

Pozícia ustekinumabu v rámci portfólia antipsoriatických biologík

Position of ustekinumab in portfolio management of antipsoriatic biologics

Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita,
Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta, Banská Bystrica
surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Autor popisuje mechanizmus účinku plne humánnej monoklonovej protilátky IgG1k proti podjednotke p40 interleukínu (ďalej IL) IL-12 a IL-23. V práci uvádza biosimilárnu variantu ustekinumabu. Autor zdôrazňuje, že originálna molekula rovnako ako biosimilars ustekinumabu sú takmer identické v mechanizme účinku, efektívite či bezpečnosti.

Kľúčové slová: ustekinumab, IL-12, IL-23, originálna molekula, biosimilars

Abstract

The author describes mechanism of action full human monoclonal antibody IgG1k against subunit p40 of interleukins IL-12 and IL-23. The author describes also biosimilar variant of ustekinumab. The author accentuates that original molecule of ustekinumab and its biosimilar variant are nearly identical properties in functioning mechanism, effectivity and safety.

Key words: ustekinumab, IL-12, IL-23, original molecule, biosimilars

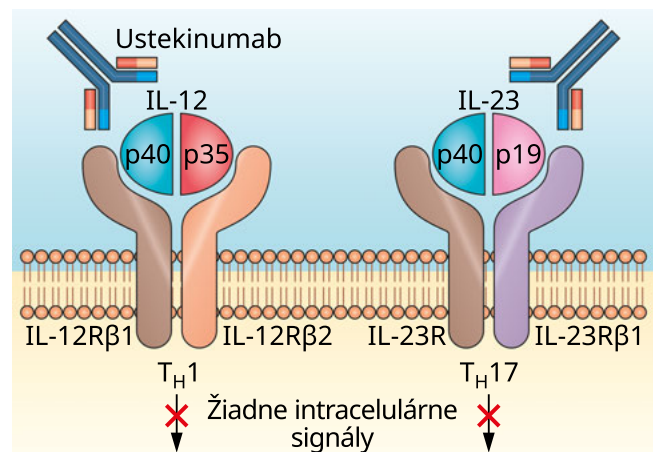
Úvod

Vstup biologík do liečby psoriázy znamenal prelom v terapii tohto chronického zápalového ochorenia. Prvé biologické antipsoriaticum bolo na Slovensku registrované v roku 2005. Po stiahnutí efalizumabu z trhu bola niekoľko rokov k dispozícii jediná skupina troch anti-TNF preparátov. V roku 2009 schválila Európska lieková agentúra prvý interleukínový inhibítor, ustekinumab, liek s úplne odlišným mechanizmom účinku a vyššou účinnosťou.

Ustekinumab - charakteristika originálnej molekuly

Ustekinumab je plne humánna monoklonová protilátka IgG1 κ proti podjednotke p40, ktorú zdieľajú IL-12 a IL-23 (Obr.1). Vzniká v myších myelómových bunkových líniiach použitím rekombinantnej DNA technológie [1]. IL-12 sa podieľa na diferenciácii Th1 lymfocytov, produkujúcich prozápalový interferón gama a TNF-alfa, zatiaľ čo IL-23 je riadiacim cytokínom diferenciácie na Th17 lymfocyty, ktoré sú hlavným producentom IL-17 [2 - 12].

Účinnosť a bezpečnosť originálnej molekuly bola prvý raz potvrdená placebom kontrolovanými štúdiami PHOENIX 1 a 2, publikovanými v r. 2008.



Obr. 1 • Mechanizmus účinku ustekinumabu: blokáda p40 – spoločnej podjednotky zdieľanej interleukínom 12 a 23, spracované podľa Onuora [12]

PASI 75 dosiahlo v 12 týždni 66 % a PASI 90 40 % pacientov [3, 4] pri priaznivom bezpečnostnom profile. 5-ročné dáta publikované v roku 2013 ukazujú udržanie iniciálnej klinickej odpovede pri 45 mg dávke: PASI 75 u 63,4 % PASI 90 u 39,7 % a PASI 100 21,6 %. Pri 90 mg dávkovaní bolo dosiahnuté PASI 75 u 72 %, PASI 90 u 49 % a PASI 100 u 26,4 % [5].

Ustekinumab - biosimilars

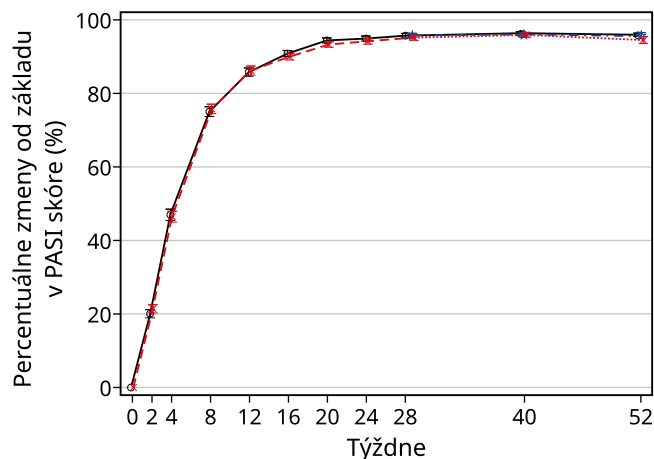
Originálne biologické lieky sú v ostatných rokoch substituované tzv. biosimilárnymi molekulami. Predstavujú ekvivalent z hľadiska účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Sú pod prísny dohľadom farmakovigilancie, pričom nesmú byť zistené významné rozdiely oproti referenčnému produktu. Farmakoekonomické štúdie ukazujú, že používanie biosimilarov dokáže ušetriť zdravotným systémom miliardy Eur [6]. Používanie biosimilárneho ustekinumabu na dermatologické a gastroenterologické indikácie v Nemecku vykazuje úsporu 526 miliónov Eur za rok. Ročná úspora na pacienta predstavuje 5,167 Eur v Nemecku, 709 Eur vo Veľkej Británii a 3,388 Eur vo Švédsku [7].

SB17 (Pyzchiva, Samsung Bioepis Co., Ltd., Incheon, Kórejská republika) je biosimilárny liek referenčného ustekinumabu (UST, Stelara, Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA, USA). Liek je v súčasnosti schválený v EÚ [8] a USA [9] na liečbu ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a zápalového ochorenia čriev.

Multicentrická medzinárodná štúdia zameraná na klinickú účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu ako UST po prechode z UST na SB17 bola realizovaná na pracoviskách v USA, Poľsku, Taliansku a na Ukrajine [10]. 481 pacientov bolo randomizovaných do dvoch ramien: 45 mg SB17 alebo UST subkutánne až do 40. týždňa. V 28. týždni boli pacienti zo skupiny liečenej UST opätovne randomizovaní buď na prechod na SB17, alebo na pokračovanie v UST. Percentuálna zmena PASI oproti východiskovej hodnote bola medzi liečebnými skupinami porovnateľná až do 52. týždňa (SB17 + SB17: 95,8 %, UST + SB17: 95,6 %, UST + UST: 94,5 % v 52. týždni) (Obr. 2).

Porovnateľné boli aj ďalšie koncové ukazovatele účinnosti. Výskyt nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (SB17 + SB17: 16,5 %, UST + SB17: 13,9 %, UST + UST: 23,8 %) a celkový výskyt protilátok proti lieku vyskytujúcich sa po prechode boli medzi liečebnými skupinami porovnateľné (SB17 + SB17: 5,6 %, UST + SB17: 5,1 % a UST + UST: 6,7 %). Obr. 3 zobrazuje efekt liečby biosimilárnym ustekinumabom u 16-ročnej pacientky.

Biosimilárny produkt SB17 bol podrobený chemickej analýze za použitia chemicko-analytických metód a porovnaný s referenčným (originálnym) produktom z EÚ a USA (RP). Na základe analytického hodnotenia podobnosti, štruktúrne, fyzikálno-chemické a biologické výsledky charakterizácie preukázali, že SB17 je porovnateľný s ustekinumabom RP. Nezistil sa klinicky významný rozdiel medzi posttranslačnými modifikačnými profilmi a štruktúrami



Obr. 2 • Prakticky identická percentuálna zmena PASI u biosimilárneho a referenčného ustekinumabu v priebehu 52 týždňov



Obr. 3 • Významné zlepšenie psoriázy kapilícia 4 týždne po podaní prvej dávky ustekinumabu (Pyzchiva, Sandoz AG, Švajčiarsko)

vyššieho rádu SB17 v porovnaní s ustekinumabom RP. U oboch produktov bola pozorovaná ekvivalentná biologická aktivita [11].

Záver

Aktuálne indikačné obmedzenie definuje ustekinumab ako prvotíniové biologikum indikované po zlyhaní nebiologických systémových antipsoriatických liekov, pričom aktuálne je na Slovensku kategorizovaných 6 molekúl biosimilarov [13]. Okrem psoriázy dospelých a detí je liek indikovaný na liečbu psoriatickej artritídy a Crohnovej choroby [14]. Liek zostáva zlatým štandardom biologickej liečby psoriázy, pričom bioekvivalenty predstavujú farmakoekonomicky výhodnejšiu alternatívu. Dáta z najväčšieho psoriatického registra PSOLAR publikované v r. 2016 potvrdili signifikantne vyššie prežívanie na liečbe ustekinumabom voči anti-TNF preparátom [15].

Literatúra

1. Stelara: Súhrn charakteristických vlastností lieku. https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/stelara-45-mg-496287.html#kap_9_0 Stiahnuté 26.7.2025.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509

3. Leonardi C, Kimball AB, Papp KA, et al, for the PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-1674.
4. Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, et al. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 371, 1337-1342, 2008.
5. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 7, 1535-1545.
6. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, et al. (2021). Saving money in the European healthcare systems with biosimilars: Overview and examples from Germany, the UK and France. *GaBI Journal*, 10(1), 24-30.
7. Budget Impact Analysis Presented At IMKASID 2025 Shows Opportunity To Reduce Budgetary Pressures And Improve Treatment Accessibility With Ustekinumab Biosimilars In Europe. *Biosimilar Development, News*, April 10, 2025. <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/budget-impact-analysis-presented-at-imkasid-shows-opportunity-to-reduce-budgetary-pressures-and-improve-treatment-accessibility-with-ustekinumab-biosimilars-in-europe-0001> Stiahnuté 26.7.2025.
8. EMA. Pyzchiva: EPAR – product information.
9. FDA. Pyzchiva: prescribing information.
10. Feldman SR, Narbutt J, Girolomoni G, et al. Biosimilar SB17 versus reference ustekinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis after switching: phase 3 study results up to week 52, *J Dermatol Treatment*, 35:1, 2436607, DOI: 10.1080/09546634.2024.2436607.
11. Yang SY, Lee C, Hwang K, et al. Characterization for the Similarity Assessment Between the Proposed Biosimilar SB17 and Ustekinumab Reference Product Using State-of-the-Art Analytical Methods. *Drugs R D* 25, 19-34 (2025). <https://doi.org/10.1007/s40268-024-00501-6>.
12. Onuora S. Ustekinumab after anti-TNF failure: a step closer to the PSUMMIT of psoriatic arthritis therapy? *Nat Rev Rheumatol* 10, 125, 2014.
13. Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2025 – 30.9.2025. <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202509> Stiahnuté 27.7.2025.
14. Pyzchiva 45 mg – súhrn charakteristických vlastností lieku. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/pyzchiva-45-mg-964084.html> Stiahnuté 27.7.2025
15. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2016 Jul; 30(7): 1148-1155.