

Модификация заболевания при бляшковидном псориазе

CP-463982

Дата создания: июль 2024 г.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42,
пав. 23А

Тел.: +7 (727) 356-88-11

Как развивается псориаз и как потенциально можно изменить течение заболевания?

Как мы можем определить и измерить модификацию заболевания на практике?

Почему модификация заболевания имеет значение?

В чем преимущество раннего вмешательства с применением биопрепаратов?

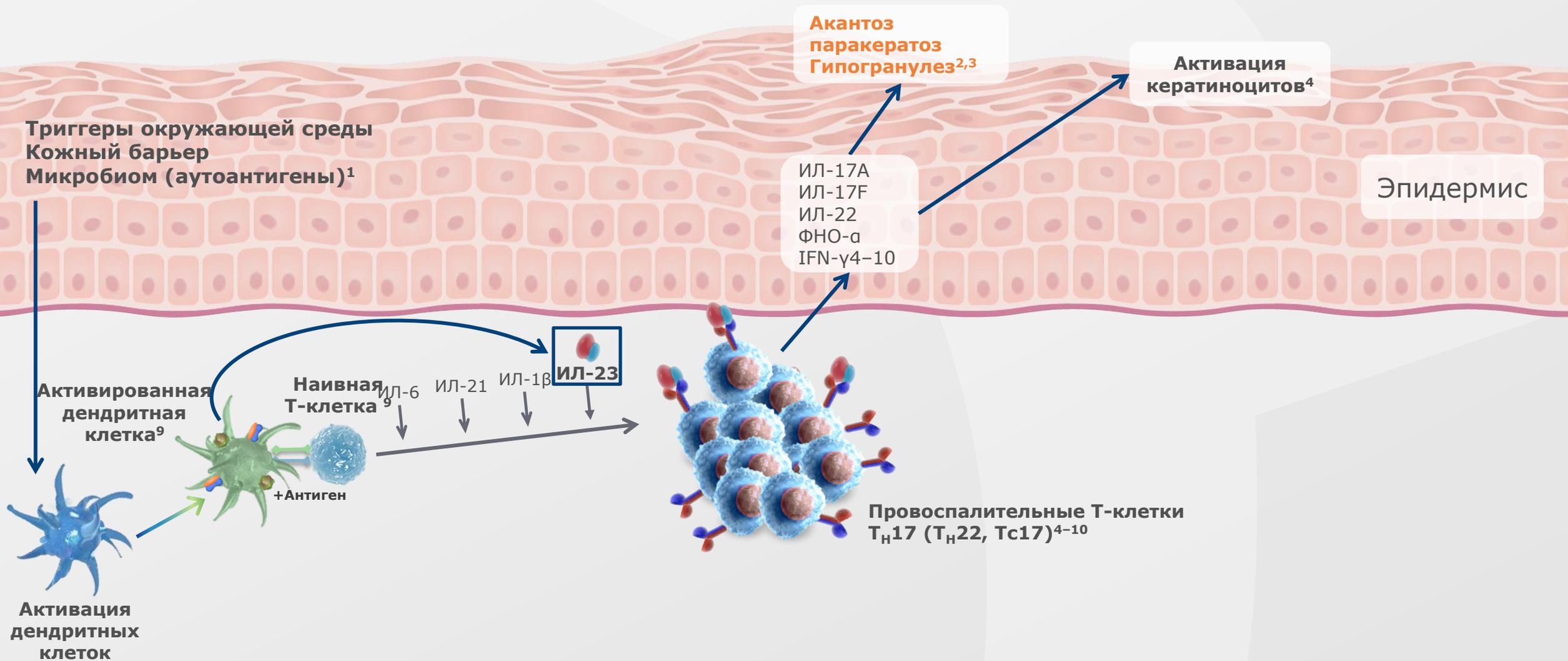


Как развивается псориаз и как потенциально можно изменить течение заболевания?





Манифестация псориаза



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

ИНФ- γ — интерферон; ИЛ — интерлейкин; Тс — цитотоксические Т-клетки; Т_H — Т-хелпер; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа.

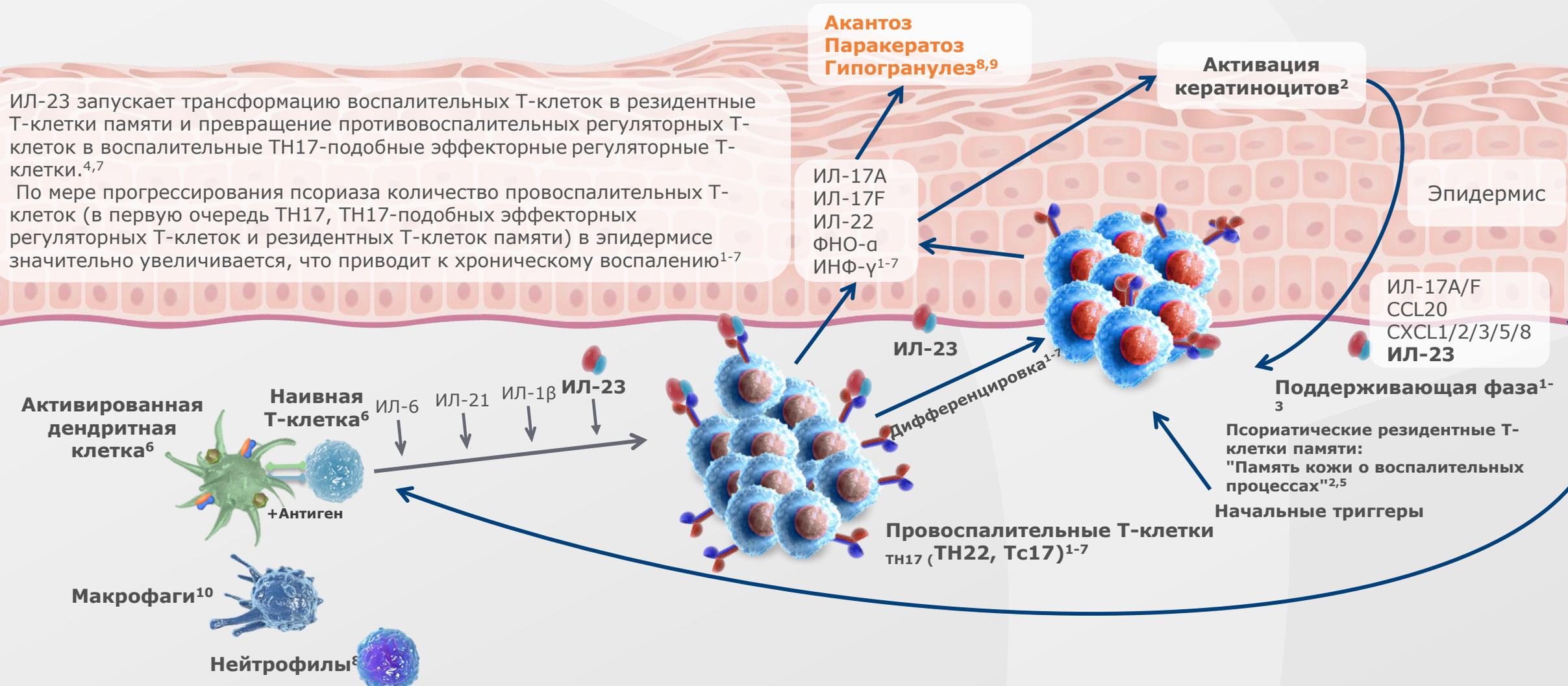
1. Cheuk S и соавт. *Immunity* 2017;46:287-300;
2. Chiricozzi A и соавт. *Int J Mol Sci* 2018;19:179;
3. Krueger JG и соавт. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116-124;
4. Cheuk S и соавт. *J Immunol* 2014;192:3111-3120;
5. Bovenschen HJ и соавт. *J Invest Derm* 2011;131:1853-1860;
6. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1;
7. Ghoreschi K и соавт. *Nature* 2010;467:967-971;
8. Matos TR и соавт. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041;
9. Angsana J и соавт. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9-13 октября 2019 г. D3T01.1;
10. Kannan AK и соавт. *Sci Rep* 2019;9:17675.



Установленный диагноз псориаза

ИЛ-23 запускает трансформацию воспалительных Т-клеток в резидентные Т-клетки памяти и превращение противовоспалительных регуляторных Т-клеток в воспалительные TH17-подобные эффекторные регуляторные Т-клетки.^{4,7}

По мере прогрессирования псориаза количество провоспалительных Т-клеток (в первую очередь TH17, TH17-подобных эффекторных регуляторных Т-клеток и резидентных Т-клеток памяти) в эпидермисе значительно увеличивается, что приводит к хроническому воспалению¹⁻⁷



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

CCL - лиганд хемокина (мотив С-С); CXCL - лиганд хемокина (мотив С-Х-С); ИНФ-γ - интерферон-γ; ИЛ - интерлейкин; ПСО - псориаз; Тс - цитотоксическая Т-клетка; Т_H-клетка Т-хелпер; ФНО - фактор некроза опухоли; Т_{рег} - регуляторная Т-клетка; TRM - резидентная память ткани

1. Bovenschen HJ и соавт. *J Invest Derm* 2011;131:1853-1860; 2. Cheuk S и соавт. *J Immunol* 2014;192:3111-3120; 3. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1; 4. Ghoreschi K и соавт. *Nature* 2010;467:967-971;

5. Matos TR и соавт. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041; 6. Angsana J и соавт. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9-13 октября 2019 г. D3T01.1; 7. Kannan AK и соавт. *Sci Rep* 2019;9:17675;

8. Chiricozzi A и соавт. *Int J Mol Sci* 2018;19:179; 9. Krueger JG и соавт. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116-124; 10. Eyerich K и соавт. *BMJ Open* 2021;11:e049822.

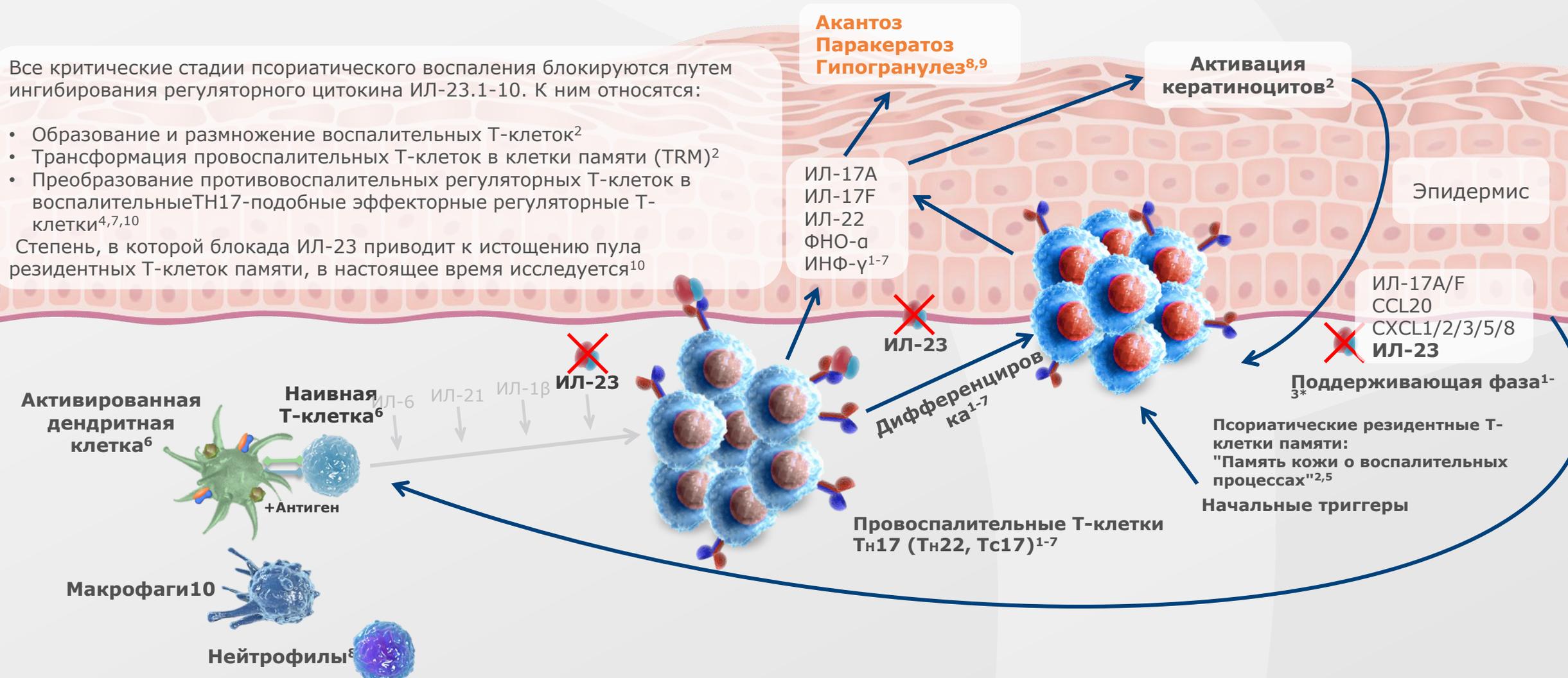


Эффекты ингибирования регуляторного (мастер) цитокина ИЛ-23

Все критические стадии псориазического воспаления блокируются путем ингибирования регуляторного цитокина ИЛ-23.1-10. К ним относятся:

- Образование и размножение воспалительных Т-клеток²
- Трансформация провоспалительных Т-клеток в клетки памяти (TRM)²
- Преобразование противовоспалительных регуляторных Т-клеток в воспалительные TH17-подобные эффекторные регуляторные Т-клетки^{4,7,10}

Степень, в которой блокада ИЛ-23 приводит к истощению пула резидентных Т-клеток памяти, в настоящее время исследуется¹⁰



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

*Подлежит дальнейшему исследованию.

CCL - лиганд хемокина (мотив C-C); CXCL - лиганд хемокина (мотив C-X-C); ИФН-γ - интерферон-γ; ИЛ - интерлейкин; Тс - цитотоксическая Т-клетка; Тн - клетка Т-хелпер; ФНО - фактор некроза опухоли; Т_{рег} - регуляторная Т-клетка;

TRM - резидентная память ткани

1. Bovenschen HJ и соавт. *J Invest Derm* 2011;131:1853-1860; 2. Cheuk S и соавт. *J Immunol* 2014;192:3111-3120; 3. Clark RA. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1; 4. Ghoreschi K и соавт. *Nature* 2010;467:967-971;

5. Matos TR и соавт. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041; 6. Angsana J и соавт. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9-13 октября 2019 г. D3T01.1; 7. Kannan AK и соавт. *Sci Rep* 2019;9:17675;

8. Chiricozzi A и соавт. *Int J Mol Sci* 2018;19:179; 9. Krueger JG и соавт. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116-124; 10. Eyerich K и соавт. *BMJ Open* 2021;11:e049822.

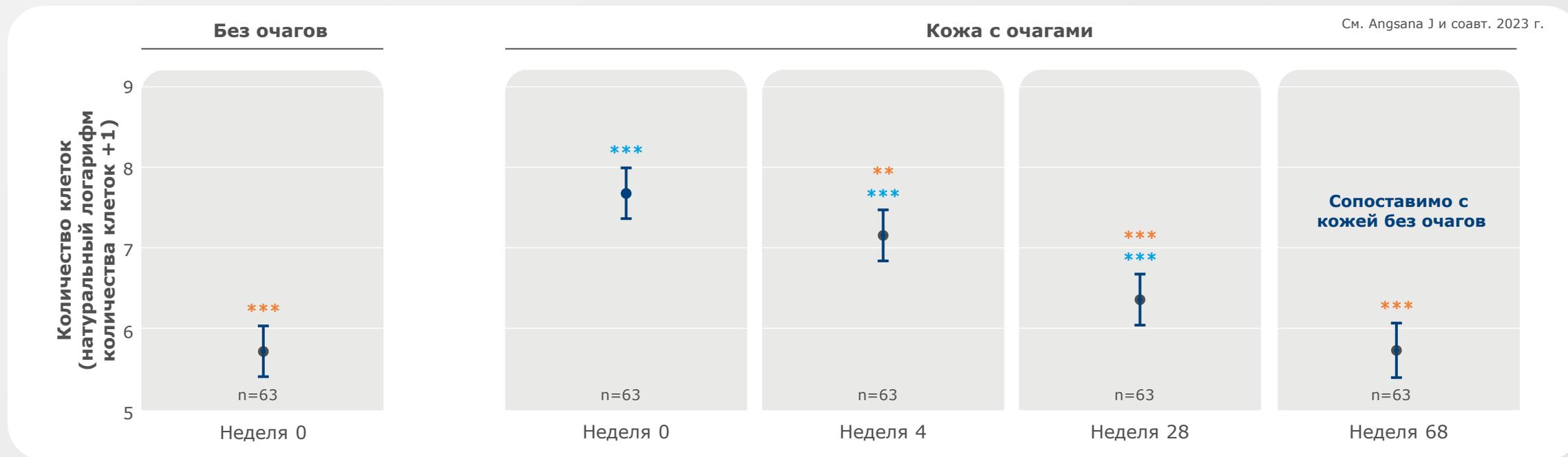
Нормализация количества TRM-клеток при лечении гуселькумабом



GUIDE



Количество CD8⁺ TRM-клеток у пациентов, получающих гуселькумаб¹



Предполагается, что подавление TRM-клеток необходимо для длительного контроля заболевания у пациентов с ПСО²

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Исследовательское дополнительное исследование. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, по сравнению пациентов с **очагами, неделя 0** и **без очагов, неделя 0**. Нормализация: нет существенной разницы при наличии очагов по сравнению с отсутствием очагов (неделя 0).

CD - кластер дифференцировки; ПСО - псориаз; TRM - резидентная память ткани.

1. Angsana J и соавт. Представлено на конференции Международного общества по инфекционным болезням (ISID), Токио, Япония, 10–13 мая 2023 года. P587;

2. Matos TR и соавт. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041.



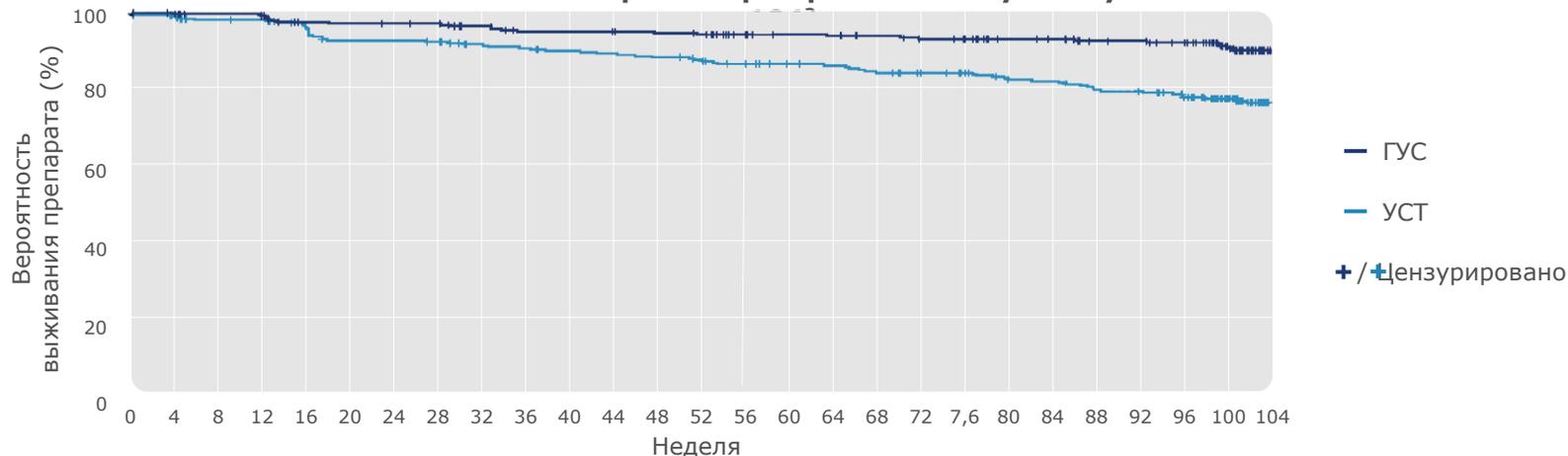
Длительный контроль заболевания при терапии гуселькумабом

VOYAGE 1: Ответы PASI90 при терапии гуселькумабом сохраняются в течение 5



См. Reich K и соавт. 2021

PERSIST: выживаемость терапии при применении гуселькумаба



См. Gerdes S и соавт. 2023 г.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

*Включает пациентов, рандомизированных для получения гуселькумаба на исходном уровне, и пациентов, рандомизированных для получения плацебо на исходном уровне, которые перешли на получение гуселькумаба на неделе 16.
 АДА - адалимумаб; ГУС - гуселькумаб; NRI - подстановка недостающих данных при отсутствии ответа; PASI90 - $\geq 90\%$ улучшение индекса площади поражения и тяжести псориаза; ПБО - плацебо; TFR - правила неэффективности лечения; УСТ - устекинумаб
 1. Reich K и соавт. *Br J Dermatol* 2021;6:1146-1159; 2. Gerdes S и соавт. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;10.1111/jdv.19296.



Как мы можем определить и измерить модификацию заболевания на практике?





Что такое «модификация заболевания» при бляшковидном псориазе в литературе?

Заболевания во время/после лечения

КОНТРОЛЬНЫЙ ОБРАЗЕЦ

Управление симптомами, которые наблюдаются у пациента, посредством **активного применения препарата¹**

МОДИФИКАЦИЯ

Может представлять собой этап между контролируемой ремиссией и ремиссией без приема препаратов. Потенциальные цели лечения могут включать элементы **иммунопатологии основного заболевания¹⁻³**

РЕМИССИЯ

Очищение кожи. Достижимо в случаях, где полное излечение пока невозможно. Вероятно, возможно только в том случае, если пациент продолжает **активное лечение.** Прекращение лечения может привести к рецидиву^{1,3}

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Отправная точка для определения модификации заболевания при ПСО



С учетом **высоких показателей эффективности**, наблюдаемых при применении антагонистов ИЛ-23p19 для лечения ПСО, была предложена концепция возможности **модификации заболевания в лучшую сторону**^{1,2}



Поскольку течение ПСО непредсказуемо, целью лечения был **контроль поражений кожи**.¹ На сегодняшний день контроль в клинических испытаниях осуществлялся с использованием оценки PASI²



При описании других заболеваний определение модификации заболевания предполагает, что **вмешательство должно влиять на основную патологию заболевания и демонстрировать благоприятные результаты для течения заболевания**³

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

ИЛ - интерлейкин; PASI - Индекс площади поражения и тяжести псориаза; ПСО - псориаз.

1. Eyerich K и соавт. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; doi:10.1111/jdv.19652 [Электронная публикация до выхода в печать]; 3. Rendon A и соавт. *Int J Mol Sci* 2019;20:1475; 3. EMA Руководство по клиническим исследованиям лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Доступно по ссылке: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf. По состоянию на: январь 2024 г.



Предлагаемое определение модификации заболевания при бляшковидном ПСО

В декабре 2023 года JEADV опубликовал результаты **международного консенсусного исследования Delphi** для клинически приемлемого **определения модификации заболевания** при бляшковидном ПСО

Предлагаемое клиническое определение

По результатам исследования авторы предлагают следующее определение модификации заболевания, которое может быть использовано в клинических условиях для бляшковидного ПСО:

«Устойчивое улучшение течения бляшковидного ПСО в результате изменения патофизиологии, которое сводит к минимуму необходимость лечения»

Предлагаемые клинические параметры оценки

Авторы также стремились дополнительно определить модификацию заболевания, охарактеризовав, как ее можно измерить:

«У пациентов с ПСО от умеренной до тяжелой степени тяжести, в отсутствие точных биомаркеров, модификацию заболевания можно оценить по устойчивому показателю BSA <1% / PGA 0/1 в течение >12 месяцев после прекращения лечения»

Хотя это определение обеспечивает основу для модификации заболевания, **следующим шагом будет проверка этого в реальных клинических условиях** для определения его точности

В будущем будет важно собрать отзывы пациентов (о том, как это определение вписывается в их восприятие лечения и исходов) и лечащих врачей (о том, насколько легко использовать это определение и насколько оно применимо к заболеванию)

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Почему модификация заболевания имеет значение?

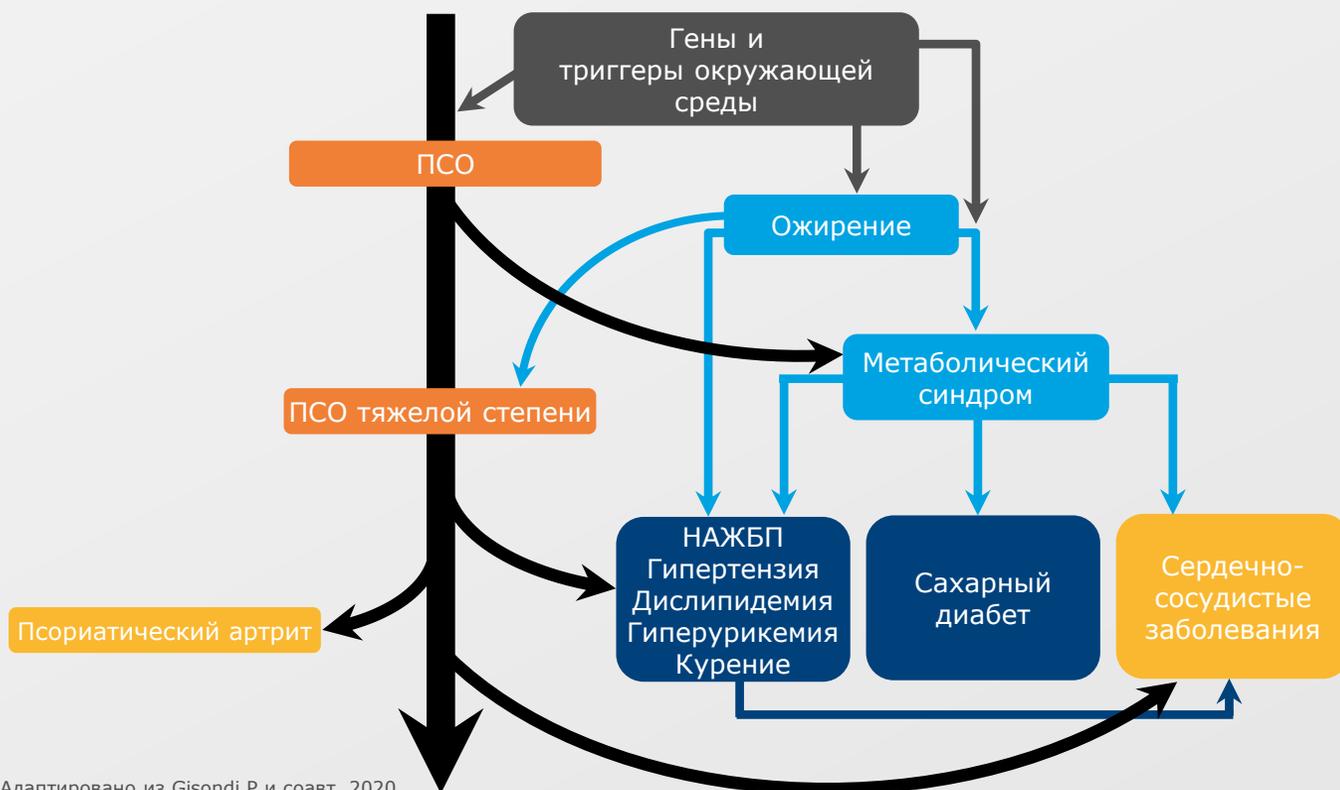




Окно возможностей в траектории ПСО

ПСО и «псориатический марш»¹

ПСО является сложным заболеванием, связанным с несколькими сопутствующими заболеваниями. Считается, что это связано с тем, что ПСО имеет общие с другими заболеваниями механизмы иммунного ответа и воспаления, а также факторы риска и генетическую предрасположенность¹



Адаптировано из Gisondi P и соавт. 2020

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Раннее вмешательство продемонстрировало благоприятные результаты при других хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона^{2,3}

Таким образом, может появиться **окно возможностей** для своевременного вмешательства при ПСО, что может привести к модификации заболевания^{4,5}



Поможет ли раннее вмешательство с применением биопрепаратов предотвратить прогрессирование сопутствующего заболевания?

НАЖБП, неалкогольная жировая дистрофия печени; ПСО, псориаз

1. Gisondi P и соавт. *Front Pharmacol* 2020;11:117; 2. Nell VPK и соавт. *Rheumatology* 2004;43:906–914; 3. D’Haens G и соавт. *Lancet* 2008;371:660–667; 4. Abdallah B и соавт. *JEADV Clin Pract* 2022;1:307–316; 5. Svedbom A и соавт. *JAMA Dermatol* 2021;157:1–8.



В чем преимущество раннего вмешательства с применением биопрепаратов?

Шаг к модификации заболевания



Клинические результаты исследования GUIDE

Часть 1 – Идентификация пациентов с суперответом¹

Приводит ли лечение на ранней стадии к улучшению клинических результатов?

Вторичная конечная точка на 28 неделе была достигнута:

У пациентов с НПЗ чаще наблюдался супер-ответ при приеме ГУС, чем у пациентов с БПЗ

НПЗ: ≤2 лет от появления симптомов
БПЗ: >2 лет от появления симптомов
Супер-ответ: PASI=0 на неделях 20 и 28

Часть 2 – Контроль заболевания посредством дополнительного периода приема у пациентов с суперответом²

Могут ли пациенты с суперответом поддерживать контроль над заболеванием при увеличении интервала приема препарата?

Первичная конечная точка была достигнута на 68 неделе²:

В поддержании контроля над заболеванием (PASI <3) у пациентов с суперответом дозировка 1 р/16 нед. была не менее эффективной по сравнению с дозировкой 1 р/8 нед.

GUIDE (NCT03818035) - это исследование фазы IIIB, предназначенное для оценки влияния **раннего вмешательства с применением ГУС у пациентов с**

бляшковидным ПСО от умеренной до тяжелой степени тяжести^{1,3}

Неделя 0

28

68

22,0

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Пациенты с НПЗ, получавшие ГУС, продемонстрировали более раннюю нормализацию количества провоспалительных Т-клеток, чем пациенты с БПЗ



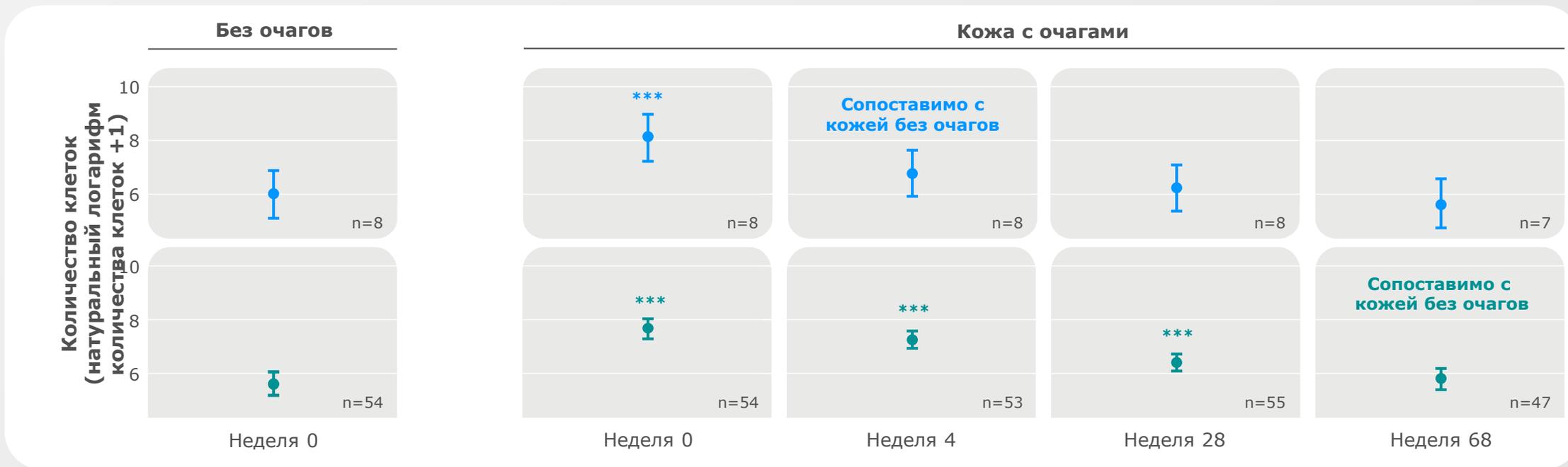
и



Количество CD8⁺ TRM-клеток у пациентов, получающих гуселькумаб

● Пациенты с НПЗ

● Пациенты с БПЗ



У пациентов с НПЗ по сравнению с пациентами с БПЗ более ранняя нормализация количества клеток также наблюдалась для **других популяций ИЛ-17А⁺ Т-клеток[†]**

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

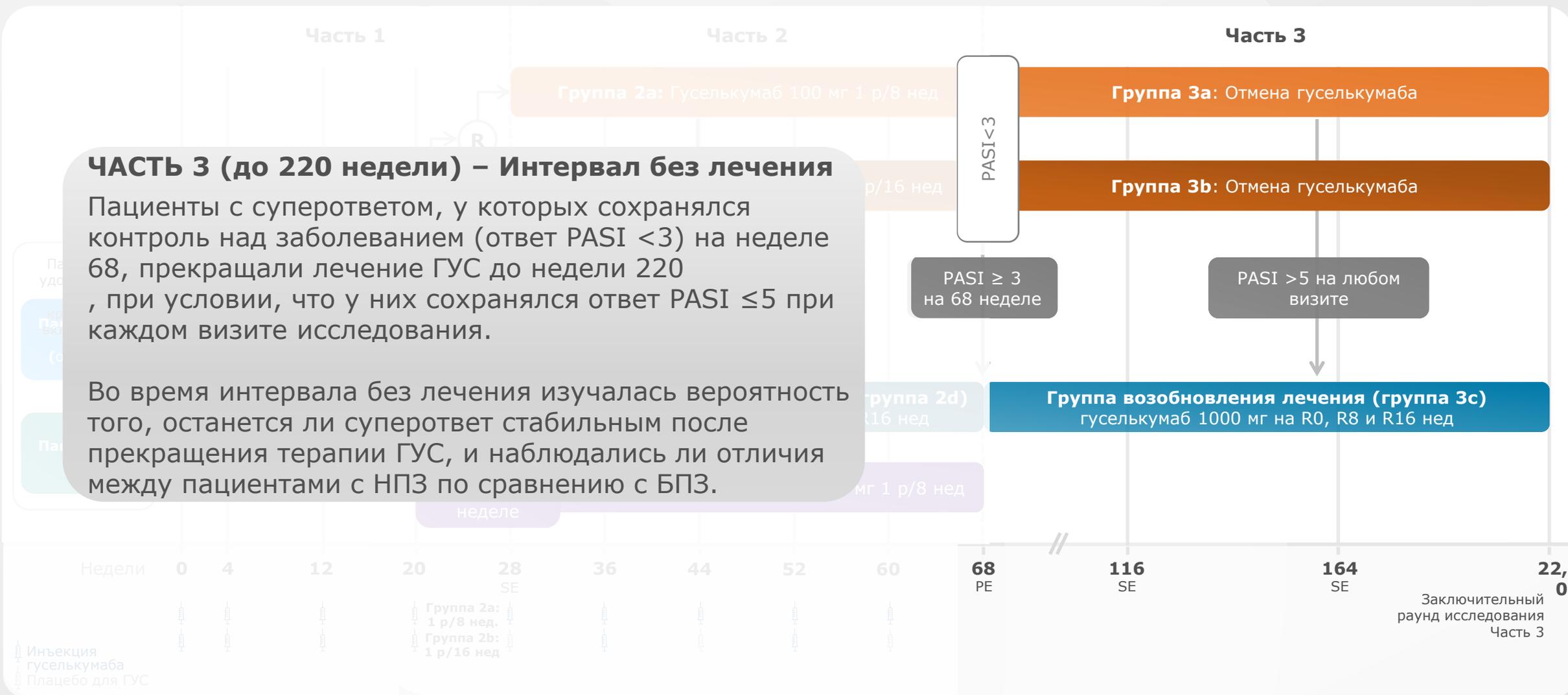
Исследовательское дополнительное исследование. *** $p < 0,001$, по сравнению пациентов с кожей без очагов с НПЗ или БПЗ, неделя 0; [†]Более ранняя нормализация (НПЗ по сравнению с БПЗ) наблюдалась в CD8⁺ ИЛ-17А⁺ Т-клетках (неделя 4 по сравнению с неделей 68) и CD4⁺ ИЛ-17А⁺ Т-клетках (неделя 0 по сравнению с неделей 28). Нормализация: нет существенной разницы при наличии очагов по сравнению с отсутствием очагов (неделя 0). Т-клетки: CD3⁺, ИЛ-17А⁺; Т-клетки: CD3⁺, ИЛ-17А⁺; TRM-клетки: CD3⁺ и CD8⁺, а также CD103⁺ и/или CD49a⁺; ИЛ-10⁺ Т-клетки: CD3⁺, ИЛ-10⁺; Трег-клетки: CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ и FOXP3⁺.

CD - кластер дифференцировки; FOXP3 - бокс-белок РЗ с вилочной головкой; ГУС - гуселькумаб; ИЛ - интерлейкин; БПЗ - большая продолжительность заболевания; НПЗ - небольшая продолжительность заболевания; T_{reg} - регуляторная Т-клетка; TRM - резидентная память ткани.

Angsana J и соавт. Представлено на конференции Международного общества по инфекционным болезням (ISID), Токио, Япония, 10–13 мая 2023 года. Постер 587.



GUIDE Часть 3: Дизайн исследования¹⁻³



ЧАСТЬ 3 (до 220 недели) – Интервал без лечения

Пациенты с суперответом, у которых сохранялся контроль над заболеванием (ответ PASI < 3) на неделе 68, прекращали лечение ГУС до недели 220, при условии, что у них сохранялся ответ PASI ≤ 5 при каждом визите исследования.

Во время интервала без лечения изучалась вероятность того, останется ли суперответ стабильным после прекращения терапии ГУС, и наблюдались ли отличия между пациентами с НПЗ по сравнению с БПЗ.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



После прекращения терапии ГУС пациенты с суперответом и НПЗ не получали лечения значительно дольше, чем пациенты с суперответом и БПЗ



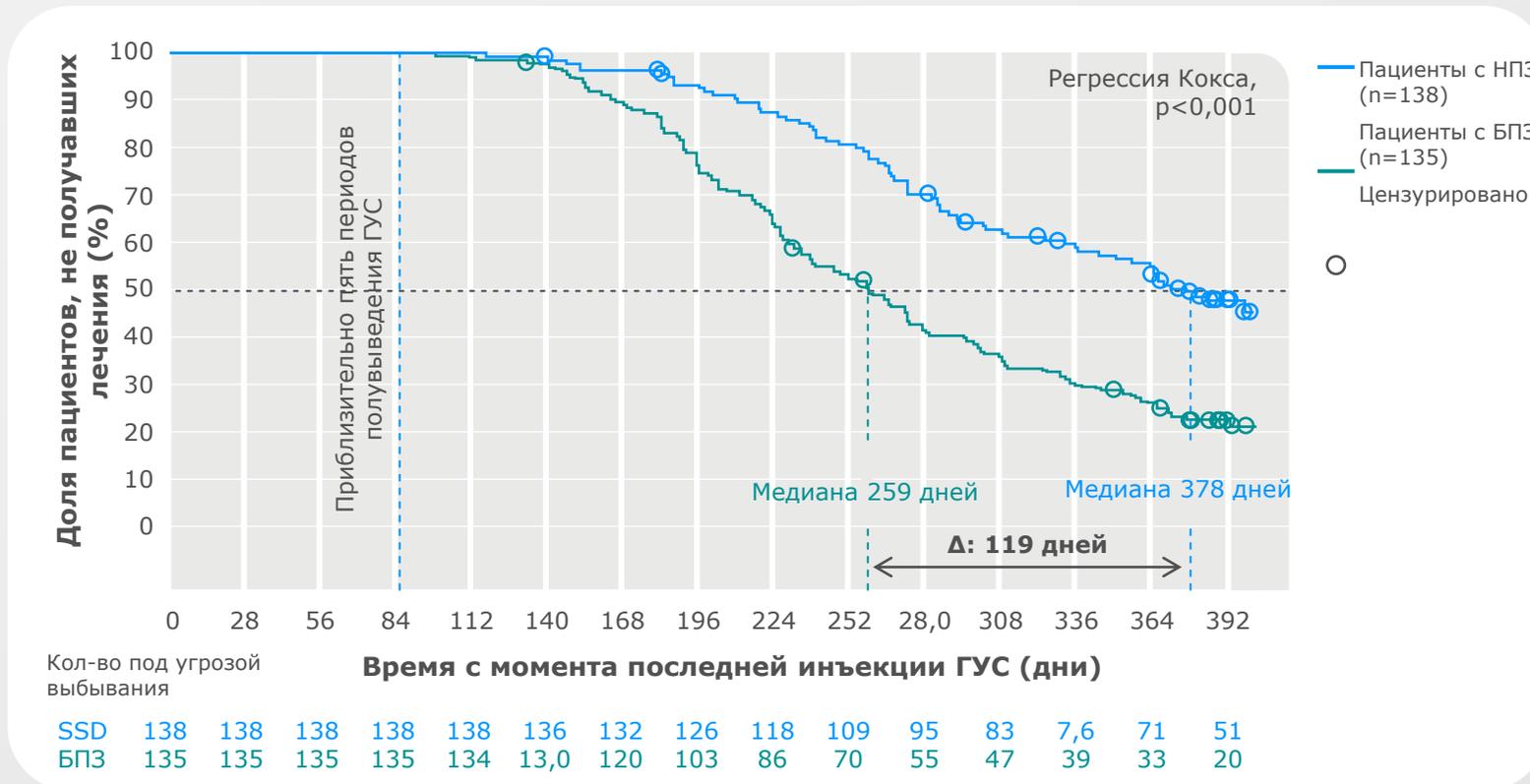
Время до потери ответа: после прекращения лечения ГУС пациенты с суперответом (n=273) не получали лечения в среднем в течение 302 дня



НПЗ



БПЗ



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Номинальные р-значения. Потеря ответа на поддерживающую терапию определялась как ответ PASI >5 на любом визите, после чего терапию ГУС начинали снова. Время до окончания периода без лечения рассчитывали с момента последней инъекции ГУС в части 2 исследования до даты первого визита для начала повторной терапии (независимо от оценок PASI). Если повторное лечение не было начато, время цензурировали до даты визита на неделе 116 или даты прекращения исследования, в зависимости от того, что наступило раньше.

ГУС - гуселькумаб; БПЗ - большая продолжительность заболевания; PASI - Индекс площади поражения и тяжести псориаза; НПЗ - небольшая продолжительность заболевания; SR - пациент с суперответом. Schäkel K и соавт. Представлено на EADV, Берлин, Германия, 11-14 октября 2023 года. P2042.

Среди пациентов с суперответом, которые не получали лечения до 116 недели, пациенты с НПЗ имели номинально более высокие показатели ответа aPASI, чем пациенты с БПЗ



НПЗ

и

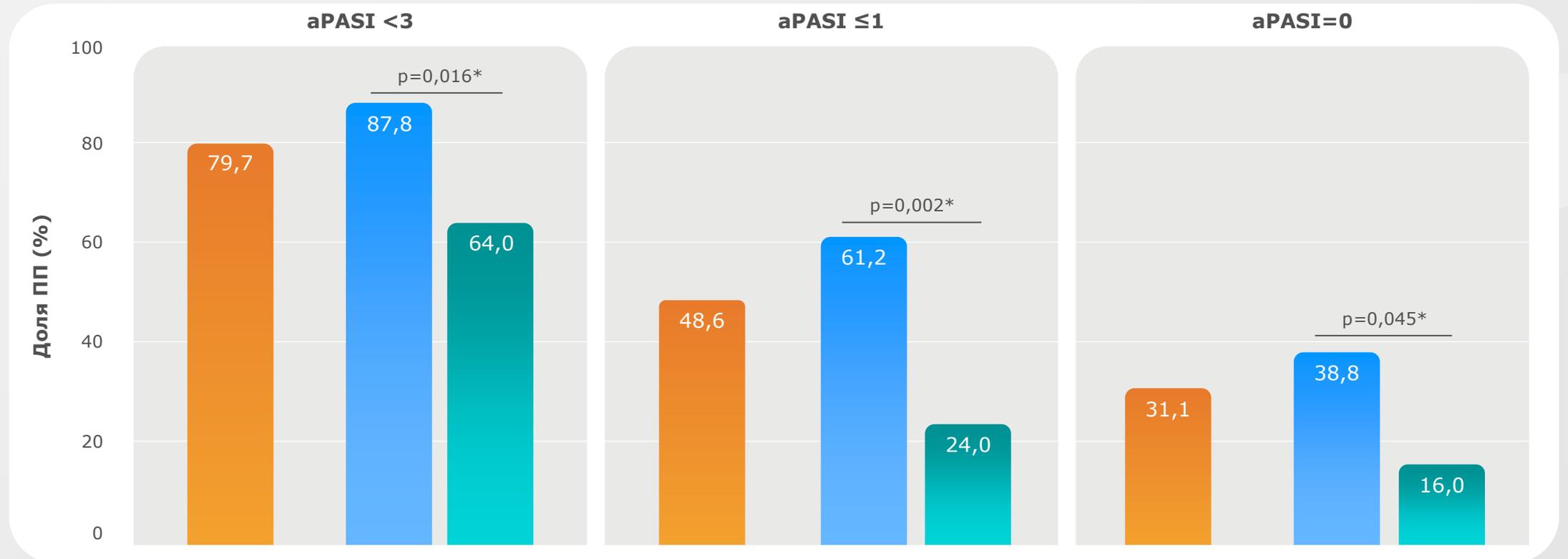


БПЗ

Частота ответа aPASI на неделе 116 (по наблюдениям)

Пациенты, которые не получали лечения до недели 116

SR (n=74) SR с НПЗ (n=49) SR с БПЗ (n=25)



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

*Номинальные p-значения Потеря ответа на поддерживающую терапию определялась как ответ PASI >5 при любом визите, после чего терапию ГУС начинали снова. aPASI - абсолютный индекс площади поражения и тяжести псориаза; ГУС - гуселькумаб; БПЗ - большая продолжительность заболевания; PASI - Индекс площади поражения и тяжести псориаза; НПЗ - небольшая продолжительность заболевания; SR - пациент с суперответом.



У более 60% пациентов с суперответом, у которых по-прежнему отсутствовали симптомы на неделе 116, продолжительность заболевания на исходном уровне составляла ≤ 15 месяцев

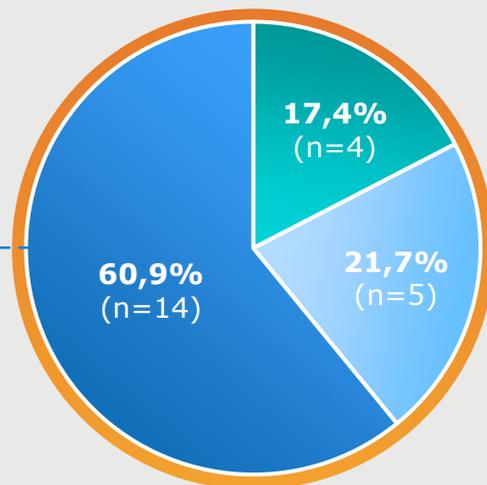


Частота ответа aPASI на неделе 116 (по наблюдениям)

Пациенты, которые не получали лечения до недели 116

SR (n=74) SR с НПЗ (n=49) SR с БПЗ (n=25)

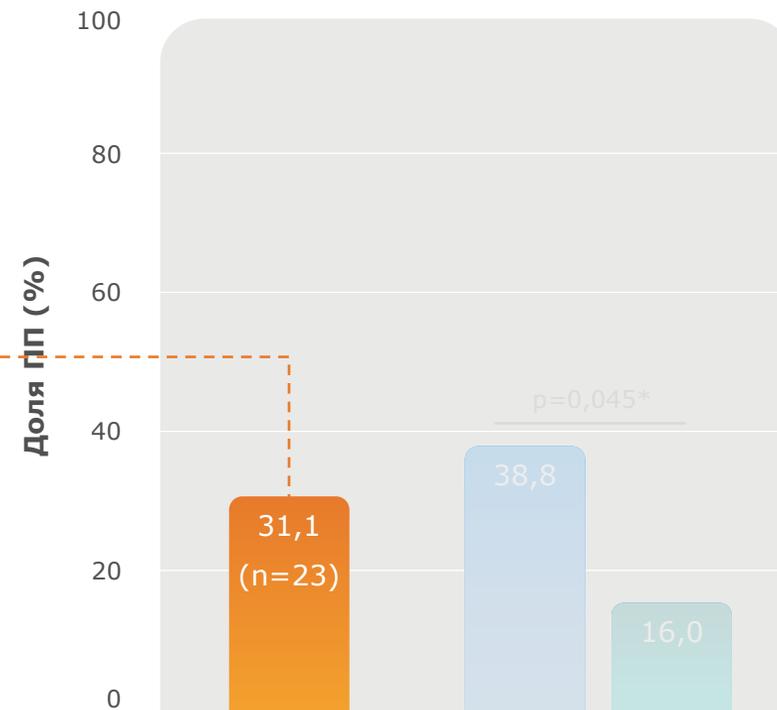
Пациенты с суперответом и оценкой aPASI=0 на неделе 116 (n=23)



Продолжительность заболевания на исходном уровне

≤ 15 месяцев 15–24 месяца >2 года

aPASI 0



УКПЗ

Ультракороткая продолжительность заболевания

Пациенты с продолжительностью заболевания ≤ 15 месяцев с момента появления симптомов

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Заключение

- Псориаз - это **хроническое, системное, иммуноопосредованное** заболевание¹
- Клетки TRM играют **важную роль в хроническом поражении кожи**²⁻⁴
- Было продемонстрировано, что **ГУС, ингибитор ИЛ-23p19, уменьшает количество клеток TRM в коже (GUIDE)**⁵
- Консенсус Delphi определил модификацию заболевания как **«устойчивое улучшение течения бляшковидного ПСО в результате изменения патофизиологии, которое сводит к минимуму необходимость лечения»**⁶
- Может появиться **окно возможностей для своевременного вмешательства**, что может привести к модификации заболевания⁷
- Исследование GUIDE показало, что в популяции пациентов с с суперответом, **пациенты с НПЗ чаще не получали терапию** после прекращения ГУС, чем пациенты с БПЗ⁸

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

ГУС - гуселькумаб; IL - интерлейкин; БПЗ - большая продолжительность заболевания; ПСО - псориаз; НПЗ - небольшая продолжительность заболевания; SR - пациент с суперответом; TRM - резидентная память ткани

.1. Hawkes JE и соавт. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:645–653; 2. Bovenschen HJ и соавт. *J Invest Dermatol* 2011;131:1853–1860; 3. Watanabe R и соавт. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra39;

4. Cheuk S и соавт. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 5. Представлено на конференции Международного общества по инфекционным болезням (ISID), Токио, Япония, 10–13 мая 2023 года. P587; 6. Eyerich K и соавт. *BMJ Open* 2021;11:e049822;

7. Abdallah B и соавт. *JEADV Clin Pract* 2022;1:307–316; 8. Schäkel K и соавт. Представлено на EADV, Берлин, Германия, 11–14 октября 2023 года. P2042.