

Le point sur le brodalumab (Kyntheum®) et le guselkumab (Tremfya®), 5 ans après leur commercialisation

Le brodalumab (Kyntheum®, chapitre 12.3.2.2.7.), un inhibiteur de l'IL-17, et le guselkumab (Tremfya®, chapitre 12.3.2.2.8.), un inhibiteur de l'IL-23, ont été commercialisés il y a 5 ans pour le traitement **du psoriasis modéré à sévère** chez l'adulte. Plusieurs médicaments biologiques (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/IL23, anti-IL23) sont disponibles pour le traitement du psoriasis. D'autres inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab et ixékizumab) dont les indications incluent notamment le psoriasis sont sur le marché depuis plus de 5 ans. Le guselkumab a été le premier inhibiteur de l'IL-23 approuvé il y a 5 ans et s'est classé au 13^e rang des médicaments dont les dépenses en soins ambulatoires sont les plus élevées selon l'INAMI en 2022 (INAMI top 25).

Données à plus long terme sur le psoriasis

Brodalumab

Trois études de phase III ayant conduit à l'autorisation du brodalumab pour le traitement du psoriasis ont montré une efficacité supérieure du brodalumab (210 mg) par rapport au placebo et à l'ustékinumab, un inhibiteur de l'IL-12/23.^{1,2} L'efficacité et la sécurité **à long terme** du brodalumab ont été confirmées dans des études de suivi.³

Dans le RCP du brodalumab, les **réactions anaphylactiques** ont été ajoutées en tant qu'effet indésirable sur base des données post-commercialisation. De nouvelles données ne suggèrent pas de relation de cause à effet entre l'utilisation du brodalumab et les idées et comportements suicidaires précédemment rapportés.⁴

Guselkumab

Il y a 5 ans, des essais randomisés ont montré que le guselkumab, un inhibiteur de l'IL-23, était supérieur au placebo et à l'adalimumab, un inhibiteur du TNF, dans le traitement du psoriasis.^{5,6} De plus, une RCT a montré que chez les patients ne répondant pas à l'ustékinumab, un inhibiteur de l'IL12/23, il pouvait être bénéfique de passer au guselkumab.⁷ Depuis lors, **une étude d'extension** a confirmé l'efficacité à long terme du traitement d'entretien de 3 ans avec le guselkumab, sans nouveaux signaux de sécurité.⁸ Les données de sécurité jusqu'à 5 ans de traitement étaient également rassurantes.⁹

Dans une RCT comparative publiée en 2019, le nombre de répondeurs (taux de réponse PASI-90, réduction $\geq 90\%$ de l'indice de surface et de gravité du psoriasis) après 48 semaines était plus élevé sous guselkumab que sous sécukinumab, un inhibiteur de l'IL-17 : 84% contre 70%.¹⁰ Le taux de réponse PASI-90 **après 48 semaines** constituait le critère d'évaluation primaire. Les résultats obtenus à des moments antérieures du traitement montraient une image différente. Une RCT comparative randomisée entre le guselkumab et le brodalumab, après échec de l'ustékinumab, a été interrompue prématurément, en partie à cause de la lenteur du recrutement.¹¹

Psoriasis : positionnement des médicaments biologiques

Voir le Folia de mars 2018 (mise à jour 22/10/2019) qui fait le point sur la prise en charge du psoriasis en plaques. Avec l'arrivée sur le marché d'un nombre croissant de nouveaux médicaments biologiques contre le psoriasis, le choix du bon traitement biologique devient de plus en plus complexe. Cela s'applique non seulement au choix après l'échec des traitements conventionnels, mais aussi au choix du traitement de suivi avec un médicament biologique après une réponse insuffisante à un précédent médicament biologique.

Une revue Cochrane "vivante" a évalué les traitements systémiques pour le traitement du psoriasis en plaques.¹² La méta-analyse en réseau a montré, entre autres, que le bimékizumab, l'ixékizumab et le risankizumab étaient plus efficaces (PASI 90) que le brodalumab et le guselkumab. L'une des limites des études incluses est la courte durée du suivi de cette maladie chronique.

Guselkumab : nouvelle indication

L'indication de l'inhibiteur de l'IL-23, guselkumab, a été étendue à **l'arthrite psoriasique** après l'échec des traitements antérieurs. L'autorisation du guselkumab pour cette nouvelle indication est basée sur 2 études contrôlées par placebo.^{13,14}

Indications non autorisées

Le brodalumab s'est avéré plus efficace que le placebo dans deux études de phase III pour le traitement de l'arthrite psoriasique après l'échec des traitements conventionnels.¹⁵ Les deux études ont été interrompues (entraînant un affaiblissement de la puissance ou perte de puissance) prématurément en 2015 par le promoteur en raison de rapports d'idées et de comportements suicidaires (voir ci-dessus). Une analyse des résultats a été publiée ultérieurement.

Le guselkumab est actuellement étudié pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.^{16,17}

Si une approbation pour ces indications devait suivre, le CBIP fournira une mise à jour. Dans une étude de phase II sur l'hydradénite suppurée, le guselkumab n'a pas été plus efficace que le placebo.¹⁸

Risque d'infections et de cancer

Le risque accru d'infections et possiblement de cancer est une préoccupation lors de l'utilisation d'inhibiteurs des interleukines. Davantage de données sont nécessaires sur le risque de cancer, nous avons fait le point sur la situation dans le Folia de septembre 2021.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : Des données à plus long terme ont confirmé l'efficacité et le profil de sécurité du brodalumab et du guselkumab dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. L'indication du guselkumab a été étendue à l'arthrite psoriasique.

Sources

- 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-naïve or had previously received TNF α 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-naïve 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.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.