

# Risankizumab v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy – od klinických štúdií k dermatologickej praxi

## Risankizumab in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis – from Clinical Studies to Dermatological Praxis

Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

### Súhrn

Chronická ložisková psoriáza prešla historickým vývojom od chronického neliečiteľného ochorenia po chronické ochorenie kontrolovateľné liečbou bez závažného dopadu na kvalitu života pacienta. Najnovším liekom z palety biologík na slovenskom trhu je risankizumab, selektívny inhibítor interleukínu 23, vykazujúci vysokú účinnosť s dlhodobým efektom a jednoduchým dávkovacím režimom. Autorka v článku uvádza prehľad výsledkov klinických skúšaní fázy III doplnené o kazuistické prípady z klinickej praxe.

**Kľúčové slová:** chronická ložisková psoriáza, interleukín 23, risankizumab

### Abstract

Chronic plaque psoriasis changed in last decades from chronic incurable disease to chronic diseases controlled by treatment with minimal impact on the quality of life of the patient. The newest biologic, risankizumab, is a selective interleukin 23 inhibitor, with high efficiency, long-term efficacy and simple dosing regimen. The author shows data from the phase III clinical trials together with case reports from clinical praxis.

**Key words:** chronic plaque psoriasis, interleukin 23, risankizumab

### Úvod

Risankizumab je monoklonálna humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1, ktorá sa s vysokou afinitou a špecificitou viaže na epitop na IL-23, konkrétne na podjednotku p19 a blokuje účinok interleukínu 23 (IL-23).

Interleukín 23 je kľúčový regulátor mnohých efektorových cytokínov vrátane IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ . Pri psoriáze dochádza k nadmernej expresii IL-23, pričom dráha IL-23/Th17 je pokladaná za kľúčovú zložku v patogenéze mnohých autoimunitne mediovaných ochorení vrátane psoriázy. Použitie selektívnych IL-23 p19 inhibítorov má potenciál znížiť expresiu génov asociovaných so signálnou dráhou IL-23/IL-17 v kožných léziách a normalizovať génový profil psoriatických lézií [1, 2]. Pri inhibícii p19 podjednotky IL-23 nie je ovplyvnená os IL-12/Th1, na rozdiel od liečby inhibítormi IL-12/IL-23, ako je ustekinumab. Inhibícia IL-12 predstavuje potenciálne riziko pri imunologickom dohľade nad onkogenézou a pri ochrane organizmu voči intracelulárnym patogénom [3].

Program klinických skúšaní fázy III mal za cieľ porovnať účinnosť a bezpečnosť voči placebo a aktívnemu komparátoru u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou.

### Klinické skúšania

**Klinické skúšania UltIMMA 1 a 2** sú randomizované paralelné, dvojito zaslepené štúdie, priamo porovnávajúce risankizumab s placebom a ustekinumabom ako aktívnym komparátorom. Skúmajú účinnosť a bezpečnosť risankizumabu v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy. Pacienti boli stratifikovaní podľa hmotnosti a predošlej anti-TNF- $\alpha$  expozície a randomizovaní v pomere 3:1:1 na risankizumab, ustekinumab alebo placebo [4]. Risankizumab (150 mg) bol podávaný ako dve 75 mg subkutánne injekcie v 0., 4., 16., 28. a 40. týždni. Ustekinumab bol podávaný v dávke 45 mg alebo 90 mg podľa hmotnosti v 0., 4., 16., 28. a 40. týždni. Pacienti v úvode randomizovaní na placebo dostávali od 16. týždňa risankizumab. Do skúšania boli zahrnutí pacienti so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (BSA  $\geq$  10%, PASI  $\geq$  12, s PGA  $\geq$  3), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fototerapiu. V rámci primárnych koncových ukazovateľov dosiahlo v 16-tom týždni PASI 90 75,3 % pacientov liečených risankizumabom v porovnaní s 4,9 % pacientov liečených placebom v skúšaní UltIMMA-1 a 74,8 % pacientov liečených risankizumabom v porovnaní s 2,0 % pacientov liečených placebom v skúšaní

UltIMMa-2 ( $p < 0.001$ ) [4]. PASI 100 dosiahlo v 16. týždni v klinickom skúšaní UltIMMa-1 35,9 % pacientov liečených risankizumabom, 12,0 % pacientov liečených ustekinumabom a 0 % pacientov liečených placeboom a v klinickom skúšaní UltIMMa-2 50,7 % pacientov liečených risankizumabom, 24,6 % pacientov liečených ustekinumabom a 2,0 % pacientov liečených placeboom [4].

V oboch klinických skúšaniach bola preukázaná tiež dlhodobá udržateľná odpoveď na liečbu, kedy v 52. týždni liečby dosahovalo odpoveď PASI 90 80,6 – 81,9 % pacientov liečených risankizumabom oproti 44,0 – 50,5 % pacientov liečených ustekinumabom a odpoveď PASI 100 dosiahlo 56,3 – 59,5 % pacientov liečených risankizumabom oproti 21,0 – 30,3 % pacientov liečených ustekinumabom [4].

Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené **klinické skúšanie IMMhance** preukázalo vyššiu účinnosť risankizumabu oproti placebo [5]. V 16-tom týždni dosiahlo PASI 90 2 % pacientov liečených placeboom a 73 % pacientov liečených risankizumabom. PASI 100 dosiahlo 1% pacientov liečených placeboom a 47 % pacientov liečených risankizumabom [5].

Randomizované, dvojito zaslepené **klinické skúšanie IMMvent** porovnávalo účinnosť a bezpečnosť risankizumabu oproti adalimumabu [6]. Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli randomizovaní v pomere 1:1 na 150 mg risankizumabu subkutánne v 0. a 4. týždni alebo 80 mg adalimumabu subkutánne pri randomizácii a následne 40 mg adalimumabu v 1., 3., 5. týždni a ďalej každý druhý týždeň počas prvých 16 týždňov vo fáze dvojitého zaslepenia. V 16. týždni boli čiastoční respondéri na adalimumab re-randomizovaní v pomere 1:1 na kontinuálne pokračovanie adalimumabom 40 mg každé dva týždne alebo na 150 mg risankizumabu. V 16. týždni dosiahlo odpoveď PASI 90 72% pacientov liečených risankizumabom a 47 % pacientov liečených adalimumabom a sPGA 0/1 dosiahlo 84 % pacientov liečených risankizumabom a 60 % pacientov liečených adalimumabom. V 44. týždni spomedzi čiastočných respondérov na adalimumab dosiahlo odpoveď PASI 90 66 % pacientov prestavených na risankizumab a 21 % pacientov kontinuálne pokračujúcich v liečbe adalimumabom. Risankizumab tak potvrdil signifikantne vyššiu účinnosť liečby a vyššiu mieru vyčistenia kože [6]. Risankizumab disponuje priaznivým bezpečnostným profilom potvrdeným dátami z III. fázy klinických skúšaní. Neboli pozorované kardiovaskulárne nežiaduce účinky a na rozdiel od inhibície interleukínu 17 ani kandidové infekcie. Nebolo popisované signifikantne zvýšené riziko tuberkulózne infekcie ani výskytu malignít [4, 5, 6].

### Kazuistika

52-ročný pacient s ťažkým stupňom chronickej ložiskovej psoriázy bez familiárnej záťaže bol odoslaný za účelom nastavenia na liečbu. Psoriáza bola anamnesticky diagnostikovaná asi od 33 rokov jeho veku; prvé prejavy ochorenia sa objavili v kapilíciu, spúšťač faktor si nepamätá. Pacient bol komplexne defokuzovaný bez nutnosti

tonzilektómie, okrem psoriázy bol liečený na arteriálnu hypertenziu 2. stupňa ESC/ESH, stopovú mitrálnu regurgitáciu a aortálnu regurgitáciu, echograficky EF LK 60 %, hypercholesterolémiu, vertebrogénny algický syndróm a chronický nikotinizmus. V rokoch 2009 – 2013 bol liečený cyklosporínom s dobrým efektom, avšak liečba bola limitovaná pre prítomnú arteriálnu hypertenziu. V rokoch 2017 – 2018 bola aplikovaná liečba apremilastom bez výraznejšieho ovplyvnenia klinického nálezu. Vzhľadom na závažnosť a rozsah ochorenia s PASI 23 (Obr. 1) bol pacient nastavený na liečbu risankizumabom v štandardnom dávkovacom režime 150 mg (dve 75 mg injekcie) v 0., 4. týždni a následne každých 12 týždňov. U pacienta už po prvých 2 podaniach došlo k výraznému zlepšeniu kožného nálezu – PASI 2 (Obr. 2), pri ďalších podaniach bolo dosiahnuté úplné vyčistenie kože a dosiahnutie odpovede PASI 100. Vzhľadom na veľmi dobrý terapeutický efekt a toleranciu liečby pacient kontinuálne pokračuje v udržiavacom režime 150 mg subkutánne každých 12 týždňov.



Obr. 1 • Pacient pred liečbou risankizumabom



Obr. 2 • Pacient počas liečby risankizumabom, výrazná regresia prejavov psoriázy

## Záver

Risankizumab predstavuje účinnú a bezpečnú liečbu pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou s konzistentným bezpečnostným profilom. Inhibícia interleukínu 23 vedie k vysokej miere dosiahnutia odpovede PASI 90 a PASI 100 nielen v klinických skúšaníach, ale aj v bežnej klinickej praxi.

## Literatúra

1. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):116-124.
2. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert review of clinical immunology.* 2017;13(6):525-534.
3. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs.* 2017;77(14):1493-1503.
4. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, 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(10148):650-661.
5. Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Thompson EHZ. Efficacy and safety of risankizumab, an interleukin-23 inhibitor, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: 16-week results from the phase III IMMhance trial. FC – 29 Poster presented at Psoriasis from gene to clinic, 30th November – 2nd December 2017.
6. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10198):576-586.