

Porovnanie anti-IL-23 a anti-IL-17 v liečbe ložiskovej psoriázy – výsledky štúdie ECLIPSE

Comparison of Anti-IL-23 and Anti-IL-17 in the Treatment of Plaque Psoriasis – the Results of the Eclipse Study

Patka Gruntová, Z.

Dermatovenerologická ambulancia, Fakultná nemocnica Trenčín

korešpodencia: zuzanagruntova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je jedno z najčastejších kožných ochorení na Slovensku. Okrem kože postihuje nechty, kĺby a sliznice. Môže sa prejavovať v akomkoľvek veku. Psoriázou trpí na Slovensku vyše 200 000 ľudí. Základom liečby psoriázy je lokálna liečba, pokiaľ je nedostatočne účinná, zle znášaná, prípadne kontraindikovaná, pristupuje sa u pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou k systémovej a biologickej liečbe.

Kľúčové slová: guselkumab, chronická ložisková psoriáza

Abstract

Psoriasis is one of the most frequent skin diseases in Slovakia. Apart from skin, it also affects nails, joints and mucous membranes. It can manifest in every age. More than 200.000 people suffer from psoriasis in Slovakia. The basis of the psoriasis treatment is local treatment. If local treatment is insufficient, tolerated badly or contraindicated, the systemic and biological treatment is initiated in patients with moderate to severe psoriasis.

Key words: guselkumab, chronic plaque psoriasis

Úvod

V súčasnej dobe sa záujem vedcov pri vývoji nových liekov zameriava na imunopatogenézu psoriázy, význam bunkových membrán a rôznych receptorových systémov. Medzi najnovšie preparáty patria monoklonálne protilátky a fúzne proteíny, umelo syntetizované pomocou bioinžinierskych metód. Ich mechanizmus účinku sa zameriava selektívne na kľúčové body rozvoja zápalových zmien v patogenéze ochorenia [1].

Za posledné štyri roky tak došlo k výraznému posunu v účinnosti liečby. Kým v predchádzajúcom období bolo za cieľ a úspech považované dosiahnutie 75 % zlepšenia kožného nálezu PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index*), vďaka biologikám zameraným na IL-17 a IL-23 sa štandard účinnosti posunul na PASI 90 teda 90 %-né zlepšenie kožného nálezu [2]. Liečba zameraná na IL-17 a IL-23 je v súčasnosti najúčinnnejšou liečbou ložiskovej psoriázy. Prvou komparatívnou štúdiou v tejto oblasti sa stala štúdia ECLIPSE, ktorej primárnym cieľom bolo preskúmať superioritu klinickej odpovede zástupcov oboch týchto vysokoúčinných skupín liekov v 48. týždni sledovania. Štúdia je priamym porovnaním účinku guselkumabu so secukinumabom u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou [3].

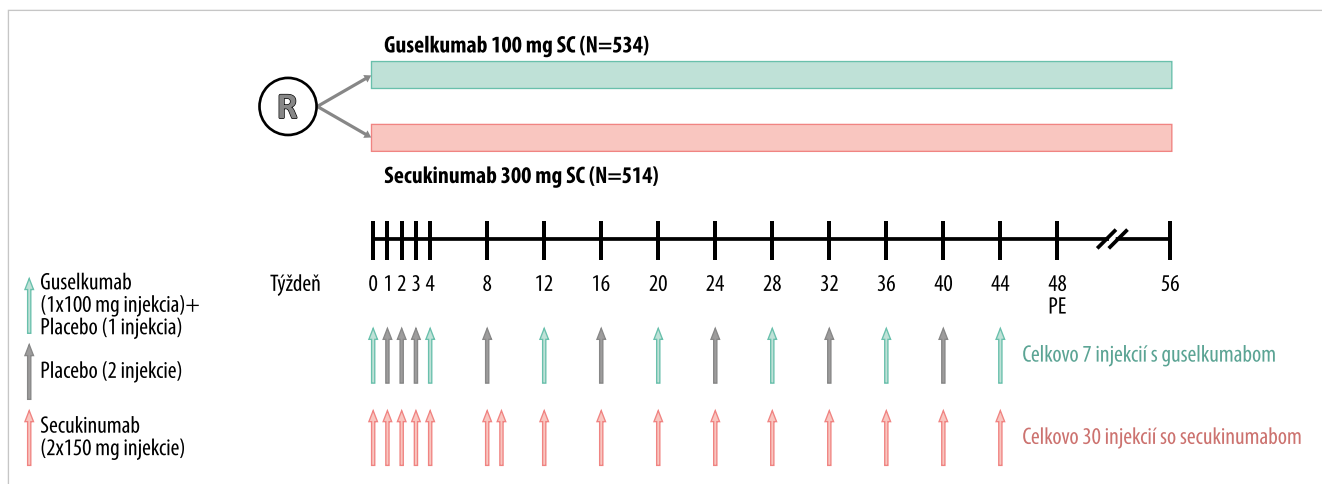
Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti IL-23. V štúdii VOYAGE 1, v ktorej sa jeho účinnosť porovnávala s adalimumabom dosiahlo v 52. týždni skúšania

76,3 % pacientov odpoveď PASI 90 [4]. Secukinumab je tiež plne humánna rekombinantná protilátka, avšak zameraná proti IL-17. V štúdii FIXTURE dosiahlo odpoveď PASI 90 v 52. týždni liečby 65 % pacientov a v štúdii CLEAR, kde sa účinok secukinumabu porovnával s ustekinumabom to bolo 74,9 % pacientov [5].

Štúdia ECLIPSE

Štúdia ECLIPSE, porovnávajúca obe tieto vysokoúčinné terapie, je multicentrickou, randomizovanou, dvojito zaslepenou štúdiou fázy III klinického skúšania. Do štúdie bolo zaradených 1048 pacientov nad 18 rokov s minimálne 6-mesačnou ložiskovou psoriázou s PASI ≥ 12 , IGA (*Investigator's Global Assessment*) skóre ≥ 3 , BSA (*Body surface area*) ≥ 10 %.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnou alebo liečenou malignitou v priebehu posledných 5 rokov, pacienti s anamnézou zápalového ochorenia čreva a liečení liekom zameraným na IL-23, IL-17, IL-12/23p40 a IL-17R v posledných 6 mesiacoch od zahájenia štúdie. Účastníci štúdie boli randomizovaní do dvoch ramien s tým, že v ramene s guselkumabom dostali niekoľko injekcií s placebom kvôli maskovaniu a dosiahnutiu počtu injekcií ako pri liečbe secukinumabom.



Obr. 1 • Dizajn štúdie

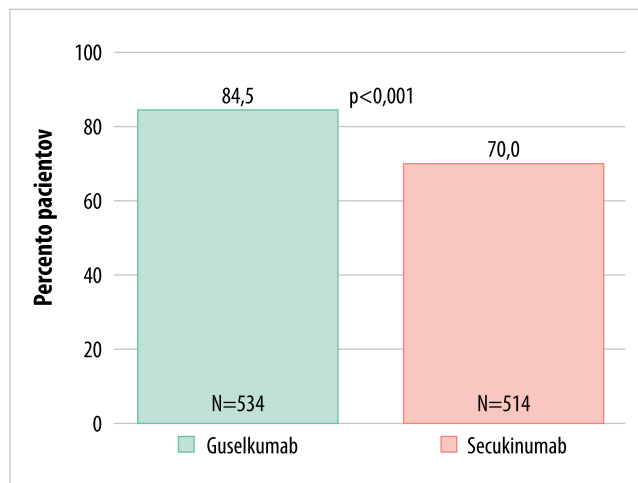
Účinnosť liečby bol hodnotený pomocou PASI a IGA. PASI vyhodnotilo závažnosť psoriázy pomocou investigátorom určeného subskóre pre začervenanie, svrbenie a šupinatosť a percento povrchu postihnutej kože. IGA hodnotilo lézie (svrbenie, začervenanie a šupinatosť) s hodnotami skóre 0 – 4 (čistá koža - závažné postihnutie).

Výsledky

Primárny koncový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahnu PASI 90 v 48. týždni. Medzi hlavné sekundárne koncové ukazovatele patrili podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 v týždni 12 a 48, odpoveď PASI 90 v týždni 12, odpoveď PASI 75 v týždni 12, odpoveď PASI 100, IGA 0 a IGA 0/1 v týždni 48. Takisto sa hodnotila odpoveď na liečbu medzi týždňom 0 – 48.

Primárny koncový ukazovateľ bol splnený a výsledky štúdie preukázali superioritu guselkumabu (84%) v odpovedi PASI 90 oproti secukinumabu (70 %) v 48. týždni (Obr. 2).

Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov ako odpoveď PASI 75 a PASI 90 v 12. týždni, PASI 75 a 100 a IGA v 48. týždni skúšania znázorňuje Tabuľka č. 1. Koncové ukazovatele boli testované vo vopred špecifikovanom poradí. Nakoľko prvý štatistický sekundárny koncový



Obr. 2 • Podiel pacientov, ktorí dosiahli PASI 90 v 48. týždni

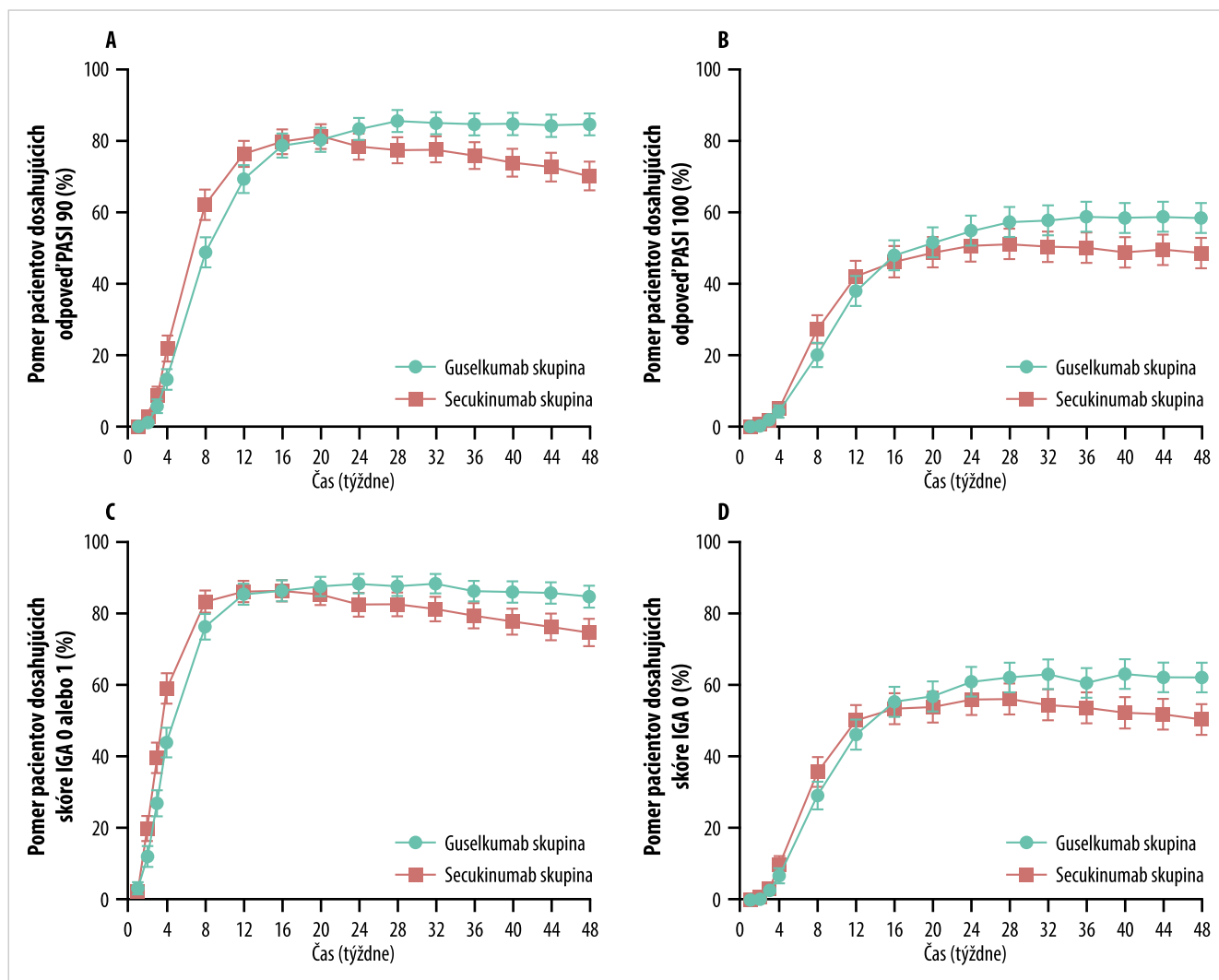
ukazovateľ, ktorým bolo PASI 75 v týždni 12 a 48, nebol štatisticky signifikantný a nepotvrdil superioritu guselkumabu voči secukinumabu, ďalšie štatistické testovanie neprebehlo (v tabuľke označené N/A) a preto výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov nie sú štatisticky významné.

Tabuľka č. 1 Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov [3]

Endpoint	Guselkumab 100 mg (n=534)	Secukinumab 300 mg (n=514)	p-hodnota	
Odpoveď PASI 75 v týždni 12 a 48	84,6 %	80,2 %	Non inferiorita: p<0,001	Superiorita: p=0,062
Odpoveď PASI 90 v týždni 12	69,1 %	76,1 %	N/A	
Odpoveď PASI 75 v týždni 12	89,3 %	91,6 %		
Odpoveď PASI 100 v týždni 48	58,2 %	48,4 %		
IGA skóre 0 (čistý) v týždni 48	62,2 %	50,4 %		
IGA skóre 0 (čistý) alebo 1 (takmer čistý) v týždni 48	85,0 %	74,9 %		

V období od 3. týždňa po 12. týždeň bol podiel pacientov s PASI 90 vyšší v skupine liečenej secukinumabom. Medzi 16. a 20. týždňom bol pomer pacientov s odpoveďou PASI

90 vyrovnaný a po 20. týždni sa vyvíjal a pretrvával do konca štúdie v prospech guselkumabu. Podobný jav sa sledoval aj pre ostatné sledované parametre (Obr. 3).



Obr. 3 • Podiel pacientov dosahujúcich klinickú odpoveď v priebehu času na guselkumab (n=534) a secukinumab (n=514) [3]

Čas na dosiahnutie mediánu percenta zlepšenia bol kratší v prípade secukinumabu, k čomu pravdepodobne prispela vyššia frekvencia dávok v úvode liečby. Dlhšie pretrvávajúca odpoveď PASI 90 bola v prípade guselkumabu dosiahnutá aj napriek tomu, že bol podávaný menej často ako secukinumab (guselkumab každých 8 týždňov s jednou pridanou dávkou v 4. týždni liečby, secukinumab každé 4 týždne s pridanými dávkami v 1., 2. a 3. týždni). K strate odpovede by mohla prispieť aj tvorba protilátok proti biologikám tzv. imunogenita, avšak tá bola v klinických programoch III. fázy oboch liekov nízka. Limitáciou štúdie ECLIPSE bolo, že počas jej priebehu nehodnotila koncentráciu liečiv a protilátok a údaje nepresahujú dobu 1 roka.

Bezpečnostný profil oboch biologík bol podobný s profilom primárnych štúdií. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích

ciest. V štúdiu sa nevyskytol žiadny prípad tuberkulózy a oportúnnych infekcií. Aj keď celkovo podiel pacientov s nežiaducimi účinkami a závažnými nežiaducimi účinkami bol podobný v oboch skupinách, predsa len sa vyskytli určité rozdiely. V skupine s guselkumabom sa vyskytlo 6 prípadov nemelanómovej kožnej malignity v porovnaní s dvomi prípadmi v skupine so secukinumabom. Aj keď bezpečnostné signály výskytu nemelanómových malignít nenaznačujú vyšší výskyt v dlhšom časovom horizonte liečby, bude určite potrebné vyhodnotiť toto riziko v extenziách existujúcich štúdií aspoň 5-ročného sledovania a taktiež doplnujúce údaje nám môžu poskytnúť *real-world* údaje. V skupine so secukinumabom sa zase vyskytli tri prípady Crohnovej choroby v porovnaní so žiadnym prípadom v skupine s guselkumabom [3].

Záver

Štúdia ECLIPSE poskytla cenné priame porovnanie vysokoúčinnnej terapie guselkumabom a secukinumabom u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Štúdia preukázala superioritu guselkumabu

v účinnosti, konkrétne odpovedi na liečbu PASI 90 v dlhodobejšom období - v 48. týždni. Výsledky tejto štúdie tiež potvrdili vysokú účinnosť oboch biologík a odhalili potrebu ďalšieho sledovania ich bezpečnosti.

Literatúra

1. Szep Z. Psoriáza - novinky v patogenéze a terapii. Via pract 2005; 2(3):126-128.
2. Feldman SR et al. Patient-reported outcomes are important elements of psoriasis treatment decision making: a discrete choice experiment survey of dermatologists in the United States. J Am Acad Dermatol 2019; 0:1650-1657.
3. Reich K et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394:831-839.
4. Súhrn charakteristických vlastností liečiva guselkumab.
5. Súhrn charakteristických vlastností liečiva secukinumab.