, kalcipotriol, takalcitol, emolienciá) a fototerapiu. V prípade stredne ťažkej až ťažkej psoriázy využívame štandardnú systémovú terapiu (acitretín, metotrexát, cyklosporín A), non-biologickú liečbu malou molekulou - apremilastom a skupinu injekčných prípravkov biologickej liečby. Odlišnosti v štruktúre, mechanizme účinku, účinnosti, nežiaducich účinkov i tolerabilite jednotlivých antipsoriatických liečiv nám umožňujú manažovať liečbu psoriázy s ohľadom na komorbiditu pacienta. Vďaka intenzívnemu výskumu

v posledných rokoch sa neustále rozširuje skupina biotechnologicky vyrábaných systémových liekov, modifikujúcich biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni - tzv. biologík. Na Slovensku prvú líniu biologických liečiv predstavujú inhibítory TNF α (adalimumab, infliximab, etanercept), inhibítor interleukínu 12/23 (ustekinumab) a selektívny inhibítor interleukínu 23 - guselkumab. Po zlyhaní prvej línie biologickej liečby (nedostatočný efekt, strata efektu, kontraindikácie, intolerancia) sú indikované biologické preparáty druhej línie zo skupiny anti-IL-17A inhibítorov (sekukinumab a ixekizumab) [17].

Guselkumab

Najnovší pokrok v porozumení patofyziológie psoriázy sa zaznamenal na osi IL-23/ Th17, ktorá sa podieľa na idiopatických črevných zápaloch (IBD), roztrúsenej skleróze a tiež je kľúčovým prispievateľom ku psoriáze [7]. V súčasnom patofyziologickom modeli psoriázy aktivujú prozápalové cytokíny, ako sú IL-1 β , IL-6 a TNF- α , myeloidné dendritické bunky, ktoré následne uvoľňujú IL-12 a IL-23 [8]. IL-12 indukuje diferenciáciu pomocných Th1 buniek, ktoré vylučujú prozápalové cytokíny TNF- α a IFN- γ , zatiaľ čo IL-23 indukuje diferenciáciu pomocných T buniek typu 17 (Th17), ktoré vylučujú prozápalové cytokíny IL-17A, IL-17F a IL-22. Tieto cytokíny nakoniec podporujú sekréciu prozápalových cytokínov aktivovanými keratinocyty, čím sa vytvára pozitívna spätná väzba vedúca ku konštitutívnemu zápalu [9].

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 λ (IgG1 λ) monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na p19 podjednotku IL-23, následkom čoho je blokovanie iniciácie dráhy IL-23 a následné uvoľňovanie ďalších prozápalových cytokínov [10]. Klinickú účinnosť guselkumabu potvrdili štúdie fázy I, II a III. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia **fázy I** preukázala významnú klinickú odpoveď po podaní jednorazovej dávky guselkumabu (10 mg, 30 mg, 100 mg alebo 300 mg guselkumabu) v porovnaní s placebom, pričom klinické zlepšenie vyjadrené vo forme percentuálneho zlepšenia PASI (Psoriasis Area and Severity Index) bolo priamoúmerné podanej dávke guselkumabu. Biopsia vzoriek kože z postihnutých oblastí u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou v porovnaní s nepostihnutou kožou, pred a po jednej dávke guselkumabu ukázala, že liek je zodpovedný za významné ($p < 0,05$) zníženie počtu zápalových dendritických buniek, T-buniek a hrúbky epidermy v 12. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou [11].

Fáza II X-PLORE bola randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom na súbore 293 pacientov. Štúdia preukázala superioritu guselkumabu voči adalimumabu. 86 % pacientov, ktorí dostávali 100 mg guselkumabu dosiahlo podľa celkového hodnotenia lekárom PGA (Physician Global Assessment, primárny cieľový

ukazovateľ) úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1), kým v skupine s adalimumabom to bolo 58 % ($p < 0,05$). Percento pacientov s aspoň 75 % zlepšením PASI skóre v 16. týždni (oproti východiskovým hodnotám) bolo v každej skupine s guselkumabom signifikantne vyššie oproti placebu [12].

Fáza III bola tvorená tromi randomizovanými, dvojito zaslepenými, aktívne kontrolovanými štúdiami s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Cieľom fázy III registračných štúdií VOYAGE 1 a 2 bolo zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti guselkumabu voči placebu a adalimumabu u 1829 dospelých pacientov.

VOYAGE 1 hodnotil účinnosť ročnej kontinuálnej liečby, kde guselkumab bol signifikantne účinnejší ako adalimumab a placebo. V 16. týždni liečby guselkumabom v porovnaní s placebom dosiahlo IGA 0/1 signifikantne viac pacientov (85,1 % vs. 6,9 %) a rovnako aj zlepšenie PASI o 90 % (73,3 % vs. 2,9 %). Porovnateľne vyšší počet pacientov liečených guselkumabom dosiahlo v 16. týždni úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1) v porovnaní s adalimumabom (85,1 % vs. 65,9 %), PASI 75 dosiahlo 91,2 % vs. 73,1 % a PASI 90 dosiahlo 73,3 % vs. 49,7 %. Výskyt nežiaducich účinkov a závažných nežiaducich účinkov v ramene guselkumabu a adalimumabu bol porovnateľný. Najčastejšími nežiaducimi účinkami bola nazofaryngitída a infekty horných dýchacích ciest [13].

VOYAGE 2 hodnotil rovnako účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom a placebom, pričom guselkumab znovu preukázal svoju superioritu. Táto štúdia sa od VOYAGE 1 líšila tým, že liečba bola prerušovaná a umožňovala zmenu liečby z adalimumabu na guselkumab. V 28. týždni boli pacienti s PASI 90 opätovne randomizovaní na guselkumab alebo placebo, a následne pri strate účinku o 50 % nastavení na guselkumab. Priemerný čas udržania PASI 90 bol 15,2 týždňa, pričom prejavy sa začali zhoršovať v 5. týždni po vynechaní lieku. 66 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 28. týždni liečby adalimumabom dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20-tich týždňoch po zmene liečby na guselkumab [14].

Tretia randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III - **NAVIGATE** potvrdila, že guselkumab je významne účinný aj v liečbe stredne závažnej až závažnej psoriázy u pacientov, ktorí zlyhali na liečbe ustekinumabom (anti-IL-12/23) [15].

Na Slovensku hradenú liečbu guselkumabom môže indikovať dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú. Dávkovacia schéma je jednoduchá: odporúčaná dávka guselkumabu je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16-tich týždňoch liečby [16].

Kazuistika

19-ročná pacientka (výška 178 cm, hmotnosť 85 kg, BMI 26,8) so stredne ťažkou psoriázou (absolútne PASI 17,3), so psoriatickou onychodystrofiou, s výrazným postihnutím kapilícia, s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u strýka a starého otca z matkinej strany. V detstve bola sledovaná pre defekt komorového septa, časté infekty nemáva, v súčasnosti sa okrem psoriázy nelieči na žiadne choroby. Opakované stomatologické a ORL vyšetrenia boli bez nálezu fokusov. Prvé prejavy psoriázy začali v r. 2011, najskôr v kapilícii, potom s progresiou na lakty, predkolenia, trup a nechty na rukách aj nohách. Pacientka absolvovala kúpeľnú liečbu 2-krát v Smrdákoch s prechodným krátkodobým efektom. Lokálna liečba kortikoidnými a keratolytickými externami ako aj fototerapia mali len minimálny efekt na prejavy psoriázy. Pacientka užívala cyklosporín A v dávke 2,5 mg/kg/deň (od januára do septembra 2018), liečba však bola pre nedostatočný efekt ukončená. Od januára 2019 bola zahájená liečba metotrexátom 7,5 mg týždenne, avšak vzhľadom na gastrointestinálnu intoleranciu bola liečba po troch týždňoch ukončená. Liečba acitretínom bola vzhľadom na fertilitný vek pacientky kontraindikovaná. Pacientka absolvovala ORL, stomatologické a gynekologické vyšetrenie, ktoré fokusy vylúčili, pľúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulóznú infekciu.

Vzhľadom na výrazný rozsah psoriázy (PASI 17,3) a výrazný dopad na kvalitu života mladej pacientky hodnotenej dotazníkom DLQI 25 (extrémne veľký vplyv na kvalitu života), prítomnosť psoriázy na viditeľných miestach (uši, čelo, kapilícium, horné končatiny, nechty) sme indikovali biologickú liečbu. Od mája 2019 bola zahájená biologická liečba guselkumabom v odporúčanej dávkovacej schéme. Pri nasledujúcej kontrole po štyroch týždňoch pozorujeme u pacientky postupné znižovanie a vyhladzovanie psoriatických ložísk na celom tele. Pri kontrole po 12-tich týždňoch hodnotíme klinickú regresiu psoriatických prejavov na tele (prejavy psoriázy vyhojené pozápalovými hyperpigmentáciami, PASI 0) a v neposlednom rade výrazné zlepšenie kvality života mladej pacientky (DLQI 1).

Diskusia

Vysokú účinnosť guselkumabu prezentovanú randomizovanými, dvojito zaslepenými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami fázy I, II a III nám potvrdila aj vlastná klinická prax prezentovaná v tomto článku vo forme kazuistiky. Guselkumab ako prvolíniové biologikum zabezpečil 19-ročnej pacientke so psoriázou (biologicky naivnej) čistú kožu a navrátil jej plnohodnotný život.



Obr.1 • Pacientka pred zahájením biologickej liečby (máj 2019)



Obr. 2 • Pacientka po troch mesiacoch liečby guselkumabom (august 2019)

Záver

Terapie zamerané na IL-23 sú najnovším farmakologickým vývojom vyplývajúcim z nášho rýchlo sa rozvíjajúceho chápania imunopatofyziológie psoriázy. Guselkumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne zameriava

na IL-23, a ako prvá vo svojej triede bola schválená na liečbu stredne závažnej až závažnej chronickej ložiskovej psoriázy. Jeho profily účinnosti a bezpečnosti boli posilnené nedávnymi štúdiami, ktoré preukazujú veľký potenciál pre dlhodobú liečbu psoriázy.

Literatúra

1. Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatment targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine* 2018; 111: 182-188.
2. International Federation of Psoriasis Associations. World Psoriasis Day 2015. Available from: <https://ifpa-pso.com/our-actions/world-psoriasis-day>. Accessed 7 April 2019.
3. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *ClinImmunol.* 2013;146(2):131-139.
4. Egeberg A, Skov L. Management of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016, DOI: 10.1080/14656566.2016.1190336.
5. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs.* 2014;74(4): 423-441.
6. Wu JJ, Poon KYTY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *ArchDermatol.* 2012;148(11):1244-1250.

7. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006 May; 116(5):1218-1222.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30; 361(5): 496-509.
9. Eric J Yang, et al. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1993-2000.
10. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. Accessed 1 March 2019, Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017.
11. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23 – specific Ab) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032-1040. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.025>.
12. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jul 09; 373 (2): 136-144.
13. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594 3 of 11 ISSN: 1740-4398.
14. Reich K, Armstrong AW, Foley P. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Dermatology*. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042.
15. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial, *Br J Dermatol*. 2018 Jan; 178(1):114-123.
16. SPC TREMFYA Október 2019, Available from: http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242.
17. Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2019-31.12.2019; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201912>

Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson s.r.o., divízia Janssen.
EM-22711