

Účinnosť inhibítora IL-23 guselkumabu v rozličných subpopuláciách pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou

Efficacy of IL-23 Inhibitor, Guselkumab, in Various Subpopulations of Patients with Chronic Plaque Psoriasis

Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Inhibitor interleukínu 23, guselkumab, predstavuje terapeutickú modalitu v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy. V klinickej praxi sa stretávame s rozličnými subpopuláciami pacientov, ktorí môžu mať nedostatočnú odpoveď na liečbu. Guselkumab bol v rámci klinických skúšaní fázy III VOYAGE 1 a VOYAGE 2 analyzovaný aj v rámci jednotlivých subpopulácií pacientov s rozličnými demografickými charakteristikami, charakteristikami a stupňami závažnosti ochorenia a s predošlou biologickou liečbou, pričom bola potvrdená vysoká klinická účinnosť naprieč jednotlivými subpopuláciami pacientov oproti placebo a adalimumabu.

Kľúčové slová: guselkumab, inhibitor IL-23

Abstract

IL-23 inhibitor, guselkumab, is a therapeutic modality in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. In the real world clinical practice, different subpopulations of patients can have insufficient clinical response rates. Phase III clinical studies VOYAGE I and VOYAGE II analyzed efficacy of guselkumab in the treatment of different subpopulations of patients with varying demographic characteristics, disease characteristics and previous psoriasis treatments and demonstrated high levels of clinical response in comparison to placebo and adalimumab.

Keywords: guselkumab, IL-23 inhibitor

Úvod

Chronická ložisková psoriáza predstavovala v minulosti terapeutický problém bez možnosti účinnej liečby. V súčasnosti existuje na trhu široká paleta biologík skupín TNF- α inhibítorov, inhibítorov IL-12/23 a inhibítorov IL-17A, ktoré predstavujú účinné terapeutické modalit s vysokým stupňom účinnosti a dosiahnutím odpovede nielen PASI 75, ale PASI 90 a PASI 100. Daný terapeutický efekt však nemusí byť dosiahnutý u všetkých skupín pacientov. Pacienti s dlhotrvajúcim ochorením, s prítomnou psoriatickou artritídou, so zlyhanou predošlou biologickou liečbou majú nižšiu klinickú účinnosť liečby [1, 2].

Kritickým faktorom ovplyvňujúcim efektivitu liečby je hmotnosť pacienta. Pri liečbe adalimumabom, inhibítorom TNF- α cytokínu, bola pri analýze 144 pacientov s psoriázou a súčasne prítomnou psoriatickou artritídou liečených adalimumabom v štandardnom dávkovaní 40 mg každé 2 týždne v 12. týždni hodnotená odpoveď PASI 50 a PASI 75 [3], pričom jediný faktor vplyvajúci na klinickú odpoveď bola hmotnosť pacienta (BMI nad 30), nebol dokázaný vplyv hypertenzie ani metabolických komorbidít. Rovnako aj vo výsledkoch z dánskych a islandských registrov DANBIO a ICEBIO [4] u pacientov s psoriatickou artritídou liečených TNF inhibítormi bola obezita asociovaná s vyššou aktivitou ochorenia, zhoršenou klinickou odpoveďou na TNF inhibíciu, aj s horšou adherenciou k liečbe s vyšším rizikom ukončenia

anti-TNF- α liečby. Netýka sa to len biologickej liečby – aj u pacientov liečených systémovou liečbou ovplyvňuje BMI mieru klinickej odpovede na liečbu, bez ohľadu na liek [5].

Inhibitor IL-23, guselkumab

Guselkumab ako inhibitor interleukínu 23 s väzbou na podjednotku p19 preukázal svoju klinickú účinnosť v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy naprieč klinickými skúšaniami [6, 7]. Klinické skúšania fázy III – VOYAGE 1 [6] a VOYAGE 2 [7], dvojito zaslepené skúšania s placebom a aktívnym komparátorom preukázali klinickú účinnosť guselkumabu v dávkovaní 100 mg iniciálnou injekciou, s podaním o 4 týždne a následne každých 8 týždňov, pričom bola dosiahnutá štatisticky významná odpoveď v porovnaní s placebom aj adalimumabom (inhibítorom TNF- α).

Analýza združených dát z klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 bola použitá aj na sledovanie konzistencie klinickej účinnosti guselkumabu v jednotlivých patientských subpopuláciách [8]. V analýze boli použité údaje z týchto klinických skúšaní, pričom guselkumab bol priamo porovnávaný s placebom a s adalimumabom (head-to-head porovnanie) aj v rámci jednotlivých podskupín pacientov podľa ich demografie, charakteristiky ochorenia a predošlej liečby psoriázy [8]. Uvedené údaje majú predovšetkým význam pri prenesení do klinickej praxe.

Výber pacientov a dizajn štúdie

Podľa metodológie pre klinické skúšania VOYAGE 1 a VOYAGE 2 boli zahrnutí pacienti spĺňajúci zaradovacie kritéria: vek nad 18 rokov, s diagnostikovanou stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou v trvaní aspoň 6 mesiacov pred prvým podaním lieku, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , IGA (*Investigator Global Assessment*) ≥ 3 , ≥ 10 % postihnutia povrchu kože, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu psoriázy. Pacienti nespĺňajúci dané kritériá, s inou ako chronickou ložiskovou formou psoriázy, neboli zaradení do klinického skúšania.

Obe klinické skúšania fázy III VOYAGE 1 a VOYAGE 2 boli multicentrické randomizované dvojito zaslepené, s placebom a aktívnym komparátorom, pričom v skúšaní VOYAGE 1 bolo randomizovaných 837 pacientov (guselkumab: n=329, placebo: n=174, adalimumab: n=334) a v skúšaní VOYAGE 2 bol randomizovaných 992 pacientov (guselkumab: n=496, placebo: n=248, adalimumab: n=248). Pacienti randomizovaní na placebo mali podanie v týždni 0, 4 a 12 s prestavením na guselkumab v týždňoch 16 a 20; pacienti randomizovaní na adalimumab dostali 80 mg v týždni 0, 40 mg v 1. týždni a následne 40 mg každé 2 týždne do 24. týždňa [8].

Tabuľka č. 1 • Podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre podľa celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (IGA) 0/1 alebo IGA 0 v týždni 24 podľa východiskových demografických údajov. CI - interval spoľahlivosti, BMI - index telesnej hmotnosti (Účinnosť guselkumabu v porovnaní s adalimumabom v subpopuláciách so psoriázou (podľa K.B.Gordon *et al.*)

	IGA 0/1 Rozdiel a 95% CI Guselkumab vs. adalimumab		IGA 0 Rozdiel a 95% CI Guselkumab vs. adalimumab		Podiel pacientov so skóre IGA v týždni 24			
					Čistý (0) / minimálny (1)		Čistý (0)	
					Adalimumab (n %)	Guselkumab (n %)	Adalimumab (n %)	Guselkumab (n %)
Všetci pacienti		•		•	582 (63,1)	825 (83,8)	582 (30,2)	825 (52,1)
Pohlavie								
Muži		•		•	419 (63,7)	589 (83,9)	419 (30,1)	589 (52,0)
Ženy		•		•	163 (61,3)	236 (83,5)	163 (30,7)	236 (52,5)
Rasa*								
Biela		•		•	477 (62,3)	670 (84,6)	477 (31,2)	670 (53,3)
Čierna / Afroamerická		•		•	13 (69,2)	12 (66,7)	13 (30,8)	12 (58,3)
Ázijská		•		•	84 (66,7)	123 (81,3)	84 (23,8)	123 (45,5)
Východ. vek (roky)								
< 45		•		•	321 (62,9)	432 (87,0)	321 (30,8)	432 (56,9)
≥ 45 až < 65		•		•	234 (64,1)	352 (80,1)	234 (31,6)	352 (46,9)
≥ 65		•		•	27 (55,6)	41 (80,5)	27 (11,1)	41 (46,3)
Východ. hm. (kg)								
≤ 90		•		•	344 (72,4)	466 (86,5)	344 (38,4)	466 (57,3)
> 90		•		•	236 (50,0)	359 (80,2)	236 (18,6)	359 (45,4)
Východ. hm. kvartily (kg)								
< 74,6		•		•	141 (70,9)	192 (85,9)	141 (41,1)	192 (60,4)
$\geq 74,6$ až < 86,4		•		•	153 (76,5)	201 (88,1)	153 (34,0)	201 (57,2)
$\geq 86,4$ až < 100		•		•	131 (61,1)	225 (83,1)	131 (30,5)	225 (48,0)
≥ 100		•		•	155 (45,2)	207 (78,3)	155 (16,8)	207 (44,0)
Východiskový BMI								
Normálni (< 25)		•		•	140 (78,6)	184 (87,5)	140 (43,6)	184 (64,1)
Nadváha (25 až < 30)		•		•	198 (72,7)	308 (86,7)	198 (32,3)	308 (52,3)
Obézni (≥ 30)		•		•	242 (46,7)	333 (79,0)	242 (21,1)	333 (45,3)
	-40 -20 0 20 40 60 80 100 Adalimumab lepší		-40 -20 0 20 40 60 80 100 Adalimumab lepší					

* Iné rasy (etnické skupiny) neboli uvedené z dôvodu malých veľkostí vzorky.

Populačná charakteristika

Guselkumab preukázal terapeutický benefit naprieč rozličnými skupinami pacientov podľa pohlavia, rasy, veku, hmotnosti a BMI (*Body Mass Index* - index telesnej hmotnosti). Naprieč jednotlivými skupinami, väčší podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol odpoveď IGA 0/1 v 16. týždni v porovnaní s pacientami liečenými placebom. Takisto štatisticky signifikantný podiel pacientov liečených guselkumabom dosiahol IGA 0/1 a IGA 0 odpoveď v 24. týždni v porovnaní so skupinou pacientov liečených adalimumabom; jediná výnimka boli pacienti afroamerického pôvodu, v danom prípade sa však mohlo jednať aj o vplyv malej veľkosti vzorky (guselkumab: n=12, adalimumab: n=13 pre danú skupinu pacientov) [8]; (Tabuľka č. 1).

Liečebná odpoveď sa líšila u jednotlivých terapeutických skupín v závislosti od hmotnosti pacienta. Pacienti liečení guselkumabom dosiahli vyššiu klinickú odpoveď (IGA 0/1) v porovnaní s pacientami liečenými placebom v 16. týždni a pacientami liečenými adalimumabom v 24. týždni naprieč všetkými hmotnostnými kategóriami, a najvýraznejšie u pacientov s hmotnosťou nad 100 kg. Aj keď obe aktívne látky mali nižšiu klinickú odpoveď u pacientov s vyššou hmotnosťou, terapeutická odpoveď pre guselkumab bola konzistentnejšia v porovnaní s adalimumabom a to naprieč všetkými hmotnostnými kategóriami [8]; (Tabuľka č. 2).

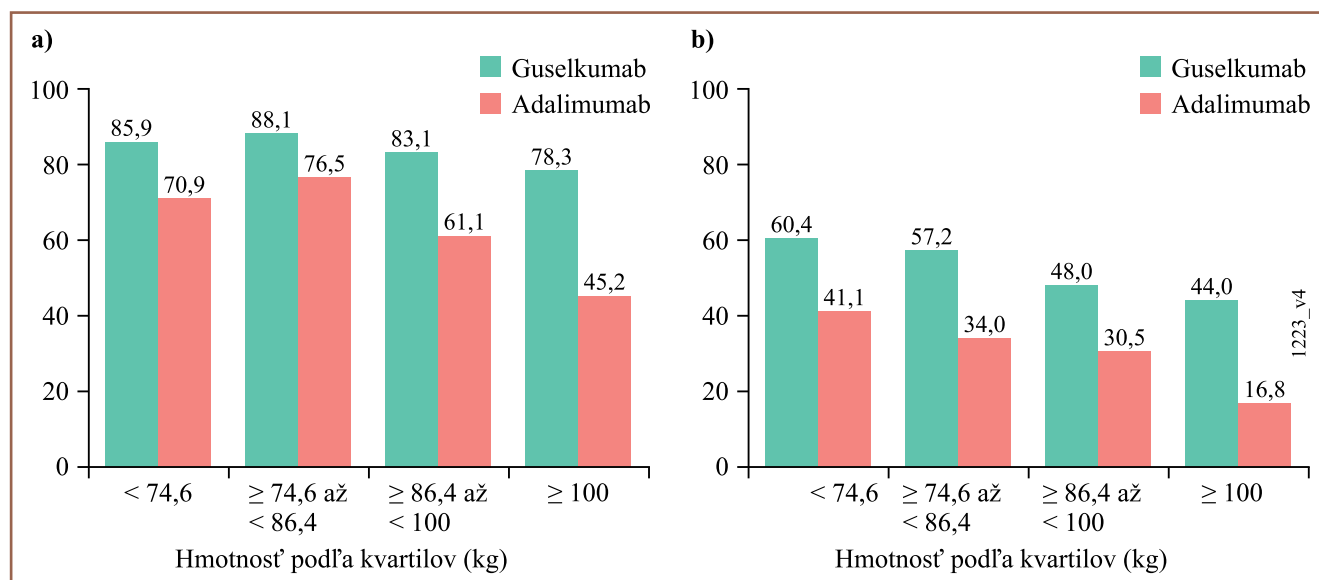
Charakteristika ochorenia

U pacientov liečených guselkumabom bolo pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie v odpovedi IGA 0/1 v porovnaní s placebom v 16. týždni a v odpovedi IGA 0/1 a IGA 0 v porovnaní s adalimumabom v 24. týždni, nezávisle na charaktere a závažnosti ochorenia. V 24. týždni bola miera odpovede pre guselkumab konzistentná pre všetky skupiny pacientov podľa jednotlivých charakteristík ochorenia [8]. Trvanie ochorenia, BSA, PASI ani IGA počas baseline sa teda neprejavilo na miere klinickej odpovede.

Predošlá systémová liečba psoriázy

Pacienti zaradení do klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 mohli mať podľa inklúzných kritérií predošlú liečbu fototerapiu (UVB alebo PUVA), systémovú liečbu (PUVA, metotrexát, cyklosporín, acitretín, apremilast alebo tofacitinib) alebo biologickú liečbu (vrátane etanerceptu, infliximabu, alefaceptu, efalizumabu, ustekinumabu, briakinumabu, sekukinumabu, ixekizumabu alebo brodalumabu). U pacientov liečených guselkumabom došlo k štatisticky signifikantnému zlepšeniu odpovede IGA 0/1 v porovnaní s placebom v 16. týždni a ku štatisticky signifikantnému zlepšeniu odpovede IGA 0 a IGA 0/1 v 24. týždni v porovnaní s pacientami liečenými adalimumabom, nezávisle od predchádzajúcej liečby psoriázy [8].

Tabuľka č. 2 • Hodnotenie účinnosti podľa hmotnosti. Podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre podľa celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (IGA) a) 0/1 alebo b) IGA 0 v týždni 24, podľa hmotnosti



Záver

Analýza spojených subpopulácií z klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 potvrdzuje vysokú klinickú účinnosť guselkumabu naprieč všetkými subpopuláciami bez ohľadu na odlišné populačné charakteristiky, charakter ochorenia a predošlú liečbu psoriázy [8].

U pacientov s nadváhou je klinická účinnosť biologík s fixnou dávkou nižšia. Pri liečbe ustekinumabom je možnosť úpravy dávky pri hmotnosti nad 100 kg. Podľa súčasnej analýzy vykazuje adalimumab nižšiu účinnosť u pacientov s vyššou hmotnosťou, zatiaľ čo 100 mg dávka guselkumabu vykazuje konzistentnú odpoveď u pacientov s nižšou aj vyššou hmotnosťou [9, 10].

Podávanie guselkumabu v dávkovacom režime 100 mg v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 8 týždňov kontinuálne predstavuje efektívnu klinickú alternatívu pre všetky subpopulácie pacientov so superiornou klinickou odpoveďou oproti placebo a adalimumabu, bez vplyvu

demografických charakteristík vrátane hmotnosti, závažnosti ochorenia alebo predošlej biologickej liečby. Benefit z nej tak môžu mať pacienti s rôznymi stupňami závažnosti ochorenia, pacienti s nadváhou, biologicky naivní pacienti aj pacienti s predchádzajúcou biologickou liečbou.

Literatúra

1. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trials (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
2. Mazzotta A, Esposito M, Constanzo A, Chiment S. Efficacy and safety of etanercept after switching from other treatments: an observational study. *Am J ClinDermatol* 2009; 10: 319-324.
3. Cassano N, Galluccio A, De Simone C et al. Influence of body mass index, comorbidities and prior systemic therapies on the response of psoriasis to adalimumab: an exploratory analysis from the APHRODITE data. *J BiolRegulHomeostAgents* 2008; 22: 233-237.
4. Højgaard P, Grintborg B, Kristensen LE et al. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology* 2016; 12: 2191-2199.
5. Naldi L, Addis A, Chimenti S et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365-373.
6. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE I trial. *J Am AcadDermatol* 2017; 76: 405-417.
7. Reich K, Armstrong A, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am AcadDermatol* 2017; 76: 418-431.
8. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2018; 178: 132-139.
9. Lonberg AS, Skov L, Skytthe A et al. Association of psoriasis with the risk for Type 2 diabetes mellitus and obesity. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 761-767.
10. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J InvestDermatol* 2005; 125: 61-67.