

治疗中至重度斑块型银屑病新药: Risankizumab

冯新颖, 李斌, 陈换飞, 朱韶峰* (郑州大学附属洛阳中心医院药物 I 期临床试验研究室, 河南 洛阳 471000)

摘要: 白细胞介素 23(interleukin-23, IL-23)为一种天然存在的细胞因子, 参与炎症和免疫反应。Risankizumab 是一种人源性抗 IL-23 单克隆抗体, 可特异性与 IL-23 p19 亚基结合, 减少炎症反应的发生。2019 年 4 月 23 日, 美国食品药品监督管理局批准 Risankizumab 用于治疗成人中重度斑块型银屑病。Risankizumab 治疗相关的不良事件主要包括上呼吸道感染、头痛、疲劳、注射部位反应和真菌感染, 患者一般均可良好耐受。本文从作用机制、药动学、临床应用及不良反应等方面对 Risankizumab 进行综述。

关键词: Risankizumab; 银屑病; 白细胞介素 23

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)20-2621-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.20.026

引用本文: 冯新颖, 李斌, 陈换飞, 等. 治疗中至重度斑块型银屑病新药: Risankizumab[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2621-2624.

New drug for Treatment of Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: Risankizumab

FENG Xinying, LI Bin, CHEN Huanfei, ZHU Shaofeng* (Phase I Clinical Trials Centre, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China)

ABSTRACT: Interleukin-23(IL-23) is a natural cytokine involved in inflammation and immune response. Risankizumab is a humanized anti-IL-23 monoclonal antibody, which can bind with high affinity to IL-23 p19 subunit, thereby inhibiting the inflammatory response. It was approved for the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by the U.S. Food and Drug Administration on April 23, 2019. The most common treatment-related adverse events include upper respiratory infections, headache, tiredness, injection site reactions, and fungal infections, and patients are generally well tolerated. This paper introduced risankizumab from the aspects of mechanism, pharmacokinetics, clinical application and adverse reactions.

KEYWORDS: Risankizumab; psoriasis; interleukin-23

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病, 全球约有 2.0% 的人患病^[1]。银屑病患者常被分为轻度和中至重度, 中至重度被定义为体表面积 > 10%, 影响患者生活质量或累及手掌、脚底、生殖器、头皮或面部等关键部位^[1-3]。中重度银屑病, 尤其是合并银屑病性关节炎和心血管疾病的患者通常需要全身治疗, 目前尚无根治方法。传统药物如甲氨蝶呤、阿维 A、环孢素、雷公藤多苷等由于疗效有限及(或)存在潜在的不良反应限制了其长期应用^[1-2]。在过去的二十年里, 新的治疗方法得到了迅速发展, 特别是治疗中至重度斑块型银屑病的生物制剂, 如选择性白细胞介素 23(interleukin-23, IL-23)抑制剂, 该类物质已在中至重度银屑病中表现出良好的疗效。Risankizumab 是一种选择性靶向 IL-23 p19 亚基的高亲和人源化 IgG1 单克隆抗体, 已于 2019 年获得 FDA 批准, 用于治疗成人中重度斑块型银屑病^[3]。Risankizumab 用于银屑病治

疗的给药方法: 于第 0, 4 周经皮下(subcutaneous, SC)注射 150 mg, 之后每 12 周(q12wk)给药 1 次^[4]。笔者从作用机制、药动学、临床应用及不良反应等方面对 Risankizumab 进行介绍。

1 作用机制

近年来, 研究发现 IL-23/辅助性 T 细胞(T-helper, Th)17 轴是目前银屑病发病机制中的重要信号通路; IL-23 是银屑病发病机制中关键的细胞因子, 由 1 个 p19 和 p40 亚基组成, 在结构上 IL-23 与 IL-12 共享相同的 p40 亚基, 而 IL-23 有 1 个独特的 p19 亚基。IL-23/p19 通过驱动 Th17 细胞应答, 诱导和维持 Th17 的分化, 产生 IL-17 和 IL-22 等促炎症细胞因子, 介导银屑病的炎症和表皮增生^[5]。Risankizumab 是一种人源性的 IgG1 单克隆抗体, 可选择性地与 IL-23 的 p19 亚基结合, 阻断其与受体的相互作用, 抑制促炎细胞因子的释放并减少表皮厚度、炎性细胞浸润和银屑病病变

作者简介: 冯新颖, 女, 硕士, 药师 Tel: 18515592945
E-mail: fengxinyingzzz@163.com

通信作者: 朱韶峰, 男, 硕士, 副主任

医师 Tel: 15137970120 E-mail: drzsfly@163.com

中疾病标志物的表达,从而起到治疗银屑病的作用^[6]。

2 药动学(pharmacokinetics, PK)

在健康受试者或银屑病患者中,PK 参数无显著差异,采用固定剂量给药时,Risankizumab 在中国及日本健康受试者中暴露量与高加索人受试者相比高出 22%~31%^[7]。Risankizumab 经 SC 给药后达峰时间(T_{max})为 3~14 d,绝对生物利用度约 89%,在单克隆抗体(绝对生物利用度为 50%~100%)药物中处于较高水平。其稳态表观分布容积约为 11.2 L,终末半衰期($T_{1/2\beta}$)为 18~34 d。Risankizumab 的代谢途径目前尚不清楚。作为一种人源性的 IgG1 单克隆抗体,该药有望通过与内源性 IgG 类似的分解代谢途径被降解成小肽和氨基酸^[7]。II 期临床试验结果显示,Risankizumab 经多次重复 SC 注射暴露量大致呈比例性增加^[4,8]; III 期临床试验汇总结果显示^[9],Risankizumab 第 0 周和第 4 周 SC 注射 150 mg,此后每 12 周给药 1 次,在第 16 周时血浆浓度大致达到稳态,几何平均谷浓度(C_{trough})在第 16 周和 52 周分别为 $1.84 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 及 $1.52 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。一项纳入了全球 1 899 例受试者的群体药动学研究^[4]结果显示,二房室模型一级吸收一级消除过程能很好地描述 Risankizumab 在健康受试者和中至重度斑块型银屑病患者中血药浓度随时间变化规律,对于体质量为 90 kg 的受试者,Risankizumab 血浆清除率(plasma clearance, CL)、中心室表观分布容积(V_c)、外周室表观分布容积(V_p)、稳态分布体积(V_{ss})以及 $T_{1/2}$ 群体典型值分别为每天 0.31, 6.52, 4.67, 11.2 L 以及 28 d, Risankizumab 的 CL、 V_c 以及吸收速率常数(K_a)个体间变异分别为 24%, 34%及 63%。基于亚洲人口的群体药动学研究结果显示,Risankizumab 血浆 CL、 V_{ss} 和 $T_{1/2}$ 估计值分别为每天 0.24, 9.12 L 及 28 d。

3 药物相互作用

Risankizumab 不经 CYP 酶代谢,因此该药与 CYP 酶抑制剂/诱导剂不存在药物相互作用^[4]。此外, Khatri 等^[10]研究证实了 Risankizumab 不会影响 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A 酶在中至重度斑块银屑病患者体内的活性,因此当与 Risankizumab 合用时,经上述 CYP 底物代谢的药物无需调整剂量。

4 临床研究

2012—2013 年开展的 I 期临床试验(NCT

01577550)^[11]首次人体试验采用安慰剂对照,旨在评估 Risankizumab 在中至重度斑块型银屑病患者中的安全性、有效性、PK 和皮肤生物标志物的变化。39 例患者经静脉($n=25$)或 SC($n=15$)给予单剂量 Risankizumab 剂量递增或安慰剂治疗,12 周后,接受 Risankizumab 治疗的患者中银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)下降至少 75%(PASI 75), 90%(PASI 90)及 100%(PASI 100)的患者比例分别为 87%(27/31), 58%(18/31)及 16%(5/31)。而安慰剂组治疗的患者中 PASI 评分未见任何改善。在第 24 周时,接受 Risankizumab 治疗的患者达到 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 的比例分别为 71%(22/31), 48%(15/31)和 29%(9/31),安慰剂组 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 的比例分别为 13%(1/8), 0%和 0%,接受 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或更高剂量的 Risankizumab 静脉或 SC 治疗的患者达到 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 的比例分别为 84%, 60%和 36%;接受 $< 0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量治疗的患者 PASI75、PASI 90、PASI 100 分别为 66.7%, 0%和 0%。Risankizumab 经 SC 给药的患者 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 分别为 100%, 85%和 54%;经静脉给药的患者 PASI75、PASI 90、PASI 100 分别为 44.4%, 22.2%和 11.1%。疾病严重程度静态测量(static Physician's Global Assessment, sPGA)方面,在 12 或 24 周时,采用 Risankizumab 治疗的患者 sPGA 改善程度达到 0 级(“清晰”)或 1 级(“几乎清晰”)患者比例为 100%,而对照组的比例为 0%。I 期临床试验结果证实研究药物经单次给药耐受性好,能快速且持久地改善中至重度银屑病患者临床症状。

在纳入 166 例患者的 II 期临床试验(NCT01577550)^[8]中,受试者随机接受 Risankizumab (单剂量给药 18 mg;在 0, 4, 16 周给予 90 mg 或在 0, 4, 16 周给予 180 mg, SC)或优特克单抗(根据体质量在 0, 4, 16 周经 SC 注射 45 mg 或 90 mg)治疗,在第 12 周时,Risankizumab 组 PASI 90、PASI 100 分别为 77%和 45%,优特克单抗组为 40%和 18%;在给予最终剂量为 90/180 mg 的 Risankizumab 后,疗效通常可维持 20 周。此外,II 期临床研究^[8]结果还发现 Risankizumab 在降低银屑病性关节炎患者关节疼痛方面优于优特克单抗。

UltIMMa-1(NCT02684370, $n=506$)和 UltIMMa-2(NCT02684357, $n=491$)为 2 项 III 期 RCTs 研究^[9],

均纳入年龄 ≥ 18 岁的中至重度斑块型银屑病患者,患者均按3:1:1的比例随机分配至Risankizumab 150 mg组、优特克单抗45 mg或90 mg组(体质量 ≤ 100 kg给予45 mg,体质量 > 100 kg给予90 mg)和安慰剂组。研究药物于第0周、第4周SC注射给药。主要终点指标为PASI和sPGA改善程度达到0级或1级患者比例。经16周双盲治疗后,UltIMMa-1试验中Risankizumab组、优特克单抗组和安慰剂组PASI 90比例分别为75.3%(229/304),42%(43/100)和4.9%(5/102);UltIMMa-2试验中Risankizumab组、优特克单抗组和安慰剂组PASI 90比例分别为74.8%(220/294),47.4%(47/99)和2.0%(2/98),结果表明Risankizumab组PASI 90改善情况明显优于优特克单抗组和安慰剂组($P < 0.0001$)。在sPGA达到0级或1级的患者比例方面,UltIMMa-1试验中Risankizumab组、优特克单抗组和安慰剂组分别为87.8%(267/304),63.0%(63/100)和7.8%(8/102);UltIMMa-2试验中Risankizumab组、优特克单抗组和安慰剂组分别为83.7%(246/294),61.6%(61/99)和5.1%(5/98);与优特克单抗组和安慰剂组相比,Risankizumab组在sPGA达到0级或1级的患者比例均显著提高($P < 0.0001$)。UltIMMa-1和UltIMMa-2研究结果均证实Risankizumab对中至重度斑块型银屑病的疗效优于安慰剂及优特克单抗。

尚未完全发表的IMMhance($n=507$)^[12]为一项安慰剂对照研究,患者接受150 mg的Risankizumab治疗16周后,随机继续给予Risankizumab治疗或改用安慰剂。52周后,患者继续服用Risankizumab的PASI 90和sPGA分数达到0级或1级的受试者比例分别为86%和87%,而使用安慰剂的比例分别为52%和61%($P < 0.001$)。

IMMvent研究为一项随机双盲、双模拟、抗 α 肿瘤坏死因子对照的III期临床试验(NCT 02694523)^[13],605例患者随机分配至Risankizumab组(150 mg, SC)或阿达木单抗组(SC,第0周给予80 mg,第1周给予40 mg,之后每2周给药1次,共15周)。结果发现,治疗16周时Risankizumab组和阿达木单抗组PASI 100、PASI 90及PASI 75的比例分别为39.9%,72.4%,90.7%和23%,47.4%,71.7%;在sPGA达到0级或1级的患者比例方面,Risankizumab组和阿达木单抗组分别为83.7%和

60.2%。在第16周,接受阿达木单抗治疗的患者继续接受阿达木单抗治疗或改用Risankizumab。在第16,20,32周改用150 mg Risankizumab的患者,PASI 100、PASI 90和PASI 75分别为39.6%,66.0%和71.7%。患者每2周继续服用40 mg阿达木单抗,PASI 100和PASI 90分别为7.1%和21.4%。

5 安全性

在I期临床试验中^[11],Risankizumab单剂量给药的不良事件(adverse events, AEs)在治疗组和安慰剂组中的报告率相似,接受Risankizumab治疗的患者中报道了4例考虑与治疗无关的严重不良事件;II期临床试验^[8]中AEs同I期临床试验相似,III期试验的UltIMMa-1和UltIMMa-2研究中^[9],Risankizumab组和优特克单抗组与安慰剂组相比,感染的发生风险更高,其余AEs的发生频率相似。

临床试验汇总结果显示^[14],1306例患者经Risankizumab(150 mg)治疗16周常见AEs为病毒性上呼吸道感染(13.0%)、头痛(3.5%)、疲劳(2.5%)、注射部位反应(1.5%)以及真菌感染(1.1%)。当接受Risankizumab(18/90/150/180 mg)治疗长达40周时,75.5%的患者发生了感染,绝大多数(97.7%)为轻中度;1.7%的患者发生了严重的感染;5.2%的患者发生了真菌感染,其中以癣最为常见;3.1%的患者出现注射部位反应;<0.5%的患者发生了机会性感染或带状疱疹。

6 结语

从I~III期临床试验结果看来,Risankizumab在治疗中至重度银屑病相较于优特克单抗及其他TNF- α 拮抗剂能更快且更大比例达到研究终点(PASI 75、PASI 90),其需要注射次数也明显更少。在安全性方面,经Risankizumab治疗的患者发生感染的频率较高,大多数为轻度,总体而言,Risankizumab的不良事件发生率低于优特克单抗及阿达木单抗,但目前尚未在研究中证明该药不存在发生恶性肿瘤和结核病再激活的风险。因此,Risankizumab成为治疗中至重度牛皮癣的有前途的新疗法。值得注意的是,由于该药上市不久,其安全性评价主要来源于临床试验(临床试验研究的对象有严苛的纳入排除标准,有可能低估其安全风险),因此其疗效和安全性方面的资料尚不充分,有必要开展更多的临床研究进一步探讨。

REFERENCES

- [1] ADRIANA R, KNUT S. Psoriasis Pathogenesis and Treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1475.
- [2] YANG Y, ZHANG Z Q, ZHANG L Z. Pharmacoeconomic evaluation of thalidomide and calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate in the treatment of elderly severe psoriasis vulgaris[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(11): 1380-1384.
- [3] LIU X, ZHONG X Y, XU C J, et al. Effect and safety of risankizumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2020, 39(7): 434-439.
- [4] SULEIMAN A A, MINOCHA M, KHATRI A, et al. Population pharmacokinetics of risankizumab in healthy volunteers and subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Integrated analyses of phase I-III clinical trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1309-1321.
- [5] MA X S, LIU W S, ZENG D, et al. Targeted inhibition of IL-23/p19 subunit biologics in the treatment of psoriasis: A review of phase III clinical trials[J]. *J Diagn Ther Derm-Venereol(皮肤性病诊疗学杂志)*, 2019, 26(6): 381-385.
- [6] KIM J, KRUEGER J G. Highly effective new treatments for psoriasis target the IL-23/type 17 T cell autoimmune axis[J]. *Annu Rev Med*, 2017(68): 255-269.
- [7] KHATRI A, ECKERT D, OBEROI R, et al. Pharmacokinetics of risankizumab in Asian healthy subjects and patients with moderate to severe plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(12): 1656-1668.
- [8] PAPP K A, BLAUVELT A, BUKHALO M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1551-1560.
- [9] GORDON K B, 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[J]. *Lancet*, 2018, 392(10148): 650-661.
- [10] KHATRI A, CHENG L, CAMEZ A, et al. Lack of effect of 12-week treatment with risankizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 probe substrates in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(6): 805-814.
- [11] KRUEGER J G, FERRIS L K, 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]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 116-124.e7.
- [12] LANGLEY R, BLAUVELT A, GOODERHAM M, et al. Efficacy and safety of continuous Q12W risankizumab versus treatment withdrawal: Results from the phase 3 IMMhance trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(4): AB52.
- [13] BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) compared to active comparator (adalimumab) in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Abbvie[DB/OL]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02694523>
- [14] LI W, GHAMRAWI R, HAIDARI W, et al. Risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(4): 380-387.

收稿日期: 2020-07-08
(本文责编: 沈倩)