

Risankizumab (Skyrizi)

MUDr. Petra Fialová

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění se systémovým přesahem. Stále probíhající výzkum patogeneze psoriázy přinesl v posledních 20 letech velké změny týkající se možností její léčby. Identifikace klíčové role interleukinu 23 (IL-23) jako hlavního regulačního cytokinu a potvrzení významu cesty interleukin 23/Th lymfocyty 17 (IL-23/Th17) v patogenezi psoriázy je považováno za poslední průlom ve výzkumu psoriázy a vývoji nových molekul. Risankizumab jako inhibitor IL-23 je nejnovějším biologikem, které v České republice získalo registraci k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých.

Klíčová slova: psoriáza, interleukin 23, risankizumab, dlouhodobá účinnost.

Risankizumab (Skyrizi)

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with systemic impact. Ongoing research of psoriasis pathogenesis has brought distinct changes concerning possible treatment methods over the past 20 years. Identification of the essential role of interleukin 23 (IL-23) as the main regulatory cytokine and confirmation of the importance of interleukin 23/Th lymphocytes 17 (IL-23/Th17) pathway are considered to be the latest breakthrough in psoriasis research and new molecules development. Being the IL-23 inhibitor, Risankizumab is the latest biologic therapy which was registered for treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients in the Czech Republic

Key words: psoriasis, interleukin 23, risankizumab, long term efficacy.

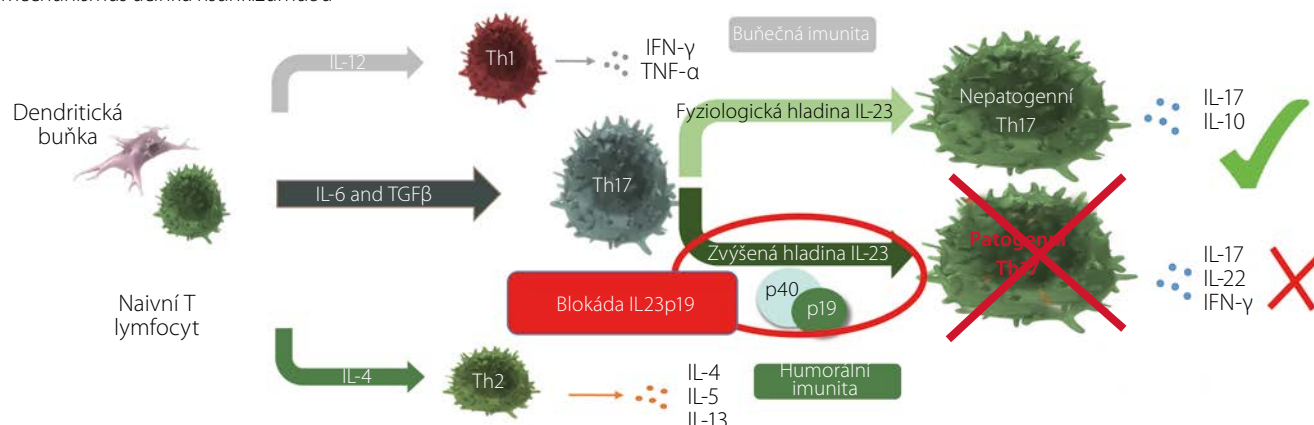
Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění se systémovým přesahem. Stále probíhající výzkum patogeneze psoriázy přinesl v posledních 20 letech velké změny týkající se možností její léčby. Detailnější poznání imunitních dějů psoriázy vedlo k vývoji biologických léků s rozličným mechanismem účinku. V tomto vývoji hraje významnou roli výzkum v oblasti genetického základu psoriázy a její genomiky. V současnosti (k 1. 5. 2019) je v České republice registrováno devět různých účinných látek se schválenou úhradou pro biologickou terapii plakové psoriázy. Tyto přípravky můžeme dělit do čtyř tříd: inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), inhibitory interleukinů 12 a 23 (IL-12, IL-23), interleukinu 17 (IL-17) a inhibitory interleukinu 23 (IL-23). Identifikace klíčové role IL-23 jako hlavního regulačního cytokinu a potvrzení významu cesty IL-23/Th17 v patogenezi psoriázy je považováno za poslední průlom ve výzkumu psoriázy a vývoji nových molekul (1).

Nejnovějším biologikem, které získalo registraci 30. dubna 2019, je risankizumab. Risankizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku lidského cytokinu IL-23 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23R. Regulační cytokin IL-23 byl identifikován jako klíčový v patogenezi psoriázy průkazem zvýšené exprese IL-23R na epidermálních a dermálních psoriatických CD3+ a dermálních CD8+ T lymfocytech u pacientů s psoriázou ve srovnání se zdravými jedinci. Stejně tak dermální a epidermální Langerhansovy buňky izolované z psoriatických lézí prokazují vyšší expresi IL-23R než dendritické buňky zdravých jedinců a v krvi pacientů s psoriázou byla zachycena pozitivita IL-23R na periferních lymfocytech (2). IL-23 stimuluje diferenciaci naivních Th lymfocytů na patologické Th17 lymfocyty. Patogenní Th17 lymfocyty pro-

dukují ve zvýšené míře prozánětlivé cytokiny IL-17, interleukin 22 (IL-22), interferon gamma (IFN-gamma), které udržují prozánětlivý stav, systémový zánět a vysokou aktivitu psoriázy (3-6). Blokáda IL-23 vede k selektivní blokáde diferenciaci pouze patogenních Th 17 lymfocytů. Nepatogenní Th 17 lymfocyty se nadále diferencují a produkují fyziologické hladiny interleukinu 10 (IL-10) a IL-17. Fyziologická hladina IL-17 je nutná k udržení ochrany bariérových funkcí kůže a sliznic před specifickými patogeny (intracelulárními, extracelulárními, parazity, kandidami). Inhibitory IL-17 působí inhibičně IL-17, který je produkován patogenními i nepatogenními Th17 lymfocyty (Obr. 1).

Plošná blokáda IL-17 vede k narušení homeostázy a bariérové funkce na povrchu buňky. Selektivnější blokáda IL-23 ponechává intaktní diferenciaci nepatogenních Th17 lymfocytů, které produkují IL-10 a IL-17, a tím zůstává ho-

Obr. 1. Mechanismus účinku risankizumabu



IFN – interferon; IL – interleukin; Th – helper T cells; TNF – tumor necrosis factor.

Leung S, et al. Cell Mol Immunol 2010; 7: 182–189; Zhu J, et al. Ann Rev Immunol 2010; 28: 445–489 (Figure adapted).

meostáza a bariérová slizniční funkce zachována (7). Rekurence onemocnění pravděpodobně souvisí s produkcí IL-17 TRM lymfocyty (IL-17 T resident memory lymphocytes), kde významnou roli hrají cytokiny IL-17 a IL-22, které jsou oba produkovány patogenními Th17 lymfocyty (8). Patogenní Th17 lymfocyty se diferencují právě díky působení regulačního cytokinu IL-23. Blokáda IL-23 vede k utlumení TRM lymfocytů, čímž se pravděpodobně aktivuje protizánětlivá paměť a tím se také prodlužuje léčebná odpověď. Díky tomuto mechanismu má risankizumab dlouhý dávkovací interval.

Risankizumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. Risankizumab je podáván ve formě subkutánně aplikovaných injekcí. Doporučená dávka je 150 mg (dvě 75mg injekce) v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů. Pokud je dávka vynechána, má být podána co nejdříve. Následně má být dávkování obnoveno v pravidelně stanovených intervalech. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení terapie. U některých pacientů s počáteční částečnou odpovědí může

následně dojít ke zlepšení při pokračování léčby po 16 týdnech. U starších pacientů (≥ 65 let) ani u pacientů s nadváhou není třeba úpravy dávky. Kontraindikace jsou uváděny při výskytu těžkých reakcí z přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a při klinicky významné aktivní infekci (např. aktivní tuberkulóza). V klinických studiích nebyly zaznamenány žádné vážné nežádoucí účinky, bezpečnostní profil pacientů s risankizumabem byl srovnatelný s pacienty užívajícími placebo. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, které se vyskytovaly u 13 % pacientů (9).

Obr. 2. Charakteristika studie UltIMMA-1, UltIMMA-2, IMMvent, IMMhance

		Ultimma-1			Ultimma-2			Immvent		Immhance	
		PBO (N = 102)	UST (N = 100)	RZB (N = 304)	PBO (N = 98)	UST (N = 99)	RZB (N = 294)	ADA (N = 304)	RZB (N = 301)	PBO (N = 100)	RZB (N = 407)
Demografie	Průměrný věk (roky)	49	47	48	46	49	46	47	45	48	50
	Rasa (bílá)	70 %	74 %	66 %	89 %	92 %	88 %	87 %	81 %	82 %	79 %
	Ženské pohlaví	23 %	30 %	30 %	32 %	33 %	31 %	30 %	30 %	27 %	31 %
	Průměrná hmotnost	89 kg	89 kg	88 kg	92 kg	92 kg	92 kg	91 kg	89 kg	91 kg	92 kg
	>100 kg ^a	26 %	26 %	26 %	32 %	30 %	31 %	29 %	27 %	32 %	31 %
	PsA, % (potvrzeno)*	11,8	6,0	8,9	11,2	9,1	7,1	12,2	7,6	11,0	12,0
Tíže choroby	Průměrná BSA	27,9	25,2	26,2	23,9	20,9	26,2	25,5	26,5	28,3	25,6
	Průměrná PASI	20,5	20,1	20,6	18,9	18,2	20,5	19,7	20,0	21,2	19,9
Předchozí biologie	Předchozí biologie	39 %	30 %	34 %	43 %	43 %	40 %	37 %	39 %	51 %	57 %
	Dříve TNF i	22 %	19 %	22 %	27 %	24 %	23 %	15 %	15 %	35 %	37 %
	Dříve non-TNF i	24 %	17 %	18 %	26 %	31 %	26 %	27 %	32 %	40 %	41 %

*dalších 20 % subjektů mělo podezření na psoriatickou artritidu PsA

PBO – placebo, RZB – risankizumab, TNF i – inhibitory TNF-alfa

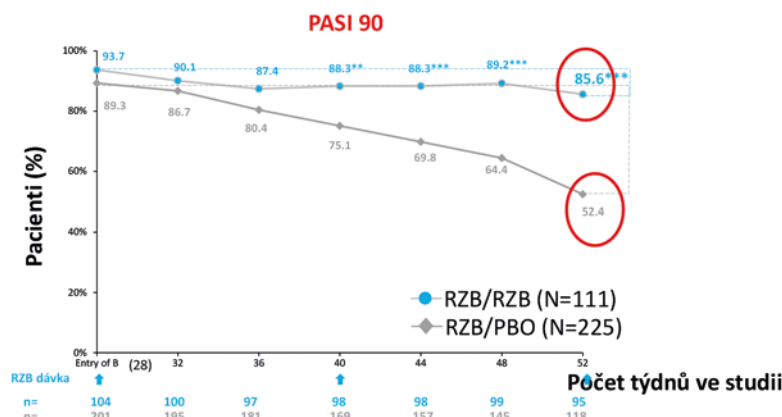
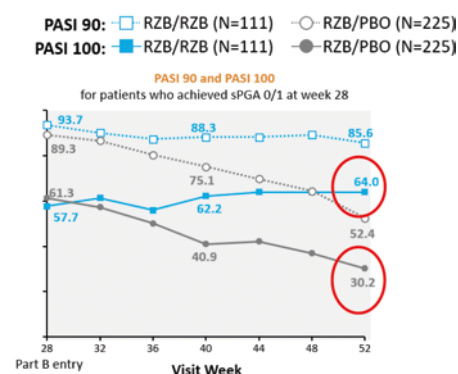
Gordon KB, et al. Lancet 2018;392:650–661; Reich K, et al. Poster P1813, presented at the 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 12–16 September 2018; Paris, France; Blauvelt A, et al. Abstract FC29 and Oral Presentation, presented at Psoriasis from Gene to Clinic, 8th International Congress; 30 November–2 December 2017; London, UK..

Obr. 3. Ústup symptomů spojených s psoriázou, Psoriasis Symptoms Scale (PSS) a DLQI 0/1 v týdnech 16 a 52

Pacienti léčení risankizumabem

	Poměr pacientů s kompletním ústupem symptomů (PSS 0)	Zlepšení (ústup) symptomů od baseline (průměrná změna PSS)	DLQI 0/1
Týden 16	30 %	76 %	66 %
Týden 52	56 %	85 %	75 %

 PSS z integrovaných analýz UltIMMa-1 a UltIMMa-2
 DLQI 0/1 z UltIMMa-1; obdobné výsledky jsou i u UltIMMa-2

Obr. 5. IMMhance studie, udržení PASI 90 – kontinuální léčba (PASI 90 u 85,6 % pacientů) vs. udržení PASI 90 6 měsíců po vysazení léčby (52,4 % pacientů) v týdnu 52

Obr. 6. IMMhance studie, udržení PASI 100 – kontinuální léčba (PASI 100 u 64 % pacientů) vs. udržení PASI 100 6 měsíců po vysazení léčby (30,2 % pacientů) v týdnu 52


Účinnost a bezpečnost risankizumabu byla hodnocena u více než 2 tisíc pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance a IMMvent). Zařazení pacienti byli ve věku 18 let a starší s ložiskovou psoriázou s postižením plochy tělesného povrchu (BSA) ≥ 10 %, statickým skóre globálního hodnocení lékaře (sPGA) ≥ 3 v celkovém hodnocení (tloušťka psoriatických lézí/indurace, erytém a tvorba šupin) psoriázy na škále závažnosti od 0 do 4, skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , a byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii. Z demografického rozboru účastníků všech studií vyplynulo, že asi 30 % pacientů mělo hmotnost větší než

100 kg, mezi zkoumanými pacienty byli i pacienti s psoriatickou artritidou (PsA), rozsah postižení tělesného povrchu (BSA) se pohyboval mezi 20–29 %, průměrná hodnota PASI byla nejčastěji 20 (Obr. 2). Risankizumab prokázal vysokou účinnost u všech typů pacientů bez ohledu na hmotnost, závažnost onemocnění či PsA – dosažení PASI 90 v týdnu 16 je konzistentní – 71 % – 81 % pacientů napříč všemi skupinami.

Kromě účinnosti a bezpečnosti risankizumabu hodnotily studie UltIMMa-1a UltIMMa-2 ústup symptomů spojených s psoriázou (PSS – psoriasis symptom scale) zahrnující bolest, zarudnutí, svědění a pálení. Při terapii risankizumabem byl zaznamenán kompletní ústup symptomů psoriázy v 16. týdnu léčby u 30 % pacientů a v 52. týdnu u 56 % pacientů. Dále bylo zkoumáno subjektivní vnímání kvality života pacienty pomocí dotazníku kvality života DLQI (Dermatology Life Quality Index). Hodnoty DLQI 0/1 (psoriáza nemá vliv na kvalitu života) dosáhlo v týdnu 16 66 % pacientů a v týdnu 52 až 75 % pacientů (Obr. 3). Také subjektivní hodnocení pacientem potvrdilo vysokou účinnost léčby risankizumabem.

Obě studie prokázaly vysokou bezpečnost tohoto přípravku. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce byly infekce horních dýchacích cest. Časté nežádoucí reakce (s frekvencí v rozmezí 1/100 až maximálně 1/10 pacientů) byly tinea, bolesti hlavy, svědění, únava a reakce v místě vpichu.

Obr. 4. Charakteristika studie IMMhance

		Immhance	
		PBO (N = 100)	RZB (N = 407)
Demografie	Průměrný věk (roky)	48	50
	Rasa (bílá)	82 %	79 %
	Ženské pohlaví	27 %	31 %
	Průměrná hmotnost	91 kg	92 kg
	>100 kg ^a	32 %	31 %
	PsA, % (potvrzeno)*	11,0	12,0
Tržné choroby	Průměrná BSA	28,3	25,6
	Průměrná PASI	21,2	19,9
Předchozí biologie	Předchozí biologika	51 %	57 %
	Dříve TNF i	35 %	37 %
	Dříve non-TNF i	40 %	41 %

*dalších 20 % subjektů mělo podezření na psoriatickou artritidu PsA

PBO – placebo, RZB – risankizumab, TNF i – inhibitory TNF-alfa

Nebyly popsány žádné exacerbace ani nově vzniklé případy zánětlivých onemocnění střev. Nebyly identifikovány žádné kontraindikace pro použití pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kongestivním srdečním selháním nebo depresí (10).

Dlouhodobou účinnost risankizumabu a udržení PASI 90 a PASI 100 po ukončení léčby risankizumabem hodnotila studie IMMhance. Studie IMMhance byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III hodnotící randomizované vysazení a opětovné nasazení léčby risankizumabem v porovnání s placebem u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou. Do studie mohli vstoupit dospělí pacienti se stabilní středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou, která pokrývala alespoň 10 % plochy těla. Pacienti museli mít PASI 12 nebo více a hodnotu skóre sPGA (static Physician's Global Assessment score) 3 nebo více. Do studie mohli být zařazení i pacienti s psoriatickou artritidou. Pacienti museli být vhodnými kandidáty pro systémovou terapii nebo fototerapii. Studie se zúčastnilo 507 pacientů. Průměrný věk pacientů ve studii byl 50 let (19–80 let). Převládali muži. Průměrná hmotnost všech pacientů byla asi 88 kg. Ve všech randomizovaných skupinách vážilo 30 % pacientů nad 100 kg, průměrný BMI (body mass index) všech zúčastněných se pohyboval kolem 30. Průměrné

PASI pacientů odpovídalo středně těžkému až těžkému poškození psoriázou 17–18. Procento poškození povrchu těla – BSA bylo nejčastěji kolem 25–30 %. Více než polovina pacientů byla již před vstupem do studie léčena biologickou terapií. Asi u 40 % byla podávána jiná předchozí biologická léčba než inhibitory TNF (Obr. 4).

Pacienti byli při vstupu do studie randomizováni v poměru 4 : 1 tak, že 407 jich dostávalo risankizumab 150 mg v týdnu 0, 4 a každých následujících 12 týdnů, zbylým 100 pacientům bylo aplikováno placebo v týdnu 0 a 4. Od 16. týdne dostávali pacienti původně randomizovaní do skupiny s placebem risankizumab 150 mg každých 12 týdnů. Dvojitě zaslepená perioda (označená jako část A1) trvala 28 týdnů. Pacienti, kteří byli původně léčeni risankizumabem 150 mg a měli v týdnu 28 sPGA 0/1 (čistá nebo téměř čistá kůže), byli v tomto týdnu opakovaně randomizováni do skupiny, ve které nadále pokračovali s aplikací risankizumabu 150 mg každých 12 týdnů nebo do skupiny, ve které dostávali každých 12 týdnů placebo (léčba byla vysazena). V případě, že po vysazení léčby došlo k vzestupu sPGA na 3 a více v týdnu 32 a později byl do léčby opět risankizumab 150 mg vrácen v dávkování každých 12 týdnů. Pacienti, kteří byli v části A1 léčeni risankizumabem 150 mg a v týdnu 28 dosáhli sPGA 2 a více, pokračovali v dalších týdnech studie s aplikací risankizumabu 150 mg každých 12 týdnů. Tato perioda studie –

vysazení/retreatment od týdne 28 do týdne 88 byla označena jako část B. Studijní medikace byla podávána subkutánně v týdnech 0, 4, 16 během části A1 a v týdnech 28, 40, 52, 64, 76, 88 v části B. Primárními hodnocenými parametry byly podíly pacientů s 90% zlepšením PASI (PASI 90) a se skóre sPGA 0. nebo 1. v 16. týdnu. Sekundárně bylo sledováno v týdnu 16 dosažení následujících parametrů: PASI 75, PASI 100, sPGA 0, DLQI 0/1. V 52. týdnu bylo hodnoceno jako primární cílový parametr sPGA 0/1 a jako sekundární cílové parametry byly posuzovány PASI 75, PASI 90 a PASI 100.

Výsledky studie IMMhance potvrdily, že v týdnu 16 byl risankizumab nadřazen placebo v obou primárních cílových ukazatelích – PASI 90 i sPGA 0/1. PASI 90 dosáhlo 73,2 % pacientů s risankizumabem vs. 2,0 % pacientů s placebem a sPGA 0/1 – čistá nebo téměř čistá kůže dosáhlo 83,5 % pacientů s risankizumabem vs. 7,0 % s placebem. Úplné zhojení psoriázy (PASI 100) bylo zaznamenáno u 47,2 % pacientů a sPGA 0 (čistá kůže) byla popsána u 46,4 % pacientů. Z pacientů, kteří byli v týdnu 28 převedeni z risankizumabu na placebo, si 6 měsíců po vysazení léčby 52 % udrželo PASI 90 i v 52. týdnu (Obr. 5).

Stejně tak si v 52. týdnu PASI 100 6 měsíců po vysazení terapie udrželo 30 % pacientů. Pacienti pokračující na léčbě risankizumabem profitovali z kontinuální léčby – PASI 90 si udrželo 85 % pacientů v týdnu 52, PASI 100 si udrželo 64 % pacientů v týdnu 52 (Obr. 6).

Dlouhodobá data za 104 týdnů (2 roky) dokládají, že 78 % pacientů si udrželo PASI 90 po dobu 2 let podávání risankizumabu a PASI 100 si udrželo 61 % pacientů (11, 12).

Závěr

Risankizumab v provedených studiích prokázal vysokou účinnost (PASI 90 u více než 70 % pacientů) napříč celým souborem závažných jedinců bez ohledu na hmotnost, BMI, závažnost onemocnění (PASI, BSA), psoriatickou artritidu či předlěčenost jinými biologickými přípravky. Účinnost risankizumabu je dokladována nejen ukazateli (PASI, sPGA) hodnocenými zkoušejícími, ale i subjektivním vnímáním ústupu symptomů spojených s lupénkou a zlepšením kvality života samotnými pacienty. Výsledky studie IMMhance prokázaly vysokou a dlouhodobou účinnost risankizumabu při dlouhém dávkovacím intervalu (aplikace 4x ročně) – PASI 100 si i po dvou letech léčby udrželo více než 60 % pacientů. Velmi podstatným výstupem bylo udržení účinnosti i po vysazení terapie. Během 6 měsíců po vysazení risankizumabu docházelo k pomalé ztrátě léčebné odpovědi. Po 6 měsících od ukončení léčby si udrželo PASI 90–52 % pacientů a úplně zhojeno (PASI 100) zůstalo 30 % pacientů. Při posuzování bezpečnosti nebyly ve studii IMMhance identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

LITERATURA

1. Singh S, et al. mAbs. 2015; 7: 778–791.
2. Tanel G, et al. Cutting Edge. A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. J Immunol 2010; 185: 5688–5691.
3. Hawkes JE, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(3): 645–653.
4. Kim J, Krueger JG. Dermatol Clin. 2015; 33(1): 13–23.
5. Gaffen SL, et al. Nat Rev Immunol. 2014; 14(9): 585–600.
6. Cai Y, et al. Cell Mol Immunol. 2012; 9(4): 302–309.

7. Leung S, et al. Cell Mol Immunol 2010; 7: 182–189.
8. Cheuk P, et al. J Immunol. 2014; 192(7): 3111–3120.
9. SPC Skyrizi; dostupné na www.sukl.cz
10. Gordon KB, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet 2018; 392: 650–661.

11. Blauvelt A, et al. Risankizumab Efficacy/Safety in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results From IMMhance (abstract P066). Acta Derm Venereol. 2018; 98(suppl 2019): 30.
12. Langley R, et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. P10093. Presented at AAD, Washington D.C. March 1–5 2019.