

Bimekizumab – nové biologikum v terapii psoriázy

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Martin Tichý, Ph.D.^{1,2}

¹Klinika chorob kožních a pohlavních, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

²Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

V terapii psoriázy máme na našem trhu k dispozici celou řadu velmi účinných biologických přípravků. Bimekizumab, inhibitor interleukinu 17 (IL-17), je novým preparátem, který nám rozšiřuje možnosti, jak účinně léčit středně závažnou až závažnou formu chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů. Bimekizumab v rámci klinických studií prokázal vysokou efektivitu, rychlý nástup účinku i příznivý bezpečnostní profil.

Klíčová slova: bimekizumab, interleukin 17, inhibitor IL-17, psoriáza.

Bimekizumab – new biological drug in the treatment of psoriasis

In the therapy of psoriasis, we have a whole range of very effective biological drugs available on our market. Bimekizumab, an inhibitor of interleukin 17 (IL-17), is a new preparation that expands our options for the effective treatment of moderate to severe forms of chronic plaque psoriasis in adult patients. Bimekizumab has demonstrated its high effectiveness, rapid onset of action and favorable safety profile in a number of clinical studies.

Key words: bimekizumab, interleukin 17, inhibitor IL-17, psoriasis.

Úvod

S prohlubujícími se znalostmi patogeneze psoriázy se objevují stále nové léčebné přípravky. Nejnovější systémovou terapií z kategorie biologických léčiv, kterou budeme mít v dohledné době k dispozici v terapii psoriázy, je bimekizumab. Jedná se o preparát ze skupiny inhibitorů IL-17, kam dále řadíme brodalumab, ixekizumab a secukinumab. Bimekizumab je indikován k terapii středně závažné až závažné ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, u kterých selhaly minimálně 2 formy systémové terapie (fototerapie, metotrexát, cyklosporin A, acitretin a apremilast), případně u nichž je konvenční systémová léčba kontraindikována (1, 2).

Interleukin 17

Interleukin 17 je jedním z klíčových efektorových cytokinů v patogenezi psoriázy. Jedná se o glykoprotein, který je produkován Th17 lymfocyty stimulovanými IL-23, a který se váže

na receptor pro interleukin 17 (IL-17R). Do rodiny cytokinů IL-17 řadíme celkem 6 členů – IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E a IL-17F. Nejlépe prozkoumanými interleukiny 17 jsou IL-17A a IL-17F, které vykazují 50% homologii v oblasti proteinové části. Jsou produkovány jako homodimery – IL-17A a IL-17F nebo jako heterodimery IL-17A/F a vážou se na stejný receptorový komplex IL17RA/IL17RC (3). Vzhledem k strukturální homologii IL-17A a IL-17F byla vyslovena hypotéza o překryvném mechanismu účinku těchto dvou cytokinů (4). U pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou byly v zánětlivě změněné synovii detekovány zvýšené hladiny IL-17A a IL-17F (5). Ačkoliv je IL-17F biologicky méně aktivní než IL-17A, byly detekovány jeho vyšší hladiny v psoriatických lézích i v séru pacientů s psoriázou. Z těchto důvodů bylo postulováno a následně potvrzeno v preklinických modelech, že duální neutralizace IL-17A a IL-17F by mohla mít synergický efekt v terapii psoriázy (4).

Mechanismus účinku bimekizumabu

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1/κ, která se s vysokou afinitou selektivně váže na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17A/F, čímž blokuje jejich interakci s receptorovým komplexem IL17RA/IL17RC (6). Ostatní biologika ze skupiny inhibitorů IL-17 se od bimekizumabu liší drobnými odchylkami ve svém mechanismu účinku v důsledku jiné molekulární struktury, což ale v konečném důsledku může hrát zásadní roli v úspěšné kontrole onemocnění (7).

Secukinumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1/κ namířená proti IL17A (8). Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specifitou váže na IL17A (9). Brodalumab je plně humánní imunoglobulin IgG2, který se s vysokou afinitou váže na podjednotku A receptoru pro IL-17 (IL17RA) a blokuje tak aktivitu IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL-17C a IL-17E (10).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., Jan.Sternbersky@fnol.cz
Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(4):231-234

Článek přijat redakcí: 20. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2022

Na patogenezi ložiskové psoriázy se podílejí zvýšené koncentrace IL-17A a IL-17F. Inhibice těchto prozánětlivých cytokinů bimekizumabem tak vede k normalizaci kožního zánětu a následně ke zlepšení klinických projevů psoriázy. Modely in vitro dále prokázaly, že bimekizumab inhibuje expresi genů souvisejících s psoriázou a produkci cytokinů do větší míry než inhibice samotného IL-17A (6).

Použití v praxi

Bimekizumab bude na našem trhu dostupný pod obchodním názvem Bimzelx v podobě předplněného pera s obsahem 160 mg účinné látky. Dle dostupných informací má schválenou úhradu ze zdravotního pojištění od 1. 11. 2022. Doporučená dávka v rámci iniciační indukční fáze je 320 mg bimekizumabu (podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 160 mg) aplikovaná subkutánně jednou za 4 týdny až do 16. týdne (v 0., 4., 8., 12. a 16. týdnu). Poté v udržovací fázi je doporučena aplikace 320 mg bimekizumabu jednou za 8 týdnů. Pokud nedojde ani po 16 týdnech od zahájení léčby k adekvátnímu zlepšení psoriázy (dosažení alespoň 75 % zlepšení od zahájení terapie, tj. PASI75), je třeba zvážit ukončení léčby. U obézních pacientů s váhou ≥ 120 kg, kteří nedosáhnou adekvátního zlepšení psoriázy v 16. týdnu, může zkrácení intervalu mezi dávkami na 4 týdny po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu (6).

Před zahájením terapie a také v jejím průběhu v pravidelných intervalech by měli být pacienti vyšetřeni na přítomnost latentní tuberkulózy (6). U pacientů s nespecifickým střevním onemocněním není terapie inhibitory IL-17 vhodná, protože by mohla vést k progresi střevního onemocnění (11).

Tak jako je tomu i u ostatních biologických preparátů určených k terapii psoriázy, ani u pacientů léčených bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny. Inaktivované vakcíny mohou být pacientům podány. Průměrný terminální eliminační poločas bimekizumabu byl v klinických studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou 23 dní.

Vliv bimekizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen, ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na

fertilitu, těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Podávání bimekizumabu v těhotenství se ale z preventivních důvodů nedoporučuje, stejně jako aplikace přípravku kojícím ženám, protože není známo, zda se bimekizumab vylučuje do lidského mateřského mléka a riziko pro kojené dítě nelze vyloučit (6).

Bimekizumab v klinických studiích

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu byla hodnocena několika klinickými studiemi u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy. V rámci studie BE VIVID byl srovnáván bimekizumab s placebem a ustekinumabem, ve studii BE READY pouze s placebem, ve studii BE SURE s adalimumabem a ve studii BE RADIANT se secukinumabem. Jednalo se o multicentrické, randomizované, placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3. Zařazení do těchto studií byli dospělí pacienti s minimálními hodnotami skóre PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 % a IGA ≥ 3 na 5bodové škále a byli zároveň kandidáty na systémovou léčbu psoriázy.

Ve studii BE VIVID bylo hodnoceno 567 pacientů po dobu 52 týdnů, ve studii BE READY 435 pacientů po dobu 56 týdnů, ve studii BE SURE 478 pacientů po dobu 56 týdnů a ve studii BE RADIANT 743 pacientů po dobu 48 týdnů (12–15).

Ve studii BE VIVID dosáhlo 85 % pacientů léčených bimekizumabem terapeutické odpovědi PASI 90 v týdnu 16, ve srovnání s 50 % pacientů léčených ustekinumabem a 5 % pacientů užívajících placebo. Úplného zhojení (PASI 100), bylo dosaženo v 16. týdnu u 59 % pacientů léčených bimekizumabem a 21 % pacientů léčených ustekinumabem (12).

Ve studii BE SURE dosáhlo terapeutické odpovědi PASI 90 v 16. týdnu 86 % pacientů léčených bimekizumabem, ve srovnání s 47 % pacientů léčených adalimumabem. Dosažení PASI 100 bylo zaznamenáno v 16. týdnu u 61 % pacientů léčených bimekizumabem a 24 % pacientů léčených adalimumabem (14).

Ve studii BE RADIANT v 16. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi PASI 100 celkem 61 % pacientů léčených bimekizumabem a 49 % pacientů léčených secukinumabem. Výbornou terapeutickou odezvu až do 48. týdne si udrželo 67 % pacientů léčených

bimekizumabem a 46 % pacientů léčených secukinumabem (15).

Kromě vysoké efektivity a rychlého nástupu účinku bimekizumab vykázal také příznivá bezpečnostní data z dvouletého sledování pacientů v rámci studie BE BRIGHT, kam bylo zařazeno celkem 1 789 pacientů, kteří absolvovali studii 2. a 3. fáze terapie bimekizumabem. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky v rámci dvouletého sledování byly v podobě nazofaryngitidy, orální kandidózy a infekce horních cest dýchacích. Tyto infekce byly hlášeny u 36 % pacientů léčených bimekizumabem ve srovnání s 22,5 % pacientů léčených placebem. Více než 98 % případů bylo nezávažných, mírných nebo středně závažných a nevyžadovalo přerušení léčby. Závažné infekce se vyskytly u 0,3 % pacientů léčených bimekizumabem a u 0 % pacientů léčených placebem. Nežádoucí účinky byly častěji pozorovány u pacientů léčených bimekizumabem v režimu aplikace jednou za 4 týdny ve srovnání s pacienty aplikujícími bimekizumab jednou za 8 týdnů. Ve studii nebyl zaznamenán žádný případ aktivní TBC či závažného průběhu onemocnění covid-19. Obecně byl bimekizumab pacienty velmi dobře tolerován s bezpečnostním profilem obdobným s ostatními inhibitory IL-17. Během dvou let trvající léčby nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (16).

Kromě klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy byla zkoumána jeho efektivita v terapii psoriatické artritidy. V klinické studii fáze 2b BE ACTIVE byla hodnocena účinnost a bezpečnost bimekizumabu ve srovnání s placebem po dobu 48 týdnů. Výsledky studie včetně její extenze vypadají slibně, byla prokázána efektivita jak na artritidu, daktylitidu, tak také na entezitidu. Bezpečnostní data se nijak významně neodlišují od výsledků klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy (17).

Závěr

Dle výsledků klinických studií se bimekizumab jeví jako vysoce účinný a bezpečný biologický preparát. Na našem trhu jsou v tuto dobu dostupné další tři přípravky ze skupiny inhibitorů IL-17. Ve studii BE RADIANT dosáhl bimekizumab lepších vý-

INZERCE

sledků než inhibitor IL-17 secukinumab (15), přímé srovnání efektivity s dalšími zástupci inhibitorů IL-17 zatím chybí. Až klinická praxe ukáže, jak významné bude mít bi-

mekizumab postavení mezi ostatními biologickými preparáty. Již teď je ale vysoce pravděpodobné, že se zařadí do portfolia nejúčinnějších terapeutických modalit.

Lze navíc předpokládat, že díky definované struktuře a mechanismu účinku bude bimekizumab efektivní i ve vyšších liniích biologické léčby (18).

LITERATURA

1. Hercogová J. Léčba psoriázy v dermatologické praxi. Čes. Dermatovenerol. 2018;8:47-51.
2. Cetkovská P, et al. Přehled současných doporučených postupů pro systémovou "nebiologickou" léčbu psoriázy. Čes-slov Derm. 2017;92:1-52.
3. Villalpando-Vargas FV, Rivera-Valdés JJ, Alvarado-Navarro A et al. Association between IL-17A, IL-17F and IL-17RA gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. Inflamm Res. 2021 Dec;70(10-12):1201-1210. doi: 10.1007/s00011-021-01514-6. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705056.
4. Ruggiero A, Potestio L, Camela E, et al. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. Psoriasis (Auckl). 2022 Jun 8;12:127-137. doi: 10.2147/PTT.S367744. PMID: 35707807; PMCID: PMC9189155.
5. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms. Curr Rheumatol Rep. 2022 Oct;24(10):310-320. doi: 10.1007/s11926-022-01084-4. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861937; PMCID: PMC9470681.
6. SPC, Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru/ injekční stříkačce, datum poslední revize textu 24. 3. 2022
7. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. Front Immunol. 2020 Aug 21;11:1894. doi: 10.3389/fimmu.2020.01894. PMID: 32973785; PMCID: PMC7473305.
8. SPC, Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize textu 20. 1. 2022.
9. SPC, Taltz 80 mg injekční roztok v předplněném peru, datum poslední revize textu 16. 12. 2021.
10. SPC, Kyntheum 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize textu 22. 7. 2020.
11. Salavec M. Bezpečnost sekukinumabu v terapii psoriázy. Dermatol. praxi. 2017;11(4):178-181.
12. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021 Feb 6;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33549193.
13. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021 Feb 6;397(10273):475-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: Lancet. 2021 Mar 27;397(10280):1182. PMID: 33549192.
14. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.
15. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380.
16. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. JAMA Dermatol. 2022 Jul 1;158(7):735-744. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1185. PMID: 35544084; PMCID: PMC9096693.
17. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet. 2020 Feb 8;395(10222):427-440. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33161-7. PMID: 32035552.
18. Tichý M, Kojanová M, Velacková B et al. Efficacy of switches within the class of IL-17 inhibitors: An analysis of data from the Czech nationwide registry of psoriatic patients receiving biological/targeted therapy (BIOREP). Dermatol Ther. 2022 Oct;35(10):e15772. doi: 10.1111/dth.15772. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36065488.