

Risankizumab: IL-23 inhibitor u liječenju plak psorijaze

Antoanela Čarija

Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Split

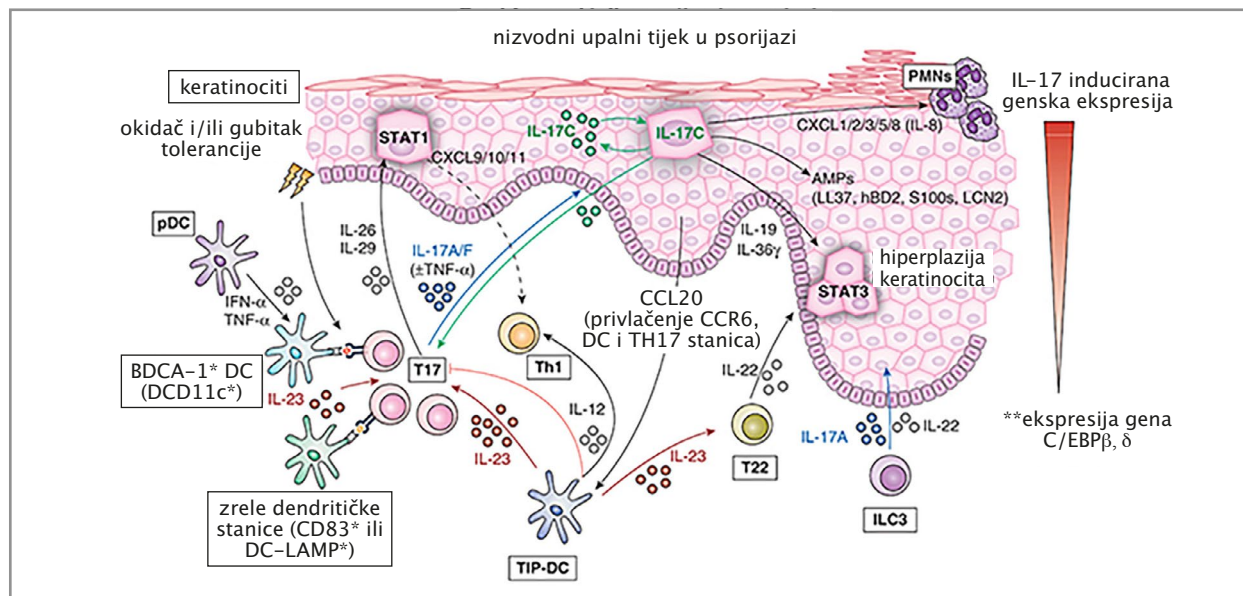
SAŽETAK Os IL-23/Th17 središnje je zbivanje u imunopatogenezi psorijaze. Risankizumab (*Skyrizi*) indiciran je za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Risankizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo visokog afiniteta za p19 podjedinicu IL-23 te tako sprječava vezanje IL-23 za receptor tijekom duljega razdoblja. Uspješnost blokade IL-23 u liječenju psorijaze očituje se i visokom stopom kliničkih odgovora PASI-ja 90 i PASI-ja 100. Upravo ti ishodi bili su dio kliničkih istraživanja s risankizumabom (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance i IMMvent), u kojima je dokazana superiorna učinkovitost u odnosu na placebo, ustekinumab i adalimumab, kao i u najnovijem istraživanju IMMerge u odnosu na sekukinumab. Risankizumab je lijek vrlo dobre sigurnosti i podnošljivosti i u navedenim ispitivanjima bez znatnih razlika u pojavi ozbiljnih nuspojava u odnosu na placebo, ustekinumab, adalimumab te sekukinumab.

KLJUČNE RIJEČI inhibitor IL-23; psorijaza; risankizumab, sigurnost, učinkovitost

Interleukin-23 (IL-23), član IL-12 citokinske obitelji, heterodimerni je citokin sastavljen od 2 podjedinice: IL-23p19 koja čini četverostruku spiralnu jezgru koja je s disulfidnim vezama povezana s dvostruko većom podjedinicom IL-12p40.¹ Gen podjedinice p19 smješten je na kromosomu 12q13.² dok je podjedinica p40 kodirana genom na 11 kromosomu.¹ Podjedinice se razlikuju i prema stanicama koje ih proizvode. Ekspresiju p19 proizvode, za razliku od p40 podjedinice, osim antigen-prezentirajućih stanica i T-stanice te endotelne stanice.¹ Za stvaranje biološki aktivnoga IL-23 potrebna je sinteza obiju podjedinica, p40 i p19, unutar iste stanice.¹ IL-23 uglavnom izlučuju aktivirani makrofagi i dendritičke stanice (engl. *dendritic cell* – DC) i to one smještene u perifernim tkivima (koža, crijevna sluznica i pluća). No, izlučuju ga i neimunostanice, uključujući keratinocite i sinovijalne stanice.² Peptidoglikani kojima obiluju gram-pozitivne bakterije i lipopolisaharidi iz gram-negativnih bakterija vezanjem na *toll-like* receptore (TLR) 4 i 3, mogu snažno inducirati ekspresiju IL-23.² Interleukin-23 veže se na IL-23 receptor (IL-23R) i to svojom p19 podjedinicom te na IL-12Rβ1 svojom p40 podjedinicom. IL-23R je izražen uglavnom na aktiviranim memorijskim T-stanicama, a u manjoj mjeri na T-stanicama, DC-u te „prirodnoubojičkim“ stanicama (NK-stanicama).³ Vezanjem IL-23 na IL23R inducira fosforilaciju Janus-kinaze 2 (JAK2) i tirozin-kinaze 2 (tyk2), kojom se aktivira STAT3, što dovodi do aktivacije RORγ-a i posljedičnoga povećanja upalnih citokina IL17 i IL22.³

INTERLEUKIN 23 U PATOGENEZI PSORIJAZE

Citokin IL-23 ima jako važnu ulogu u započinjanju upalne kaskade u psorijazi.³ Danas je dokazano da je najveći izvor citokina IL-23 upravo psorijatična koža.⁴ Razmatrajući patofiziologiju psorijaze, ona se može podijeliti u dvije različite imunostno posredovane faze: početnu i fazu amplifikacije.⁵ U početnoj fazi, trauma keratinocita ili stimulacija TLR-receptora i/ili gubitak imunostne tolerancije prepoznavanjem triju nedavno opisanih autoantigena psorijaze (LL37 / katelicidin, ADAMTSL5 i PLA2G4D neolipidni antigeni) u genski predisponiranoj koži, dovodi do aktiviranja urođena imunostnoga sustava, odnosno do aktiviranja plazma-citoidnih dendritičkih stanica (pDC) i dermalnih DC-a koji proizvode IL-23.⁵ Psorijatični autoantigeni su, uz pomoć dendritičkih stanica, predstavljeni limfocitima T. TNF-α i IL-23 koje izlučuju te aktivirane dendritičke stanice pokreću polarizaciju i klonalnu ekspanziju Th17 i Th22 stanica koje stvaraju znatne količine IL-17 i IL-22.⁶ Aktivirane Th17 stanice proizvode ključne citokine uključujući IL-17, IL-26, IL-29 i TNF-α, koji povratno djeluju na epidermalne keratinocite te amplificiraju upalni odgovor u koži. IL-17 djeluje sam ili sinergistički s TNF-om α inducira ekspresiju gena povezanih sa psorijazom u keratinocitima, što dovodi do epidermalne hiperplazije i proizvodnje antimikrobnih peptida (HBD2, S100s i LL37/katelicidin).⁶ Uz antimikrobne peptide ti aktivirani keratinociti uz pomoć kemoatraktanata CCR20 regrutiraju nove Th17 limfocite, ali i

SLIKA 1. Trenutačni model patogeneze psorijaze. Prilagođeno prema 6

*BDCA-1 DC/CD11c – blood dendritic cell Ag-c-type lectin/CD11c pozitivne dendritičke stanice

**ekspresija gena C/EBPβ (CCAAT Enhancer Binding Protein β)

PMNs – polimorfonukleari; IL – interleukin; T17 – Th17 T limfocitni; Th1 – Th1 T limfocitni; T22 – Th22 T limfocitni
 STAT1 – Signal transducer and activator of transcription 1 gen; STAT3 – Signal transducer and activator of transcription 3 gen
 CXCL – kemokin; CCL20 – kemokin ligand 20; CCR6 – kemokinski receptor 6; DC – dendritička stanica; pDC – plazmatoidna dendritička stanica; TIP-DC – TNF-α/iNOS-producirajuće dendritičke stanice; ILC3 – urođene limfoidne stanice 3
 AMP – antimikrobni peptid; TNF-α – tumor nekrotizirajući čimbenik α; IFN-α – interferon α

osobite TIP-DCs koji produciraju nove količine IL-23, a uz pomoć CXCL1 neutrofile i makrofage u kožu.⁶ IL-23 potiče klonalnu ekspanziju i diferencijaciju Th22 stanica koje proizvode IL-22, a koji djeluje zajedno s IL-om 19 i IL-om 36 na terminalnu diferencijaciju i proliferaciju keratinocita i pridonose razvoju epidermalne hiperplazije s keratinocitima sa zadržanim jezgrama, što vidimo histološki, a klinički se to manifestira eritemato-skvamoznim plakovima (slika 1).⁶ Ova kataklizma dendritičkih stanica, različitih T-stanica, ali prije svega Th17 stanica i različitih citokina, pokreće daljnju proizvodnju IL-a 23, a potom nizvodno i velikih količina IL-a 17. Upravo IL-23 premošćuje urođeni i stečeni imunski odgovor u koži te dovodi do faze amplifikacije.⁵ S obzirom na njegove učinke i ulogu u upalnoj kaskadi, s pravom se naziva „master regulatorom“ autoimunosne upale.⁷

ANTAGONIST INTERLEUKINA 23 – RISANKIZUMAB

Važnost osi IL-23/Th17 u psorijazi nedvojbeno je dokazana brzom i izvrsnom učinkovitošću antagonista IL-17 i IL-23.⁸ Monoklonska protutijela risankizumab, guselkumab i tildrakizumab **inhibicijom IL-a 23** preko njegove podjedinice p19, učinkovito i brzo dovode do nestajanja kliničkih i histoloških značajki psorijaze te ujedno kontroliraju razvoj Th17 stanica.

Risankizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo visokog afiniteta za p19 podjedinicu IL-a 23 te tako sprječava vezanje IL-a 23 za receptor tijekom duljega razdoblja pa je stoga primjena lijeka rjeđa. Ta biofizička

svojstva postignuta su dvjema mutacijama DNA koje kodiraju Fc regiju protutijela i time znatno smanjuju oprotutijelima ovisnu staničnu citotoksičnost.⁴ Risankizumab (Skyrizi) indiciran je za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih koji su kandidati za sustavnu terapiju. Preporučena doza je 150 mg (dvije injekcije od 75 mg) primijenjeno supkutanom injekcijom u 0. tjednu, 4. tjednu i zatim svakih 12 tjedana.⁹ Učinkovitost i sigurnost risankizumaba ocjenjivale su se u 2109 ispitanika s umjerenom do teškom plak psorijazom u četiri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance i IMMvent).⁹ U ispitanika liječenih risankizumabom, osim poboljšanja na koži, opaženo je ublažavanje psorijaze i na tjemenu, noktima te dlانovima i tabanima u 16. tjednu i 52. tjednu.⁹

UČINKOVITOST RISANKIZUMABA U ODNOSU NA PLACEBO

Učinkovitost risankizumaba u odnosu na placebo ispitivana je u tri istraživanja faze III (IMMhance, UltIMMa-1 i UltIMMa-2). Kliničko ispitivanje **IMMhance** ispitalo je učinkovitost i sigurnost primjene risankizumaba u liječenju kronične plak psorijaze.¹⁰ Rezultati početnoga 16-tjednoga placebom kontroliranoga razdoblja tog ispitivanja u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom otkrilo je da je u 16. tjednu postignut PASI 90 u 73,2% ispitanika skupine liječene risankizumabom i u 2,0% placebo skupine.¹⁰

Dva klinička ispitivanja faze III, UltIMMa-1 i UltIMMa-2, dodatno su istraživala uporabu risankizuma-

ba u toj populaciji i dala slične rezultate. U 16. tjednu, u UltiMMA-1 i UltiMMA-2 istraživanju, PASI 90 postiglo je 75,3%, odnosno 74,8% ispitanika koji su primali risankizumab i 4,9%, odnosno 2% ispitanika na placebo (slika 2).¹⁰

UČINKOVITOST RISANKIZUMABA U ODNOSU NA USTEKINUMAB (ANTI-IL12/IL-23)

Kliničkim ispitivanjem faze II na 166 bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, istraživači su uspoređivali kliničku učinkovitost risankizumaba (antagonista podjedinice p19) s ustekinumabom (antagonistom podjedinice p40, koja je zajednička za IL-12 i IL-23).⁶ Ovo „head-to-head“ ispitivanje omogućilo je izravnu usporedbu selektivne IL-23 blokade i dvostruke inhibicije IL-12 i IL-23 u liječenju plak psorijaze. Zanimljivo, selektivna blokada IL-a 23 s risankizumabom pokazala je kliničku superiornost nad inhibicijom IL-a 12 i IL-a 23 s ustekinumabom. Ovo je otkriće pomalo iznenadilo, s obzirom na to da oba lijeka učinkovito inhibiraju IL-23. Također pokazuje složenost upale pokrenute s IL-om 23 gdje postoji obitelj dimernih citokina koja alternativno može dijeliti podjedinice da stvore 6 različitih citokina s različitim proupalnim i protuupalnim svojstvima. Razlog navedenom može ležati u činjenici da protutijelo protiv p19 podjedinice može teoretski neutralizirati i IL-39, što je još jedan proupalni citokin koji se vjerojatno eksprimira u psorijatičnoj koži. Uz to, blokada IL-a 23 inhibicijom podjedinice p19, također će omogućiti IL-12 da zadrži svoje korisne protuupalne učinke.⁶ Kliničkim ispitivanjima faze III UltiMMA-1 i UltiMMA-2 ispitala su se i uspoređivala učinkovitost i sigurnost risankizumaba s placebo i s ustekinumabom.¹¹

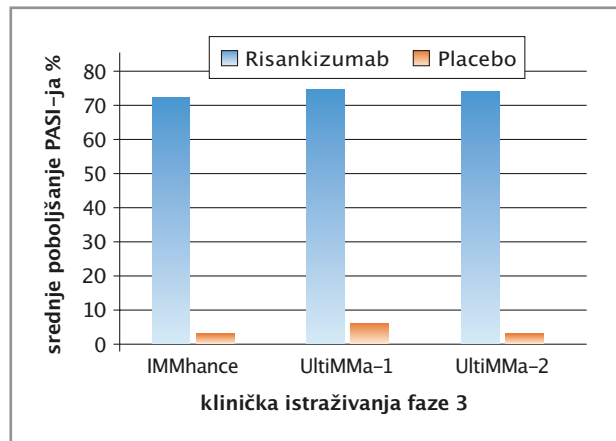
U UltiMMA-1 i UltiMMA-2 bilo je uključeno 997 ispitanika (598 bilo je randomizirano za liječenje risankizumabom u dozi od 150 mg, 199 za liječenje ustekinumabom u dozi od 45 mg ili 90 mg [ovisno o početnoj tjelesnoj masi], a 200 za primanje placeba). Tijekom drugoga, B dijela ispitivanja, kad su i bolesnici iz placebo skupine nastavili primati risankizumab, ispitanici su primali terapiju u 16., 28. i 40. tjednu. Nakon 16 tjedana u UltiMMA-1 odnosno u UltiMMA-2, PASI 90 postiglo je 75,3%, odnosno 74,8% ispitanika na risankizumabu u odnosu na 42%, odnosno 47,5 % ispitanika na ustekinumabu (slika 3).¹¹

Od 16. do 52. tjedna došlo je do povećanja broja ispitanika koji su postigli PASI 100 u ispitanika kontinuirano liječenih risankizumabom. Uspoređujući risankizumab i ustekinumab nađena je viša stopa apsolutnoga PASI-ja 0 i niža stopa PASI-zbroja većega od 5 u ispitanika na risankizumabu u odnosu na ispitanike na ustekinumabu u 16. i 52. tjednu.¹²

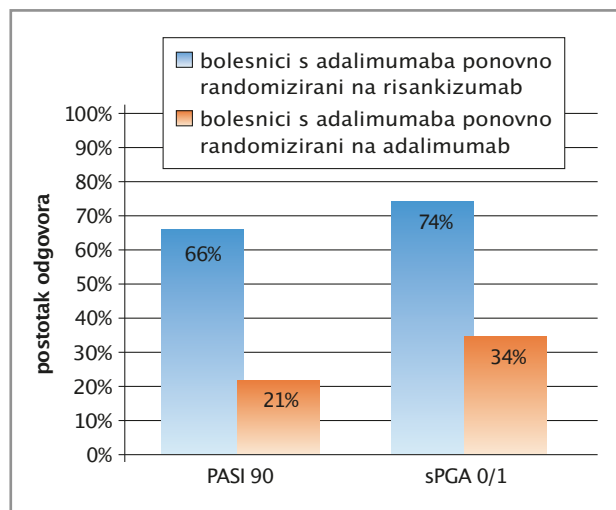
UČINKOVITOST RISANKIZUMABA U ODNOSU NA ADALIMUMAB (ANTI-TNF- α)

Učinkovitost risankizumaba u odnosu na adalimumab utvrdila se „head-to-head“ IMMvent ispitivanjem u

SLIKA 2. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 odgovor u 16. tjednu u tri istraživanja faze III. Prilagođeno prema 10

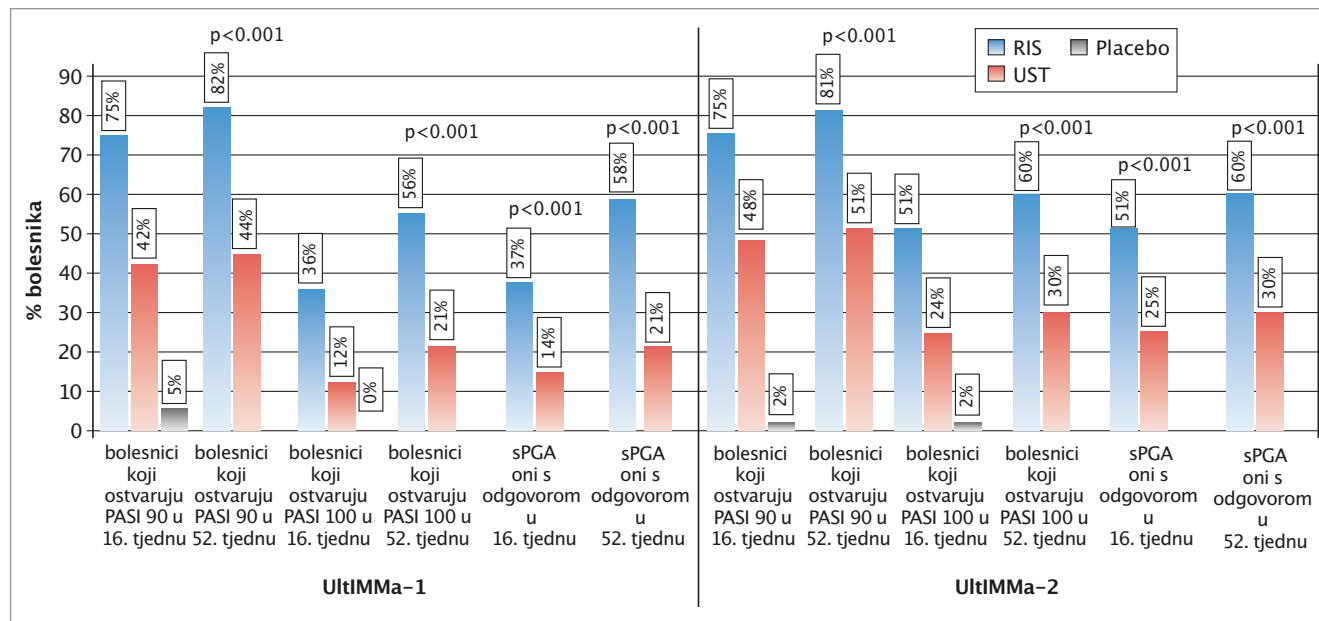


SLIKA 4. Stopa odgovora PASI-ja 90 i sPGA 0/1 u 44. tjednu u ponovno randomiziranih ispitanika IMMvent ispitivanja. Prilagođeno prema 13



koje je bilo uključeno 605 ispitanika (301 bio je randomiziran za liječenje risankizumabom, a 304 za liječenje adalimumabom).¹³ Ispitanici su randomizirani za liječenje risankizumabom i za liječenje adalimumabom do 16. tjedna, kad su ispitanici koji su primali adalimumab nastavili primati isto liječenje ili su prešli na drugi lijek, ovisno o odgovoru: a) bolesnici s odgovorom <PASI-ja 50 prešli su na risankizumab; b) bolesnici s odgovorom između PASI-ja 50 i <PASI-ja 90 bili su ponovno randomizirani za nastavak liječenja adalimumabom ili prjelazak na risankizumab; i c) bolesnici s odgovorom PASI-ja 90 nastavili su primati adalimumab.^{9,13}

Među ispitanicima koji su bili ponovno randomizirani, razlike u stopama odgovora PASI-ja 90 između onih koji su prešli na risankizumab i onih koji su nastavili liječenje adalimumabom, bile su primjetne već 4 tjedna nakon ponovne randomizacije (49,1% naspram 26,8%). Dok je 28 tjedana nakon ponovne randomizacije PASI 90 ostvarilo 66% ispitanika koji su primali risankizumab i 21,4% ispitanika koji su nastavili liječenje adalimumabom (slika 4).^{9,13}

SLIKA 3. Učinkovitost risankizumaba (RIS) nasuprot placebo i ustekinumabu (UST) u PASI 75, 90, 100 i sPGA. Prilagođeno prema 11

UČINKOVITOST RISANKIZUMABA U ODNOSU NA SEKUKINUMAB (ANTI-IL-17)

Učinkovitost risankizumaba u odnosu na sekukinumab dokazana je multicentričnim, randomiziranim „head-to-head“ istraživanjem faze III – **IMMerge**.¹⁴ Kao i u prije navedenima „head-to-head“ ispitivanjima s risankizumabom (UltIMMa-1, UltIMMa-2, te IMMvent) primarni cilj ispitivanja bio je superiornost u postizanju PASI-ja 90, što je novi standard u svim ispitivanjima s novim lijekovima iz skupina anti-IL-17 i anti-IL-23. U 52. tjednu, 87% ispitanika koji su primali risankizumab ostvarilo je PASI 90 u usporedbi s 57% bolesnika liječenih sekukinumabom ($p < 0,001$).¹⁴

Ko-primarni cilj ispitivanja je bio ne-inferiornost risankizumaba u postizanju PASI 90 u 16. tjednu. Njih 74% ispitanika na risankizumabu je postiglo PASI 90 u 16. tjednu u usporedbi s 66 % ispitanika na sekukinumabu. Risankizumab je također pokazao superiornost u odnosu na sekukinumab za sve rangirane sekundarne ciljeve ispitivanja, uključujući PASI 100 i PASI 75 u 52. tjednu.¹⁴

SIGURNOST RISANKIZUMABA

Osim učinkovitosti iznimo važnu ulogu pri odabiru lijeka ima dugoročna sigurnost i podnošljivost lijeka. Usprkos različitim podatcima sistematskih pregleda i metaanaliza i dalje se kliničari slažu sa službenim uputama o potrebi opreza pri primjeni TNF- α antagonista, s obzirom na njihovu veću povezanost s povećanim rizikom za ozbiljne infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu i reaktivaciju latentne tuberkulozne infekcije. Postoji i potencijalno povećani rizik za nastanak malignosti, a zabilježeni su i rijetki slučajevi novoga nastupa ili pogoršanja demijelinizacijskih bolesti.¹⁵⁻¹⁸ U skupini lijekova inhibitora IL-a 17 (sekukinumab i iksekizumab, specifični za IL-17A te brodalumab usmje-

ren na receptor IL-17) zabilježen je povećan rizik za infekcije gljivicom *C. albicans*, pogoršanje postojećih upalnih bolesti crijeva te, rijetko, nastanak ulcerativnoga kolitisa i Crohnove bolesti.^{19,20} I premda je uočeno da je os IL-23/Th17 uključena u imunosnu zaštitu mukokutanih membrana, blokiranje te osi risankizumabom nije utjecalo na sustavni imunosni odgovor. Čini se da nisu sve stanice koje proizvode IL-17A u tijelu pod kontrolom IL-a 23. Upravo taj klon stanica koje su neovisne o IL-u 23 možda dopušta stalnu zaštitu i proizvodnju IL-a 17A tijekom inhibicije IL-23.²¹

Podatci iz dugoročnih kliničkih ispitivanja te registrara, pokazali su da se IL-12/23 p40 inhibitor ustekinumab dobro podnosi u bolesnika sa psorijazom.^{22,23} Međutim, IL-12 ima i zaštitnu ulogu u odnosu na maligne bolesti i infekcije, iako klinička ispitivanja nisu otkrila signale za takva sigurnosna zbivanja.²⁴⁻²⁶ Selektivnost antagonista IL-23, koji blokiraju samo IL-23 p19 podjedinicu pri tome ne djelujući na IL-12, može pomoći u izbjegavanju nuspojava povezanih s biološkim lijekovima drugih mehanizama djelovanja.^{9,27}

Integrirani sigurnosni podatci za prvih 16 tjedana, kao i oni nakon dugoročnijega praćenja (trajanje liječenja do 58,6 mjeseci) ispitanika liječenih različitim biološkim lijekovima u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 risankizumaba, govore o nuspojavama koje su usporedive u svim skupinama.^{28,30} Najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su se pojavile u 13% bolesnika, a ostale česte nuspojave bile su glavobolja, pruritus, umor, gljivične infekcije, reakcije na mjestu injiciranja te folikulitis.⁹ Najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene u skupini risankizumaba u ≥ 2 bolesnika tijekom prvih 16 tjedana, bile su celulitis i karcinom pločastih stanica. Broj bolesnika s ozbiljnim infekcijama bio je nizak, a nije bilo znatnih razlika u pojavi ozbiljnih infekcija opaženih u skupinama liječenih risankizumabom, placebo, ustekinumabom i adalimumabom.²⁸

Dugoročno, s trajanjem liječenja do 58,6 mjeseci, stope neželjenih događaja prilagođeno prema izloženosti lijeku, nisu se povećavale. Također, vrste i stope ozbiljnih neželjenih događaja usporedive su s onima primijećenim do 16 tjedana liječenja.³⁰ Ni u IMMerge istraživanju nisu primijećeni novi sigurnosni signali.¹⁴

Važna činjenica jest da se ni u jednoga od 31 ispitanika iz kliničkoga ispitivanja IMMhance-om s latentnom tuberkulozom, koji nije primao profilaksu tijekom ispitivanja, nije razvila aktivna tuberkuloza tijekom trajanja praćenja liječenja risankizumabom. S obzirom na vrlo dobru sigurnost i podnošljivost risankizumaba nema potrebe za rutinskim nadzorom laboratorija.

RISANKIZUMAB I DUGOTRAJNA ODRŽIVOST UČINKA

U kliničkoj praksi, „terapijske stanke“ relativno su česte u bolesnika sa psorijazom, liječenih biološkim lijekovima, stoga su nam važna ispitivanja koja procjenjuju održavanje učinka u razdoblju bez lijeka i sposobnost da se pri relapsu i ponovnom uvođenju lijeka ostvari jednaka učinkovitost. IMMhance-istraživanje dalo je odgovor na to pitanje. U IMMhance-istraživanju jednoj je skupini ispitanika liječenih risankizumabom, liječenje prekinuto u 28. tjednu. Medijan vremena do trenutka gubitka učinka lijeka, odnosno PASI 90, bio je 30 tjedana (210 dana; 42 tjedna nakon posljednje doze), što pokazuje znatnu održivost odgovora na risankizumab nakon prekida. I klinička ispitivanja s drugim biološkim lijekovima ispitivala su vrijeme do gubitka odgovora nakon ukidanja biološke terapije. Nakon prekida liječenja antagonistom IL-a 23 guselkumabom prosječno vrijeme do gubitka PASI 90 odgovora bilo je 15,2 tjedana (23 tjedna nakon posljednje doze guselkumaba).³¹

OSOBITOSTI RISANKIZUMABA

Os IL-23/Th17 središnje je zbivanje u imunopatogenezi psorijaze i poremećaj te osi može rezultirati pojavom tipičnoga psorijatičnoga plaka. Uspješna blokada IL-a

17 i IL-a 23 u liječenju psorijaze, rezultirala je modifikacijom primarnoga kliničkog ishoda koji više nije PASI 75, već PASI 90 i PASI 100.²⁹ Upravo ti ishodi bili su dio kliničkih istraživanja s risankizumabom (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance i IMMvent), u kojima je dokazana superiorna učinkovitost u odnosu na placebo, ustekinumab, adalimumab, kao i u najnovijemu istraživanju IMMerge u odnosu na sekukinumab.

Risankizumab je lijek vrlo dobre sigurnosti i podnošljivosti i u navedenim ispitivanjima bez znatnih razlika u pojavi ozbiljnih nuspojava u odnosu na placebo, ustekinumab, adalimumab te sekukinumab. Nema kontraindikacija za njegovu primjenu u upalnim bolestima crijeva, multiploj sklerozi ni kongestivnom srčanom zatajivanju. No, za potpuni uvid u sigurnosni profil toga biološkoga lijeka potrebni su podatci dugoročnih kliničkih ispitivanja i registara bolesnika. Za kliničku praksu vrlo su važne činjenice da nema potrebe za rutinskim nadzorom laboratorija te je terapijski odgovor koji održiv i u slučaju privremenoga prekida terapije, kao i učinkovitost pri ponovnome uvođenju lijeka.

ZAKLJUČAK

Liječenje risankizumabom u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Split trenutno se provodi u 24 bolesnika s teškom kliničkom slikom psorijaze, a njih osam ima i pridruženi psorijatički artritis. Od ukupnoga broja bolesnika sedam je žena i 17 muškaraca. U 20 bolesnika (83%) risankizumab je uveden kao prvi biološki lijek, a u 16% bolesnika kao drugi biološki lijek (tri nakon adalimumaba i jedan nakon etanercepta). Svi bolesnici imaju izrazito dobar odgovor ($\geq$ PASI 90) te nijedna nuspojava tijekom liječenja risankizumabom nije zabilježena. I u promatranoj skupini bolesnika, tijekom ovoga relativno kratkoga razdoblja liječenja, risankizumab se pokazao iznimno učinkovitim i sigurnim lijekom.

HR-RISN-200045, srpanj 2020.

Samo za zdravstvene djelatnike

Stavovi napisani u ovom članku nisu nužno i stavovi farmaceutske kompanije Abbvie

Risankizumab: IL-23 inhibitor in the treatment of plaque psoriasis

Antoanela Čarija

Department of Dermatovenerology, University Hospital Center Split, Split, Croatia

SUMMARY The IL-23 / Th17 axis is a central development in the immunopathogenesis of psoriasis. Risankizumab (Skyrizi) is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults. Risankizumab, a humanized high-affinity IgG1 monoclonal antibody for the p19 subunit of IL-23, prevents IL-23 from binding to the receptor over an extended period of time. The success of IL-23 blockade in the treatment of psoriasis is also evident in the high clinical response rates of PASI 90 and PASI 100. These outcomes were measured in several clinical trials assessing risankizumab (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance, and IMMvent) and demonstrated superior efficacy over placebo, ustekinumab and adalimumab, as well as over secukinumab in the most recent IMMerge study. Risankizumab is a drug of very high safety and tolerability without significant differences in the occurrence of serious side effects compared to placebo, ustekinumab, adalimumab, and secukinumab.

KEY WORDS IL-23 inhibitor; psoriasis; risankizumab, effectiveness, safety

LITERATURA

1. Tang C, Chen S, Qian H, et al. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2012;135(2):112–24.
2. Abdo AIK, Tye GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases: current and possible future therapies. *Inflamm Res*. 2020;69(5):463–80.
3. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs*. 2015;7(4):778–91.
4. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, et al. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(1):1–8.
5. Costa VS, Mattana TC, da Silva ME. Unregulated IL-23/IL-17 immune response in autoimmune diseases. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(3):222–6.
6. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, et al. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605–13.
7. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1111–9.
8. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–9.
9. Sažetak opisa svojstava lijeka Skyrizi. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_hr.pdf.
10. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, et al. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3879–83.
11. 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):650–61.
12. Gooderham M, Pinter A, Photowala H, et al. Durable absolute psoriasis area and severity index improvement through 52 weeks of risankizumab treatment: an integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. 24th WCD; Milan, Italy, 10–15th June 2019. Abstract book. Available from: <https://www.wcd2019milan-dl.org/abstract-book/documents/abstracts/35-psoriasis/durable-absolute-psoriasis-area-and-4250.pdf>.
13. Reich K, Gooderham M, Thači D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576–86.
14. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMmerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2020;10.1111/bjd.19341.
15. Xu G, Xia M, Jiang C, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(4):289–303.
16. Yiu ZZN, Extton LS, Jabbar-Lopez Z, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1584–91.
17. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):534–41.
18. Sažetak opisa svojstava lijeka Humira. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_hr.pdf.
19. Bissonnette R, Luger T, Thači D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507–14.
20. Armstrong A, Paul C, Puig L, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(1):133–50.
21. Reich K, Warren R. IL-23 inhibition in psoriasis: Changing the present, shaping the future. *EMJ Dermatol*. 2018;6(1):62–70.
22. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–54.
23. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706–14.
24. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun*. 2016;7:13466.
25. Cao X, Leonard K, Collins LI, et al. Interleukin 12 stimulates IFN- γ -mediated inhibition of tumor-induced regulatory T-cell proliferation and enhances tumor clearance. *Cancer Res*. 2009;69(22):8700–9.
26. Garcia K, Sun Z, Mattson E, et al. IL-12 is required for mTOR regulation of memory CTLs during viral infection. *Genes Immun*. 2014;15:413–23.
27. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616–26.
28. Leonardi C, Bachelez H, Wu JJ, et al. Long-term Safety of Risankizumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. 2019 AAD Annual Meeting Poster 9891. *JAAD*. 2019;81(4, Suppl 1):AB234.
29. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):645–53.
30. Gordon K, et al. Poster 16332 Presented at the American Academy of Dermatology Annual Meeting, Denver, Colorado; 2020.
31. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. 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;76(3):418–31.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Antoanela Čarija, dr. med.
 Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Split
 Špinčičeva ulica 1, 21000 Split
 E-mail: antoanela.carija@gmail.com
 Telefon: +385 98 242 895