

Le guselkumab, inhibiteur de l'interleukine 23, efficace dans le traitement du psoriasis

Caroline Colmant, Pierre-Dominique Ghislain (1)

Guselkumab, an effective interleukin-23 inhibitor in the treatment of psoriasis

Guselkumab is a selective interleukin-23 inhibitor that has been marketed and reimbursed since a few months in Belgium. We conducted a literature review in order to assess the efficacy and safety of guselkumab.

KEY WORDS

Guselkumab, interleukin 23, psoriasis, biotherapy

Le guselkumab est un inhibiteur sélectif de l'interleukine (IL) 23, commercialisé et remboursé en Belgique depuis peu. Nous avons réalisé une revue de littérature afin d'éclaircir son efficacité et sa sécurité.

Que savons-nous à ce propos ?

Commercialisé et remboursé en Belgique depuis peu, le guselkumab est un inhibiteur sélectif de l'interleukine 23, agissant sur la voie TH17. La voie TH17 est un élément clé de la physiopathologie du psoriasis cutané.

Que nous apporte cet article ?

Une revue de la littérature concernant l'efficacité et la sécurité du guselkumab.

What is already known about the topic?

Guselkumab is a selective interleukin (IL)-23 inhibitor that has been marketed and reimbursed since a few months in Belgium. IL-23 plays a role in the Th17 pathway, which is of key importance in the pathophysiology of psoriasis.

What does this article bring up for us?

This article offers a literature review on the efficacy and safety of guselkumab.

INTRODUCTION

De nombreuses biothérapies ont été mises sur le marché ces dernières années, chacune ayant sa spécificité, et toutes ont une place à part entière dans la prise en charge des patients atteints de psoriasis.

Dans les lésions cutanées de psoriasis, les cellules dendritiques activées libèrent des interleukines (IL) 12 et 23, qui orientent la différenciation des lymphocytes T vers les voies TH1, TH17 et TH22. Les IL-12 et IL-23 modulent, respectivement, les voies Th1 et TH17. La voie TH17 semble d'une importance clé dans le développement des lésions de psoriasis. Le rôle central de l'IL-23 semble d'ailleurs se confirmer par la présence d'un lien entre trois gènes impliqués dans la production d'IL-23 (*IL23A*, *IL23R* et *IL12B*) et la susceptibilité individuelle à présenter des lésions de psoriasis (1).

La régulation de l'expression de l'IL-17 et de la voie TH17 semble suffisante pour contrôler la plupart des manifestations cliniques du psoriasis cutané (2).

ANTICORPS AGISSANT SUR LA VOIE TH17

Le premier anticorps commercialisé agissant sur l'IL-23 était l'ustekinumab. Il s'agit d'un anti-IL-12 et 23. On sait maintenant que la majeure partie de son effet bénéfique dans le psoriasis vient de l'inhibition de l'IL-23. Dans les études de phase III, l'objectif primaire était l'atteinte d'une amélioration de 75% du Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de départ (PASI 75), ce qui était le cas chez 67 à 76 % des patients, selon la dose reçue (3,4).

Le secukinumab, l'ixekizumab et le brodalumab sont des anti-IL-17 qui bloquent donc la voie TH17 en aval de l'IL-23.

Le guselkumab est un anticorps humanisé qui inhibe spécifiquement le récepteur à l'IL-23, sans aucune affinité pour le récepteur à l'IL-12. Il est commercialisé et remboursé en Belgique depuis juillet 2018. Les études de phase III VOYAGE 1 et 2 (5,6) ont prouvé son intérêt clinique, avec comme objectif primaire une réduction de 90% du PASI de départ (PASI 90). Ces études randomisées en double-aveugle comportaient deux phases : une phase de 16 semaines évaluant l'efficacité du guselkumab contre placebo, ainsi qu'une phase de 48 semaines comparant le guselkumab à l'adalimumab (anticorps humanisé anti-TNF α). Dans VOYAGE 1, le PASI 90 était atteint à la semaine 16, dans le bras contre placebo, par 73% des patients recevant du guselkumab. À la semaine 48, 76% des patients recevant du guselkumab ont atteint le PASI 90 dans le bras contre adalimumab (en comparaison, 46% des patients sous adalimumab atteignaient le PASI 90). Dans VOYAGE 2, les résultats étaient similaires, avec un PASI 90 pour 70% des patients sous guselkumab à la semaine 16 dans le bras contre placebo, et pour 71% des patients sous guselkumab à la semaine 48 dans le bras contre adalimumab.

Le guselkumab semble donc avoir une efficacité supérieure au placebo et à l'adalimumab dans le traitement du psoriasis cutané, et cette efficacité semble se maintenir dans le temps. De plus, la tolérance est excellente, avec des effets secondaires comparables entre les groupes placebo, adalimumab et guselkumab.

VOYAGE 1 et 2 montrent également que la vitesse d'action du guselkumab est comparable à celle de l'adalimumab; seule une petite moitié des patients qui auront une réponse de PASI 90 l'ont déjà atteinte à la semaine 8. L'efficacité maximale du traitement est observée à la semaine 16.

La poursuite de VOYAGE 1 jusqu'à la semaine 100, soit deux ans de traitement, montre que l'efficacité du guselkumab se maintient : à la semaine 100, 82,1% des patients avaient un PASI 90 (7).

LE GUSELKUMAB EN PRATIQUE

En pratique, l'administration du guselkumab suit la posologie suivante: les injections sous-cutanées de 100 mg sont réalisées aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines. Une première évaluation de l'efficacité est réalisée à la semaine 16, avec un arrêt du traitement en cas d'inefficacité. En Belgique, le remboursement du guselkumab est accordé selon les mêmes critères que la plupart des traitements biologiques du psoriasis cutané, résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Conditions de remboursement du guselkumab en Belgique

- > 18 ans
- Un psoriasis en plaque cutané modéré à sévère:
 - une surface corporelle atteinte de plus de 10% ou
 - un PASI de plus de 10,
- Un traitement préalable adéquat comprenant au moins, sauf si contre-indication,
 - une PUVA-thérapie adéquate,
 - du méthotrexate à une dose minimale de 15 mg par semaine pendant au moins trois mois et de la ciclosporine à une dose minimale de 2,5 mg/kg pendant au moins 2 mois,
- L'absence de tuberculose évolutive (évaluée par une radiographie pulmonaire et un test de Mantoux simultanément négatifs), ou traitement adéquat d'une tuberculose latente ou évolutive (introduction de la biothérapie au moins 4 semaines après le début du traitement).

INDICATIONS PARTICULIÈRES

LE PSORIASIS PALMOPLANTAIRE, LE PSORIASIS DU CUIR CHEVELU ET LE PSORIASIS UNGUÉAL.

Les études VOYAGE 1 et 2 montrent que, comparé à l'adalimumab, le guselkumab a une efficacité plus importante sur le psoriasis palmo-plantaire et le psoriasis du cuir chevelu. L'efficacité sur le psoriasis unguéal était significative, mais dans des proportions comparables à l'efficacité du l'adalimumab (8).

L'ARTHRITE PSORIASIQUE

Peu de données sont disponibles à l'heure actuelle concernant l'efficacité du guselkumab dans l'arthrite psoriasique. Une étude de phase 2a montre cependant une efficacité significative (9). D'autres études devront être réalisées pour confirmer ces résultats encourageants.

COMMENT CHOISIR ENTRE UN ANTI IL12/23, UN ANTI-IL17 ET UN ANTI-IL23 ?

Il est difficile de comparer les études de phase III explorant l'efficacité de l'ustekinumab avec VOYAGE 1 et 2 puisque les objectifs primaires étaient différents, mais il semble que le guselkumab soit plus efficace ; il est même évoqué, même si c'est controversé, que l'inhibition de l'IL12 aurait plutôt un effet délétère sur le contrôle du psoriasis (10).

Quant aux inhibiteurs de l'IL17, leur efficacité semble comparable au guselkumab. Dès lors, comment choisir entre un anti-IL17 et un anti-IL23, alors que ces biothérapies ont une efficacité similaire ?

Le premier avantage des anti-IL23 est la fréquence moindre des injections. Le guselkumab ne nécessite qu'une injection toutes les 8 semaines, alors que les anti-IL-17 nécessitent des injections toutes les 2 à 4 semaines. Le second avantage est le moindre risque d'effets secondaires : en effet, ils ne provoquent pas, contrairement aux anti-IL-17, d'augmentation de la susceptibilité aux candidoses cutanéomuqueuses, ni d'accroissement du risque d'exacerbation des maladies inflammatoires du tube digestif. D'un autre côté, chez les patients nécessitant une réponse rapide, on préférera les anti-IL17, pour lesquels le délai de réponse est moindre (11).

CONCLUSION

Le guselkumab est un anti-IL23 ayant démontré son efficacité dans le psoriasis cutané en plaques, le psoriasis palmo-plantaire, le psoriasis du cuir chevelu et le psoriasis des ongles. Les résultats disponibles sont prometteurs en ce qui concerne l'arthrite psoriasique. La tolérance est excellente. Il s'agit donc d'un agent clé pour le traitement des patients souffrant de psoriasis.

AU FINAL, NOTRE AVIS

Le guselkumab est utile chez les patients souffrant de psoriasis cutané modéré à sévère, et semble donner d'excellents résultats. Il est administré par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Il pourrait également être utile chez nos patients souffrant de psoriasis palmo-plantaire ou d'arthrite psoriasique associée.

RÉFÉRENCES

1. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Gidgar D, *et al*; for the Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NK-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009;41:199-204.
2. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, *et al*. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(4):1032-40.
3. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371, 1666-74.
4. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371, 1675-84.
5. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, *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;76(3):405-417
6. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, *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;76(3):418-431
7. Griffiths CE, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, *et al*. Long-term efficacy of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 VOYAGE 1 trial through two years. *J Drugs Dermatol.* 2018; 17(8): 826-832.
8. Foley, P., Gordon, K., Griffiths, C. E. M., Wasfi, Y., Randazzo, B., Song, M., *et al*. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. *JAMA Dermatology.* 2018;154(6): 676-683.
9. Deodhar, A., Gottlieb, A. B., Boehncke, W.-H., Dong, B., Wang, Y., Zhuang, Y., *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2018; 391(10136): 2213-2224.
10. Kulig P, Musiol S, Freiburger S, *et al*. IL12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun.* 2016; 7: 13466.
11. Amin M, Lee EB, Wu JJ. How to choose between IL-17 inhibitors and IL-23 inhibitors for psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2018;8:1-6.

AFFILIATIONS

- (1) Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Dermatologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. CAROLINE COLMANT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de dermatologie
Avenue Hippocrate, 10
1200 Bruxelles
caroline.colmant@uclouvain.be