

Target therapy della psoriasi: ustekinumab

Psoriasis target therapy: ustekinumab

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting about 3% of the general population leading to a severe quality of life impairment and disability. Recently a central role in the pathogenesis of psoriasis has been attributed to an altered pro-inflammatory cytokines production guided by the derangement of IL-12/IL-23 axis. Biologic agents interfering with some inflammatory cytokines pathways, such as TNF-alpha, demonstrated to be active against psoriasis. In this review we analyzed the efficacy and safety of ustekinumab (UST), the latest biologic agent (IL-12/IL-23 blocker) in patients affected by moderate-to-severe psoriasis. The highly selective mechanism of action, the simple administration regimen (45 or 90 mg subcutaneously administered at week 0, 1 and then every 12 weeks) and the excellent efficacy profile, suggest that ustekinumab could represent a drug of choice in the treatment of moderate-to severe psoriasis, resistant or contraindicated to conventional or biological drugs.

Giunta A, Esposito M, Saraceno R, et al. Psoriasis target therapy: ustekinumab. *Trends Med* 2010; 10(3):157-163.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Alessandro Giunta, Maria Esposito, Rosita Saraceno, Sergio Chimenti
Clinica Dermatologica Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Key words:
psoriasis
IL12/IL23
treatment
inflammation

Alessandro Giunta
Clinica Dermatologica
Policlinico "Tor Vergata"
Viale Oxford 81
00133 Roma
e-mail: giunta@dermoweb.it

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi immunologica, ad esordio prevalentemente giovanile, caratterizzata da andamento variabile con alternanza di fasi di remissione e recidiva, nella maggior parte dei casi progressivamente ingravescente¹. Nei casi più severi (15-30%) la malattia si associa a compromissione sistemica, con interessamento delle articolazioni (*psoriasi artropatica*), a disturbi psicologici e psichiatrici² e a comorbilità di tipo cardiologico e metabolico (ipertensione, aterosclerosi, infarto, diabete, etc), condizioni che se non adeguatamente gestite con misure di terapia specifica peggiorano la prognosi e riducono la sopravvivenza^{3,4}.

Immunopatogenesi: l'asse IL12/IL23

L'esatto meccanismo patogenetico della psoriasi non è ancora del tutto noto, benché negli ultimi anni numerosi studi abbiano individuato come momento fondamentale il deragliamento della risposta immune mediata dai linfociti T helper, sottotipi 1 (Th1) e 17 (Th17). Questo viraggio fenotipico sembra essere guidato a monte da alterazioni della sintesi e/o del rilascio delle interleuchine-12 (IL-12) e -23 (IL-23)^{5,6}. Studi di biologia molecolare hanno infatti rilevato l'associazione della psoriasi con il polimorfismo del gene IL-12B, che codifica per la subunità p40 della IL-12, subunità condivisa con la IL-23 e con il poli-

morfismo del gene che codifica per il recettore della IL-23 (IL23R)⁷. Tale associazione è confermata dalla aumentata espressione della subunità p40 nelle placche psoriasiche e nella psoriasi artropatica a differenza di altre forme di artriti⁸. È interessante notare che la medesima anomalia genetica è stata recentemente osservata anche nei pazienti con altre malattie a patogenesi immunitaria, inclusa la sclerosi multipla⁹. In figura 1 è schematizzata la patogenesi della malattia ed il meccanismo d'azione di ustekinumab, un inibitore selettivo del legame fra p40 e relativi recettori.

Sottoposti a stimolazione da parte di IL-12 ed IL-23 secrete dalle cellule presentanti l'antigene (APC), i linfociti CD4⁺ rilasciano una serie di citochine pro-infiammatorie e pro-mitotiche che inducono il viraggio dei linfociti T helper, con espansione dei cloni Th1 e Th17 che, a loro volta, infiltrano il derma e inducono la risposta cutanea tipica della psoriasi.

Studi clinici

L'efficacia clinica di ustekinumab è stata valutata in vari studi clinici, due dei quali (PHOENIX 1 e 2) di notevoli dimensioni, hanno incluso 1.996 pazienti, con follow-up a lungo termine e disegno dello studio idoneo a valutare non solo l'efficacia del farmaco rispetto al placebo ma anche la sua durata nel tempo^{10,11}. In questi due trial sono stati inclusi rispettivamente 766 e 1.230 pazienti adulti, con lesioni a placche su almeno il 25% della superficie corporea, poco o affatto responsivi a precedenti trattamenti sistemici, incluse terapie biologiche, e con durata media della malattia di circa 20 anni. In questi due studi sono stati utilizzati due diversi dosaggi di ustekinumab (UST) con comparazione verso placebo. In seguito agli eccellenti risultati ottenuti, nel più recente trial ACCEPT l'efficacia della molecola (45 e 90 mg) è stata confrontata su 902 pazienti adulti con quella di eta-

nercept (50 mg), farmaco inibitore del TNF- α indicato per il trattamento della psoriasi volgare ed artropatica¹².

II PHOENIX 1

Il PHOENIX 1 ha incluso 766 pazienti con diagnosi di psoriasi di grado moderato-severo randomizzati a ricevere UST 45 mg (n=255) o 90 mg (n=256) alle settimane 0 e 4 (periodo di induzione) e successivamente ogni 12 settimane¹⁰. Questi due bracci sono stati confrontati con un gruppo di controllo (n=255) ricevente placebo alla settimana 0 e 4, i cui pazienti alla dodicesima settimana venivano riallocati a due bracci di trattamento: uno ricevente UST 45 mg alle settimane 12, 16 e quindi ogni 12 settimane ed un secondo braccio trattato con UST 90 mg con lo stesso schema di trattamento. Tutti e tre i gruppi sono stati quindi monitorati alle settimane 12, 28 e 40. A partire dalla 40^{ma} settimana i pazienti dei due bracci attivi sono stati nuovamente randomizzati, una quo-

Figura 1. Inibizione dell'asse IL12/IL23-Th1/Th17 da parte di ustekinumab.

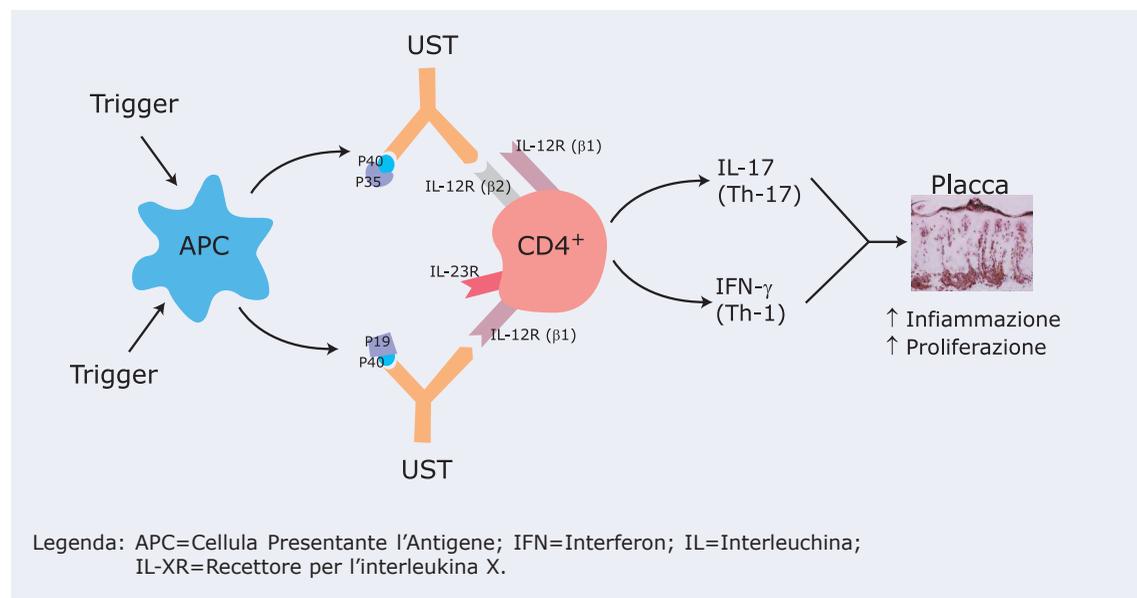
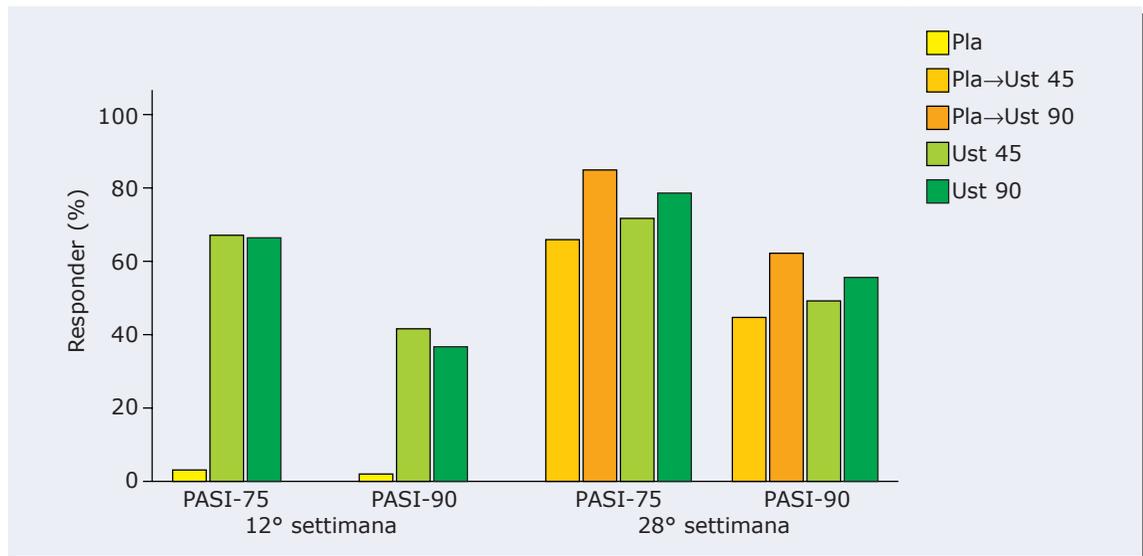


Figura 2. Effetti del trattamento con UST osservati alla 12^{ma} e 28^{ma} settimana. Gli effetti sono stati stratificati sulla base del PASI 75 e del PASI 90. (Dati da Leonardi CL et al. 2008¹⁰).



ta sottoposta ad una breve fase di placebo e successivamente trattata con UST al dosaggio previsto per quel braccio, ed una quota che ha continuato con assunzione per 12 settimane del dosaggio previsto. I risultati dello studio sono sintetizzati in figura 2.

End point primario del trattamento era la percentuale di pazienti che alla 12^{ma} settimana otteneva un miglioramento del PASI score rispetto al basale del 75% (PASI75). End point secondari erano la percentuale di pazienti con un punteggio PGA (Physician Global Assessment) compreso fra 0 (completa guarigione delle lesioni) ed 1 (lesioni minime) e la variazione della qualità di vita alla 12^{ma} settimana valutata attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI), un questionario a 10 item con punteggio da 0 (nessun impatto psicosociale) a 30 (impatto massimo). La grande maggioranza dei pazienti era già stata sottoposta a fotochemioterapia (circa 60%) e circa la metà a trattamenti con farmaci

biologici (etanercept, alefacept, infliximab, etc.).

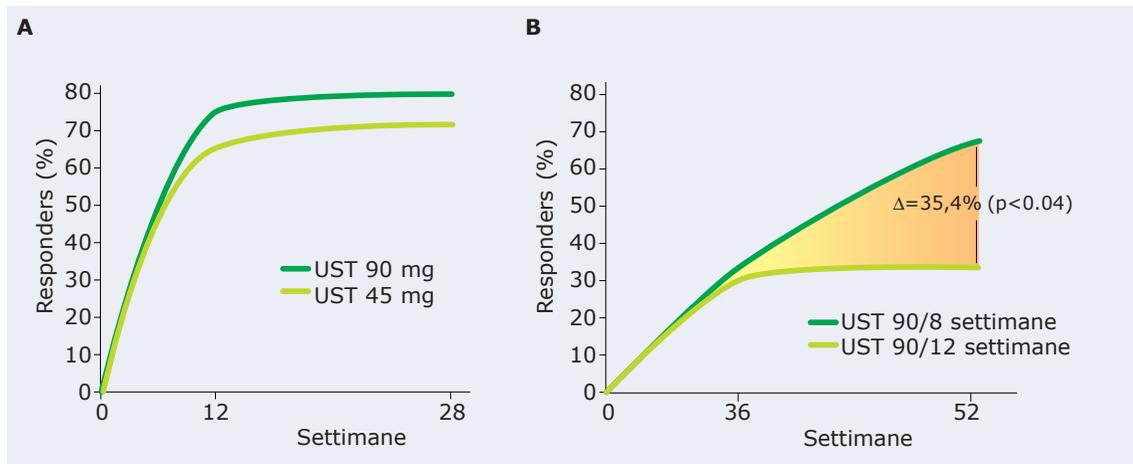
Il trattamento si è dimostrato altamente efficace sia alla 12^{ma} settimana sia nel successivo follow-up, con il 70-85% di pazienti che alla 28^{ma} settimana aveva raggiunto il PASI75. Il farmaco ha inoltre dimostrato rapidità d'azione, con miglioramento di almeno il 50% rispetto al basale (PASI50) già alla seconda settimana ed ulteriore incremento (PASI75) già a partire dalla quarta settimana. L'efficacia è rimasta immutata nel tempo, con mantenimento della risposta ottenuta sia alla 40^{ma} settimana che al follow up finale (76 settimane). Infine, i pazienti che alla 40^{ma} settimana avevano sospeso temporaneamente il trattamento con peggioramento clinico, ed erano stati quindi ritrattati dalla 52^{ma} alla 76^{ma} settimana (fine del follow-up) avevano recuperato la risposta in misura analoga al "primo trattamento". Agli effetti clinici si è associato un importante miglioramento della qualità di vita con una riduzione media di 8.7 punti del

DLQI che, partendo dal valore medio basale di 11.5, corrisponde ad miglioramento pari al 75.6%. La comparsa di infezioni o la riacutizzazione di focolai latenti sono stati gli eventi avversi più frequenti e di maggior interesse clinico, ma la loro incidenza non è stata significativamente superiore al placebo. Complessivamente si sono verificati 278 eventi avversi nei 510 pazienti trattati con UST (54.5%) e 123 eventi avversi nei 255 pazienti che ricevevano placebo (48.2%). In sintesi, il trattamento con UST, protratto per oltre un anno, si è dimostrato efficace e ben tollerato, *collocando la molecola fra le opzioni terapeutiche maggiormente promettenti per i pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-severo, resistenti a precedenti trattamenti sistemici, inclusi i farmaci biologici.*

II PHOENIX 2

Il PHOENIX 2 ha incluso 1.230 pazienti con caratteristiche cliniche meno severe di quelle descritte per il precedente trial (superficie corporea coinvolta pari

Figura 3. Tassi di risposta (PASI-75) a 28 settimane (pannello A). Nel pannello B effetto dell'incremento delle somministrazioni in pazienti *partial responder* alla schedula convenzionale (90 mg ogni 12 settimane): solo la dose da 90 mg ogni 8 settimane si è dimostrata capace di migliorare i tassi di risposta nei pazienti poco responsivi. (Dati da Papp KA 2008¹¹).



ad almeno il 10% e PASI score maggiore di 12)¹¹. Lo studio, durato 52 settimane, ha consentito di valutare i tassi di risposta alle settimane 12, 28 e 52 ma, diversamente dal PHOENIX 1, ha permesso di valutare sia i fattori prognostici di mancata o scarsa risposta al trattamento sia l'efficacia di dosi incrementali rispetto al dosaggio convenzionale. Inoltre, la durata del trattamento ha permesso di valutare la sicurezza a lungo termine del farmaco. In figura 3 sono sintetizzati i benefici clinici della terapia a 28 settimane sia nei pazienti *full responder* (figura 3.A) sia nei *partial responder* (figura 3.B) dopo incremento delle somministrazioni (ogni 8 settimane). In questo trial il 22.7% dei pazienti randomizzati al trattamento con UST 45 mg (n=93) ed il 15.8% di quelli randomizzati al trattamento con UST 90 mg (n=65) ogni 12 settimane sono stati classificati come *poor responder* (miglioramento PASI rispetto al basale >50% e <75%) alla 28^{ma} settimana: entrambi questi sottogruppi vennero quindi rirandomizzati a continuare con

lo stesso schema o ad incrementare la posologia accorciando i tempi di somministrazione fra una dose e l'altra, da 12 settimane ad 8 settimane. Mentre non fu possibile evidenziare alcun miglioramento nei pazienti trattati con UST 45 mg/8 settimane rispetto a UST 45 mg/12 settimane, un significativo guadagno della risposta clinica (+35.4%; p<0.004) fu osservato nei pazienti che avevano ricevuto 90 mg/8 settimane rispetto a 90 mg/12 settimane (figura 3B).

PHOENIX 2: cause di ridotta risposta

Le ragioni della mancata risposta al trattamento sono state attribuite a vari fattori: 1) elevato peso corporeo all'inclusione, 2) lunga durata della malattia, 3) scarsa risposta ai trattamenti precedenti, 4) presenza di artrite psoriasica. Infine, è stato possibile osservare che nel 12.7% dei *poor responders* erano riscontrabili anticorpi neutralizzanti la molecola, un valore registrato solo nel 2.0% dei *responder* (PASI-75). Alla presenza di anticorpi neutralizzanti si associa-

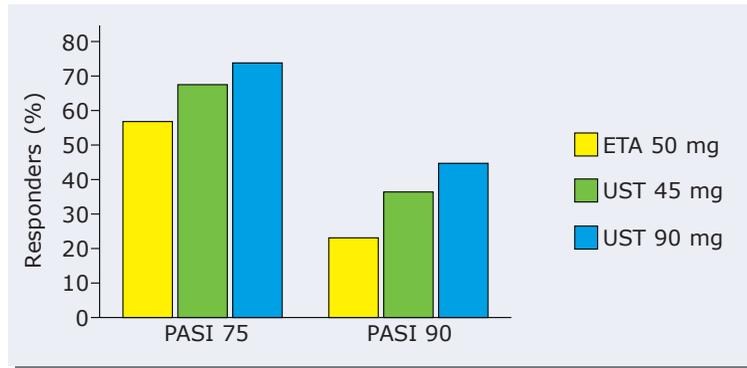
vano concentrazioni plasmatiche più basse di UST, suggerendo un'associazione diretta fra concentrazione del farmaco e risposta clinica.

Poiché fra i non responder solo quelli trattati con la dose da 90 mg ogni 8 settimane hanno ottenuto buone percentuali di risposta, e poiché in questi pazienti sono state registrate concentrazioni plasmatiche medie pari a 0.72 g/mL contro concentrazioni di 0.34 g/mL raggiunte con la somministrazione ogni 12 settimane, si può ipotizzare che nei pazienti refrattari la posologia vada incrementata fino a raggiungere valori plasmatici di farmaco prossimi a 0.70 g/mL. Ulteriori studi sembrano necessari per confermare ed approfondire tali osservazioni.

Il trial ACCEPT

In questo trial 903 pazienti adulti affetti da psoriasi di grado moderato-severo sono stati randomizzati alla somministrazione di UST 45 mg (n=209) o 90 mg (n=347) alle settimane 0 e 4 (2 dosi); i risultati ottenuti in questi due gruppi sono stati con-

Figura 4. Effetti del trattamento con ustekinumab 45 e 90 mg (settimana 0 e 4) verso etanercept 50 mg (x 2/settimana).



frontati con quelli ottenuti nel braccio (n=347) trattato con etanercept 50 mg due volte a settimana (ETA) per complessive 24 dosi¹². L'end-point primario dello studio era costituito dalla percentuale di pazienti che alla settimana 12 raggiungeva il PASI 75, mentre end-point secondario era la quota di pazienti con PASI 90 e la quota di pazienti con lesioni totalmente guarite (0) o residui minimi (1) secondo il punteggio PGA.

Al termine della 12^{ma} settimana 295 pazienti dei 374 inizialmente randomizzati ad ETA sono stati riallocati ad UST 90 mg dopo una interruzione di 4 settimane con proseguimento fino alla settimana 44 e follow-up per ulteriori 20 settimane: 50 pazienti sono stati trattati con UST 90 mg alle settimane 16 e 20, mentre i rimanenti 245 sono stati trattati solo in caso di recidiva con somministrazione alle settimane 0 e 4 dalla ricomparsa delle lesioni.

Questo particolare protocollo di ritrattamento ha consentito di verificare sia l'efficacia nel tempo dei tre trattamenti, sia l'intervallo intercorso per ciascuno di essi prima della comparsa di una recidiva, nonché la quota di pazienti *non responder* ad etanercept ma responsiva al ritratta-

mento con UST 90 mg. Con riferimento al primo aspetto è stato possibile rilevare che il tempo medio alla recidiva è stato di 14.4 settimane per UST 45, 18.1 settimane per UST 90 e 7.3 settimane per ETA. Per quanto riguarda il recupero alla risposta dei *non responder* ad ETA, il 48.9% ha raggiunto il PASI 75 ed il 23.4% il PASI 90 quando ritrattati con UST 90.

I candidati al trattamento con farmaci biologici

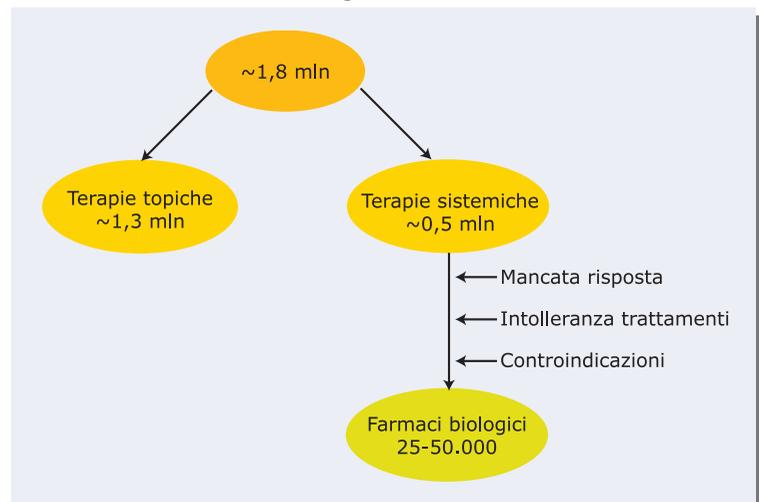
La prevalenza media di psoriasi in Italia è prossima al 3%, con

circa 1.800.000 pazienti affetti^{13,14}. Numerosi studi indicano che il 20-30% di questi pazienti presenta forme moderate-severe di malattia, quindi si può stimare che 350.000-550.000 pazienti ricevano in Italia terapie sistemiche, con circa 10.000 ricoveri ospedalieri/anno nel periodo 1999-2004¹⁵. Fra i pazienti sottoposti a terapia sistemica, una percentuale compresa fra il 5 ed il 10% non raggiunge un'adeguata remissione delle manifestazioni cutanee, non tollera i trattamenti, presenta controindicazioni o si ritiene in qualche modo insoddisfatto^{16,17}: questi pazienti (30-40.000) potrebbero essere eleggibili a terapia con farmaci biologici, e tra questi utilizzare ustekinumab (figura 5).

Posizionamento terapeutico di ustekinumab

Ustekinumab è stato approvato in Italia nel Marzo 2010 per il trattamento della psoriasi di grado moderato-severo nei pazienti adulti che non abbiano risposto ai trattamenti sistemici tradizionali, che siano intolleranti o che presentino controindicazione all'uso di tali trattamenti. UST si

Figura 5. La quota di popolazione italiana con psoriasi eleggibile a trattamento con farmaci biologici.



è dimostrato più efficace di etanercept, il capostipite degli anti-TNF- α , una classe di farmaci con comprovata efficacia in questa patologia¹². Negli studi placebo-controllati il tasso di infezioni è risultato pari ad 1.39/paziente-anno per UST contro 1.21/paziente-anno nel braccio placebo, senza incremento del rischio di neoplasie cutanee e sistemiche¹⁸. Nel PHOENIX 1 e 2 l'incidenza di artralgie, cefalea, infezioni delle vie aeree è risultata simile a quella registrata nel placebo. Alla luce di questi dati, UST risulta essere una molecola efficace, con risposta mantenuta nel

tempo e con basso tasso di eventi avversi.

Infine, particolare cura va posta a due categorie di pazienti: quelli che abbiano fallito un precedente trattamento con altri farmaci biologici e quelli con malattia ad elevato impatto psicologico. *Come evidenziato nell'ACCEPT, il 48.9% dei non responder ad etanercept ha risposto ad UST.* Inoltre, in una recente segnalazione pazienti con psoriasi eritrodermica *non responder* ad anti-TNF- α hanno risposto prontamente ed estesamente ad UST, suggerendo l'esistenza di una molteplicità di vie biologiche che posso-

no essere modulate e che UST agisca a monte, bersagliando direttamente l'alterazione metabolica di fondo: la sintesi di IL-12/IL-23¹⁹. Infine, per quanto riguarda i pazienti con elevato disagio psicosociale, gli studi PHOENIX 1 e 2 hanno dimostrato che l'elevata efficacia clinica di UST migliora significativamente la qualità di vita, sia in conseguenza della scomparsa delle lesioni che della "comoda" modalità di somministrazione, un aspetto innovativo e non secondario, apprezzato soprattutto dai pazienti più giovani²⁰. **TMM**

Bibliografia

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361:496-509.
2. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212:123-127.
3. Boehncke WH, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ* 2010; 340:b5666.
4. Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143:307-313.
5. Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs* 2009; 1:216-221.
6. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1339-1350.
7. Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1327.
8. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:355-358.
9. Begovich AB, Chang M, Cailier SJ, et al. The autoimmune disease-associated IL12B and IL23R polymorphisms in multiple sclerosis. *Hum Immunol* 2007; 68:934-937.
10. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al; PHOENIX 1 study investigators. 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; 371:1665-1674.
11. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al; PHOENIX 2 study investigators. 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; 371:1675-1684.
12. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362:118-128.
13. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:324-329.
14. Naldi L, Christopher Columbus P, Placchesi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self reported diagnoses of selected skin diseases in to representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004; 208:38-42.
15. Mazzatenta C, Giorgi D, Particelli S, et al. Psoriasis in Italy: how many patients have severe cutaneous psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:94-95.
16. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis - New insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (1-2):11-19.
17. Warren RB, Griffiths CEM. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Exp Rev Dermatol* 2009; 4:15-21.
18. Elliott M, Benson J, Blank M, et al. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182:97-110.
19. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, et al. Ustekinumab

induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. *Br J Dermatol* 2010;

162:1144-1146.
20. Lebwohl M, Papp K, Han C, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients

with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010; 162:137-146.

