

Čas na aktualizáciu pravidiel preskripcie biologickej liečby psoriázy?

Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Úvod

14 rokov od registrácie prvého antipsoriatického biologika u nás dochádza k významnej zmene pravidiel preskripcie: prvé biologiká sa začínajú „decentralizovať“ a ktoré sú uvoľnené do dermatologických ambulancií mimo centier biologickej liečby. Pre pacientov to znamená zlepšenie dostupnosti liečby, pre dermatológov možnosť pracovať s liekmi, ktoré im indikačné obmedzenie doteraz neumožňovalo.

Biologická liečba prešla počas 14 rokov vývojom smerom k vyššej účinnosti a bezpečnosti pre pacientov. Skúsenosti, veľké počty pacientov, posunutie účinnosti a bezpečnosti liečby do inej galaxie však naznačujú potrebu ďalších zmien.

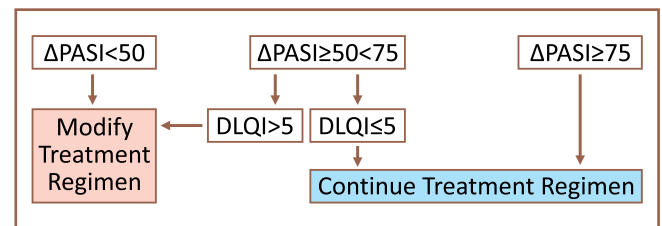
Problém č. 1 • Definícia stredne ťažkej a ťažkej psoriázy

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej a ťažkej psoriázy. Definícia stredne ťažkého respektívne ťažkého postihnutia je v závislosti od nástrojov hodnotenia rozličná. Vo všeobecnosti sa za stredne ťažkú psoriázu považuje pravidlo desiatky: PASI > 10, plocha postihnutia BSA > 10 % a index kvality života DLQI nad 10 [1].

Hodnotenia závažnosti psoriázy indexom PASI je štandardnou súčasťou každého protokolu. Napriek niektorým námietkam je uvedené skóre vhodnou metódou na hodnotenie najčastejšej formy, chronickej ložiskovej psoriázy. Hodnotenie jednotlivých položiek, ako erytém, infiltrácia, deskvamácia a postihnutá plocha odráža iba časť morfolologickej symptomatológie psoriázy. Fyzické, psychické, sociálne a ekonomické vplyvy psoriázy vyúsťujú do kumulatívnej stigmatizácie pacienta [2]. Multidoménový charakter psoriázy však značne presahuje izolované postihnutie kože. Koncept stredne ťažkej a ťažkej psoriázy v talianskych odporúčaniach publikovaných v roku 2017 kalkuluje aj silnými faktormi závažnosti psoriázy, ako lokalizácia ochorenia v problematických lokalitách (tvár, nechty, genitál), kožné symptómy, ako je bolesť a pruritus, vplyv na kvalitu života, vysoká aktivita ochorenia (novotvorba prejavov, či frekvencia relapsov) a výskyt komorbidít [3]. Index kvality života DLQI je súčasťou protokolu na non-biologickú liečbu, v žiadosti na biologickú terapiu zatiaľ absentuje.

Problém č. 2 • Definovanie liečebných cieľov

Dyskordancia je prítomná aj v koncepte liečebných cieľov systémovej liečby. Ideálnym konečným cieľom liečby je čistá, alebo takmer čistá koža (IGA O/1, PASI ≥ 90; [4, 5]. Účinnosť prvých biologík bola významne nižšia v porovnaní so súčasnými. Dolná hranica terapeutického cieľa bola PASI 50. V súčasnosti je všeobecne akceptované PASI 75 ako klinicky významné zlepšenie, ktoré je inkorporované do európskych odporúčaní [6]. Súčasný strategický algoritmus stále kalkuluje s dosiahnutým PASI 50 ako dolnej hranice úspešnosti systémovej terapie. Rozhodovacia schéma však kalkuluje aj s pacientovou perspektívou – kvalitou života (Obr.1).



Obr. 1 • Rozhodovací algoritmus systémovej liečby psoriázy

PASI a kvalita života sú spojenými nádobami, ktoré sú u väčšiny psoriatikov navzájom previazané priamou úmerou. Práca Edson-Heredia et al. porovnávala kvalitu života pacientov podľa dosiahnutého PASI. Bol zistený štatisticky významný rozdiel v hodnote indexu DLQI 0-1 medzi pacientmi s dosiahnutým PASI 50 – 90 a v skupine pacientov s dosiahnutým PASI 90 a 100 (Tabuľka č. 1; spracované podľa Edson-Heredia a spol., 2014)

Tabuľka č. 1 • Hodnota indexu DLQI v závislosti od dosiahnutého indexu PASI. PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*, DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (spracované podľa Edson-Heredia a spol., 2014)

PASI	DLQI 0-1 (%)
Skupina 1: ≤75 (N=65)	12,7
Skupina 2: PASI 75 - 90 (N=16)	33,3
Skupina 3: PASI 90 - 100 (N=29)	79,3
Skupina 4: PASI 100 (N=32)	84,4

Inovatívne molekuly, ktoré sa na farmaceutickom trhu nedávno objavili, resp. objavajú sa v blízkej budúcnosti, pritom ponúkajú naozaj vysokú dlhodobú účinnosť pri veľmi

dobrom bezpečnostnom profile (Tabuľka č. 2). Pri uvedených dobre dostupných možnostiach liečby sú PASI 90 a 100 reálne dosiahnuteľnými cieľmi „let’s make PASI 50 passé!“.

Tabuľka č. 2 • Účinnosť novších biologík (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment; [10, 11, 12, 13]

Liek	Skupina	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1	Dĺžka sledovania	Zdroj
Sekukinumab	Anti-IL17	66,4 %	41 %	65,5 %	60 mesiacov	Bisonette
Ixekizumab	Anti-IL17	73,2 %	55,3 %	72,8 %	14 mesiacov	Gordon
Guselkumab	Anti-IL23	82,1%	49 %	82,4 %	48 mesiacov	Griffiths
Risankizumab	Anti-IL23	81 %	60 %		12 mesiacov	Gordon

Problém č. 3 • Biologická terapia ako prvolíniová systémová liečba

Koncept biologickej liečby ako prvolíniovej systémovej terapie nie je v aktuálnych podmienkach na Slovensku v najbližšom období reálny. EMA a FDA pritom zaradila 6 biologických liekov do prvej línie [2]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú, t.z. absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbidity, ako je psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [13, 14]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného

poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie. Uvidíme, v akom časovom horizonte sa podarí uvedený koncept implementovať do našej legislatívy.

Záver

Zostáva veriť, že presvedčivé klinické údaje a dlhoročné skúsenosti s biologickou liečbou budú dostatočnými argumentami na úpravu indikačných a preskripčných obmedzení. Konečným cieľom je naplnenie lekárovej aj pacientovej perspektívy. Je jasné, že problém má okrem medicínskej stránky aj iné, najmä ekonomické aspekty. Rozhodnutie zostane nakoniec v rukách kompetentných.

Literatúra

- Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 369-375.
- Feldman SR, Goffe B, Rice G, Mitchell M. et al. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives. *American Health & Drug Benefits* 2016; 9: 504-512.
- Gisoni P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi A et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J EADV* 2017; 31: 774-790.
- Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 645-648.
- Strober B, Papp KA, Lebwohl M et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 77-82.
- Nast A, Gisoni P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-2294.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: An European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1-10.
- Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, Maeda-Chubachi T. Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 18-23.
- Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-356.
- Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1507-1514.

11. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 826-832.
12. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A. et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392: 650-661.
13. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 721-728.
14. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 21–28.
15. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14: 1- 6.

*Článok je podporený spoločnosťou AbbVie s.r.o.
(SK-SKZ-190003)*