

Guselkumab, prvý inhibítor interleukínu 23 schválený v liečbe ložiskovej psoriázy

Guselkumab, the First Inhibitor of Interleukin 23, Approved in the Treatment of Plaque Psoriasis

Kampe, T.

Klinika dermatovenerológie UNLP Košice

korešpondencia: tomaskampe@gmail.com

Súhrn

Vývoj biologických liekov v posledných dvoch dekádach dramaticky zmenil možnosti terapie ložiskovej psoriázy. Nárast poznatkov o imunopatogenéze tohto ochorenia rezultuje do identifikovania čoraz konkrétnejších terapeutických cieľov. Napriek tomu, že komplexnosť imunologických dráh psoriázy ešte stále nie je úplne objasnená, aktuálne modely zdôrazňujú dôležitosť a možno kľúčový význam interleukínov IL-23 a IL-17 vo vývoji psoriatického ložiska [1, 2].

Kľúčové slová: guselkumab, anti IL-23, chronická ložisková psoriáza

Abstract

The development of biologics in the last two decades has dramatically changed possibilities of the plaque psoriasis treatment. The growth of knowledge of immunopathogenesis of this disease results in identifying more and more concrete therapeutic aims. Despite the fact that complexity of immunological paths of psoriasis has not been fully clarified yet, topical models emphasize the importance and maybe even the key importance of interleukins IL-23 and IL-17 in the development of the psoriatic plaque [1, 2].

Key words: guselkumab, anti IL-23, chronic plaque psoriasis

Úvod

Význam IL-23 v patogenéze psoriázy

Interleukín 23 je regulačný cytokín, ktorý zohráva dôležitú úlohu v regulácii vrodenej a získanej imunity, najmä v imunologických procesoch obrany proti extracelulárnym patogénom, ale aj v patogenéze rôznych imunitne mediovaných ochorení vrátane psoriázy [3]. IL-23 je prozápalový cytokín produkovaný prevažne zápalovými myeloidnými bunkami. Je to heterodimér tvorený podjednotkou p40, ktorá je spoločná s IL-12 a jedinečnou podjednotkou p19. Hladiny IL-23p19 a IL-12/23p40 mediátorovej RNA (mRNA) sú v psoriatických ložiskách zvýšené. Signalizácia sa realizuje prostredníctvom IL-23R a IL-23Rb1 receptorov [4].

V prítomnosti IL-6 a transformujúceho rastového faktora (TGF)- β ovplyvňuje IL-23 diferenciáciu, expanziu a prežívanie subpopulácie T buniek (napr. buniek Th17 a buniek Tc17) a podsúborov vrodenných imunitných buniek, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F, IL-22 a tumor nekrotizujúceho faktora - alfa (TNF α). Preukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí tvorbu týchto cytokínov normalizuje [5, 6].

Guselkumab v liečbe ložiskovej psoriázy

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 λ proti podjednotke p19 interleukínu 23. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom

IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23/IL-17, ktorá je v patogenéze psoriázy kľúčová. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [7, 8].

Na rozdiel od predchádzajúcich inhibítorov, ktoré sú zamerané na IL-23 aj IL-12 je bezpečnosť guselkumabu zvýšená zachovaním osi IL-12/Th1. IL-12 je potrebný pre zodpovedajúcu odpoveď Th1 buniek a obranu proti intracelulárnym patogénom vďaka svojej úlohe pri produkcii interferónu gama (INF- γ) T bunkami a prirodzenými zabíjačmi (NK) [9].

Guselkumab – výsledky klinických skúšaní u psoriázy

Fáza I

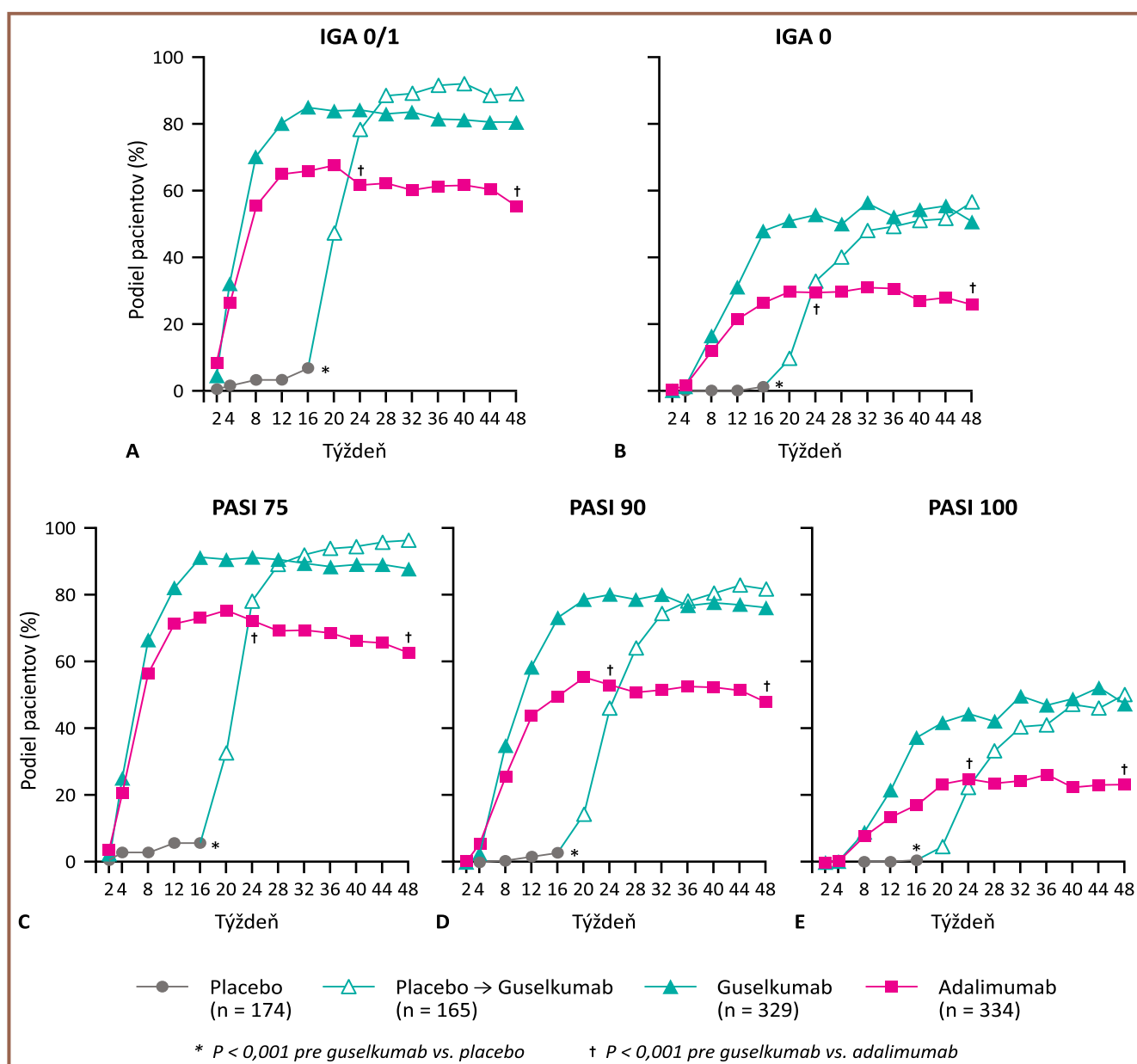
Prvá randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia fázy I preukázala, že jedna dávka guselkumabu navodzuje významnú klinickú odpoveď. V štúdiu dostalo 24 pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou jednorazovú dávku 10 mg, 30 mg, 100 mg alebo 300 mg guselkumabu alebo placebo. V 12. týždni dosiahlo 75 % zlepšenie PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) skóre 50 %, 60 %, 60 % a 100 % pacientov v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Okrem toho bol zaznamenaný pokles expresie génov cesty IL-23/Th17

a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií a pokles sérových hladín IL-17A v skupine liečenej guselkumabom. V 12. týždni liečba guselkumabom viedla k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek [10].

Fáza II – účinnosť

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii fázy II X-PLORE s aktívnym komparátorom adalimumabom na súbore 293 pacientov. Štúdia preukázala superioritu guselkumabu voči adalimumabu. 86 % pacientov, ktorí

dostávali 100 mg guselkumabu dosiahlo podľa celkového hodnotenia lekárom PGA (Physician Global Assessment, primárny cieľový ukazovateľ) úplné alebo takmer úplné vymiznutie príznakov psoriázy (PGA 0/1), kým v skupine s adalimumabom to bolo 58 % ($P < 0,05$). Podobne percento pacientov s aspoň 75 % zlepšením PASI skóre v týždni 16 oproti východiskovým hodnotám bolo v každej skupine s guselkumabom signifikantne vyššie oproti placebo. Percento pacientov s PGA 0 alebo 1 dosiahlo maximum v 20. týždni vo väčšine skupín s guselkumabom a táto odpoveď sa udržala až do 40. týždňa. Okrem toho, skupina, ktorá prešla z placebo na guselkumab dosiahla po 16 týždňoch liečby podobné PGA skóre ako skupina, ktorá dostávala 100 mg guselkumabu [11].



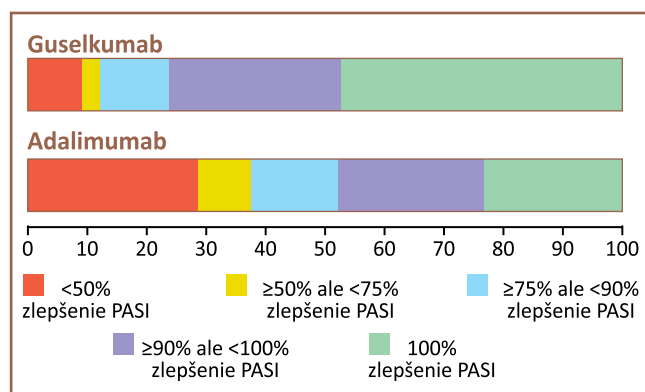
Obr. 1 • VOYAGE 1. Klinická účinnosť počas 48. týždňov. Podiel pacientov dosahujúcich (A) IGA 0/1, (B) IGA 0, (C) PASI 75, (D) PASI 90 a (E) PASI 100 odpovede (upravené podľa Blauvelt, A. et al., 2016)

Fáza III

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Dve štúdie **VOYAGE 1** a **VOYAGE 2** hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1829 dospelých pacientov. V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V štúdii **VOYAGE 2** pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa PASI s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Non-respondéri PASI 90 zo skupiny s adalimumabom začali dostávať guselkumab v 28. a 32. týždni, a potom každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli sledovaní až do 48. týždňov od prvého podania skúšanej liečby. Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia, kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo **VOYAGE 1** a **2** boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90.

V 16. týždni liečby bol podiel pacientov dosahujúcich PGA 0/1 resp. PASI 90 v skupine s guselkumabom signifikantne vyšší v porovnaní s adalimumabom aj placebom (85,1 %, 65,9 % resp. 6,9 %, $P < 0,001$) a PASI 90 (73,3 %, 49,7 % resp. 2,9 %, $P < 0,001$). Tieto vyššie odpovede v porovnaní s adalimumabom boli udržiavané až do 48. týždňa (Obr. 1). Okrem toho, v 48. týždni vyšší podiel pacientov, ktorí užívali guselkumab dosiahlo vyššie odpovede PASI v porovnaní s adalimumabom (Obr. 2).

Guselkumab vykazoval v 16. a 48. týždni superioritu aj v hodnotení sekundárnych ukazovateľov v účinku na vlasovú pokožku, nechty a Dermatologický index kvality života (DLQI). Nežiaduce účinky boli podobné u všetkých skupín [12].



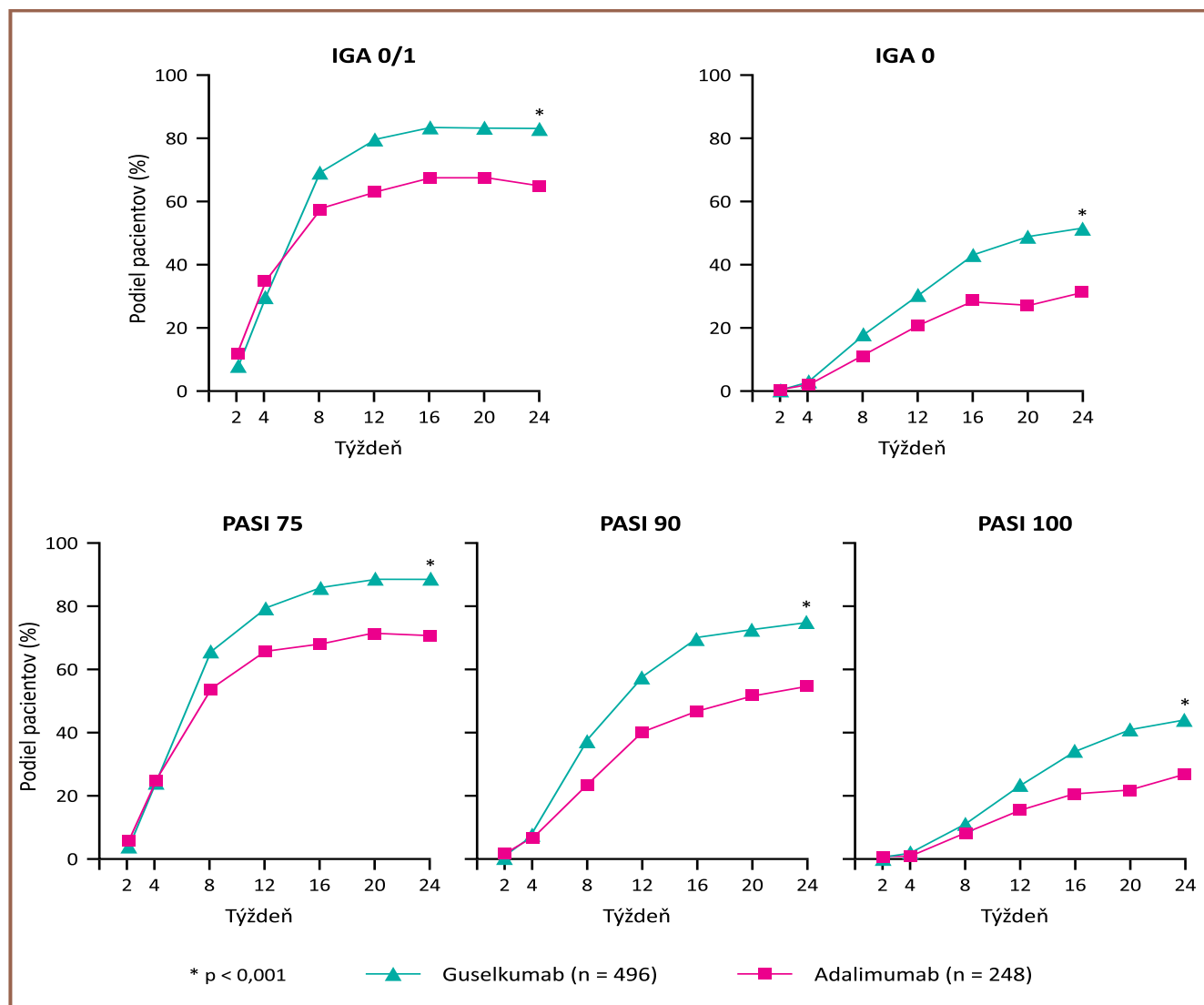
Obr. 2 • Distribúcia PASI odpovedí v 48. týždni (upravené podľa Blauvelt, A. et al., 2016)

V štúdii **VOYAGE 2** boli pacienti randomizovaní na identické porovnávacie ramená, avšak v týždni 28 boli PASI 90 respondéri opätovne randomizovaní na guselkumab alebo placebo. Výsledky ukázali, že v 16. týždni malo 70,0 % pacientov, ktorí dostávali guselkumab odpoveď PASI 90 v porovnaní s 2,4 % u placeba. V porovnaní s adalimumabom dosiahla liečba guselkumabom vyššie podiely 75 % a 100 % zlepšenia PASI po 16, respektíve 24 týždňoch (Obr. 3). Okrem toho guselkumab vykazoval zlepšené výsledky u tých, ktorí neodpovedali na adalimumab. Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. 66 % pacientov, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 28. týždni liečby adalimumabom dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20-tich týždňoch liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia [13].

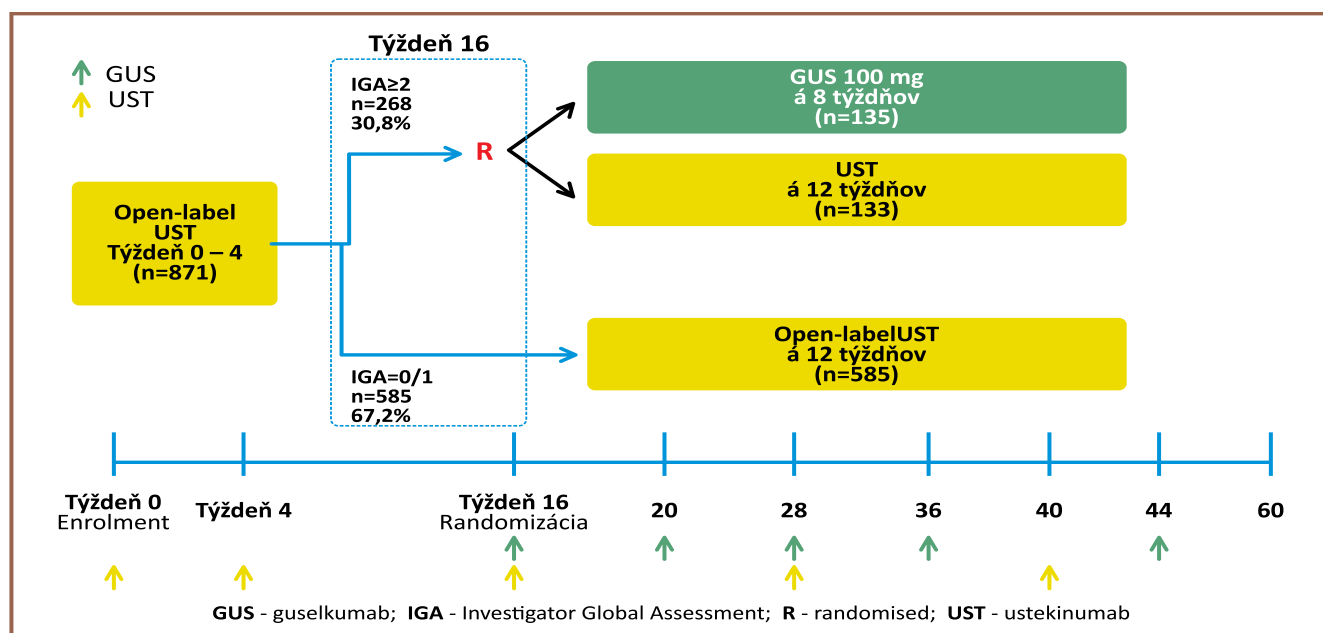
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni ($p < 0,001$). Percento osôb, ktoré dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (**VOYAGE 1** a **2**) a udržal sa do 48. týždňa (**VOYAGE 1**) [12, 13].

Vo **VOYAGE 1** a **2** boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou DLQI a zlepšenia pacientom hlásených príznakov a prejavov psoriázy meraných pomocou Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (**VOYAGE 1** a **2**) a 48. týždňa (**VOYAGE 1**).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy III **NAVIGATE** bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť guselkumabu u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ustekinumab. Štúdia bola realizovaná od októbra 2014 do mája 2016 v 100 centrách v 10 krajinách. Štúdia zahŕňala 16-týždňové otvorené obdobie, 28-týždňové randomizované obdobie aktívnej liečby a 16-týždňovú sledovaciu periódu. Všetkých 871 pacientov bolo liečených v prvej fáze ustekinumabom (45 mg pre pacientov s hmotnosťou ≤ 100 kg; 90 mg u pacientov s hmotnosťou > 100 kg) v týždňoch 0 a 4. V 16. týždni 268 pacientov s neadekvátnou odpoveďou na ustekinumab ($\text{IGA} \geq 2$) bolo randomizovaných (dvojito zaslepené) na 100 mg guselkumabu v týždni 16, 20 a potom každých 8 týždňov pokračovali v liečbe ustekinumabom v týždni 16 a potom každých 12 týždňov (Obr. 4). Na udržanie zaslepenia boli podávané placebo injekcie. Pacienti s odpoveďou IGA 0 alebo 1 pokračovali v liečbe ustekinumabom v 16. týždni a každých 12 týždňov. Injekcie ustekinumabu a guselkumabu boli podávané do 40. týždňa a 44. týždňa. Účinnosť bola sledovaná do 52. týždňa a bezpečnosť do 60. týždňa.



Obr. 3 • VOYAGE 2. Klinická účinnosť do 24. týždňa (upravené podľa Reich, K. et al., 2016)

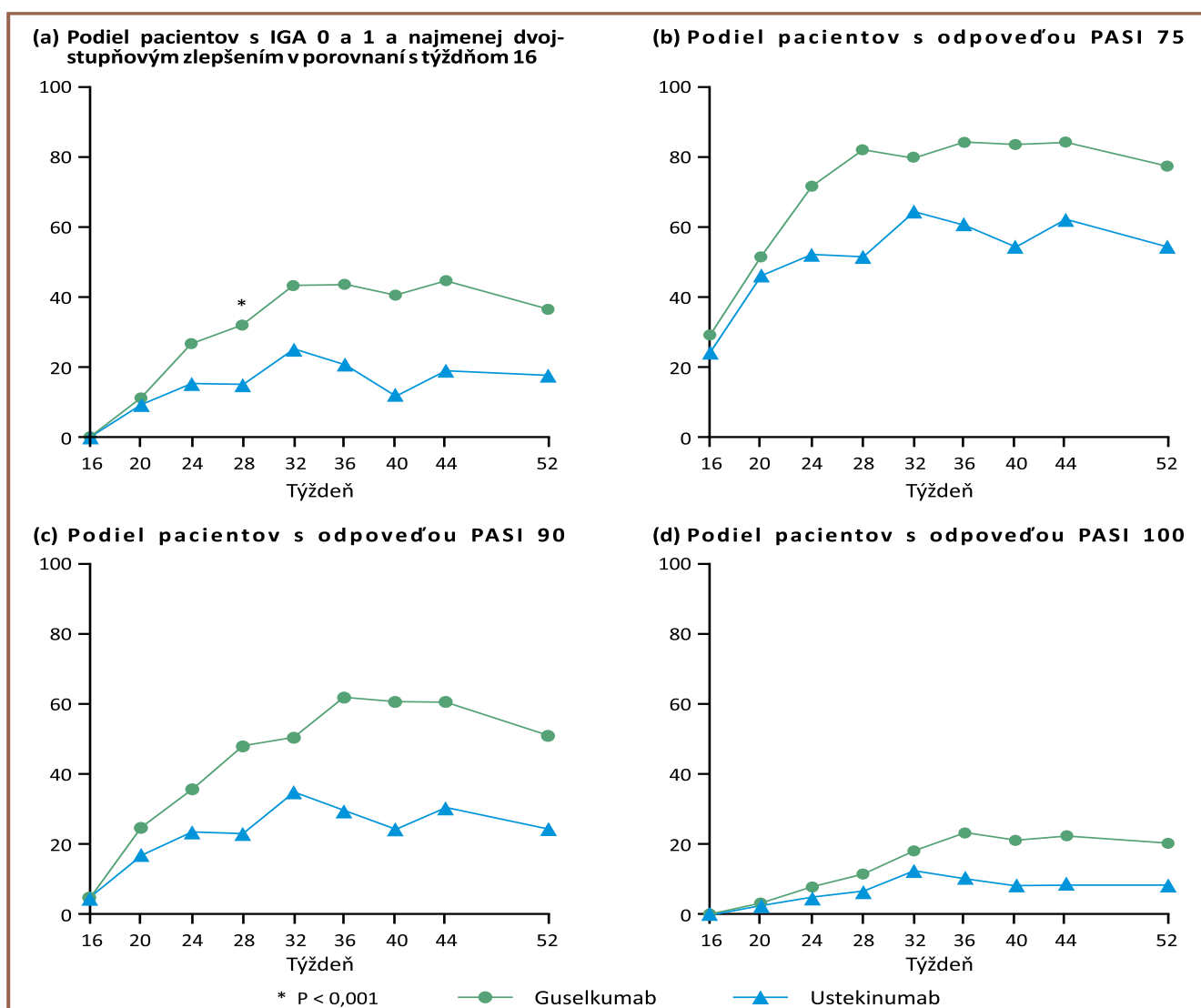


Obr. 4 • NAVIGATE – dizajn štúdie (upravené podľa Langley, R.G. et al., 2017)

Klinická účinnosť bola hodnotená pomocou IGA a PASI. Primárnym cieľom bol počet návštev, pri ktorých pacienti dosiahli IGA skóre 0 alebo 1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie v porovnaní s týždňom 16 (týždeň 28 – 40) s maximálne štyrmi návštevami pre randomizovaných pacientov (t.j. tí s nedostatočnou odpoveďou na ustekinumab v 16. týždni). Priemerný počet návštev, pri ktorých pacienti dosiahli IGA 0/1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie bol u guselkumabu signifikantne vyšší oproti skupine randomizovanej na ustekinumab (1,5 vs. 0,7; $P < 0,001$); väčší podiel pacientov v skupine s guselkumabom dosiahol IGA 0/1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie v 28. týždni (31,1 % vs. 14,3 %; $P = 0,001$) a v 52. týždni (36,3 % vs. 17,3 %; $P < 0,001$). Väčší podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol v 52. týždni hodnoty PASI 90, PASI 100 a DLQI 0/1 (Obr. 5).

Pacienti posudzovali výsledky prostredníctvom DLQI a PSSD. Až do 60. týždňa boli sledované nežiaduce udalosti, vitálne funkcie a laboratórne biochemické a hematologické

parametre. Imunoanalýza bola použitá na hodnotenie prítomnosti protilátok proti guselkumabu a ustekinumabu u pacientov, ktorí dostali aspoň jedno podanie. Protilátky proti guselkumabu alebo ustekinumabu boli zistené u 9,0 % resp. 14,7 % pacientov. Po 16-tich týždňoch liečby 64,4 % pacientov v skupine s guselkumabom a 55,6 % v skupine s ustekinumabom malo aspoň jednu nežiaducu udalosť, najčastejšie išlo o infekcie (nazofaryngitída 5,4 % a infekcie horných dýchacích ciest 3,8 %). Nevyskytli sa žiadne prípady oportúnnych infekcií alebo aktívnej tuberkulózy, závažné kardiovaskulárne príhody ani úmrtia do týždňa 16. Najmenej jednu závažnú nežiaducu udalosť malo celkovo 6,7 % ($n = 9$) pacientov liečených guselkumabom a 4,5 % ($n = 6$) pacientov v skupine s ustekinumabom. Závety štúdie dokazujú, že pacienti liečení ustekinumabom, ktorí nedosiahli IGA 0/1 do 16. týždňa, významne profitujú z prechodu na guselkumab [14].



Obr. 5 • Podiel randomizovaných pacientov, ktorí dosiahli IGA 0 alebo 1 a najmenej dvojstupňové zlepšenie oproti týždňu 16 (a), podiel pacientov s odpoveďou PASI 75 (b), podiel pacientov s odpoveďou PASI 90 (c) a PASI 100 (d) do 52. týždňa. $P < 0,001$. (upravené podľa Langley, R.G. et al., 2017)

Záver

Guselkumab je prvý špecifický inhibítor IL-23, ktorý bol na základe dokázanej významnej účinnosti a bezpečnosti v klinických štúdiách schválený pre liečbu dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou, aj u pacientov, ktorí už boli liečení biologikami a nemali adekvátnu odpoveď.

Na rozdiel od inhibítorov IL-17 s ktorými vykazuje porovnateľnú účinnosť, nebolo v štúdiách s guselkumabom pozorované riziko exacerbácie alebo indukcie zápalových

črevných ochorení. Liečba bola dobre tolerovaná a nebolo zaznamenané riziko závažných nežiaducich príhod, malignít ani závažných kardiovaskulárnych príhod. Najčastejšími nežiaducimi príhodami v súvislosti s podávaním guselkumabu boli infekcie, hlavne nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest.

Ďalšou potenciálnou výhodou guselkumabu je nižšia frekvencia podávania každých 8 týždňov, čo by mohlo zlepšiť adhérenciu k liečbe. V štúdiách VOYAGE sa preukázala aj účinnosť na prejavy vo vlasovej pokožke a postihnutie nechťov. Pre zhodnotenie prínosu v terapii stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy je nevyhnutné ďalšie sledovanie údajov o účinnosti a bezpečnosti pri dlhodobom podávaní.

Literatúra

1. Dong J, Goldenberg G: Cutis. 2017; 99 (2): 123-127.
2. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE: Cytokine Growth Factor Rev. 2015; 26 (1): 25-33.
3. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C: J Autoimmun. 2015; 60: 1-11.
4. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ et al: Nat Med. 2015; 21 (7): 719-729.
5. Di Meglio P, Nestle FO: F1000 Biol Rep. 2010, May 24; 2.
6. Sharma J, Balakrishnan L, Datta KK et al: J Cell Commun Signal. 2015; 9 (3): 291-296.
7. Krueger JG, Ferris LK, Menter A et al: J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 116-124. e7.
8. Sofen H, Smith S, Matheson RT et al: J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 1032-1040.
9. Gaspari AA, Tying S: Dermatol Ther. 2015 Jul-Aug; 28 (4): 179-193.
10. Sofen H, Smith S, Matheson RT et al: J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr; 133 (4):1032-1040.
11. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R et al.: N Engl J Med. 2015 Jul 09; 373 (2): 136-144.
12. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al: J Am Acad Dermatol. 2016 Dec 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
13. Reich K, Armstrong AW, Foley P et al: J Am Acad Dermatol. 2016 Dec 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
14. Langley RG, Tsai TF, Flavin S et al: Br J Dermatol 2017 Jun 21. ePub. doi: 10.1111/bjd.15750.