Folia Pharmacotherapeutica juli 2024

Brodalumab (Kyntheum®) en guselkumab (Tremfya®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

De IL-17 inhibitor brodalumab (Kyntheum®, hoofdstuk 12.3.2.2.7.) en de IL-23 inhibitor guselkumab (Tremfya®, hoofdstuk 12.3.2.2.8.) werden 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van **matig tot ernstige psoriasis** bij volwassenen. Er zijn meerdere biologische geneesmiddelen (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/IL23, anti-IL23) beschikbaar voor de behandeling van psoriasis. Andere IL-17 inhibitoren (secukinumab en ixekizumab) met o.a. psoriasis als indicatie zijn al langer dan 5 jaar op de markt. Guselkumab was 5 jaar geleden de eerste goedgekeurde IL-23 inhibitor en stond in 2022 op de 13de plaats van geneesmiddelen met de hoogste RIZIV-uitgaven in de ambulante zorg (RIZIV top 25).

Gegevens op langere termijn voor psoriasis

Brodalumab

Drie fase-III studies die leidden tot de goedkeuring van brodalumab voor psoriasis wezen op een hogere werkzaamheid van brodalumab (210 mg) vergeleken met placebo en de IL-12/23 inhibitor ustekinumab.[1,2] De werkzaamheid en veiligheid van brodalumab **op langere termijn** werd bevestigd in opvolgstudies.[3]

In de SKP van brodalumab werden **anafylactische reacties** toegevoegd als ongewenst effect op basis van postmarketing gegevens. Nieuwe gegevens wijzen niet op een causaal verband tussen het gebruik van brodalumab en eerder gemelde suïcidegedachten en suïcidaal gedrag.[4]

Guselkumab

5 jaar geleden werd in gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat de IL-23 inhibitor guselkumab superieur was aan placebo en aan de TNF-remmer adalimumab voor de behandeling van psoriasis.[5,6] Daarnaast toonde een RCT aan dat het bij non-responders op de IL12/23-inhibitor ustekinumab voordelig kan zijn om over te schakelen naar guselkumab.[7] Sindsdien heeft een **extensiestudie** de langdurige effectiviteit van een onderhoudsbehandeling gedurende 3 jaar met guselkumab bevestigd zonder nieuwe veiligheidssignalen.[8] Veiligheidsgegevens tot 5 jaar behandeling waren ook geruststellend.[9]

In een vergelijkende RCT gepubliceerd in 2019 waren er na 48 weken meer responders (PASI-90 respons, ≥ 90% reductie van de baseline *Psoriasis area and severity index*) op guselkumab dan op de IL-17 inhibitor secukinumab: 84% vs 70%.[10] De PASI-90 respons **na 48 weken** was het primaire eindpunt. Resultaten op vroegere tijdspunten gaven een ander beeld.

Een vergelijkende RCT tussen guselkumab en brodalumab na falen van ustekinumab, werd vroegtijdig gestopt o.a. door een trage rekrutering.[11]

Psoriasis: plaatsbepaling biologische geneesmiddelen

Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019) voor een overzicht van de aanpak van plaque psoriasis. Omdat er steeds meer nieuwe biologische geneesmiddelen voor psoriasis op de markt komen, wordt de keuze van de juiste biologische behandeling steeds complexer. Dit geldt niet alleen voor de keuze na falen van conventionele behandelingen, maar ook voor de keuze van een vervolgbehandeling met een biologisch geneesmiddel na onvoldoende respons op een eerder biologisch geneesmiddel.

Een “levende” Cochrane review evalueert systemische behandelingen voor de behandeling van plaque psoriasis.[12] Uit de netwerk meta-analyse bleek o.a. dat bimekizumab, ixekizumab en risankizumab werkzamer waren (PASI 90) dan brodalumab en guselkumab. Een beperking van de geïncludeerde studies is de korte follow-up voor deze chronische aandoening.

Guselkumab: nieuwe indicatie

De indicatie van de IL-23 inhibitor guselkumab werd uitgebreid naar **psoriatrische artritis** na falen van eerdere behandelingen. De goedkeuring van guselkumab voor deze nieuwe indicatie is gebaseerd op 2 placebogecontroleerde studies.[13,14]

Niet-vergunde indicaties

Brodalumab was werkzamer dan placebo in twee fase-III studies voor de behandeling van psoriatrische artritis na falen van conventionele behandelingen.[15] Beide studies werden in het jaar 2015 vroegtijdig gestopt (met als gevolg een lager power) door de sponsor wegens meldingen van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag (zie hoger). Een analyse van de resultaten werd later alsnog gepubliceerd.

Guselkumab wordt onderzocht voor de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.[16,17] Indien een goedkeuring voor deze indicaties zou volgen, zal het BCFI een update geven. In een fase-II studie voor hidradenitis suppurativa was guselkumab niet werkzamer dan placebo.[18]

Risico op infecties en kanker

Het verhoogd risico op infecties en mogelijk ook kanker is een aandachtspunt bij het gebruik van IL-inhibitoren. Meer gegevens zijn nodig over het risico op kanker, we bespraken de stand van zaken in Folia september 2021.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Gegevens op langere termijn bevestigen de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van brodalumab en guselkumab voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis. De indicatie van guselkumab werd uitgebreid naar psoriatische artritis.

Bronnen

1 Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):273-86.

2 Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28.

3 Papp K, Menter A, Leonardi C, et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). Br J Dermatol. 2020 Dec;183(6):1037-1048.

4 Lebwohl MG, Koo JY, Armstrong AW, et al. Brodalumab: 5-Year US Pharmacovigilance Report. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 May;14(5):1349-1357.

5 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, 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 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):405-417.

6 Reich K, Armstrong AW, 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-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):418-431.

7 Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):114-123.

8 Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;82(4):936-945.

9 Lebwohl MG, Merola JF, Rowland K, et al. Safety of guselkumab treatment for up to 5 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses across seven clinical trials with more than 8600 patient-years of exposure. Br J Dermatol. 2023 Jul 7;189(1):42-52.

10 Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Sep 7;394(10201):831-839.

11 Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Feb;14(2):453-468.
12 Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535.
13 Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFα inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1115-1125.
14 Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1126-1136.
15 Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. Ann Rheum Dis. 2021 Feb;80(2):185-193.
16 Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. Gastroenterology. 2022 May;162(6):1650-1664.e8.
17 Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. Gastroenterology. 2023 Dec;165(6):1443-1457.
18 Dudink K, Bouwman K, Chen Y, et al. Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study. Br J Dermatol. 2023 Apr 20;188(5):601-609.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.