

<https://doi.org/10.25208/vdv1349>

Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом

© Бакулев А.Л., Круглова Л.С.

«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

Представлен обзор литературы, посвященный применению генно-инженерного биологического препарата рисанкизумаб для лечения псориаза у пациентов. Обсуждается проблема высокой неудовлетворенности пациентов имеющимися средствами (методами) терапии данного дерматоза. Ингибирование регуляторного ИЛ-23 представляется весьма перспективным направлением терапии, позволяющей блокировать иммунопатогенез заболевания. Ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб является высокоэффективным ГИБП для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у пациентов. Применение данного лекарственного средства сопровождается весьма быстрым и стойким терапевтическим ответом в виде достижения чистой или почти чистой кожи. Долгосрочное использование рисанкизумаба демонстрирует сохранение стойкого терапевтического ответа без тенденции к его снижению. Рисанкизумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с низким риском возникновения инфекций и злокачественных новообразований. При этом такие нежелательные явления, как развитие туберкулеза или воспалительных заболеваний кишечника, не являются характерными для терапии данным ГИБП.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, эффективность, безопасность, рисанкизумаб.

Конфликт интересов: А.Л. Бакулев получал гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Берингер Ингельхайм» (Boehringer Ingelheim), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «МСД» (MSD), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma) и/или принимал участие в спонсируемых ими исследованиях.

Л.С. Круглова получала гонорары консультанта/спикера от компаний «ЭббВи» (AbbVie), «Амджен» (Amgen), «Селджен» (Celgene), «Янссен» (Janssen), ЗАО «БИОКАД», «Лео-Фарма», «Лилли» (Eli Lilly), «Новартис» (Novartis), «Пфайзер» (Pfizer), «Санофи» (Sanofi), «ЮСБ» и «Зелдис Фарма» (Zeldis Pfarma).

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы.

Для цитирования: Бакулев А.Л., Круглова Л.С. Эффективность и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза ингибитором интерлейкина 23 рисанкизумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1349>



Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab

© Andrey L. Bakulev, Larisa S. Kruglova

Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
Marshala Timoshenko str., 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia

A review of the literature on the use of the genetically engineered biological drug risankizumab for the treatment of psoriasis in patients is presented. The problem of high dissatisfaction of patients with the available means (methods) of therapy for this dermatosis is discussed.

Inhibition of regulatory IL-23 seems to be a very promising direction of therapy, which makes it possible to block the immunopathogenesis of the disease.

The IL-23 inhibitor risankizumab is a highly effective GEBA for the treatment of moderate to severe psoriasis in patients. The use of this drug is accompanied by a very rapid and stable therapeutic response in the form of clear or almost clear skin. Long-term use of risankizumab demonstrates the maintenance of a stable therapeutic response without a tendency to decrease.

Risankizumab has a favorable safety profile with a low risk of infections and malignancies. At the same time, such adverse events as the development of tuberculosis or inflammatory bowel disease are not typical for therapy with these GIBDs.

Keywords: psoriasis, genetically engineered biological therapy, efficiency, safety, risankizumab.

Conflict of interest: Andrey L. Bakulev has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, LEO Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma and Zeldis Pfarma.

Larisa S. Kruglova has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Amgen, Celgene, Janssen, JSC BIOCAD, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB Pharma and Zeldis Pfarma.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Bakulev AL, Kruglova LS. Efficacy and safety of treatment of moderate and severe psoriasis with the interleukin 23 inhibitor risankizumab. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):00–00.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1349>



С современных позиций псориаз представляет собой хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Псориаз — распространенное заболевание, которым страдают более 60 млн человек во всем мире [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию, признающую псориаз «хроническим, неизлечимым, неинфекционным, болезненным, обезображивающим и инвалидизирующим заболеванием» [3]. При этом ВОЗ призывает рано назначать эффективную терапию с использованием современных средств для предотвращения долгосрочных неблагоприятных последствий, прогрессирования заболевания и усиления кумулятивного отрицательного воздействия на жизненный потенциал человека. Это представляется особенно важным как для повышения качества жизни пациентов, страдающих данным дерматозом, так и для уменьшения риска коморбидностей (заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия).

В исследовании A. Armstrong и соавт. (2018) убедительно продемонстрирована сохраняющаяся проблема низкой удовлетворенности пациентов существующими средствами и (или) методами терапии псориаза. В 31 стране мира опросили 8338 пациентов с данным дерматозом. 57% участников данного исследования на фоне лечения псориаза не достигли чистой или почти чистой кожи. Более того, 56% респондентов считали, что достижение данной цели терапии в принципе невозможно. Больным псориазом в 73% случаев после манифестации дерматоза и подтверждения диагноза специалистом приходилось ждать назначения адекватного лечения более 1 года, а в 28% случаев — более 5 лет. При этом 84% больных сталкивались с фактами дискриминации либо унижений из-за имевшегося у них псориаза. Участники исследования считали, что очищение кожи от псориатических высыпаний может открыть для них такие новые жизненные возможности, как знакомства с большим количеством людей, посещение бассейна и расширение гардероба.

В этой связи особенно актуальным представляется изменение целей лечения псориаза в международных клинических рекомендациях. Вместо стандартного достижения ответа по индексу PASI на 75% в последние годы декларирована новая цель — ответ 90% по индексу PASI, которая закреплена в последних документах Европейского дерматологического форума, обществ дерматологов Франции и Аргентины, Японской дерматологической ассоциации [4–7]. Национальный фонд псориаза (США) закрепил в качестве цели лечения псориаза достижение ответа по индексу BSA $\leq 1\%$ [8]. В клинических рекомендациях NICE (Великобритания) в качестве цели лечения псориаза у пациентов закреплено достижение ответа в виде чистой или почти чистой кожи по индексу PGA (PGA 0/1) [9].

Совершенно очевидно, что достижение столь амбициозных целей терапии псориаза у пациентов, страдающих данным заболеванием, стало возможным благодаря появлению нового класса терапевтических

средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время для лечения псориаза применяются следующие ГИБП в зависимости от терапевтических мишеней: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α); ингибитор интерлейкинов 12 и 23 (ИЛ-12/23); ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ-17); ингибиторы интерлейкина 23 (ИЛ-23).

В терапевтическом арсенале врача-дерматолога ингибиторы ИЛ-23 появились недавно и представляют собой новую генерацию ГИБП, отличительными чертами которых являются высокая эффективность в отношении клинических проявлений псориаза, весьма хорошая безопасность и низкая иммуногенность. В настоящее время в группу ингибиторов ИЛ-23 входят гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб (в России последний препарат не зарегистрирован).

В последние годы произошла настоящая революция в понимании патогенеза псориаза: от патологии, в основе которой лежит гиперпролиферация кератиноцитов до Т-клеточно-опосредованного заболевания с преимущественной активацией ИЛ-23/Th17 клеточной оси. С современных позиций суть патогенеза данного дерматоза сводится к активации дендритных антиген-презентирующих клеток, которые высвобождают ИЛ-12 и ИЛ-23. Данные провоспалительные цитокины стимулируют Т-лимфоциты, которые пролиферируют и дифференцируются (Th1 и Th17 клетки). Стимулированные ИЛ-23 Th17 лимфоциты экспрессируют ФНО- α , ИЛ-21, ИЛ-22, а также ИЛ-17. Последние, в свою очередь, стимулируют кератиноциты к патологической гиперпролиферации и способствуют нарушению их дифференцировки. Блокировка регуляторного ИЛ-23 на ранних этапах патогенеза псориаза позволяет подавить образование патогенных Th17 клеток, а значит, в конечном счете заблокировать ключевую ось иммунопатогенеза псориаза. Под действием ИЛ-12 активированные Th1 лимфоциты являются ответственными за выработку ФНО- α и интерферона- γ (ИФН- γ), играющих важную защитную роль в организме (злокачественные опухоли, туберкулез, другие оппортунистические инфекции, кандидоз). Кроме того, ИФН- γ также является отрицательным регулятором продукции провоспалительных цитокинов клетками Th17, иными Т-клетками, а также врожденными лимфоидными клетками. Именно поэтому ингибирование ИЛ-12 с помощью моноклональных антител нецелесообразно и может приводить к развитию серьезных нежелательных явлений [10, 11].

Рисанкизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против субъединицы p19 цитокина ИЛ-23. При этом важно, что, прочно связываясь с данной субъединицей, рисанкизумаб в терапевтической концентрации не обладает способностью связываться с субъединицей p40 данного интерлейкина. Как известно, ИЛ-12 и ИЛ-23 имеют в своей структуре общую субъединицу p40. Таким образом, блокируя патогенетически важную для развития псориаза ось ИЛ-23 — Th17, данный лекарственный препарат не оказывает прямого влияния на путь ИЛ-12 — Th1, обеспечивающий противоопухолевую и антимикробную защиту в организме [12–15].

Среди препаратов — «одноклассников», ингибирующих субъединицу p19 ИЛ-23, рисанкизумаб отличается оптимальными фармакокинетическими характеристиками. Аффинность по отношению к ИЛ-23 человека у рисанкизумаба составляет 21 ± 16 pM (у гуселькума-

ба — 35 ± 27 pM; у тилдракизумаба — 136 ± 91 pM). Концентрация препарата, необходимая для ингибирования субстрата на 50%, — 23 ± 3 pM (соответственно у гуселькумаба — 58 ± 4 pM, у тилдракизумаба — 202 ± 50 pM). Биодоступность рисанкизумаба составляет 89% (у гуселькумаба — 49%, у тилдракизумаба — 73–80%). Период полувыведения рисанкизумаба 27–29 дней (у гуселькумаба — 15–18 дней, у тилдракизумаба ~ 23 дня) [16]. Таким образом, рисанкизумаб прочно связывается с субъединицей p19 и обладает способностью мощно подавлять ИЛ-23.

Важным преимуществом ГИБП, ингибирующих ИЛ-23, является их свойство усилить барьерную функцию эпителия в кишечнике. Так, в исследовании N. Whibley, SL Gaffen (2015) в экспериментальных условиях продемонстрировано, что введение в организм антител к ИЛ-23 уменьшает клинические проявления колита за счет достоверного снижения содержания провоспалительных цитокинов и повышения содержания Т-регуляторных клеток. Наоборот, введение в организм антител к ИЛ-17 сопровождается увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов на фоне подавления активности Т-регуляторных клеток в эпителии кишечника [17].

Программа клинических исследований рисанкизумаба включала в себя сравнение данного лекарственного препарата как с плацебо, так и с другими ГИБП. В частности, исследования UltiMMA-1 и UltiMMA-2 представляли собой плацебо- и активно-контролируемые двойные слепые, двойные маскированные рандомизированные сравнительные исследования рисанкизумаба с устекинумабом и плацебо в течение 52 недель [18]. В данных протоколах принимали участие пациенты с бляшечным псориазом от средней до тяжелой степени тяжести, которые являлись кандидатами для назначения системной терапии или фототерапии (UltiMMA-1 — 506 человек, UltiMMA-2 — 491 человек). Из них 64% участников исследований были бионаивными, 36% ранее получали терапию с использованием ГИБП.

Исследования предполагали идентичный дизайн с рандомизацией пациентов случайным образом на три группы на 0-й неделе. Первая группа получала рисанкизумаб с 0-й до 52-й недели по 150 мг подкожно на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й и 40-й неделях клинического наблюдения. Вторая группа получала препарат устекинумаб с 0-й до 52-й недели в дозах 45 либо 90 мг в зависимости от массы тела подкожно на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й и 40-й неделях исследования. Наконец, участники из третьей группы с 0-й до 16-й недели получали плацебо, а далее переводились на введение рисанкизумаба в дозе 150 мг подкожно на 16-й, 28-й и 40-й неделях. Распределение пациентов между группами проводилось в соотношении 3:1:1.

Первичными конечными точками в данных клинических исследованиях определены: достижение ответа PASI 90 и sPGA 0/1 на 16-й неделе терапии (в сравнении с плацебо). Основными критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет; стабильный (> 6 месяцев) от средней до тяжелой степени тяжести хронический бляшечный псориаз (с или без псориатического артрита); $\geq 10\%$ BSA с показателем PASI ≥ 12 и sPGA ≥ 3 ; кандидаты для назначения системной терапии псориаза или фототерапии; соответствие показаниям к назначению устекинумаба согласно локальной инструкции. Критериями исключения были: наличие иных клиниче-

ских форм псориаза (включая каплевидный, эритродермический или пустулезный псориаз); лекарственно-индуцированный псориаз или активные воспалительные заболевания (помимо псориаза и псориатического артрита); предыдущее лечение устекинумабом или другими средствами, направленными на ИЛ-12 или ИЛ-23.

На 16-й неделе терапии препаратом рисанкизумаб ответа PASI 90 достигли 75% пациентов — участников обоих исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2 (соответственно 5 и 2% в группах плацебо). В эти же сроки среди лиц, получавших рисанкизумаб, 88 и 84% достигли терапевтического ответа sPGA 0/1 в рамках анализируемых клинических исследований (в группах плацебо — соответственно лишь 8 и 5%). Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокую эффективность терапии рисанкизумабом непосредственно после проведения индукционной фазы лечения. Данное обстоятельство заслуживает особого внимания, так как механизм действия рисанкизумаба не связан с блокировкой эффекторного ИЛ-17 и предсказуемым быстрым терапевтическим ответом, а предполагает воздействие на регуляторный ИЛ-23. В сроки 16 недель терапии также продемонстрировано превосходство рисанкизумаба по сравнению с устекинумабом по терапевтическому ответу. В исследованиях UltiMMA-1 и UltiMMA-2 пациенты, получавшие устекинумаб, достигли ответа PASI 90 соответственно в 42 и 48% случаев, sPGA 0/1 — 63 и 62% соответственно.

На 16-й неделе лечения ответ PASI 100 (достижение абсолютно чистой кожи) констатировали у 36% пациентов, получавших рисанкизумаб в рамках протокола UltiMMA-1, и у 51% лиц в рамках протокола UltiMMA-2 (в группах сравнения, лечившихся устекинумабом, ответ PASI 100 отмечали соответственно у 12 и 24%). Таким образом, после индукционной фазы терапии рисанкизумабом от $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ пациентов, получавших рисанкизумаб, продемонстрировали полное очищение кожного покрова от псориатических высыпаний.

В настоящее время опубликованы данные о долгосрочной эффективности терапии рисанкизумабом в сравнении с устекинумабом длительностью 52 недели. В частности, установлено, что в клиническом исследовании UltiMMA-1 ответа PASI 90 достигли 82% пациентов, PASI 100 — 56%. В идентичном по дизайну протоколе UltiMMA-2 уменьшение тяжести и распространенности псориаза на 90% (PASI 90) констатировали в 81% случаев, PASI 100 — в 60%. В группах сравнения, лечившихся устекинумабом в рамках двух анализируемых клинических исследований, достижение PASI 90 отметили соответственно у 44 и 51% пациентов, PASI 100 — у 21 и 30%. При анализе динамики ответа на фоне терапии рисанкизумабом обращает на себя внимание удержание клинического ответа ко дню очередного введения несмотря на редкое введение препарата.

Анализ этих данных свидетельствует о мощном терапевтическом действии рисанкизумаба в отношении клинических проявлений псориаза на коже в сроки лечения 52 недели. Опыт работы с ГИБП позволяет нам утверждать, что долгосрочная эффективность того или иного ГИБП может и должна оцениваться в более длительные сроки. Это позволяет получить информацию о возможном «ускользании» терапевтического эффекта лекарственного препарата на основе моноклональных антител в долгосрочной перспективе. В этой связи особый интерес представляют данные открытого

клинического исследования LIMMitless, в рамках которого проводилась оценка долгосрочной эффективности непрерывной терапии рисанкизумабом, а также получены данные по эффективности рисанкизумаба у лиц, ранее получавших устекинумаб в UltiMMA-1/2 и переключенных на рисанкизумаб на 52-й неделе терапии [19]. В соответствии с дизайном открытого клинического исследования LIMMitless пациенты, получавшие рисанкизумаб в рамках исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2, могли продолжить лечение данным препаратом в стандартной дозе 150 мг подкожно каждые 12 недель. Участники исследований UltiMMA-1 и UltiMMA-2, лечившиеся устекинумабом с использованием стандартных доз и схем применения данного лекарственного средства, на 52-й неделе терапии «переключались» на введение препарата рисанкизумаб по 150 мг подкожно каждые 12 недель. На данный момент доступна публикация в рецензируемом журнале результатов исследования LIMMitless со срезом данных на 172-й неделе (более 3 лет) непрерывного лечения рисанкизумабом [19]. При применении метода замещения отсутствующих данных переносом последнего наблюдения (Last-observation-carried-forward) ответа PASI 90 на 172-й неделе достигли 84,8% пациентов, PASI 100 — 60,5%, значения индекса DLQI 0/1 — 81,3%, что свидетельствует о сохранении высокой терапевтической эффективности препарата. Устойчивость поддержания ответа в целом не зависела от таких характеристик, как возраст, пол, масса тела, тяжесть псориаза и предшествующая биологическая терапия. Долгосрочное наблюдение за пациентами продолжается.

Таким образом, при долгосрочном непрерывном применении рисанкизумаба длительностью 172 недель констатировали сохранение высокой терапевтической эффективности данного ГИБП без «ускользания» ответа или снижения эффективности.

K. Reich и соавт. (2019) опубликовали результаты клинического исследования IMMvent — активно-контролируемого, двойного слепого, двойного маскированного рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах рисанкизумаба и адалимумаба длительностью 44 недели [20]. В данном протоколе приняли участие 605 пациентов, страдавших псориазом от средней до тяжелой степени тяжести, являвшихся кандидатами для получения системной терапии или фототерапии.

Дизайн данного исследования предполагал рандомизацию участников на неделе 0 на две группы. Пациенты первой группы (301 человек) получали рисанкизумаб подкожно в стандартной дозе 150 мг на неделях 0, 4, 16, 28, 40. Лица, рандомизированные во вторую группу (304 человека), получали адалимумаб подкожно 80 мг (неделя 0), далее по 40 мг один раз в две недели через неделю после первой дозы до недели 16. В соответствии с протоколом исследования пациенты второй группы распределялись на подгруппы в зависимости от продемонстрированного терапевтического ответа на лечение адалимумабом к 16-й неделе. В случае недостаточного ответа на терапию (\geq PASI 50, но $<$ PASI 90) пациенты повторно рандомизировались на две подгруппы: «переключение» на рисанкизумаб с использованием стандартной дозы 150 мг и схемы применения данного препарата 1 раз в 12 недель после индукционной дозы (53 человека) либо продолжение терапии адалимумабом подкожно по 40 мг 1 раз

в 2 недели (56 человек). В случае неадекватного ответа на адалимумаб ($<$ PASI 50) пациенты «переключались» на рисанкизумаб. Наконец, лица, достигшие значений индекса PASI 90 на фоне лечения адалимумабом в первые 16 недель, продолжали терапию данным препаратом подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели (четвертая подгруппа, 144 человека).

Основные критерии включения в исследование IMMvent: возраст участников \geq 18 лет; стабильный ($>$ 6 месяцев) от средней до тяжелой степени тяжести хронический бляшечный псориаз; BSA \geq 10%, с показателем PASI \geq 12 и статическим показателем PGA (sPGA) \geq 3; кандидаты для назначения системной терапии псориаза или фототерапии; наличие соответствий по показаниям к назначению адалимумаба согласно локальной инструкции. Основными критериями исключения были: наличие других форм псориаза (включая каплевидный, эритродермический или пустулезный псориаз); псориаз, индуцированный лекарственными средствами, или активные воспалительные заболевания помимо псориаза и псориатического артрита; предыдущее лечение адалимумабом или другими средствами, направленными на ИЛ-23.

Через 16 недель терапии пациенты, получавшие рисанкизумаб, продемонстрировали ответ PASI 90 в 72%; PASI 100 — в 40% случаев (группа лиц, получавшая адалимумаб, достигла ответа по данным критериям соответственно в 47 и 23%). При этом преимущество рисанкизумаба по эффективности в рамках индукционной фазы терапии достоверно регистрировалось уже начиная с 8-й недели исследования. Среди пациентов из подгрупп участников исследования, не продемонстрировавших ответ PASI 90 на 16-й неделе терапии и переведенных на рисанкизумаб, возрастание ответа и достижение ответа PASI 90 на 44-й неделе было установлено в 66% наблюдений (для PASI 100 — соответственно в 40%). Пациенты, продолжившие терапию адалимумабом, на 44-й неделе лечения этим препаратом достигли величин ответа PASI 90 лишь в 21% случаев, PASI 100 — в 7%. Таким образом, переключение пациентов с адалимумаба при недостижении PASI 90 на 16-й неделе терапии на рисанкизумаб позволило значительно повысить эффективность проводимой терапии с использованием ГИБП.

Таким образом, результаты клинического исследования IMMvent позволяют сделать вывод о превосходстве рисанкизумаба по сравнению с препаратом адалимумаб при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степеней тяжести у взрослых пациентов. При субоптимальном первичном ответе на адалимумаб (\geq PASI 50, но $<$ PASI 90) смена терапии на рисанкизумаб приводила к лучшим результатам по эффективности.

Большой интерес представляют результаты клинического исследования IMMerge — прямого сравнения рисанкизумаба с ингибитором ИЛ-17 секукинумабом по оценке эффективности и безопасности [21]. В данном протоколе принимали участие 327 человек со среднетяжелым и тяжелым псориазом, из них 164 пациента получали рисанкизумаб, 163 — секукинумаб. Лечение проводилось с использованием стандартных доз и схем применения препаратов.

Первичными конечными точками эффективности были доли пациентов, достигших ответа PASI 90 по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе терапии (гипотеза не меньшей эффективности рисанки-

зумаба в сравнении с секукинумабом) и на 52-й неделе (гипотеза превосходства одного из анализируемых лекарственных средств).

На 16-й неделе лечения рисанкизумаб не уступал секукинумабу по такому показателю, как доля пациентов, достигших PASI 90 (73,8% против 65,6% соответственно), и превосходил данный ингибитор ИЛ-17 на 52-й неделе (86,6% против 57,1% соответственно). Ответ PASI 100 в группе рисанкизумаба на 16-й неделе лечения продемонстрировали 44% пациентов, секукинумабом — лишь 34%, на 52-й неделе — соответственно 66 и 40%. Достижение чистой/почти чистой кожи по показателю sPGA констатировали на 16-й неделе лечения рисанкизумабом в 90% случаев (в группе сравнения — в 73%), на 52-й неделе — соответственно в 88 и 58%). Таким образом, рисанкизумаб превосходил по эффективности секукинумаб в сроки наблюдения от 16 до 52 недель.

К. В. Gordon и соавт. (2022) провели анализ безопасности терапии рисанкизумабом. В анализ вошли опубликованные интегрированные данные 5 краткосрочных клинических исследований II и III фазы (сроки наблюдения до 16 недель) и 17 долгосрочных протоколов I–III фазы, проводившихся в течение 6 лет и продолжающихся в настоящее время исследований данного ГИБП [22]. Краткосрочный анализ безопасности включал 1306 пациентов, получавших рисанкизумаб в дозе 150 мг, и 300 пациентов, получавших плацебо (402,2 и 92,0 пациенто-лет соответственно). Долгосрочные данные были получены от 3072 больных, получавших рисанкизумаб (7927 пациенто-лет). Средняя длительность долгосрочного лечения составила 2,9 года (диапазон от 2 дней до 5,9 года).

На 16-й неделе терапии рисанкизумабом у 1306 пациентов с псориазом (402,2 пациенто-лет) всего было зарегистрировано 1279 нежелательных явлений, из них относящихся к категории серьезных — 40 (9,9 на 100 пациенто-лет). Случаев серьезных инфекций было установлено 7 (1,7 на 100 пациенто-лет); заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы — 1 (0,2 на 100 пациенто-лет); злокачественных опухолей, не включая немеланоцитарный рак кожи — 3 (0,7 на 100 пациенто-лет); суицидальные мысли — 2 (0,5 на 100 пациенто-лет); депрессия — 4 (1,0 на 100 пациенто-лет), нежелательные явления, ставшие причиной отмены терапии — 11 (2,7 на 100 пациенто-лет). Важно отметить, что среди нежелательных явлений, представлявших особый интерес, не было зарегистрировано случаев туберкулеза, гиперчувствительности, а также воспалительных заболеваний кишечника.

Долгосрочная безопасность применения рисанкизумаба была проанализирована у 3072 пациентов (7927 пациенто-лет). Частота развития серьезных нежелательных явлений составила 617 (7,8 на 100 пациенто-лет). В том числе: серьезные инфекции были зарегистрированы у 97 участников исследований (1,2 на 100 пациенто-лет); сердечно-сосудистая патология — у 20 (0,3 на 100 пациенто-лет); злокачественные новообразования, не включая немеланоцитарный рак кожи, — у 42 (0,5 на 100 пациенто-лет); суицидальные мысли — у 7 (менее 0,1 на 100 пациенто-лет); депрессия — у 56 (0,7 на 100 пациенто-лет), нежелательные явления, ставшие причиной отмены терапии, — у 136 пациентов (1,7 на 100 пациенто-лет). Случаев активной туберкулезной инфекции у лиц, получавших рисанкизумаб, не отмечалось. Один случай язвенного колита (менее

0,1 на 100 пациенто-лет), относящегося к воспалительным заболеваниям кишечника, констатировали у пациента с длительным анамнезом по данной патологии. Реакции серьезной гиперчувствительности к рисанкизумабу были выявлены у 4 больных псориазом (менее 0,1 на 100 пациенто-лет). Таким образом, установлено, что профиль безопасности рисанкизумаба у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени соответствует современным представлениям о безопасности всей группы ГИБП, блокирующих ИЛ-23, и не демонстрирует каких-либо новых и специфичных для данного лекарственного препарата потенциальных нежелательных явлений.

На протяжении клинических исследований III фазы 72 пациентам с псориазом и латентной формой туберкулеза одновременно проводилась терапия препаратом рисанкизумаб и соответствующая профилактическая терапия туберкулеза, при этом в течение среднего периода наблюдения (61 неделя) ни у одного пациента не развился активный туберкулез [24]. Между тем, следует подчеркнуть, что в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Псориаз» пациенты с латентным туберкулезом в обязательном порядке должны получать противотуберкулезную терапию до начала применения ГИБП [1].

Таким образом, профиль безопасности рисанкизумаба в целом представляется благоприятным, в том числе по заболеваниям, представляющим особый интерес в плане терапии ГИБП.

В рамках программы клинических исследований была проведена оценка иммуногенности рисанкизумаба. Установлено, что доля пациентов, получавших терапию в рекомендуемой клинической дозе в течение 52 недель и выработавших к препарату антитела и нейтрализующие антитела, составила 24% (263/1079) и 14% (150/1079) соответственно. При этом присутствие антител к рисанкизумабу, в том числе нейтрализующих антител, не сопровождалось изменениями клинического ответа или безопасности применения препарата рисанкизумаб [23, 24].

Заключение

Пациенты со среднетяжелым или тяжелым псориазом демонстрируют высокую неудовлетворенность имеющимися средствами (методами) терапии данного дерматоза.

Ингибирование регуляторного ИЛ-23 представляет весьма перспективным направлением терапии, позволяющим блокировать развитие иммунопатогенеза заболевания.

Ингибитор ИЛ-23 рисанкизумаб является высокоэффективным ГИБП для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у пациентов. Применение данного лекарственного средства сопровождается весьма быстрым и стойким терапевтическим ответом в виде достижения чистой или почти чистой кожи. Долгосрочное использование рисанкизумаба демонстрирует сохранение стойкого терапевтического ответа без тенденции к его снижению.

Рисанкизумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с низким риском возникновения инфекций и злокачественных новообразований. При этом такие нежелательные явления, как развитие туберкулеза или воспалительных заболеваний кишечника, не являются характерными для терапии данным ГИБП. ■

Литература/References

1. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Карамова А.Э., Пritуло О.А., Аршинский М.И., Знаменская Л.Ф., и др. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М., 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) [Kubanov AA, Bakulev AL, Karamova AE, Pritulo OA, Arshinsky MI, Znamenskaya LF, et al. Psoriasis. Federal clinical guidelines. Moscow, 2020. (In Russ.)]
2. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
3. WHO. Global report on psoriasis. — 2016.
4. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris — Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. doi: 10.1111/jdv.16926
5. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464–483. doi: 10.1111/jdv.15340
6. Echeverría C., Kogan N., Stengel F. et al. SOARPSO: Argentine Guidelines for the systemic treatment of moderate-to-severe psoriasis. Available at: <https://www.soarps.org/publicaciones.php>. Accessed: Jan 2022; 19.
7. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057
8. Saeki H, Terui T, Morita A, Sano S, Imafuku S, Asahina A, et al.; Biologics Review Committee of the Japanese Dermatological Association for Psoriasis: Chair: Mamitaro Ohtsuki. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol*. 2020;47(3):201–222. doi: 10.1111/1346-8138.15196
9. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628–637. doi: 10.1111/bjd.19039
10. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4983. doi: 10.3390/ijms22094983
11. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34(4):174–181. doi: 10.1016/j.it.2012.11.005
12. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs*. 2015;7(4):778–791. doi: 10.1080/19420862.2015.1032491
13. Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2(1):16. doi: 10.1007/s13555-012-0016-4
14. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032–40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025
15. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Visvanathan S, 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.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.018
16. Zhou L, Wang Y, Wan Q, Wu F, Barbon J, Dunstan R, et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. *MAbs*. 2021 Jan-Dec;13(1):1964420. doi: 10.1080/19420862.2021.1964420
17. Whibley N, Gaffen SL. Gut-Busters: IL-17 Ain't Afraid of No IL-23. *Immunity*. 2015;43(4):620–622. doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.001
18. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
19. Papp KA, Lebwohl MG, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Zeng J, et al. Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMItless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1135–1145. doi: 10.1111/bjd.20595
20. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, 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):576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3
21. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):50–59. doi: 10.1111/bjd.19341
22. Gordon KB, Lebwohl M, Papp KA, Bachelez H, Wu JJ, Langley RG, et al. Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):466–475. doi: 10.1111/bjd.20818
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисканкизумаб. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.02.2021. [Instructions for the medical use of the medicinal product Risankizumab <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Accessed: 15.02.2021. (In Russ.)]
24. Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, Othman AA. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risankizumab in Psoriasis Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(3):311–326. doi: 10.1007/s40262-019-00842-5

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование — А.Л. Бакулев, Л.С. Круглова.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. The concept and design, data collection, analysis, and interpretation, writing the article, reviewing and editing — Andrey L. Bakulev, Larisa S. Kruglova.

Информация об авторе

***Бакулев Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Круглова Лариса Сергеевна — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Information about the author

***Andrey L. Bakulev** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: Marshala Timoshenko street, 19, bldg 1A, 121359, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>; eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Larisa S. Kruglova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 00.00.2022

Принята к публикации: 00.00.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 00.00.2022

Accepted: 00.00.2022

Published: 15.08.2022