

גוסלקומב (Guselkumab) - יתרונות, יעילות ובטיחות בטיפול במחלת הפסוריאזיס

ד"ר לב פבלובסקי, מנהל מרפאות עור, מחלקת עור, בית החולים בילינסון, המרכז הרפואי רבין



פסוריאזיס היא מחלה דלקתית כרונית הפוגעת ב-1%–3% מהאוכלוסייה. אמנם רוב החולים סובלים מהמחלה בצורה קלה, אך כשליש מהחולים סובלים ממחלה בינונית עד קשה. בחולים אלה יש פגיעה משמעותית באיכות החיים הנובעת הן ממצב דלקתי כרוני, הן מנראות המחלה והן מגרר וכאב המתלווים אליה. כשליש מחולי פסוריאזיס סובלים גם מדלקת מפרקים פסוריאטית אשר גורמת לסבל, לכאב ולפגיעה בתפקוד. לאור זאת ומאחר שמדובר במחלה כרונית, הטיפול בה הוא בדרך כלל טיפול המשכי, לעתים לאורך שנים רבות. פרט למחלת עור ומפרקים, לפסוריאזיס תחלואה נלווית משמעותית הכוללת בין היתר, השמנה, הפרעה במשק השומנים, יתר לחץ דם, סכרת ותחלואה קרדיוסקולרית⁽¹⁾. כמו כן, חלק מחולי פסוריאזיס סובלים גם ממחלת מעי דלקתית ומאחר שלשתי המחלות לוקוס גנטי קרוב. הארסנל הטיפולי המסורתי בפסוריאזיס בינונית וקשה כולל טיפולי פוטותרפיה מסוגם UVB צר ורחב טווח, הניתנים במסגרת אמבולטורית או באשפוז יום בדרך כלל. קיימים גם תכשירים סיסטמיים לטיפול בפסוריאזיס כגון ציקלוספורין, נאוטיגוזון ומטוטרקסט. לטיפולים אלה יעילות שונה ופרופיל תופעות לוואי שונה. כך לדוגמה השימוש בציקלוספורין מוגבל בדרך כלל בזמן עקב חשש מפירוויזם כלייתי, שימוש בנאוטיגוזון לא מקובל לנשים בגיל פריון ומטוטרקסט דורש מעקב אחרי מצב הכבד, כולל לקיחת ביופסיה אחרי מנה מצטברת מסוימת. בעשור האחרון חלה מהפכה של טיפולים ביולוגיים בפסוריאזיס קשה. טיפולים אלה מתבססים על הבנה ההולכת ומעמיקה של תהליכים תופיזיולוגיים העומדים בבסיס המחלה. משנות ה-70 הולך ונצבר הירע על תפקיד של תאי מערכת החיסון מסוג T בפסוריאזיס. בהמשך גילו את חשיבות מערכת החיסון המולדת במחלה

לרבות תאים דנדרטיים והציטוקינים המרכזיים המופרשים על ידם כגון TNF ALPHA. על סמך גילויים אלה פותחו נוגדנים מונוקלונליים נגד ציטוקין זה אשר הרגישו יעילות טובה בטיפול במחלה. בשנים האחרונות חלה תפנית נוספת במחקר עם הצטברות העדויות על חשיבות תאים T מסוג Th17 והציטוקינים המרכזיים שלהם IL17 ו-IL23⁽²⁾. גילויים אלה הביאו לפיתוח של תרופות ביולוגיות חדשות לפסוריאזיס, כך שעד שנה זו עמדו לרשותנו בסל הבריאות:

נגדי TNF-alpha - התכשירים המאושרים לשימוש בישראל ונמצאים בסל הבריאות הם: אנברל (ETANERCEPT), יומירה (ADALIMUMAB) ורמיקייד (INFLIXIMAB). נגדי IL12/23 - בקבוצה הזו תרופה אחת - סטלרה (USTEKINUMAB). נגדי IL17 - קוסנטיקס (secukinumab) ולאחרונה נכנס לסל טלטץ (Ixekizumab). טיפולים אלה הראו יעילות מצוינת בפסוריאזיס. במאמר שפורסם השנה⁽³⁾ סקרנו את הניסיון שלנו בקופת חולים כללית בטיפולים אלה בקרוב לאלף חולי פסוריאזיס. במאמר זה הראנו שזמן הישארות של מטופל על תרופות ביולוגיות כגון יומירה ואנברל עומד על קרוב לשנתיים בעוד שלסטלרה זמן זה ארוך יותר משמעותית, אבל גם היא מאבדת יעילות לאורך זמן בחלק מהחולים. עובדה זו מצביעה על כך שיש מקום לפיתוח תרופות נוספות לטיפול במחלה כרונית זו.

גוסלקומב (Guselkumab)

גוסלקומב הנו נוגדן מונוקלונלי מסוג IGG1 הנקשר לתת יחידה p19 של IL23. מה הרציונל העומד מאחורי עיקוב סלקטיבי של אינטרלאוקין 23? אינטרלאוקין זה הינו האיטרלאוקין המרכזי אשר מופרש על ידי תאים דנדרטיים ולו תפקיד מפתח בהתמיינות והבשלה של לימפוציטים מסוג Th17, שמהווים תא מרכזי בפתוגנזה של

פסוריאזיס.

אינטרלאוקין 23 הינו ציטוקין הטרודימרי המורכב משתי תת יחידות, p40, אשר משותפת לו ולציטוקין IL12 ו-p19, אשר ייחודית רק לו. סטלרה, אשר נמצאת בשימוש לטיפול בפסוריאזיס, מהווה נגדן נגד הנקשר לתת יחידה p40 ולכן מעכבת גם את המסלול של אינטרלאוקין 12. בשנים האחרונות התבהר כי מסלול זה אינו משחק תפקיד בפתוגנזה של פסוריאזיס ואף ייתכן שעיוכו יכול להגביר את המחלה במודל חיה⁽⁴⁾. יתרה מזאת, לעיוכו של IL12 יכול להיות סיכון פוטנציאלי בהגנה בפני גידולים וזיהומים מאחר שציטוקין זה משחק תפקיד ביצירת אינטרפרון גמה בתאי T ובתאי NK.

מחקרי פאזה 3 של גוסלקומב

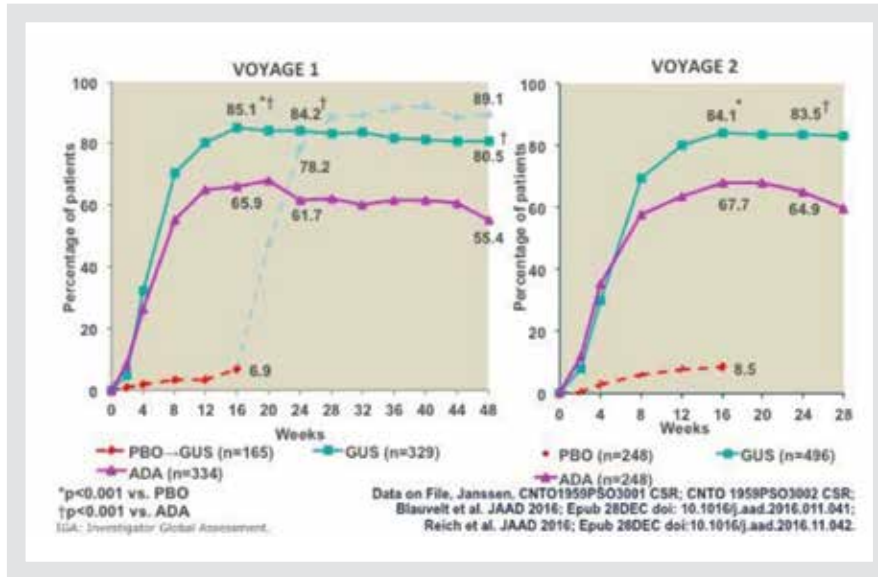
מחקרי פאזה 3 כללו שלושה מחקרים גדולים: VOYAGE 1-2^(5, 6), במחקרים כפולי סמויות רנדומלים אלה נבחנה יעילות של גוסלקומב מול פלסבו ומול יומירה. במחקר נוסף, NAVIGATE⁽⁷⁾, נבחנה יעילות של גוסלקומב בחולים אשר לא הגיבו לטיפול קודם בסטלרה.

ל-VOYAGE 1-2 גויסו 837 חולים עם פסוריאזיס בינונית עד קשה, אשר חולקו ל-3 קבוצות: קבוצה שקיבלה פלסבו בשבוע 0-16, קבוצה של גוסלקומב, 100 מיליגרם בשבוע 0, 4 ולאחר מכן כל 8 שבועות, וקבוצה שקיבלה יומירה. חולים שקיבלו פלסבו עברו בשבוע 16 לטיפול בגוסלקומב.

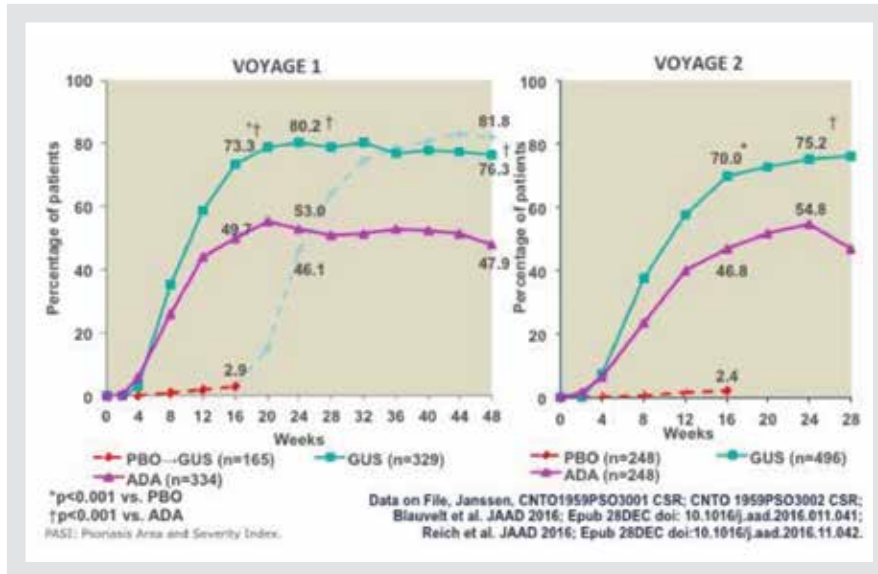
מטרת המחקר היתה לבחון את כמות החולים שהגיעו למצב נקי או כמעט נקי ושיפור של 90% במדר המקובל להערכת פסוריאזיס (PASI) בשבוע 16.

יעילות: גוסלקומב נמצא יעיל יותר באופן מובהק בהשוואה הן לפלסבו (85% לעומת 6.9%) והן ליומירה (85% לעומת 65.9%). בהגעה למצב נקי או כמעט נקי והן בהגעה לשיפור של 90%

תמונה 1. IGA Score of 0 (Cleared) or 1 (Minimal) Over Time



תמונה 2. PASI 90 Score Over Time



במחקר NAVIGATE 871 חולים עם פסוריאזיס בינונית עד קשה קיבלו בתווית גלויה (open label) סטלרה עד שבוע 16. בשבוע 16, 268 חולים שלא הגיעו למצב נקי או כמעט נקי עברו רנדומיזציה לקבל גוסלקומב 100 מג' בשבוע 0, 4 ולאחר מכן כל 8 שבועות או להמשיך ולקבל סטלרה. היעד העיקרי של המחקר (primary point end) היה כמות הביקורים בהם החולה נקי או כמעט נקי ויש שיפור של 2 נקודות בהערכה הגלובלית

אריזיפלס וזיהום רקמות רכות - דווחו בקבוצת גוסלקומב. גם בקבוצת יומירה היו שלושה זיהומים קשים, שני מקרים של שחפת ומקרה של מורסה במקום ההזרקה. גירול אחד של כלוטת הערמונית ושני גירולי עור שאינם מלנומה דווחו בקבוצת גוסלקומב וגירול עור אחד בקבוצת פלסבו. שני מקרים של אוטם בשריר הלב דווחו, אחד בקבוצת גוסלקומב ואחד בקבוצת יומירה.

ב-73.3% (PASI מול 2.9% של פלסבו) מול 49.7% של יומירה). הברלים אלה נשמרו עד שבוע 48 של המחקר (תמונות מס' 1 ו-2).

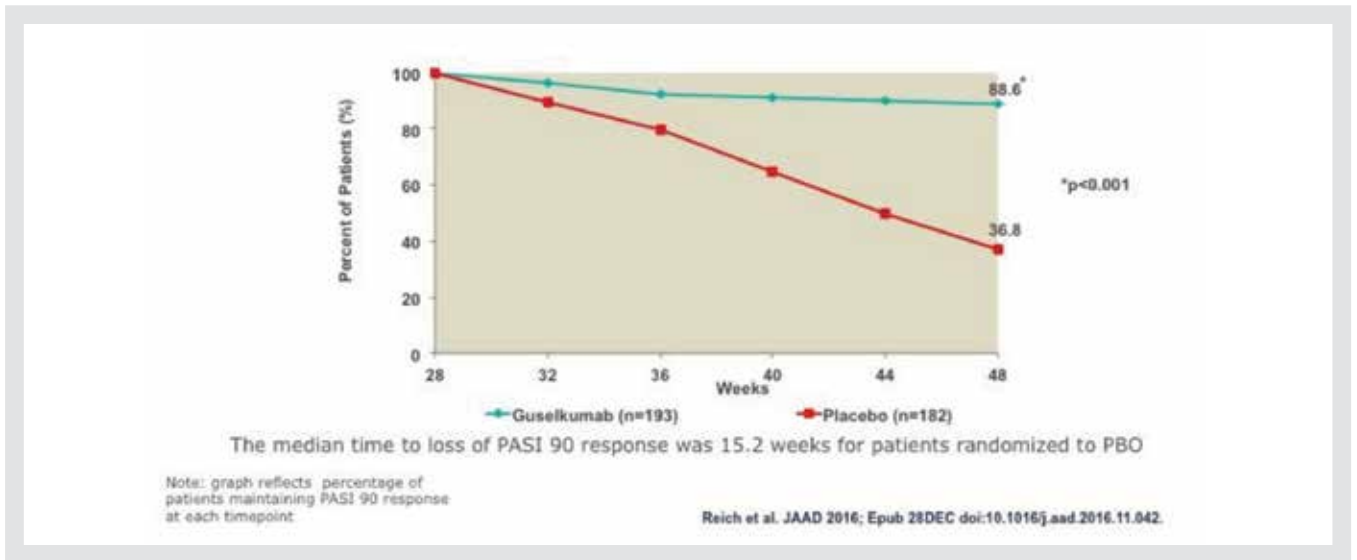
בטיחות: עד שבוע 16, אחוז תופעות הלוואי היה דומה בין הקבוצות השונות של המחקר. התופעות השכיחות ביותר היו נזופרינגיטיס וזיהום בדרכי הנשימה העליונות. שני חולים בקבוצת יומירה סבלו מצלוליטיס. רווח גידול עור אחד מסוג קרצינומה של תאי בסיס בקבוצת גוסלקומב. מקרה אחד של אוטם בשריר הלב דווח הן בקבוצת גוסלקומב והן בקבוצת יומירה. גם בהמשך, עד שבוע 48, לא היה הבדל בפרופיל הבטיחותי בין החולים שקיבלו גוסלקומב לבין החולים שקיבלו יומירה.

במחקר ה-VOYAGE 2 992 חולים עברו רנדומיזציה. תחילה החולים חולקו לאותן הקבוצות כמו במחקר הראשון. בשבוע 28 של המחקר, חולים שקיבלו גוסלקומב והגיבו בשיפור של 90% במדר ה-PASI עברו רה-רנדומיזציה ביחס 1:1 לקבל פלסבו או להמשיך בגוסלקומב. אלה שקיבלו בשלב זה פלסבו ואיברו בהמשך תגובה בשיעור של 50% יחסית לשבוע 28, חזרו לטיפול בגוסלקומב. חולים שהגיבו (PASI 90) ליומירה עברו בשבוע 28 להמשיך טיפול בפלסבו בנוסף חולים שלא עמדו ב-PASI 90 עברו לטיפול בגוסלקומב, אלה שאיברו תגובה בהיותם על פלסבו המשיכו עם גוסלקומב. ככל קבוצת המחקר החולים שלא הגיעו ל-PASI 90 בשבוע 28 המשיכו טיפול עם גוסלקומב.

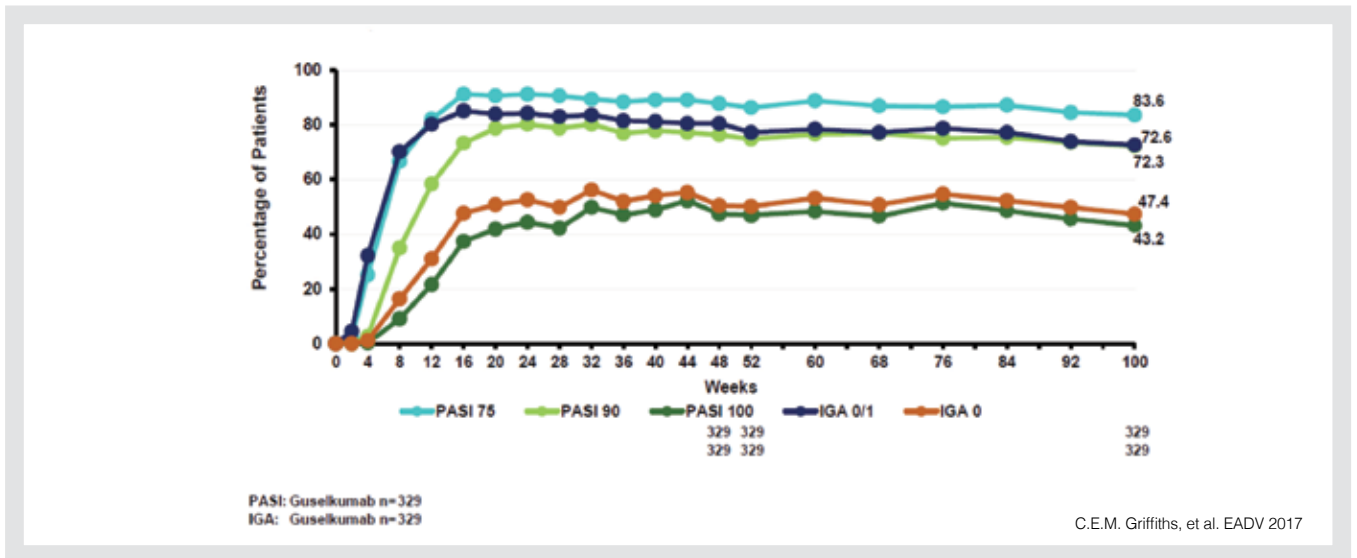
גם במחקר זה גוסלקומב הראה יתרון מובהק סטטיסטית בהגעה למצב נקי או כמעט נקי הן יחסית לפלסבו (84.1% לעומת 8.5%) והן יחסית ליומירה (84.1% לעומת 67.7%). גם במדר PASI 90 התוצאות היו דומות: 70% מול 2.4% של פלסבו ו-46.8% של יומירה (תמונות מס' 1 ו-2).

בקרב חולים שהגיבו לגוסלקומב ועברו רה-רנדומיזציה בשבוע 28, החולים שהמשיכו עם גוסלקומב שמרו על יעילות לאורך זמן בעוד שחולים שקיבלו פלסבו איברו תגובה עם זמן ממוצע לאבדן תגובה של 15 שבועות. PASI 90 88.6% לעומת 36.8% בשבוע 48 (תמונה מס' 3). בטיחות: גם כאן הפרופיל הבטיחותי לא היה שונה בין הקבוצות. עיקר תופעות הלוואי היו זיהומים של דרכי נשימה עליונות. שיעור הזיהומים היה דומה בין הקבוצות. גם בתקופה של השוואה לתרופה פעילה (יומירה) אחוז החולים שפיתחו תופעות לוואי רציניות היה דומה בין הקבוצות. שלושה זיהומים קשים - ברונכיטיס,

תמונה 3. Percent of Patients Maintaining PASI 90 Response
Guselkumab-treated patients re-randomized at week 28



תמונה 4. Proportions of Patients Who Achieved PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA Score of 0/1, and IGA Score of 0 (Week 0-100), NRI



שניים בקבוצת גוסלקומב ואחד סטלרה, לכולם היו לפחות שני גורמי סיכון קרדיווסקולריים. בנייתוח משולב של שני המחקרים Voyage 1 ו-2 אשר פורסם לאחרונה⁽⁶⁾ מצאו החוקרים כי גוסלקומאב היה יותר יעיל מיומירה בתת אוכלוסיות חולים אשר ידועות כקשות לטיפול, כגון מטופלים עם עודף משקל, חולים עם מחלה חמורה יותר וחולים שנחשפו בעבר לטיפולים

רקמת חיבור. תופעת הלוואי הנפוצה ביותר היתה תגובות במקום ההזרקה. תופעות לוואי רציניות דווחו ב-9 חולים שקיבלו גוסלקומב לעומת 6 שקיבלו סטלרה. לא דווחו זיהומים אופורטוניסטים או מקרי שחפת. שני גידולים דווחו בקבוצת גוסלקומב - קרצינומה של שלפוחית שתן וקרצינומה של תאי קשקש (SCC) פטלית של הצוואר. שלושה חולים סבלו מאוטם בשריר הלב,

יחסית למצב בשבוע 16, בשבועות בין 28 ל-40 עם מקסימום של 40 ביקורים. יעד זה הושג ובקבוצה שקיבלה גוסלקומב נרשמו 1.5 ביקורים כאלה בממוצע לעומת 0.7 בקבוצת סטלרה. **בטיחות:** בתקופת רנדומיזציה (שבועות 16-60) לגוסלקומב היו יותר תופעות לוואי מאשר לסטלרה, כאשר ההבדל מוסבר בשכיחות גבוהה יותר של תופעות לוואי מוסקולוסקלטליות ומחלות

המגבלות הללו. לסיכום, מדובר בתרופה פורצת דרך נוספת לטיפול בפסוריאזיס אשר פועלת במנגנון שכבר הראה יעילות ובטיחות לאורך זמן בטיפול עם סטלרה. התכשיר אושר על ידי ה-FDA בשם המסחרי Tremfya ביולי 2017. התכשיר אושר בישראל במאי 2018 ואינו כלול בסל שירותי הבריאות הממלכתי. ●

ובכן, מבחינת שיעורי התגובה האבסולוטיים מדובר באחת התרופות היעילות ביותר שקיימות היום. גם הפרופיל הבטיחותי שלה שונה מזה של נגדי IL17, אלו שלא ניתן לתת למטופלים סובלים ממחלת מעי דלקתית. כמו כן תרופות אלו מעלות שכיחות של זיהומי קנדידה⁽¹²⁾ (רובם קלים וניתנים לטיפול). לגוסלקומב אין את

ביולוגיים. ניתוח נוסף⁽⁹⁾ הראה את היעילות של גוסלקומב בטיפול בפסוריאזיס באתרים הידועים כקשים לטיפול כגון פסוריאזיס של קרקפת וכפות ידיים ורגליים. גם כאן גוסלקומב היה יעיל יותר מיומירה.

כפי שנאמר לעיל, כשליש מחולי פסוריאזיס סובלים מדלקת מפרקים פסוריאטית. במחקר פאזה שנייה שפורסם לאחרונה⁽¹⁰⁾ הראה גוסלקומב יעילות מבטיחה בחולים עם דלקת מפרקים פסוריאטית.

ניתוח נתוני הקבוצה שהשתמשה בגוסלקומב במשך שנתיים במחקר ה-VOYAGE 1 מלמד כי כ-70% המטופלים ברציפות בגוסלקומב במשך שנתיים שומרים על PASI 90, שיעור תגובה דומה לזה שנצפה בשבוע 16⁽¹¹⁾.

סיכום

בסיכום של מחקרי פאזה 3, ניתן להתרשם שמדובר בתרופה יעילה ביותר לפסוריאזיס אשר השיגה שיעורי הצלחה גבוהים הן בהשוואה לפלסבו והן בהשוואה ליומירה. כמו כן, חולים שלא התנקו לגמרי בהיותם מטופלים בסטלרה יכולים ליהנות ממעבר לגוסלקומב כפי שהראה המחקר השלישי. פרופיל תופעות הלוואי של התרופה דומה לטיפולים ביולוגיים אחרים הקיימים היום בשוק. מרבית תופעות הלוואי הן זיהומים, ברובם קלים, של דרכי הנשימה העליונות.

שאלת השאלה מהו היתרון הנוסף של גוסלקומב על פני התרופות הביולוגיות הקיימות בכלל ונגדי IL17 בפרט.

ספרות

1. Tal R, Pavlovsky L, David M. [Psoriasis and cardiovascular risk factors]. Harefuah. 2012 Oct;151(10):573-5
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
3. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, Berman E, Oren S, Hodak E, Pavlovsky L. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. J Am Acad Dermatol. 2017 Apr;76(4):662-669.
4. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. Drugs. 2017 Aug 2. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1. [Epub ahead of print]
5. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. 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, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. 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, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, Jiang J, Li S, Puig L. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, Phase 3 NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2017 Jun 21. doi: 10.1111/bjd.15750. [Epub ahead of print]
8. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Shen YK, You Y, Griffiths CEM. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):132-139.
9. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2018 Jun 1;154(6):676-683.
10. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, Barchuk W, Xu XL, Hsia EC; CNTO1959PSA2001 Study Group. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. 2018 Jun 2;391(10136):2213-2224.
11. Griffiths et al. J Drugs Dermatol. 2018 Aug 1;17(8):826-832
12. Galluzzo et al, A safety evaluation of Guselkumab for the treatment of psoriasis. Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2018.1488963