

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Autoreferát disertační práce

Epidemiologie, komorbidity a kvalita života u pacientů s psoriázou

MUDr. Jan Hugo

2023

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Preventivní medicína a epidemiologie

Školicí pracoviště: Dermatovenerologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Autor: MUDr. Jan Hugo

Školitel: prof. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA

Školitel konsultant (byl – li):

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne..... v.....hod.
kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

| Obsah | Strana |
|--------------------------|---------------|
| 1. Úvod | 6-7 |
| 2. Hypotézy a cíle práce | 7 |
| 3. Materiál a metodika | 7-9 |
| 4. Výsledky | 9-12 |
| 5. Diskuze | 12-18 |
| 6. Závěry | 18 |
| 7. Použitá literatura | 19-25 |

Souhrn

Psoriáza je komplexní systémovou chorobu, řazenou mezi imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění (IMID, Immune-Mediated Inflammatory Disease). Přestože sama o sobě neohrožuje život pacientů, mívá dramatický dopad na jejich kvalitu života, a nese riziko rozvoje řady komorbidit. Proto i s ohledem na skutečnost, že se jedná o jednu z nejčastějších chronických dermatóz, postihující více než 100 milionů osob po celém světě, vyhodnotila WHO psoriázu jako závažný celosvětový zdravotní problém.

Cílem léčby je dostat chorobu pod dlouhodobou kontrolu, dosáhnout co nejmenšího počtu viditelných projevů a minimální aktivity tvorby nových, kdy u pacientů s těžkou formou psoriázy je nezbytná systémová terapie. To bylo ale dlouho dobu velmi obtížné, protože preparáty konvenční systémové terapie často neměly dostatečnou účinnost, a navíc kvůli nežádoucím účinkům a nutnosti častých laboratorní vyšetření nebyly ani vhodné k dlouhodobému podávání. Díky intenzivnímu výzkumu však došlo k vyvinutí cílené biologické terapie, která představuje výrazný pokrok stran účinnosti i bezpečnosti. Jedná se ale o terapii novou, takže řada otázek, zejména u novějších generací biologické terapie, stále není zodpovězena.

Naše práce se proto zaměřila na získání a analyzování dat z reálné klinické praxe (RWD, Real World Data) pacientů z celé České republiky, u kterých byla indikovaná cílená biologická terapie guselkumabem, prvním zástupcem nejnovější lékové skupiny selektivních inhibitorů IL-23.

Získané epidemiologické údaje i informace o komorbiditách a vstupní závažnosti psoriázy byly obdobné jako u pacientů léčených jinými léky cílené biologické terapie, mohli jsme tak vyloučit, že by pozitivní výsledky terapie guselkumabem byly zkreslené/nadhodnocené jiným epidemiologickým profilem či závažností psoriázy léčených pacientů. Terapie guselkumabem vykazovala velice dobrou účinnost, jak na samotné kožní postižení, tak na zlepšení kvality života pacientů. Dosažený efekt navíc přetrvával stabilně dlouhodobě po celou dobu 36měsíčního sledování, setrvání na terapii bylo u vysokého procenta pacientů. Terapie byla rovněž dobře tolerována, bezpečnostní profil lze hodnotit jako příznivý, během celého sledování se vyskytlo pouze minimum nežádoucích účinků, které navíc ve většině případů byly nevýznamného přechodného charakteru a nevedly k přerušení terapie.

Summary

Psoriasis is a complex systemic disease included among the Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID). Although not life-threatening in itself, it has a dramatic impact on patients' quality of life and is associated with a risk of developing a number of comorbidities.

Therefore, considering that it is one of the most common chronic dermatoses, affecting more than 100 million people worldwide, the WHO has designated psoriasis as a major global health problem.

The goal of the treatment is to get the disease under long-term control, to achieve the fewest visible manifestations and minimal activity of new ones, while in patients with severe psoriasis, systemic therapy is necessary. However, this has been very difficult for a long time, because conventional systemic therapies were often not sufficiently effective, and due to side effects and the need for frequent laboratory tests, they were also not appropriate for long-term administration. Nevertheless, intensive research and a better understanding of the aetiopathogenesis of psoriasis have led to the development of targeted biological therapy, which represents a significant advance in both efficacy and safety. But it is a new therapy, so many questions are not yet answered, especially with newer generations of biological therapy.

Therefore, our work focused on obtaining and analyzing the Real World Data (RWD) of patients from the entire Czech Republic who were indicated for targeted biological therapy with guselkumab, the first member of the newest drug class of selective IL-23 inhibitors.

The obtained epidemiological data as well as information on comorbidities and initial severity of psoriasis were similar to those obtained in patients treated with other targeted biological therapies; thus, we could exclude that the positive results of guselkumab therapy were biased/overestimated by a different epidemiological profile or severity of treated patients. Therapy with guselkumab showed very good efficacy, both on the skin involvement itself and on the improvement of patients' quality of life. Moreover, the achieved effect persisted steadily over a long-term follow-up period of 36 months, with a high percentage of drug survival. The therapy was also well tolerated, the safety profile was favourable, with only a minimum of adverse events occurring during the entire follow-up period, most of which were of an insignificant transient nature and did not lead to discontinuation of the therapy.

1. Úvod

Psoriáza je tradičně definována jako chronická zánětlivá dermatóza neinfekční povahy. Díky prohlubujícím se znalostem, zejména v oblasti imunologie a genetiky, se zcela zásadně změnila představa o etiopatogenezi psoriázy, která tak již není považována za pouhý kožní problém, ale je chápána jako závažné systémové onemocnění. Kromě typického postižení kůže, a často též kloubního systému, může být patologický zánět přítomný v dalších orgánech. Pacienti s psoriázou tak mají kromě všeobecně známé psoriatické artritidy vyšší prevalenci i řady jiných komorbidit (např. diabetes mellitus, hepatopatie, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění, chronické renální selhání, idiopatické střevní záněty, deprese aj.). Proto se čím dál více používá termín „psoriatická nemoc“, který lépe vystihuje komplexní charakter psoriatického postižení [Scarpa et al., 2006].

Komorbidity významně ovlivňují mortalitu a délku života pacientů s psoriázou, závažné formy psoriázy prokazatelně zkracují délku života o 3–5 let [Abuabara et al., 2010; Gelfand et al., 2007]. Některé komorbidity navíc zásadním způsobem ovlivňují použití systémové terapie, buď kvůli možným kontraindikacím či naopak možnému společnému terapeutickému využití [Hugo, 2022].

Mimo zmíněná celková rizika má psoriáza navíc dramatický dopad na kvalitu života nemocných, při dotazníkových hodnocení kvality života vycházejí negativní skóre srovnatelná s nádorovými nebo pokročilými kardiovaskulárními chorobami. Důvodem přitom není pouze sociálně-společenský hendikep kvůli viditelnosti projevů, ale i subjektivní obtíže jako neutišitelný pruritus či bolestivost ložisek.

Psoriáza je ze své podstaty nevy léčitelným onemocněním, terapie tak musí být dlouhodobá, jejím cílem je dostat chorobu pod dlouhodobou kontrolu, dosáhnout co nejmenšího počtu viditelných projevů a minimální aktivity tvorby nových. U pacientů s těžkou formou psoriázy je nezbytná systémová terapie. Preparáty konvenční systémové terapie ale mnohdy nemají dostatečnou účinnost, navíc, kvůli riziku nežádoucích účinků a nutnosti častých laboratorní vyšetření nejsou k dlouhodobému podávání ani vhodné.

Díky lepšímu porozumění etiopatogeneze psoriázy však došlo k vyvinutí cílené biologické terapie, která zásadně rozšířila možnosti systémové terapie. Nejprve se léčba soustředila na ovlivnění Th1 subpopulace T-lymfocytů a jejich efektorový cytokin TNF-alfa. Později se

vzhledem k upravení pohledu na imunopatogenezi psoriázy, s novou „centrální“ rolí přisuzovanou Th17 lymfocytů, léčba zaměřila na jejich efektorový cytokin IL-17 a regulační cytokin IL-23 [Chiricozzi et al., 2018].

Přestože se inhibice IL-23 ukázala být v registračních studiích terapeuticky značně úspěšná, tak i s ohledem na krátký čas od schválení ke klinickému použití, zatím nám řada informací chybí, například stran dlouhodobé bezpečnosti či setrvání na léčbě. První analýzy údajů z reálné klinické praxe (Real World Data, RWD) již sice existují, zatím ale hodnotily pouze krátkodobé použití, ve většině případů do 1 roku terapie [Dapavo et al., 2022; Ruggiero et al., 2021; Li et al. 2022; Del Alcázar et al. 2022; Benhadou et al., 2020;].

2. Hypotézy a cíle práce

Cílem této práce bylo na základě dat z reálného světa/klinické praxe (RWD, Real World Data) z České republiky zhodnotit dlouhodobé použití guselkumabu, léku cílené biologické terapie psoriázy ze skupiny selektivních inhibitorů IL-23. Hodnocení se zaměřovalo na epidemiologická data pacientů, jejich komorbidity, informace o závažnosti psoriázy před zahájením terapie, kvalitu života léčených pacientů, a účinnost a bezpečnost terapie.

Byly vysloveny následující cíle a hypotézy:

1. Zjistit epidemiologická data, komorbidity a vstupní závažnost psoriázy u pacientů léčených guselkumabem a porovnat je s pacienty léčenými jinými léky cílené biologické terapie
2. Terapie guselkumabem zásadně zlepšit negativní dopad psoriázy na kvalitu života pacientů
3. Terapie guselkumabem je účinná a bezpečná i při dlouhodobém použití v podmínkách reálné klinické praxe

3. Materiál a metodika

Jednalo se o prospektivní observační studii, která analyzovala data RWD. Kohortu sledovaných/analyzovaných osob představovali všichni pacienti, kteří splnili úhradová

kritéria a zahájili terapii guselkumabem, počínaje rokem 2017, kdy byl lék schválen ke klinickému použití. Indikace k terapii byla nezávislá na naší práci. Pro získání dostatečně velkého a reprezentativního počtu pacientů byl využit registr BIOREP, což je webová databáze pacientů s neonkologickými dermatologickými onemocněními, kteří jsou v České republice léčeni cílenou biologickou nebo cílenou perorální terapií. Registr byl spuštěn v květnu 2005 a je pod dohledem České dermatovenerologické společnosti.

Práce byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1964 a všemi pozdějšími dodatky, všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas. Bylo získáno povolení k přístupu/využití údajů z registru BIOREP, údaje pacientů použité pro tuto práci byly deidentifikovány.

U pacientů s psoriázou registr BIOREP obsahuje jejich demografické údaje, relevantní údaje z osobní a rodinné anamnézy, údaje o průběhu psoriázy, a údaje o bezpečnosti a účinnosti použitých léčiv, včetně záznamů o vývoji skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index) a skóre DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Skóre PASI je základním semikvantitativním nástrojem, kterým je hodnocena závažnost psoriázy a také odpověď na léčbu. Je vyjadřováno jako jednoduché skóre, které nabývá hodnoty od 0 (zcela bez známek nemoci) až po maximální hodnotu 72. Odpověď na léčbu je vyhodnocována ve srovnání s výchozí hodnotou a je vyjadřována v procentuálním formátu poklesu této hodnoty. Arbitrárně jsou nadefinovány tři kategorie zlepšení – PASI 75, PASI 90 a PASI 100 – což značí procentuální pokles výchozí hodnoty o 75 %, 90 % a 100 % (kompletní zhojení).

Skóre DLQI je základním nástrojem k hodnocení, jak moc kožní onemocnění ovlivňovalo život pacienta v posledním týdnu. Dotazník obsahuje 10 otázek, skóre je vypočítáno jako součet dosažených bodů u každé otázky, přičemž maximální dosažitelný výsledek je 30, minimální je 0.

Při vstupní návštěvě byly shromážděny demografické údaje (věk, pohlaví, hmotnost, výška, index tělesné hmotnosti [BMI]), údaje o osobní anamnéze (včetně kuřáctví a komorbiditách), rodinné anamnéze a průběhu psoriázy (včetně předchozí konvenční systémové a cílené biologické terapie). Údaje o skóre PASI a DLQI a nežádoucích příhodách byly získány při zahájení terapie (měsíc 0) a poté během návštěv pacientů ve 3. měsíci, v 6. měsíci, a následně každých 6 měsíců.

Pacienti byli léčeni podle standardního terapeutického režimu pro tento lék, do práce jsme zahrnuli každého pacienta, který dostal alespoň jednu dávku guselkumabu. Jednalo se jak o bio-naivní pacienty (guselkumab podávaný jako biologický lék první linie), tak pacienty s anamnézou cílené biologické terapie (předchozí expozice jednomu nebo více biologickým lékům). Mezním datem pro naši analýzu byl 31. říjen 2022.

Pro účely analýzy byly epidemiologické údaje (tj. demografické charakteristiky, osobní a rodinná anamnéza, historie psoriázy) a závažnost onemocnění (skóre PASI a DLQI) shrnuty pomocí popisné statistiky. Deskriptivní statistika byla rovněž použita k vyhodnocení souboru dat na základě počtu pacientů a jejich procentuálního zastoupení ve skupinách vzhledem ke kategoriálním proměnným, pro spojité proměnné byl použit průměr a směrodatná odchylka (SD). Setrvání na terapii (drug survival) bylo definováno jako doba od zahájení léčby do jejího ukončení, pacienti byli vyřazeni, pokud byli ztraceni z následného sledování nebo pokud nebyly k dispozici údaje pro žádné další následné návštěvy. Analýza setrvání na terapii byla provedena pomocí Kaplan-Meierova odhadu pro všechny pacienty a podskupiny a porovnána pomocí log-rank testu. Statistická významnost byla stanovena na p-hodnotu <0,05. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru R (R Core Team 2019).

4. Výsledky

Charakteristika pacientů a psoriázy

Do této práce bylo zařazeno 333 pacientů (celkem s 336 léčebnými cykly) s ložiskovou psoriázou, ve sledovaném souboru převažovali pacienti mužského pohlaví (66,7 %). Průměrný věk (\pm SD) při zahájení léčby guselkumabem byl $48,6 \pm 13,3$ let, průměrná doba trvání psoriázy byla $22,1 \pm 13,2$ let. Výskyt psoriázy v rodinné anamnéze udávala méně než polovina pacientů (40,5 %). Podle BMI mělo 31,5 % pacientů nadváhu (BMI 25-29,99) a 48,0 % pacientů bylo obézních (BMI ≥ 30), průměrná hodnota BMI na začátku studie činila $30,3 \pm 6,6$. Zhruba jedna pětina pacientů (21,0 %) trpěla na začátku léčby guselkumabem souběžnou psoriatickou artritidou, z těchto pacientů mělo 22,9 % asymetrickou oligoartikulární artritidu, 11,4 % symetrickou polyartritidu, 11,4 % distální interfalangeální artropatii, 7,1 % spondylitidu a u 47,2 % nebyla v dostupné dokumentaci forma psoriatické artritidy blíže specifikována. Téměř tři čtvrtiny pacientů (72,4 %) měli alespoň jednu další komorbiditu, nejčastěji se jednalo o kardiovaskulární (39,3 %) a metabolické/endokrinní (37,5 %) choroby. Šestnáct pacientů mělo v osobní anamnéze nádorové onemocnění, ve

většině případů byly tyto nádory diagnostikovány méně než 5 let před zahájením léčby, dispenzarizující onkologická pracoviště však neměla proti léčbě guselkumabem žádné námitky. Více než jedna třetina pacientů (36,6 %) udávala přetrvávající aktivní kuřáctví, více než jedna šestina pacientů (14,4 %) udávala kuřáctví někdy v minulosti.

Průměrné skóre PASI na počátku léčby guselkumabem bylo $16,0 \pm 7,7$, přičemž nejvyšší skóre bylo 47,4. Průměrné skóre DLQI bylo na počátku terapie guselkumabem $14,2 \pm 6,5$. Všech 333 pacientů trpělo ložiskovou psoriázou, navíc v 5,7 % se anamnesticky vyskytla guttatní varianta psoriázy a ve 4,2 % erythrodermická, při vstupním vyšetření bylo zjištěno u 21,6 % pacientů dlouhodobé přetrvávající postižení nehtů, kromě toho někdy v průběhu života mělo 5,7 % pacientů inverzní postižení, 2,1 % palmoplantární plakové a 2,1 % palmoplantární pustulózní postižení. Z konvenční systémové terapie byla anamnesticky většina pacientů léčena fototerapií (80,5 %) a methotrexátem (78,4 %), téměř dvě třetiny pacientů používali acitretin (62,8 %), méně než polovina pacientů dostávala cyklosporin (42 %). Celkem 48,6 % pacientů bylo bio-naivních (u 6,0 % pacientů byl kromě konvenční systémové terapie užíván i apremilast), naopak 51,4 % již bylo léčeno alespoň jedním biologikem (16,8 % pacientů byl v minulosti aplikován inhibitor TNF-alfa, 12,6 % inhibitor IL-12/23, 19,8 % inhibitor IL-17 a 0,3 % inhibitor IL-23 risankizumab).

Terapie guselkumabem

Všichni pacienti obdrželi alespoň jednu dávku guselkumabu. V době analýzy dokončilo 3, 12, 24 a 36 měsíců terapie 313, 231, 138 a 58 pacientů.

Průměrné (\pm SD) skóre PASI se snížilo z $16,0 \pm 7,7$ na začátku terapie na $2,0 \pm 3,5$ po 3 měsících terapie, na $0,7 \pm 1,4$ po 12 měsících terapie, na $0,9 \pm 1,6$ po 24 měsících terapie a na $0,8 \pm 1,2$ po 36 měsících terapie.

Absolutního skóre PASI ≤ 3 a ≤ 1 dosáhlo 81,8 % ($n = 256$) a 54,0 % ($n = 169$) pacientů po 3 měsících terapie, 93,9 % ($n = 217$) a 77,9 % ($n = 180$) pacientů po 12 měsících terapie, 94,2 % ($n = 130$) a 71,0 % ($n = 98$) pacientů po 24 měsících terapie, 94,8 % ($n = 55$) a 70,7 % ($n = 41$) pacientů po 36 měsících terapie.

Léčebná odpověď PASI 90 a PASI 100 byla pozorována u 61,7 % ($n = 193$) a 32,9 % ($n = 103$) pacientů po 3 měsících terapie, u 81,8 % ($n = 189$) a 57,1 % ($n = 132$) pacientů po 12

měsících terapie, u 75,4 % (n = 104) a 50,7 % (n = 70) pacientů po 24 měsících terapie, u 75,9 % (n = 44) a 55,2 % (n = 32) pacientů po 36 měsících terapie.

Procento pacientů, kteří dosáhli léčebné odpovědi PASI 90 a PASI 100, bylo ve všech časových bodech studie vyšší u bio-naivních pacientů, ve srovnání s pacienty s předchozí biologickou terapií.

Procento pacientů, kteří dosáhli léčebné odpovědi PASI 90 a PASI 100, bylo ve všech časových bodech studie vyšší u pacientů s normální hmotností (BMI < 25), ve srovnání s pacienty s nadváhou/obezitou (BMI ≥ 25).

Procento pacientů, kteří dosáhli léčebné odpovědi PASI 90 a PASI 100, se v různých časových bodech studie různě lišilo mezi pacienty se souběžnou psoriatickou artritidou (PsA) a pacienty bez psoriatické artritidy.

Průměrné (± SD) skóre DLQI se snížilo z 14,2 ± 6,5 na začátku terapie na 2,0 ± 3,2 po 3 měsících terapie, na 0,9 ± 2,1 po 12 měsících terapie, na 1,0 ± 2,7 po 24 měsících terapie a na 0,7 ± 1,4 po 36 měsících terapie.

Průměrné skóre DLQI bylo ve všech časových bodech studie nižší u pacientů s léčebnou odpovědí PASI 100 ve srovnání s pacienty s léčebnou odpovědí PASI 90.

Celkové kumulativní setrvání na terapii bylo u 91,6 % pacientů po 12 měsících terapie, u 87,0 % pacientů po 24 měsících terapie, u 85,5 % po 36 měsících terapie.

Dalšími analýzami jsme zjistili, že setrvání na terapii nebylo ovlivněno předchozí biologickou léčbou, hmotností pacienta ani přítomností psoriatické artritidy.

K přerušeni nebo změně terapie guselkumabem došlo u 12,2 % pacientů, nejčastějším důvodem (7,1 % všech pacientů) byla ztráta účinnosti léku.

V celém sledovaném souboru bylo u 23 pacientů (6,9 % všech pacientů) celkově nahlášeno 26 potenciálních nežádoucích účinků terapie, nejčastějším nežádoucím účinkem (3,3 % všech pacientů) bylo infekční onemocnění COVID-19. U tří pacientů byl několik měsíců po zahájení terapie guselkumabem diagnostikován maligní tumor – vzhledem k takto krátkému časovému odstupu ale nebyla předpokládána kauzalita s biologickou terapií – na základě konzultace s onkology byla ve dvou případech (karcinom endometria a kolorektální

karcinom) terapie dočasně přerušena pro podstoupení operace, zatímco u dalšího pacienta (adenokarcinom prostaty) terapie mohla pokračovat bez přerušení.

5. Diskuze

Tato prospektivní práce se zaměřovala na získání a analýzu dat z reálné klinické praxe u pacientů léčených guselkumabem, lékem cílené biologické terapie psoriázy, patřícího do skupiny selektivních inhibitorů IL-23.

Registrační/randomizované klinické studie (RCT – Randomized Clinical Trials) mají bezpochyby zásadní roli, zejména stran zjišťování účinnosti léků či léčebných metod, a probíhají tedy na kontrolované a přesně definované populaci pacientů. Pacienti, kteří se těchto studií účastní, jsou však z mnoha důvodů (přísná inkluzivní a exkluzivní kritéria, věkové rozložení, předcházející systémová terapie, komedikace aj.) značně odlišní od těch z běžné klinické praxe [Mason et al., 2018; Masson Regnault et al., 2020; Malatestinic et al., 2017] a typ důkazů, které lze získat z RCT pro řešení klíčových klinických otázek, s nimiž se lékaři v realitě setkávají, je tak omezen [Sambandan et al., 2019]. Proto je v posledních dvou dekádách kladen čím dál větší důraz i na následný sběr údajů z jiných zdrojů po ukončení RCT, které jsou souhrnně označovány jako data z reálné klinické praxe (RWD – Real World Data). Samozřejmostí je nezbytné zajištění validity údajů, některé země mají situaci jednodušší díky centrálně zavedené elektronické zdravotní dokumentaci, zcela adekvátní alternativou je ale získávání dat pomocí národních registrů [Corrao and Cantarutti, 2018]. Jednou z důležitých výhod registrů je i možnost předem jasného stanovení konkrétních parametrů a jejich sledování [LoCasale et al., 2021]. Získávání RWD tak nabývá na stále větší důležitosti, právě díky nim je možné zvyšovat úroveň toho, co je nazýváno standardem péče [Koren et al., 2023], včetně tvorby nových guidelines pro každodenní praxi lékařů [Oyinlola et al., 2016]. Neocenitelnou službu RWD poskytují při posuzování bezpečnostních profilů nových léků, a kvůli tomu je začínají využívat i regulační orgány ve svých schvalovacích procesech [Nishioka et al., 2022]. A přestože se inhibice IL-23 ukázala být v registračních studiích terapeuticky značně úspěšná, i s ohledem na krátký čas od uvedení do klinické praxe, stále existuje mnoho nezodpovězených otázek. Je to i z toho důvodu, že první analýzy RWD pro guselkumab již sice existují, ale zatím hodnotily pouze krátkodobé použití, ve většině případů do 1 roku terapie [Dapavo et al., 2022; Ruggiero et al., 2021; Li et al. 2022; Del Alcázar et al. 2022; Benhadou et al., 2020; Fougousse et al., 2020].

Námi zjištěná epidemiologická data a komorbidity pacientů léčených guselkumabem v České republice jsou velice podobné jako u pacientů léčených jinými léky cílené biologické terapie psoriázy. [Kojanova et al., 2021; Kojanova et al., 2022]. Toto zjištění je důležité z toho důvodu, že vylučuje možnost, že by pozitivní výsledky guselkumabu byly zkresleny/nadhodnoceny tím, že by se jednalo o pacienty s jinými osobními charakteristikami/profilem. Naopak, některé faktory – například průměrné BMI – o kterých je známo, že mohou negativně ovlivňovat terapii, byly v naší sledované kohortě s horší tíží/více akcentované.

Rovněž údaje o závažnosti psoriázy před zahájením biologické terapie jsou zcela srovnatelné s pacienty léčenými jinými biologiky [Kojanová et al., 2021; Kojanová et al., 2022], dobrá účinnost guselkumabu tedy nebyla způsobena tím, že by se jednalo o pacienty s méně závažnou psoriázou.

Zajímavým zjištěním je skutečnost, že poměrně vysoké procento analyzované populace tvořili bio-naivní pacienti (48,6 %), přestože je guselkumab jedním z nejnovějších biologik v léčbě psoriázy. To lze vysvětlit tím, že lékaři dávají na základě výsledků registračních studií přednost zahájení léčby biologikem, které má vyšší šanci na dosažení terapeutické odpovědi PASI 100, protože je udáváno, že kompletní zhojení všech projevů většinou pozitivně koreluje se zlepšením skóre DLQI [Korman et al. 2022].

Nástup účinku terapie guselkumabem na postižení kůže byl v naší skupině pacientů rychlý a výrazný. Průměrné (\pm SD) skóre PASI kleslo z $16,0 \pm 7,7$ na začátku terapie na $2,0 \pm 3,5$ po 3 měsících terapie, což koreluje s jinými údaji RWD [Del Alcázar et al. 2022; Peláez Bejarano et al., 2020; Benhadou et al., 2020]. Další pokles skóre PASI na $0,7 \pm 1,4$ byl pozorován po 12 měsících terapie. To je srovnatelné s výsledky Ruggiera (průměrné PASI 0,8) [Ruggiero et al., 2021] a Ruiz-Villaverdeho (průměrné PASI 0,9) [Ruiz-Villaverde et al., 2021]. Dosažené zlepšení zůstalo zcela stabilní a průměrné skóre PASI bylo po 36 měsících terapie $0,8 \pm 1,2$. Údaje RWD o průměrném skóre PASI při použití guselkumabu delším než 2 roky jsou k dispozici pouze od Megny (120 týdnů terapie) s mírně horším výsledkem (průměrné PASI 1,0) [Megna et al. 2022].

Absolutní skóre PASI s hodnotou alespoň ≤ 3 bylo nedávno navrženo zařadit mezi nové optimální cíle léčby psoriázy [Amatore et al., 2019]. Takto nízkých hodnot absolutního skóre PASI dosáhlo a udrželo jej velice vysoké procento našich pacientů po celou dobu sledování.

Absolutního skóre PASI ≤ 3 bylo po 3, 12 a 36 měsících terapie dosaženo u 81,8 %, 93,9 % a 94,8 % pacientů, ještě přísnějšího cíle v podobně absolutního skóre PASI ≤ 1 bylo po 3, 12 a 36 měsících terapie dosaženo u 54,0 %, 77,9 % a 70,7 % pacientů. Naše výsledky jsou výrazně lepší než výsledky publikované v podobných časových intervalech Gerdesem (PASI ≤ 3 u 65 % a 79 % pacientů po 3 a 7 měsících a analogicky PASI ≤ 1 u 34,2 % a 50,8 % pacientů) [Gerdes et al., 2021], Mälkönem (PASI ≤ 2 u 80 % pacientů po 9-14 měsících) [Mälkönen et al., 2022] a Del Alcázarem (PASI ≤ 4 u 78,4 % a 80,1 % pacientů po 4 a 6 měsících a analogicky PASI ≤ 2 u 63,8 % a 72,7 % pacientů) [Del Alcázar et al. 2022]. Jiné výsledky pro nízká absolutní skóre PASI při léčbě guselkumabem po dobu 3 let zatím nejsou v literatuře dostupné.

S pokrokem léčby psoriázy se také doporučuje, aby novým terapeutickým cílem bylo dosažení odpovědi alespoň PASI 90 (téměř kompletní zhojení), nebo zcela ideálně PASI 100 (kompletní zhojení) [Torres and Puig, 2015]. Tato nová ambiciózní doporučení byla splněna ve vysokém počtu našich pacientů. Po 3 měsících terapie guselkumabem bylo PASI 90 a PASI 100 dosaženo u 61,7 % a 32,9 % pacientů. To je podobné výsledkům Ruiz-Villaverdeho (PASI 90 u 56,3 % a PASI 100 u 38,0 %) [Ruiz-Villaverde et al., 2021] a Benhadoua (PASI 90 u 55,4 % a PASI 100 u 32,1 %) [Benhadou et al., 2020] a značně lepší než výsledky Peláez Bejarana (PASI 90 u 31,8 % a PASI 100 u 22,7 % po 3 měsících) [Peláez Bejarano et al., 2020]. Po 12 měsících léčby se odpověď na terapii dále zlepšila, takže PASI 90 a PASI 100 bylo dosaženo u 81,8 %, resp. 57,1 % našich pacientů. Obdobné výsledky publikoval i Ruiz-Villaverde (PASI 90 u 71,0 % a PASI 100 u 51,6 %) [Ruiz-Villaverde et al., 2021] a Ruggiera (PASI 90 u 73,9 % a PASI 100 u 43,5 %) [Ruggiero et al., 2021]. Dosažené zlepšení bylo stabilní i po 36 měsících terapie, míra odpovědi se snížila jen nepatrně a PASI 90 a PASI 100 bylo dosaženo u 75,9 % a 55,2 % pacientů. V literatuře zatím nejsou žádané další analýzy dosažení a udržení terapeutických odpovědí PASI 90 a PASI 100 při kontinuálním použití guselkumabu po dobu 3 let.

Míru dosažení terapeutických odpovědí PASI 90 a PASI 100 jsme se rozhodli otestovat i stran možného ovlivnění třemi faktory, předchozí expozicí jinému biologiku, vyšší hmotností pacienta a přítomností souběžné psoriatické artritidy.

Řada studií hodnotících inhibitory TNF-alfa a IL-17 prokázala, že lepší efekt terapie mívají bio-naivní pacienti [Wade et al., 2020; Torres et al., 2021; Zweegers et al., 2016]. I v naší studijní populaci s guselkumabem jsme pozorovali, že terapeutická odpověď PASI 90 i PASI

100 byla po celou dobu sledování dosažena ve vyšším procentu u bio-naivních pacientů. To je v souladu se závěry analýzy Galluzza [Galluzzo et al., 2020], která taktéž uvádí horší účinnost u pacientů léčených guselkumabem, kteří již měli zkušenosti s předchozí biologickou léčbou. V rozporu s těmito závěry jsou jiné analýzy RWD s guselkumabem, které provedli Fougrousse [Fougrousse et al., 2020], Benhadou [Benhadou et al., 2020] a Megna [Megna et al. 2022], ve kterých nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v účinnosti mezi bio-naivními pacienty a pacienty s předešlou biologickou léčbou. K definitivním závěrům, zda je předchozí biologická léčba negativním prediktivním faktorem pro účinnost terapie guselkumabem, je tedy zapotřebí získat více RWD.

U inhibitorů TNF-alfa je již delší dobu známo, že účinnost terapie je horší u pacientů s nadváhou [Singh et al., 2018; Højgaard et al., 2016], také nové analýzy RWD inhibitorů IL-17 ukazují lepší výsledky u pacientů s normální hmotností [Zafiriou et al., 2021; Sbidian et al., 2017]. Rovněž v naší populaci léčené guselkumabem bylo dosaženo terapeutické odpovědi PASI 90 i PASI 100 po celou dobu sledování ve vyšším procentu u pacientů s normální hmotností ($BMI < 25$) ve srovnání s pacienty s nadváhou/obezitou ($BMI \geq 25$). Naše výsledky jsou v rozporu s jinými studiemi RWD s guselkumabem [Galluzzo et al., 2020; Bardazzi et al., 2022; Hung et al., 2021], které nezaznamenaly žádný rozdíl ve zlepšení skóre PASI mezi pacienty s nadváhou a pacienty s normální hmotností, rozdílné závěry lze však vysvětlit tím, že se studie zaměřily pouze na možný rozdíl v průměrném skóre PASI.

Závěry o tom, zda přítomnost psoriatické artritidy ovlivňuje účinnost biologické terapie psoriázy, jsou v literatuře nejednotné. Některé studie nezjistily žádný významný rozdíl [Paul et al., 2012; Oguz Topal et al., 2022; Ortiz-Salvador et al., 2019; Kokolakis et al., 2022; Greb et al., 2016], některé studie ale dokumentovaly negativní vliv na účinnost [Huang et al., 2020; Rompoti et al., 2019, Bonifati et al., 2021; Mastorino et al., 2022] a jedna studie naopak zaznamenala pozitivní vliv [Pirro et al., 2021]. V našem souboru pacientů přítomnost psoriatické artritidy nezhoršovala, ale ani nezlepšovala, dosažení léčebné odpovědi PASI 90 i PASI 100. Dosud pouze jedna další analýza RWD statisticky hodnotila účinnost guselkumabu u pacientů s psoriatickou artritidou a bez psoriatické artritidy, a nezjistila mezi nimi žádný signifikantní rozdíl [Gerdes et al., 2021].

Jak již bylo v teoretické části opakovaně uvedeno, psoriáza představuje pro pacienty dramatickou osobní zátěž. Účinnost léčby psoriázy proto musí být hodnocena i podle toho, jak dokáže upravit kvalitu života. V našem souboru pacientů jsme pozorovali, že terapie

guselkumabem vedla k rychlému a výraznému zlepšení kvality života, již po 3 měsících terapie kleslo průměrné (\pm SD) skóre DLQI ze $14,2 \pm 6,5$ na začátku léčby na $2,0 \pm 3,5$. Pokles dále pokračoval a po 12 měsících terapie bylo průměrné skóre DLQI $0,9 \pm 2,1$. Dosažené zlepšení zůstalo zcela stabilní a až do 36 měsíců terapie nepřekročilo hodnotu 1, kdy skóre 0-1 znamená, že onemocnění neovlivňuje život pacienta. Ve srovnání s jinými RWD analýzami, které hodnotily DLQI během 6-18 měsíců po zahájení léčby guselkumabem, jsou naše výsledky podobné, a rovněž podporují důkazy, že pacienti, kteří dosáhli odpovědi PASI 100, mají ještě lepší kvalitu života než ti, kteří měli odpověď PASI 90 [Del Alcázar et al. 2022; Ruiz-Villaverde et al., 2021; Gerdes et al., 2021; Malara et al., 2021]

Setrvání na terapii – které je ovlivněno více faktory, zejména nutností přerušit nebo změnit léčbu – je zásadním aspektem všech systémových terapií. V námi sledované skupině pacientů bylo celkové kumulativní setrvání na terapii guselkumabem vysoké, pouze s minimálním poklesem v čase, a dosahovalo 91,6 % pacientů po 12 měsících terapie, 87,0 % pacientů po 24 měsících terapie a 85,5 % pacientů po 36 měsících terapie. Naše údaje korelují s jinými analýzami RWD guselkumabu pro jednoleté [Dapavo et al., 2022; Li et al. 2022], respektive dvouleté setrvání na terapii [Iznardo et al., 2021; Lytvyn et al. 2021; Van Muijen et al., 2022]. Dosud nebyly publikovány žádné jiné údaje o tříletém setrvání na terapii guselkumabem.

Dále jsme zkoumali možný vliv několika faktorů na setrvání na terapii, a to předchozí expozici jinému biologiku, hmotnost pacienta a přítomnost psoriatické artritidy. V naší populaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi bio-naivními pacienty a pacienty s předešlou biologickou terapií. To je v souladu s výsledky analýzy Dapava [Dapavo et al., 2022] a v rozporu s analýzou Lytvyna [Lytvyn et al. 2021], kde bylo pozorováno nižší procento setrvání na terapii u pacientů, kteří již podstoupili léčbu jiným biologikem. V našem souboru jsme rovněž nezjistili statisticky významný rozdíl mezi pacienty se souběžnou psoriatickou artritidou a bez ní. Naše zjištění je v rozporu s analýzami Iznarda [Iznardo et al., 2021] a Van Muijena [Van Muijen et al., 2022], ve kterých byl pozorován trend ke kratšímu setrvání na terapii guselkumabem u pacientů s psoriatickou artritidou. V naší populaci nebylo setrvání na terapii ovlivněno ani hmotností pacienta, kdy zatím žádná jiná studie nehodnotila možný vliv hmotnosti pacienta na setrvání na terapii guselkumabem. Toto zjištění považujeme za obzvlášť důležité, protože analýzy RWD všech předchozích lékových skupin

cílené biologické terapie psoriázy – jak inhibitorů TNF-alfa [Højgaard et al., 2016; Singh et al., 2018; Kojanova et al., 2021], tak inhibitoru IL-12/23 [Pirro et al., 2021; Zweegers et al., 2016] i inhibitorů IL-17 [Torres et al., 2021; Kojanova et al., 2022] – obvykle dokumentovaly negativní vliv hmotnosti na setrvání na terapii. Naše zjištění nabývá na významu i kvůli skutečnosti, že výše uvedené analýzy se netýkaly jen zahraničních populací, ale dvě z analýzy byly provedeny na české populaci [Kojanova et al., 2021; Kojanova et al., 2022]

Terapie guselkumabem byla v naší populaci přerušena u 12,2 % pacientů. Většina případů (7,1 % všech pacientů) byla způsobena ztrátou účinnosti. Čtyři pacienti během sledování zemřeli, ve všech případech se však jednalo o úmrtí na známá/léčená onemocnění, žádný z případů neměl kauzální souvislost s biologickou terapií. Nedostatečná účinnost jako hlavní důvod ukončení léčby guselkumabem a pouze nízké procento jiných důvodů bylo uvedeno i v dalších dosud publikovaných analýzách RWD [Ruiz-Villaverde et al., 2021; Dapavo et al., 2022; Iznardo et al., 2021; Lytvyn et al. 2021].

Neoddiskutovatelným faktem je, že jakákoli terapie by neměla být pouze účinná, ale i co nejbezpečnější. Celkově lze zhodnotit bezpečnostní profil guselkumabu jako velice dobrý. V celé sledované populaci se vyskytl jakýkoli nežádoucí účinek pouze u 6,9 % pacientů. Většina hlášených nežádoucích účinků byla nadto nevýznamného přechodného charakteru a nevedla k přerušení terapie. Nejčastějším infekčním nežádoucím účinkem bylo onemocnění COVID-19, kdy je ale známo, že toto specifické infekční onemocnění postihuje pacienty na biologické terapii stejně často jako pacienty bez biologické terapie [Gisoni et al., 2020], u našich pacientů jsme navíc nezaznamenali žádný těžký průběh COVID-19. Podobné výsledky guselkumabu byly publikovány i v dalších analýzách RWD [Del Alcázar et al. 2022; Ruiz-Villaverde et al., 2021; Gerdes et al., 2021; Malara et al., 2021; Iznardo et al., 2021; Ghislain et al., 2021; Jung et al., 2022], přičemž byl zdůrazněn celkově příznivý bezpečnostní profil a dobrá snášenlivost, bez objevení nových bezpečnostních signálů, je ale zapotřebí poznamenat, že všechny uvedené studie sledovaly guselkumab po kratší dobu než tomu bylo v naší práci. Naše údaje o dlouhodobé bezpečnosti guselkumabu považujeme za mimořádně důležité. Analýzy RWD pro inhibitory IL-17, včetně analýzy na české populaci pacientů [Kojanova et al., 2022], vykazují podobně dobrou účinnost na kožní postižení i zlepšení kvality života jako naše analýza guselkumabu, v čem se ale zásadně odlišují, je právě bezpečnostní profil. U celé lékové skupiny inhibitorů IL-17 (tzv. class effect) bylo nejen v registračních studiích, ale i analýzách RWD, zjištěno riziko vzniku kandidových

infekcí a idiopatických střevních zánětů, kdy v některých případech muselo dojít i ukončení terapie v důsledku těchto nežádoucích účinků. Studie, které se účastnilo i naše pracoviště, zaměřující se na možné HPV infekce při biologické terapii psoriázy, nadto zjistila, že oproti jiným lékovým skupinám, u inhibitorů IL-17 existuje signifikantně vyšší riziko orální HPV infekce [Rob et al., 2022].

6. Závěry

Epidemiologické údaje i informace o komorbiditách a vstupní závažnosti psoriázy u pacientů léčených guselkumabem byly obdobné jako u pacientů léčených jinými léky cílené biologické terapie, což vylučuje možnost, že by pozitivní výsledky terapie guselkumabem byly zkreslené/nadhodnocené. Terapie guselkumabem vykazovala i při dlouhodobém kontinuálním použití po dobu 36 měsíců velice dobrá data stran efektivity (včetně zásadního zlepšení kvality života) i bezpečnosti.

Terapie guselkumabem se tak do budoucna jeví jako vhodnou volbou pro pacienty s těžkou formou psoriázy.

7. Použitá literatura

Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010 Sep;163(3):586-92.

Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3): 464–83

Bardazzi F, Viviani F, Merli Y, et al. Guselkumab for the treatment of psoriasis: a 60-week real-life multicenter retrospective experience. *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Apr 13:1-6

Benhadou F, Ghislain PD, Guiot F, et al. Real-life effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis: a Belgian retrospective multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):e837-e839.

Bonifati C, Capoccia R, Graceffa D, Morrone A. Effectiveness of Systemic Therapies in Patients with Obesity and Psoriasis: A Single-center Retrospective Study. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2021 Jul;29(2):88-93

Corrao G, Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: Needs, methods, cautiousness and recommendations. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Dec;53:61-67.

Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2022 Jun;33(4):2352-2357

Del Alcázar E, López-Ferrer A, Martínez-Doménech Á, et al. Effectiveness and safety of guselkumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *Dermatol Ther*. 2022 Feb;35(2):e15231.

Fougerousse AC, Ghislain PD, Reguiat Z, et al. Effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis under real-life conditions: a retrospective multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(10): e644- e646

Galluzzo M, Tofani L, Lombardo P, et al. Use of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 1 Year Real-Life Study. *J Clin Med*. 2020 Jul 9;9(7):2170

Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1493-9.

Gerdes S, Bräu B, Hoffmann M, et al. Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial. *J Dermatol*. 2021 Dec;48(12):1854-1862.

Ghislain PD, Failla V, Lambert J, et al. Effectiveness and tolerability of guselkumab in patients with psoriasis: A longitudinal Belgian retrospective multicenter study. *JAAD Int*. 2021 Jun 1;4:15-17

Gisoni P, Bellinato F, Chiricozzi A, Girolomoni G. The Risk of COVID-19 Pandemic in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Receiving Systemic Treatments. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 2;8(4):728

Greb JE, Garber C, Gottlieb AB. Effect of Psoriatic Arthritis on Treatment Response in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2016 Aug 1;15(8):917-22

Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2191-2199

Huang H, Cai ML, Hong XJ, et al. Real-world data on the use of secukinumab as treatment for moderate-to-severe psoriasis in Chinese patients. *Eur J Dermatol*. 2020 Oct 1;30(5):554-560

Hugo J. Volba biologické terapie z hlediska komorbidit psoriázy. *Dermatol. praxi* 2022; 16(2): 85-87

Hung YT, Lin YJ, Chiu HY, Huang YH. Impact of previous biologic use and body weight on the effectiveness of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-world practice. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Sep 29;12:20406223211046685

Chiricozzi A. et al. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 8;19(1):179.

Iznardo H, Vilarrasa E, López-Ferrer A, Puig L. Real-world drug survival of guselkumab, ixekizumab and secukinumab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2021 Sep;185(3):660-662

Jung SW, Lim SH, Jeon JJ, Heo YW, Choi MS, Hong SP. Comparison of the Efficacy and Safety of Biologics (Secukinumab, Ustekinumab, and Guselkumab) for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-World Data from a Single Korean Center. *Biomedicines.* 2022 May 3;10(5):1058

Kojanova M, Cetkowska P, Strosova D, Fialova J, Arenberger P, Dolezal T, Gkalpakiotis S; BIOREP Study Group. Real-World Evidence From More Than 1000 Patients Treated With Adalimumab For Moderate-to-Severe Psoriasis in the Czech Republic. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Apr;11(2):543-553.

Kojanova M, Hugo J, Velackova B, Cetkowska P, Fialova J, Dolezal T, Tichy M, Gkalpakiotis S; BIOREP study group. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat.* 2022 Sep;33(6):2827-2837.

Kokolakis G, Vadstrup K, Hansen JB, Carrascosa JM. Brodalumab Is Associated with High Rates of Complete Clearance and Quality of Life Improvement: A Subgroup Analysis of Patients with Psoriasis and Concomitant Psoriatic Arthritis. *Dermatology.* 2022;238(4):620-629

Koren J. et al. Elevating the Standard of Care for Patients with Psoriasis: 'Calls to Action' from Epicensus, a Multistakeholder Pan-European Initiative. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 Jan;13(1):245-268.

Korman NJ, Malatestinic W, Goldblum OM, et al. Assessment of the benefit of achieving complete versus almost complete skin clearance in psoriasis: a patient's perspective. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar;33(2):733-739

Li Y, Lu JJ, Zhong XY, et al. Drug Survival Outcomes Associated with the Real-World Use of Ixekizumab, Secukinumab, Guselkumab, and Adalimumab for the Treatment of Plaque

Psoriasis in China: A 52-Week Single-Center Retrospective Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Oct 20;15:2245-2252

LoCasale RJ. et al. Bridging the Gap Between RCTs and RWE Through Endpoint Selection. *Ther Innov Regul Sci*. 2021 Jan;55(1):90-96.

Lytvyn Y, Zaaroura H, Mufti A, AlAbdulrazzaq S, Yeung J. Drug survival of guselkumab in patients with plaque psoriasis: A 2 year retrospective, multicenter study. *JAAD Int*. 2021 Jul 8;4:49-51

Malara G, Trifirò C, Bartolotta A, et al. Real-world effectiveness and safety of Guselkumab for the treatment of psoriasis: a 6-month prospective study in a series of psoriatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan;25(1):406-412

Malatestinic W. et al. Characteristics and Medication Use of Psoriasis Patients Who May or May Not Qualify for Randomized Controlled Trials. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3):370-381.

Mälkönen T, Nuutinen P, Hallinen T, et al. Guselkumab Treatment Outcomes and Persistence in a Nationwide Real-world Cohort of Patients with Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2022 Jan 18;102:adv00631

Mason KJ. et al. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety Between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA Dermatol*. 2018 May 1;154(5):581-588.

Masson Regnault M. et al. Users of biologics in clinical practice: would they be eligible for phase III clinical studies? Cohort Study in the French Psoriasis Registry PSOBIOTEQ. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):293-300.

Mastorino L, Susca S, Megna M, et al. Risankizumab shows high efficacy and maintenance in improvement of response until week 52. *Dermatol Ther*. 2022 May;35(5):e15378

Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Ruggiero A. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab for Moderate to Severe Psoriasis: A 3-Year Real-Life Retrospective Study. *Psoriasis (Auckl)*. 2022 Jul 14;12:205-212

Nishioka K. et al. Evolving Acceptance and Use of RWE for Regulatory Decision Making on the Benefit/Risk Assessment of a Drug in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):35-43.

Oguz Topal I, Baysak S, Altunay İK, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and side effects of secukinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: real-world data from a retrospective multicenter study. *An Bras Dermatol.* 2022 Sep-Oct;97(5):566-574

Ortiz-Salvador JM, Saneleuterio-Temporal M, Magdaleno-Tapial J, et al. A prospective multicenter study assessing effectiveness and safety of secukinumab in a real-life setting in 158 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):427-432

Oyinlola JO. et al. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res.* 2016 Jul 26;16:299.

Paul C, van de Kerkhof P, Puig L, Unnebrink K, Goldblum O, Thaçi D. Influence of psoriatic arthritis on the efficacy of adalimumab and on the treatment response of other markers of psoriasis burden: subanalysis of the BELIEVE study. *Eur J Dermatol.* 2012 Nov-Dec;22(6):762-9

Peláez Bejarano A, Robustillo Cortés MA, Villar Santos P. Guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: Effectiveness in real clinical practice. *Rev chil dermatol* 2020; 36 (3): 93-97.

Pirro F, Caldarola G, Chiricozzi A, et al. Impact of Body Mass Index on the Efficacy of Biological Therapies in Patients with Psoriasis: A Real-World Study. *Clin Drug Investig.* 2021 Oct;41(10):917-925

Rob F, Hugo J, Saláková M, Šmahelová J, Gkalpakiotis S, Boháč P, Tachezy R. Prevalence of genital and oral human papillomavirus infection among psoriasis patients on biologic therapy. *Dermatol Ther.* 2022 Oct;35(10):e15735

Rompoti N, Katsimbri P, Kokkalis G, et al. Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: A 104-week clinical study. *Dermatol Ther.* 2019 Sep;32(5):e13006

Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Megna M. Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):1028-1030

Ruiz-Villaverde R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Armario-Hita JC, Pérez-Gil A, Galán-Gutiérrez M. Guselkumab: Mid-term effectiveness, drug survival, and safety in real clinical practice. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14798

Sambandan G, Turcu-Stiolica A. Clinical Trials. In: Thomas D, editor. Clinical pharmacy education, practice and research. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2019. pp. 323-44.

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12(12):CD011535

Scarpa R. et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol* 2006;33:210-2.

Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195123

Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Apr;106(3):155-7

Torres T, Puig L, Vender R. et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:567-579

Van Muijen ME, Thomas SE, Vellinga D, et al. Real-world Data Reveal Long Drug Survival for Guselkumab in Patients with Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2022 Aug 11;102:adv00755

Wade R, Sharif-Hurst S, Dias S. Patient characteristics as effect modifiers for psoriasis biologic treatment response: an assessment using network meta-analysis subgroups. *Syst Rev*. 2020;9:132

Zafiriou E, Daponte AI, Siokas V, Tsigalou C, Dardiotis E, Bogdanos DP. Depression and Obesity in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Is IL-17-Mediated Immune Dysregulation the Connecting Link? *Front Immunol*. 2021 Jul 21;12:699848

Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):340-7

Seznam publikací doktoranda

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace:

1) s IF

Hugo J, Kojanova M, Turkova B, Gkalpakiotis S; BIOREP Study Group. Long-Term Efficacy, Safety, and Drug Survival of Guselkumab in Patients with Psoriasis: Real-World Data from the Czech Republic BIOREP Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Feb 1:1–15. doi: 10.1007/s13555-023-00893-4. Epub ahead of print (**IF 3.264**)

Torres T, Puig L, Vender R, Yeung J, Carrascosa JM, Piaserico S, Gisondi P, Lynde C, Ferreira P, Bastos PM, Dauden E, Leite L, Valerio J, Del Alcázar-Viladomiu E, Rull EV, Llamas-Velasco M, Pirro F, Messina F, Bruni M, Licata G, Ricceri F, Nidegger A, **Hugo J**, Mufti A, Daponte AI, Teixeira L, Balato A, Romanelli M, Prignano F, Gkalpakiotis S, Conrad C, Lazaridou E, Rompoti N, Papoutsaki M, Nogueira M, Chiricozzi A. Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Aug 17. doi: 10.1007/s40257-022-00722-y (**IF 7.403**)

Rob F, **Hugo J**, Saláková M, Šmahelová J, Gkalpakiotis S, Boháč P, Tachezy R. Prevalence of genital and oral HPV infection among psoriasis patients on biologic therapy. *Dermatol Ther*. 2022 Jul 26:e15735. (**IF 3.858**)

Kojanova M, **Hugo J**, Velackova B, Cetkovska P, Fialova J, Dolezal T, Tichy M, Gkalpakiotis S; BIOREP study group. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors - brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *J Dermatolog Treat*. 2022 May 29:1-11 (**IF 3.230**)

Hugo J, Arenbergerova M, Arenberger P, Gkalpakiotis S. Coexistence of palmoplantar pustulosis and ichthyosis vulgaris treated by risankizumab. *Br J Dermatol*. 2021 Jun;184(6):e195 (**IF 11.113**)

Hugo J, Gkalpakioti P, Arenbergerova M, Arenberger P, Gkalpakiotis S. Acrodermatitis continua Hallopeau successfully treated by risankizumab. *Int J Dermatol*. 2021 Apr;60(4):e144-e145 (**IF 3.204**)

Rob F, **Hugo J**, Tivadar S, Boháč P, Gkalpakiotis S, Vargová N, Arenbergerová M, Hercogová J. Compliance, safety concerns and anxiety in patients treated with biologics for psoriasis during the COVID-19 pandemic national lockdown: a multicenter study in the Czech Republic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):e682-e684 (**IF 9.228**)

Gkalpakiotis S, Arenberger P, Gkalpakioti P, **Hugo J**, Sticova E, Tesinsky P, Arenbergerová M. A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):2063-4 (**IF 9.228**)

2) bez IF

Hugo J. Jednoduchá, účinná a bezpečná systémová terapie psoriázy u pacientky s kontraindikovanou imunosupresivní terapií. *Event Report Ze Sympozia.2022; 5-7*. ISBN (ON-LINE): 978-80-88400-35-6

Hugo J. Volba biologické terapie z hlediska komorbidit psoriázy. *Dermatol. praxi* 2022; 16(2): 85-87

Hugo J, Horvath R. Pacient s psoriázou a neřešenými bolestmi zad – kazuistika. Farmakoter Revue 2022;7(3):1–3

Hugo J, Léčba risankizumabem u dvou pacientů s těžkou psoriázou po switchi z jiné biologické terapie. Farmakoterapie. 2021; 17(3): 450-453

Hugo J, Gkalpakiotis S. Souběh myelodysplastického syndromu a těžké formy psoriázy. Psoriasis news; 2020; 4(2)

Hugo J, Gkalpakiotis S. Guselkumab (Tremfya). Dermatol. praxi 2020; 14(1): 39-42

Hugo J. Pacient s těžkou formou psoriázy a toxonutritivní hepatopatií. Psoriasis news; 2020; 4(1)

Hugo J. Léčba secukinumabem u pacienta se souběhem těžké formy psoriázy a roztroušené sklerózy. Acta Medicinæ, 2019; 13; 56-58

Hugo J. Psoriáza v obtížně léčitelných oblastech: úspěšná terapie secukinumabem. Dermatol. praxi 2019; 13(4): 195-197

Hugo J, Gkalpakiotis S. Aktuální přehled dostupných preparátů biologické terapie psoriázy. Remedia 2019; 29; 254–257

Hugo J, Gkalpakiotis S. Analýza pacientů na terapii secukinumabem na Dermatovenerologické klinice 3. LF UK a FNKV. Acta Medicinæ 2019; 1; 39-42

Hugo J, Gkalpakiotis S. Využití inhibitorů TNF alfa při terapii těžkých forem psoriázy [Dermatol. praxi 2017; 11(4): 209-210]

Hugo J, Gkalpakiotis S. Léčba psoriázy ve kštici clobetasolem v pění. Dermatol. praxi 2016; 10(4): 193–196

Hugo J, Gkalpakiotis S. Těžké formy psoriázy léčené ustekinumabem. Remedia, 2013, roč. 23, s. 428-431

Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace:

1) s IF

Tanczosova M, Hugo J, Gkalpakiotis S. Treatment of Severe Atopic Dermatitis with Dupilumab in Patients with Advanced Cancer. J. Clin. Med. 2023, 12, 1191. doi: 10.3390/jcm12031191 **(IF 4.964)**

Sticova E, **Hugo J**, Gkalpakiotis S. Dermatitis Herpetiformis With Flame Figures-An Unusual Case Description. Am J Dermatopathol. 2022 Sep 7. doi: 10.1097/DAD.0000000000002297 **(IF 1.391)**

2) bez IF

Hugo J. Léčba atopické dermatitidy u pacienta s poruchou autistického spektra – kazuistika. Farmakoter Revue 2022;7(6):576-578

Afanasyeva I, Gkalpakiotis S, Eis V, **Hugo J**. Tuhé noduly v umbilikální krajině. Dermatol. praxi 2022; 16(3): 150-152

Hugo J. Baricitinib v léčbě pacientů s alopecia areata - výsledky studií BRAVE-AA1 a BRAVE-AA2: komentář ke studii. Farmakoterapie. 2022;18(4):483

Hugo J. EndWarts FREEZE – lékový profil. Acta Medicinae 2019; 14; 46-48

Hugo J. Časté chyby v diagnostice kožních onemocnění v ambulanci pediatra. Pediatr.praxi 2017; 18(5): 288-296

Hugo J. Praktické rady k diagnostice a terapii kožních virových a mykotických infekcí. Vox pediatría. 2017, 17, 6(20-21)

Hugo J. Akné - praktické rady pro praxi. Vox pediatría. 2017, 17, 5(18-19)

Hugo J., Arenberger P, Sticová E, Gkalpakiotis S. Nodulární projevy ve kštici. Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 1, 34-36

Hugo J. Suchá kůže a péče o ni. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2015; 1: 28–34

Hugo J. Diagnostika kožních karcinomů. Zdravotnické noviny;2014, 63(3),7-8

Arenberger P, Arenbergerová M, Gkalpakiotis S, **Hugo J.**, Bednář M, Kubát P, Mosinger J. Fotodynamický antiseptický efekt fotoaktivních nanovláken při léčbě bércových vředů. Čes-slov Derm, 2012, 87, No. 5, p. 176-182

3) kapitoly v monografické publikaci

Hugo J. Prevence v dermatologii. In: Fait T, Vráblík M, Češka R a kol. Preventivní medicína. Praha: Maxdorf, 2021, s. 359-370

Hugo J. Nehtová psoriáza léčená risankizumabem. In: Gkalpakiotis S a kol. Kazuistiky z dermatologie. Praha: Maxdorf, 2021, s. 15-18

Hugo J. Psoriáza. In: Pavelka K, Šenolt L, Šedová L, Hušáková M, Heissigerová J a kol. Spondyloartritidy. Praha: Maxdorf, 2020, s. 234-244

4) spoluautorství monografické publikace

Hugo J, Vokurka M, Fidlerová M a kol. Slovník lékařských zkratk. Praha: Maxdorf, 2016