



Plaatsbepaling guselkumab

C.J.A. van Eijsden¹, M.B.A. van Doorn² | *Illustratie: Loes Vos*

Guselkumab is een IgG1 monoklonaal antilichaam gericht tegen IL-23 en sinds 2017 geregistreerd voor psoriasis in Nederland. Wat is de plaats van deze IL-23 inhibitor in de huidige behandeling voor psoriasis?

WERKINGSMECHANISME

Bij de pathogenese van psoriasis is er onder andere sprake van een gestoorde balans tussen pathogene T-helper (Th)17 en regulatoire T-cellen. Interleukine (IL)-23 speelt hierbij een belangrijke rol. In de aanwezigheid van verschillende cytokines en chemokines (onder andere IL-6, TNF- α en IL-23) differentieert een naïeve Th-cel naar een Th17 subtype. Th17 cellen produceren vervolgens onder andere IL-17A en brengen een IL-23 receptor tot expressie. Geactiveerde dendritische cellen produceren IL-23, dat bindt aan deze receptor op de celmembraan van Th17 cellen. Hierdoor blijft er een continue productie, differentiatie en behoud van pathogene Th17 cellen in stand. Het werkingsmechanisme van guselkumab berust op het voorkomen van de extracellulaire binding van IL-23 op de IL-23p19 subunit van deze receptor. Behandeling met guselkumab geeft een significante daling van serum IL-17A, IL-17F en IL-22 te zien. [1]

Guselkumab is één van de vier IL-23p19 inhibitors (naast til-drakizumab, risankizumab en mirikizumab) en sinds eind 2017 geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Dosering

Guselkumab wordt toegediend middels subcutane injecties van 100mg in week 0 en 4 en daarna elke 8 weken. Dosisaanpassing bij de oudere patiënten of op basis van lichaams-gewicht is niet nodig. [2] Zie figuur.

KLINISCHE EFFECTIVITEIT

De klinische effectiviteit van guselkumab bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis werd onderzocht in een drietal grote ($n > 750$) gerandomiseerde, dubbelblinde internationale fase III-studies (VOYAGE I, VOYAGE II en NAVIGATE). Zie tabel 1. VOYAGE I en II evalueerde de effectiviteit en veiligheid van guselkumab versus placebo en versus adalimumab in 1829 volwassen patiënten. De VOYAGE II-trial had daarnaast een gerandomiseerde 'withdrawal and retreatment' groep. Patiënten in de VOYAGE-trials waren ouder dan 18 jaar en hadden langer dan 6 maanden matige tot ernstige plaque psoriasis (IGA > 3 , PASI > 12 , BSA $> 10\%$) en waren geschikte kandidaten

voor systemische behandeling of lichttherapie.

Patiënten werden uitgesloten van de studies wanneer zij een andere vorm/uiting hadden van psoriasis dan het plaque type (gutatta, erythroderme psoriasis, psoriasis pustulosa), wanneer zij een voorgeschiedenis of symptomen van tuberculose hadden, of eerder waren behandeld met guselkumab of adalimumab. Er werd rekening gehouden met een washout periode bij patiënten die eerder met lichttherapie kregen dan wel behandeling met een biologic (anti-TNF- α , anti-IL-12/23, anti-IL-17, of anti-IL-23- inhibitor) of ander systemisch immunosuppressivum.

In de VOYAGE I trial was er na 16 weken een significant verschil ($p < 0,001$) in PASI 90 verbetering tussen de interventiegroep (guselkumab) versus de controlegroep (adalimumab), respectievelijk 73,3% (329 patiënten) versus 49,7% (334 patiënten). 82,1% van de patiënten had na 2 jaar een PASI 90 bij voortgezette behandeling met guselkumab en 49% van de patiënten een PASI 100. [3]

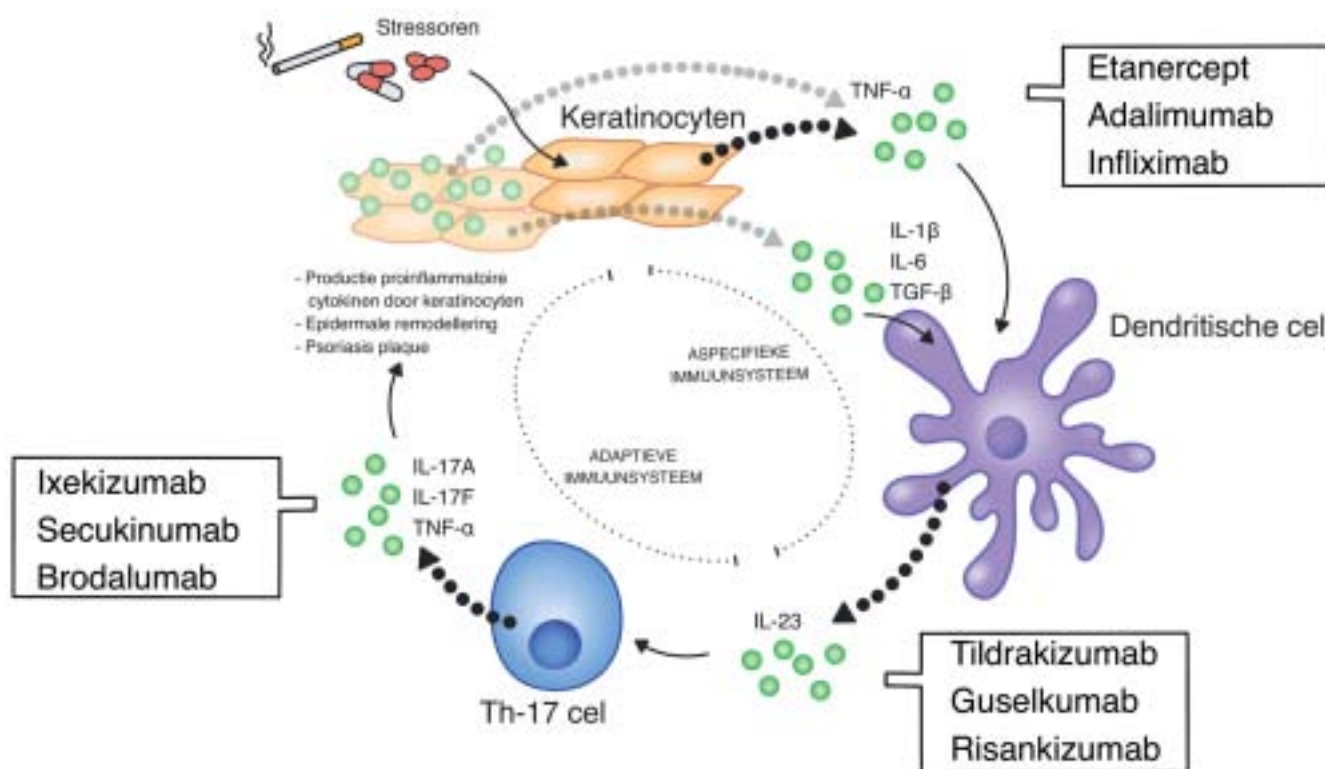
In de VOYAGE II-trial was guselkumab superieur aan adalimumab na 16 weken in PASI 90 score, respectievelijk 70% (496 patiënten) versus 46,8% (248 patiënten). [4]

Samenvattend was het percentage patiënten dat een PASI 90 respons behaalde steeds hoger in de guselkumabgroep ten opzichte van de adalimumabgroep, vanaf week 8 tot week 48 (VOYAGE I), met het grootste verschil op week 20 (VOYAGE I en II).

De NAVIGATE-trial onderzocht de effectiviteit en veiligheid van patiënten met chronische plaque psoriasis die non-responder waren op ustekinumab (IGA > 2). 871 patiënten kregen in een open-label studieverband ustekinumab (45 of 90mg) in week 0 en 4. Na 16 weken werden de 268 non-responders dubbelblind gerandomiseerd naar ofwel de controlegroep (continueren ustekinumab) ofwel de interventiegroep (switch naar guselkumab). Het primaire eindpunt in deze studie was het gemiddeld aantal consulten waarbij gerandomiseerde patiënten (vanaf week 16) een IGA 0/1 bereikten en/of tenminste een 2 puntsdaling van de IGA bereikten in week 28-40. Dit aantal was significant hoger in de guselkumabgroep versus de ustekinumabgroep (1,5 vs. 0,7; $p < 0,001$). Een groter aantal patiënten in de guselkumabgroep bereikten IGA 0/1 en/of tenminste een 2 puntsdaling na 28 weken (31,1% vs. 14,3%; $p = 0,001$) en na 52 weken (36,3% vs. 17,3%; $p < 0,001$). [5]

¹ Dermatoloog, ErasmusMC, Rotterdam en Admiraal de Ruyter ziekenhuis, Goes

² Dermatoloog - klinisch farmacoloog, ErasmusMC, Rotterdam



In een recent gepubliceerde head to head trial (ECLIPSE) waarbij guselkumab 100mg per label werd vergeleken met secukinumab 300mg per label, liet guselkumab een significant betere PASI 90-response na 48 weken zien (84% vs. 70%). [6]

Effect op scalp-, palmoplantaire en nagelpsoriasis

In een subanalyse van de VOYAGE-trials keek men hoe effectief behandeling met guselkumab was ten opzichte van placebo (na 16 weken) en adalimumab (na 24 weken) voor scalp-, palmoplantaire en nagelpsoriasis.

In deze secundaire analyse werden 1829 patiënten (86,2% scalp, 27,4% palmoplantair en 57,4% vingernagels) gerandomiseerd. Patiënten met een score hoger dan 2 (op een totaalscore van 4), op de scalp-specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA), hands and/or feet Physician's Global Assessment (hf-PGA), fingernail Physician's Global Assessment (f-PGA) werden geïncludeerd. Naast de f-PGA werd ook de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) gebruikt.

In de guselkumab versus placebogroep bereikte een groot deel van de patiënten volledige of bijna volledige remissie na 16 weken voor scalp-, palmoplantaire of nagelpsoriasis (ss-IGA 0 of 1: 81,8% vs. 12,4%, hf-PGA 0 of 1: 75,5% vs. 14,2%, fPGA 0 of 1: 46,7% vs. 15,2%, alle $p < 0,001$).

Na 24 weken bereikte een groter percentage van de guselkumab- dan de adalimumabgroep volledige of bijna volledige remissie van de scalp en palmoplantaire psoriasis, echter was het verschil qua effect op de vingernagels verwaarloosbaar (ss-IGA 0 of 1: 85,0% vs. 68,5% ($p < 0,001$), hf-PGA 0 of 1: 80,4% vs. 60,3% ($p < 0,001$), fPGA 0 of 1: 60% vs. 64,3% ($p = 0,11$), NAPSI 55% vs. 53,7% ($p = 0,50$)). [7]

Concluderend is guselkumab superieur aan adalimumab bij de behandeling van scalp- en palmoplantaire psoriasis en is er geen significant verschil tussen guselkumab en adalimumab voor de behandeling van nagelpsoriasis.

Effect op artritis psoriatica

In twee recent in *the Lancet* gepubliceerde dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studies, de zogenaamde DISCOVER-1 en -2, werd het resultaat van guselkumab geëvalueerd op artritis psoriatica met als primaire uitkomstmaat 20% verbetering op de American College of Rheumatology (ACR20). In de guselkumabgroep met 4-wekelijks interval, behaalde 59% van de patiënten in de DISCOVER-1 studie deze criteria versus 22% in de placebogroep, en 64% van de patiënten in de DISCOVER -2, versus 33% in de placebogroep. [8,9].

VEILIGHEID

Gepoolde data van de VOYAGE-studies lieten na 16 weken vergelijkbare resultaten zien tussen de guselkumab-, adalimumab- en placebogroep, wat betreft het aantal patiënten dat tenminste één bijwerking had, het aantal patiënten waarbij de behandeling diende te worden beëindigd ten gevolge van een bijwerking en het aantal patiënten met infecties. De meest voorkomende bijwerkingen in alle groepen waren neusverkoudheid, bovenste luchtweginfectie en hoofdpijn (respectievelijk 7,9%, 5% en 4,6% in de guselkumabgroep). Ernstige bijwerkingen waren zeldzaam (1,9% in de guselkumabgroep) en vergelijkbaar tussen de groepen.

Na 100 weken behandeling bleef het bijwerkingenprofiel gunstig en in lijn met gerapporteerde bijwerkingen na

52 weken; aantal bijwerkingen 210,41 per 100 patiëntjaren, ernstige bijwerkingen 6,29 per 100 patiëntjaren, ernstige infecties 1,06 per 100 patiëntjaren, 0,38 maligniteiten (exclusief non-melanoma huidkanker) per 100 patiëntjaren, 0,39 non-melanoma huidkanker per 100 patiëntjaren en cardiovasculaire events 0,38 per 100 patiëntjaren. [10]

Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten te worden gescreeend op tuberculose. Daarnaast moet men tijdens de behandeling alert zijn op infecties (waaronder tuberculose) en overgevoelighedsreacties.

Het wordt afgeraden om guselkumab te combineren met levende vaccins.

Guselkumab is een monoklonaal IgG antilichaam en kan de placenta passeren. Gegevens over gebruik in de zwangerschap ontbreken. Derhalve wordt er geadviseerd guselkumab niet toe te passen in de zwangerschap.

IMMUNOGENICITEIT

In totaal waren 8,5% (146/1713) van de guselkumab-behandelde patiënten (die werden geïncubeerd in de serum analyse) in de VOYAGE-studies antilichaampositief na 100 weken. 6,2% hiervan had neutraliserende antilichamen gericht tegen guselkumab. Antistoffen tegen guselkumab waren niet geassocieerd met veranderingen in de serumconcentratie van guselkumab en waren niet geassocieerd met een verminderde klinische

effectiviteit. Derhalve is dosisaanpassing niet nodig bij antilichaampositieve patiënten. In totaal had 1,8% van de antilichaampositieve patiënten versus 0,4% van de antilichaam negatieve patiënten een lokale reactie op de injectieplaats. [11]

PLAATSBEPALING

In een recente Cochrane-netwerk meta-analyse waren infliximab, alle IL17- en de IL23- inhibitors (guselkumab en risankizumab, maar niet tildrakizumab) significant effectiever in het bereiken van PASI 90 dan ustekinumab en de drie anti-TNF-alpha blokkers (adalimumab, certolizumab en etanercept). Ook overtroffen guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, bimekizumab, secukinumab en brodalumab de overige biologicals in het bereiken van PASI 90 bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis, ten opzichte van de placebo. De klinische effectiviteit van deze middelen is vergelijkbaar. [12] In de keuzematrix (tabel 2) is te zien dat toedieningsfrequentie en effectiviteit van guselkumab niet ongunstiger zijn dan die van andere biologics uit de anti-TNF en anti-IL17 groep die subcutaan worden toegediend. Alle IL-23 inhibitors laten hoge remissie percentages zien en relatief weinig bijwerkingen, ook op de lange termijn. Er zijn op dit moment nog geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de drug survival van guselkumab uit de dagelijkse praktijk cohorten.

Tabel 1. Resultaten VOYAGE I, II en NAVIGATE trial.

			VOYAGE I		VOYAGE II			NAVIGATE	
	placebo (N=174)	guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	placebo (N=248)	guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)	R: ustekinumab (N=585)	NR: ustekinumab → guselkumab (N=135)	NR: ustekinumab → ustekinumab (N=133)
Week 16									
PASI 75	5,7%	91,2%	73,1%	8,1%	86,3%	68,5%	95,7%	30%*	25%*
PASI 90	2,9%	73,3%	49,7%	2,4%	70,0%	46,8%	69,7%	4%*	4%*
PASI 100	0,6%	37,4%	17,1%	0,8%	34,1%	20,6%	27,2%	0%*	0%*
Week 24									
PASI 75	-	91,2%	72,2%	-	89,1%	71,0%		70%*	52%*
PASI 90	-	80,2%	53,0%	-	75,2%	54,8%		35%*	22%*
PASI 100	-	44,4%	24,9%	-	44,2%	26,6%		9%*	5%*
Week 52									
PASI 75								77%*	55%*
PASI 90								51,1%	24,1%
PASI 100								20,0%	7,5%
Week 100									
PASI 75		94,8%							
PASI 90		82,1%							
PASI 100		49,0%							

* Geschat op basis van figuur. De echte waarde kan enigszins afwijken.

Tabel 2. Verkorte keuzematrix biologicals (naar Richtlijn Psoriasis 2017 NVDV).

Systemische therapie	adalimumab	secukinumab	ustekinumab	Guselkumab (VOYAGE I)	Guselkumab (VOYAGE II)
Inductieperiode: 16 weken					
≥ PASI 75-respons	70%*	78%*	72%*	91,2%	86,3%
≥PASI 90-respons	33%*	50%*	39%*	73,3%	70%
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	15%*	16%*	4,1%*	37,4%	34,1%
PGA 0/ 1 ('clear / almost clear')	57%*	61%*	69%*	85,1%	84,1%
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	2%*	2%*	1%*	2,4%	1,6%
% patiënten dat uitvalt uit de studie vanwege bijwerking	2%*	1%*	1%*	1,2%	1,4%
Lange termijn: 24 weken					
≥ PASI 75-respons	68%*	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]	77%*	91,2%	89,1%
≥PASI 90-respons	42%*	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]	52%*	80,2%	75,2%
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	44,4%	44,2%
PGA 0/ 1 ('clear / almost clear')	60%*	Niet beschikbaar*	68%*	84,2%	83,5%
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	3%*	Niet beschikbaar*	Niet beschikbaar*	4,9% vs. 4,5% adalimumab (48 weken)	3,6% vs. 3,6% adalimumab (48 weken)
TOA: tijd in weken tot 25% patiënten PASI 75-respons bereikt	4,7 weken*	Ongeveer 3 tot 4 weken (exacte getallen niet beschikbaar) [Langley 2014]	4,9 weken (45 mg)* 4,8 weken (90 mg)*	4 weken**	4 weken**
Effectiviteit op nagels	29,5% (wk 24) 53,8% (wk 48)** [De Vries 2013]	19,1% - 46,1% (wk 12-16)** [De Vries 2013]	46,5% - 48,7% (wk 24) 68,6% (wk 52)** [De Vries 2013]	49,8% (wk 24) en 68,1% (wk 48)	55% (wk 24)
Antistofvorming: Proportie patiënten met antistoffen	8,8-49%	Onbekend	7% (weinig gegevens beschikbaar)	8,5%	idem
Antistofvorming: Effect op kliniek (neutraliserend of niet-neutraliserend)	Ja (neutraliserend)	Onbekend	Onbekend geen effect op	Ja (neutraliserend; farmacokinetiek)	idem
Teratogeniteit bij zwangerschap	Niet teratogeen	Onbekend	Onbekend	Onbekend	idem
Gebruiksgemak (toedieningsvorm)	Subcutaan, 1 keer per 2 weken	Subcutaan, week 1,2,3,4,5 en daarna 1 x per 4 weken	Subcutaan, week 0,4 en dan iedere 12 weken	Subcutaan, week 0,4 en dan iedere 8 weken	idem
Kosten medicatie eerste jaar behandeling (inclusief oplaaddosering volgens label) [Chiu 2015]	40 mg/ 2 weken: € 16.310 € 7.000 - € 14.000	300 mg/ maand: € 19.962	45 mg/ 3 maanden: € 16.347 90 mg/ 3 maanden: € 16.355	€ 18.947,86	idem

* Berekend op basis van GRADE-systematiek

** Geschat op basis van figuur. De echte waarde kan enigszins afwijken.

KERNPUNTEN

- Behandeling met de IL-23 remmer guselkumab is geassocieerd met een hoge en langdurige effectiviteit in combinatie met een gunstig bijwerkingenprofiel.
- Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit en bijwerkingen in de dagelijkse praktijk, ook niet in vergelijking met de andere recent beschikbaar gekomen IL-23 remmers risankizumab en tildrakizumab.
- Gegevens uit de verschillende nationale en internationale biologic-registers zullen hier in de toekomst meer licht op kunnen schijnen.

TREFWOORDEN

guselkumab – psoriasis IL-23 inhibitor – effectiviteit – bijwerkingen

KEYWORDS

guselkumab – psoriasis – IL-23 inhibitor – efficacy – adverse effects

Belangenverklaring

MvD heeft deelgenomen aan advies-raden, klinische studies en gesponsorde voordrachten gegeven voor Janssen Cilag, Abbvie, Novartis, Leo Pharma, GSK, Idera, Cutanea, Celgene, MSD, Pfizer, Sanofi-Genzyme en Lilly. CvE heeft geen financiële relatie met andere belanghebbende partijen.

Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Martijn B.A. van Doorn

E-mail: m.b.a.vandoorn@erasmusmc.nl