

Rizankizumab – využitie klinických výsledkov v dennej praxi

Martina Part
Dermatovenerologická klinika
LFUK, UN Bratislava
hotel Turiec v Martine
25. 9. 2020



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Prednáška je podporená spoločnosťou AbbVie

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	AbbVie, Novartis, Pfizer, Janssen, Loreal Group, Celgene
Prednášajúci	AbbVie, Novartis, Pfizer, Loreal Group, Nordicpharma, Ewopharma
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	Novartis, Leopharma, Ewopharma, Loreal Group
Ostatné príjmy (špecifikovať)	Janssen

Rizankizumab fáza 3. klinického programu u pacientov so psoriázou



	ultimma-1	ultimma-2	immvent	immhance
Aktívne porovnanie s účinnou liečbou	Ustekinumab* ¹	Ustekinumab ¹	Adalimumab ²	Bez porovnania s účinnou liečbou ³
Rameno	- Rizankizumab: 150 mg - Ustekinumab: 45/90 mg (v závislosti od hmotnosti) - Placebo	- Rizankizumab: 150 mg - Ustekinumab: 45/90 mg (v závislosti od hmotnosti) - Placebo	- Rizankizumab: 150 mg - Adalimumab: 80 mg v deň 0, 40 mg v týždni 1 a následne každý druhý týždeň	- Rizankizumab: 150 mg - Placebo
Trvanie štúdie	52 týždňov	52 týždňov	48 týždňov	104 týždňov
Veľkosť skúmanej populácie	506	491	605	507
Typ dát	- Krátkodobá superiorita v porovnaní s placebom - Krátkodobá (16 týždňov) a stredne dlhá (52 týždňov) superiorita v porovnaní s ustekinumabom		- Krátkodobá superiorita (16 týždňov) v porovnaní s adalimumabom - Superiorita u pacientov s neúplnou odpoveďou na adalimumab (PASI 50 – <PASI 90)	Efekt po vysadení liečby/opätovnom začatí liečby

Pacienti, ktorí splnili kritériá boli zahrnutí do **limitless** (predĺženej otvorenej klinickej štúdie)

Rizankizumab splnil primárne aj sekundárne ciele vo všetkých 4 štúdiách

*EU-sourced ustekinumab. PASI; Psoriasis Area Severity Index;.

1. Gordon KB, et al. Lancet 2018;392:650–661; 2. Reich K, et al. Lancet 2019;394:576–586; 3. Blauvelt A, et al. Poster 478 presented at the World Congress of Dermatology 2019 Meeting; 10–15 June 2019; Milan, Italy

Základné a demografické charakteristiky skúmanej populácie

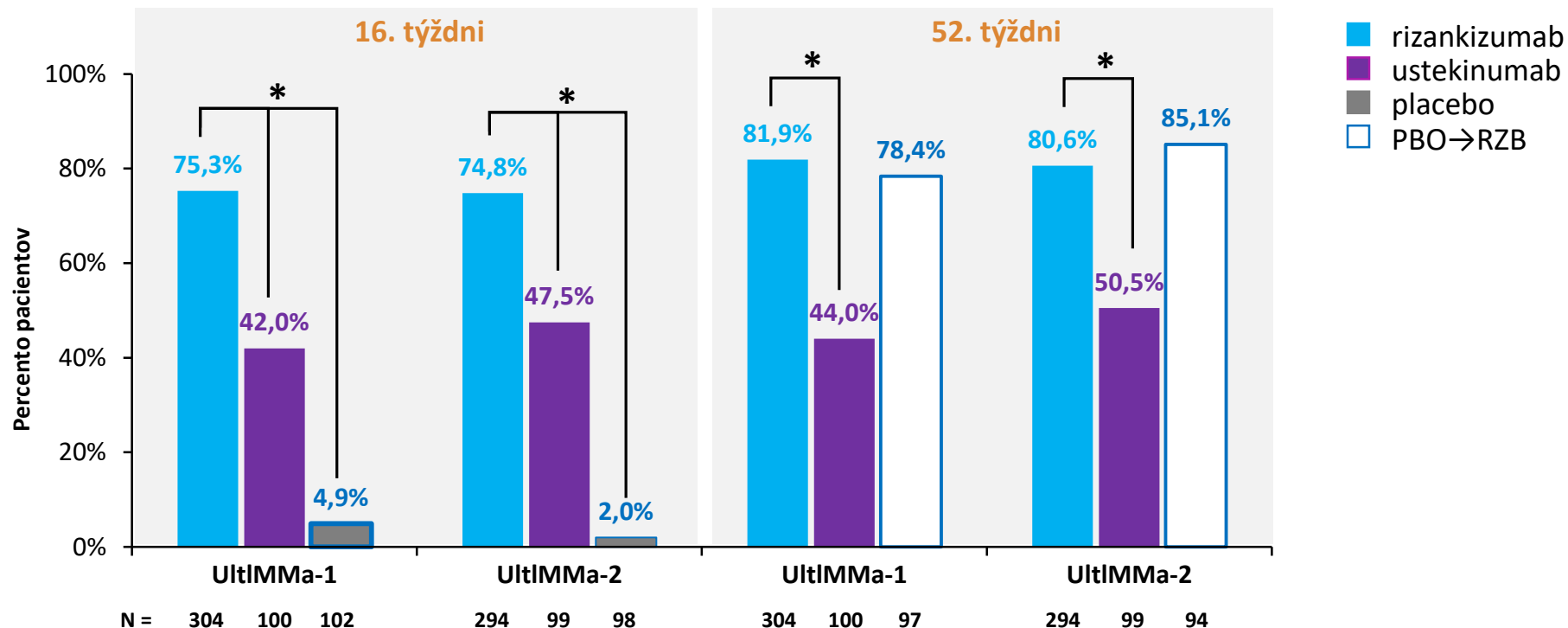
		ulTIMMa-1			ulTIMMa-2			IMMvent		IMMhance	
		PBO (N=102)	UST (N=100)	RZB (N=304)	PBO (N=98)	UST (N=99)	RZB (N=294)	ADA (N=304)	RZB (N=301)	PBO (N=100)	RZB (N=407)
Demografická charakteristika	Primerný vek (roky)	49	47	48	46	49	46	47	45	48	50
	Etnická príslušnosť (kaukazská populácia)	70%	74%	66%	89%	92%	88%	87%	81%	82%	79%
	Ženy	23%	30%	30%	32%	33%	31%	30%	30%	27%	31%
	Priemerná hmotnosť, kg	89	89	88	92	92	92	91	89	91	92
	>100 kg	26%	26%	26%	32%	30%	31%	29%	27%	32%	31%
Závažnosť ochorenia	PsA, %*	35.3	23.0	28.0	32.6	27.3	25.1	20.4	18.9	34.0	34.6
	Priemerné BSA, %	27.9	25.2	26.2	23.9	20.9	26.2	25.5	26.5	28.3	25.6
	Priemerné PASI	20.5	20.1	20.6	18.9	18.2	20.5	19.7	20.0	21.2	19.9
Predchádzajúca liečba biologikami	Predchádzajúca liečba BL	39%	30%	34%	43%	43%	40%	37%	39%	51%	57%
	Liečba s TNF [†] , v min.	22%	19%	22%	27%	24%	23%	15%	15%	35%	37%
	Liečba iným inhibítorom ako TNF v min.	24%	17%	18%	26%	31%	26%	27%	32%	40%	41%

*Diagnostikovaná + suspektná psoriatická artritída (PsA). ADA, adalimumab; BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PBO, placebo; RZB, Rizankizumab; TNF, tumor nekrotizujúci faktor; UST, ustekinumab. [†]váha>100 kg, Predchádzajúca expozícia TNF bola faktorom na randomizáciu; [‡]Pacienti s predchádzajúcou liečbou adalimumabom neboli zaradení do IMMvent; [§]Pacienti s predchádzajúcou liečbou ustekinumabom neboli zaradení do ulTIMMa-1 a-2.

Aké atribúty účinnosti hľadáte
pri zvažovaní novej liečby
psoriázy?

- Úplné vyčistenie kože
- Trvanie účinku
- Rýchlosť nástupu účinku

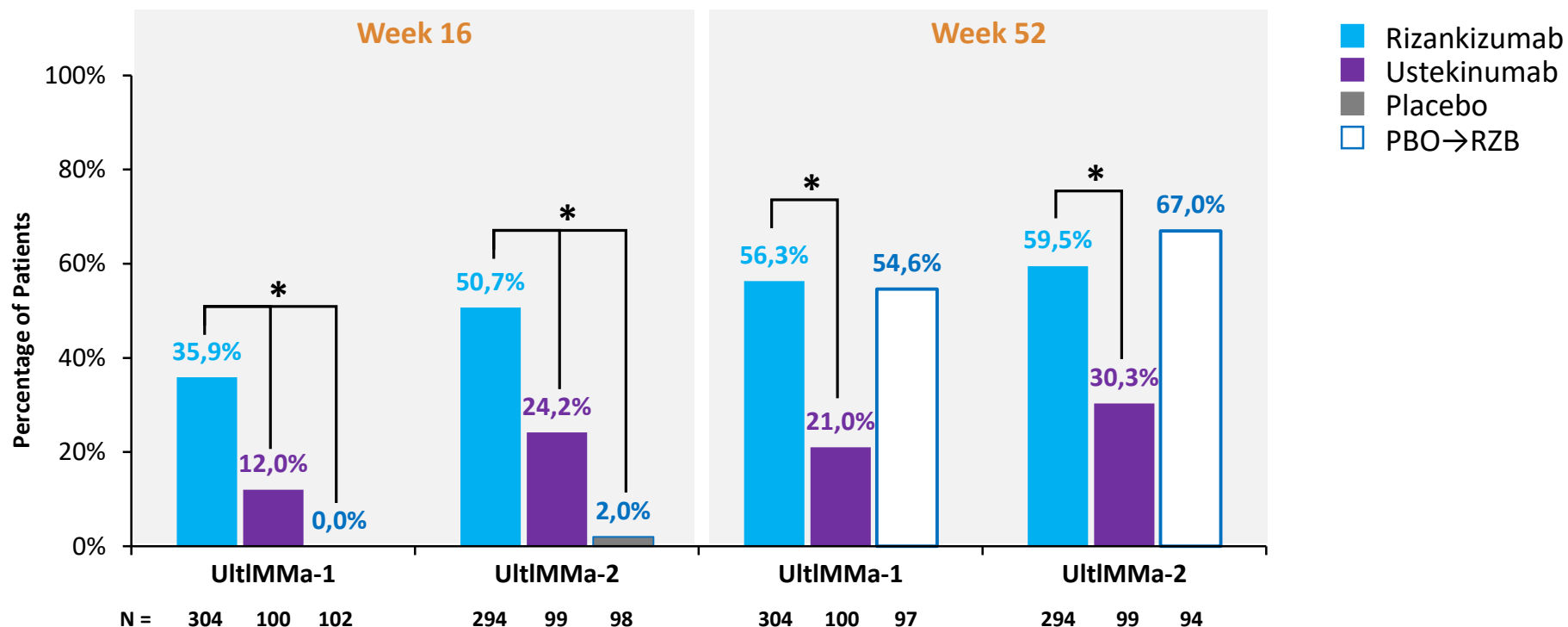
Vyčistenie kože: výsledky štúdií UltiMMa -1,2: odpoveď PASI 90 v 16. a 52. týždni (NRI)



P-values for comparison vs placebo or ustekinumab: *P < 0.001.

NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = Placebo; RZB = Risankizumab.

Výsledky štúdií UltiMMa-1,2: PASI 100 v 16. a 52. týždni (NRI)



P-values for comparison vs placebo or ustekinumab: *P < 0.001.

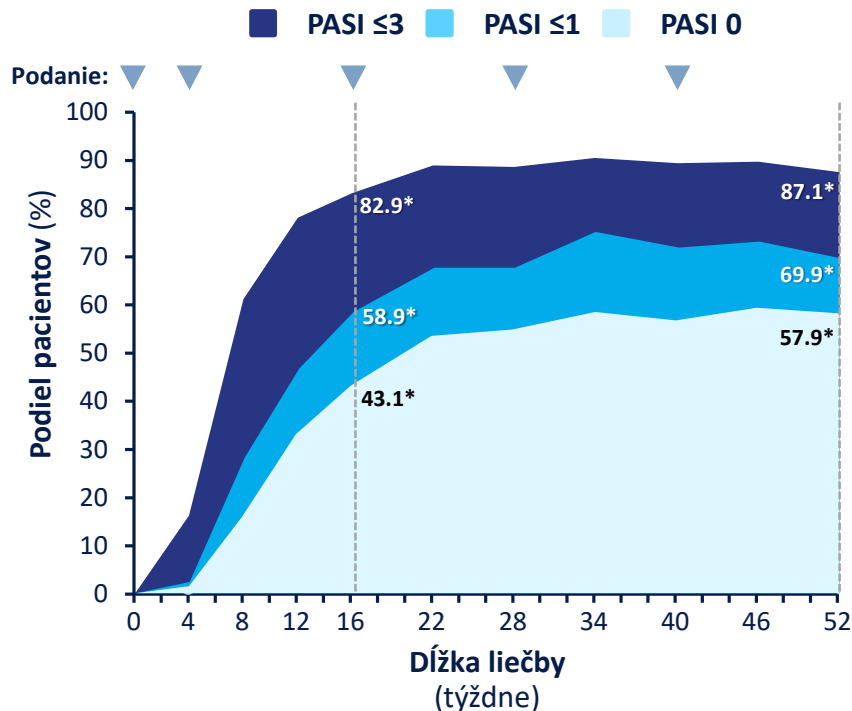
NRI = Non-Responder Imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PBO = Placebo; RZB = Risankizumab.

Rizankizumab preukázal lepšiu klinickú účinnosť (absolútna hodnota PASI) v porovnaní s ustekinumabom

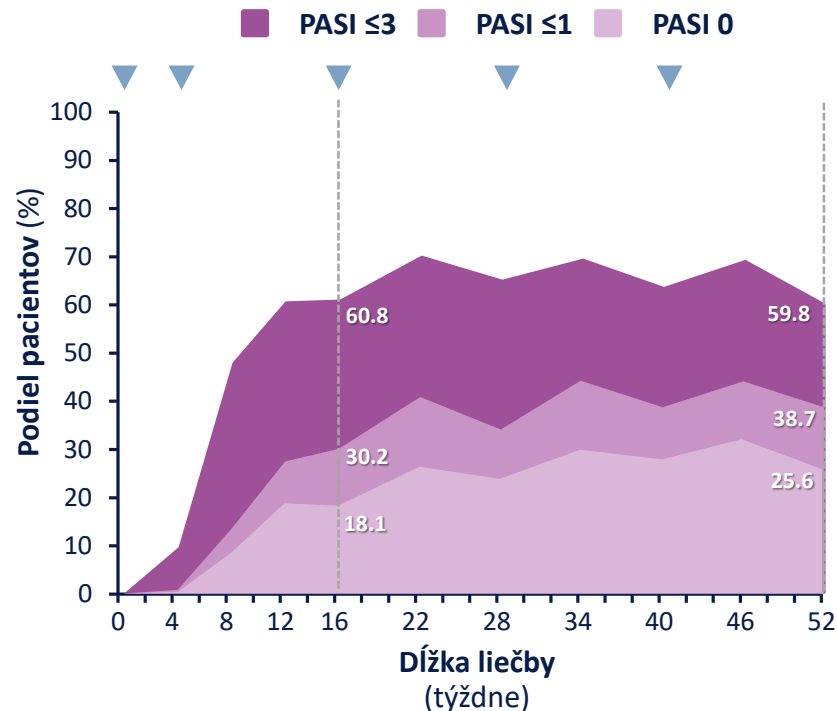
ultimma-1 ultimma-2

Signifikantne zlepšenie absolútnych hodnôt PASI (0, ≤ 1 a ≤ 3) v 8. týždni a počas 52 týždňov (UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, NRI)

Rizankizumab (n=598)



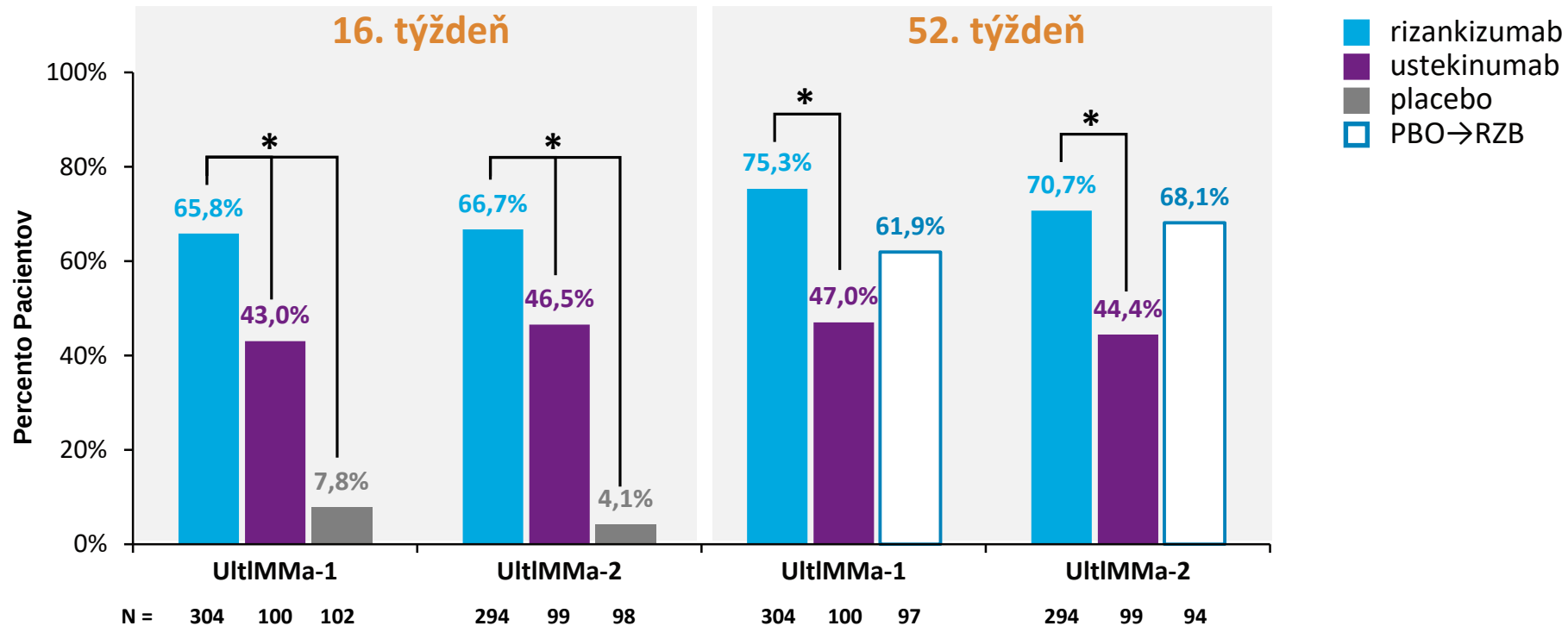
Ustekinumab (n=199)



* $p < 0.001$ vs UST; NRI, non-responder imputation (pacienti bez klinickej odpovede); PASI, Psoriasis Area Severity Index; RZB, Rizankizumab; UST, ustekinumab; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

Gooderham M, et al. Poster 4250, presented at the World Congress of Dermatology 2019 Meeting; 10–15 June 2019; Milan, Italy

Zlepšená kvalita života: DLQI 0/1 v 16. a 52.týždni (NRI)

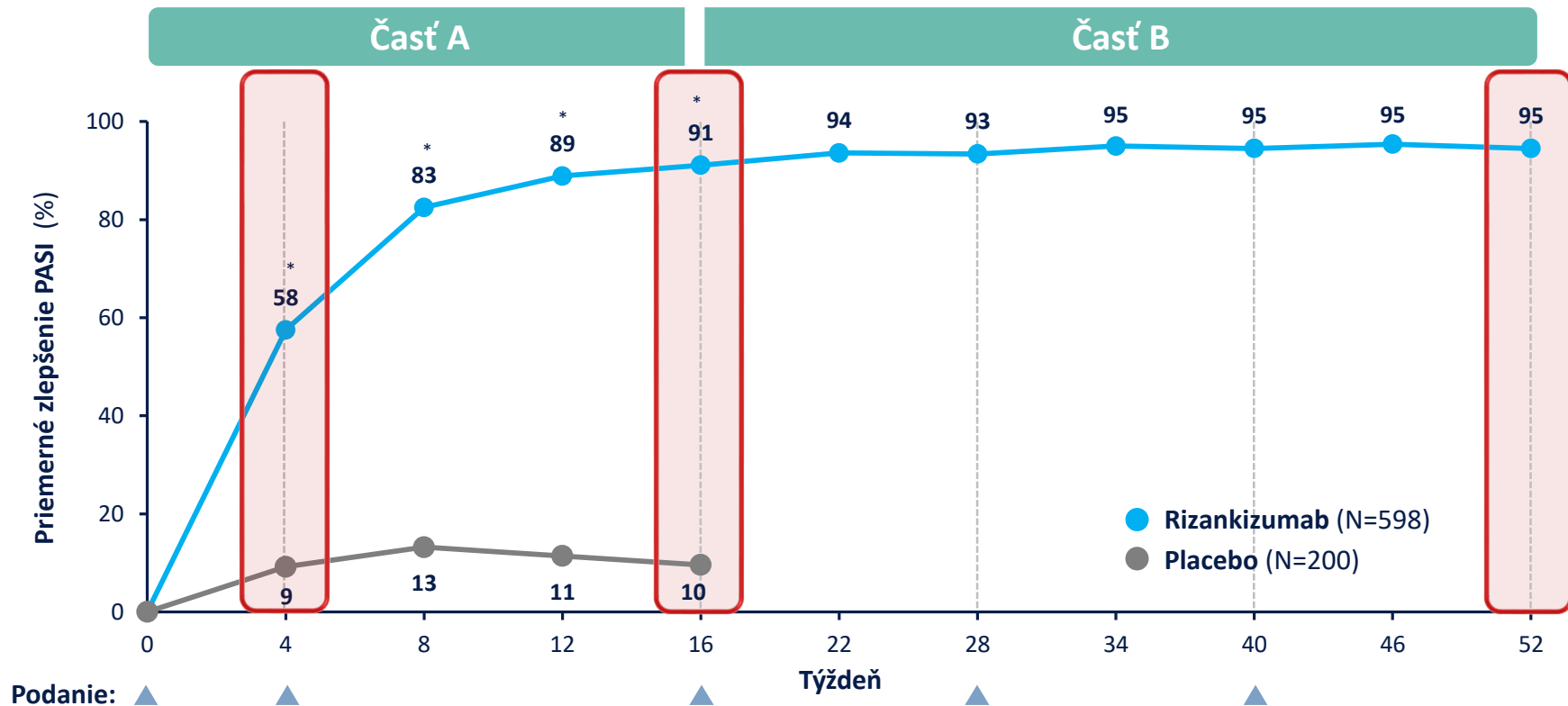


P-values for comparison vs placebo or ustekinumab: *P < 0.001.

DLQI = Dermatology Life Quality Index; NRI = Non-Responder Imputation; PBO = Placebo; RZB = Risankizumab.

Rýchly nástup účinku: U pacientov liečených rizankizumabom sa v 4. týždni (po prvom podaní dávky) preukázalo signifikantné zlepšenie PASI s postupným nárastom účinnosti.

UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, LOCF



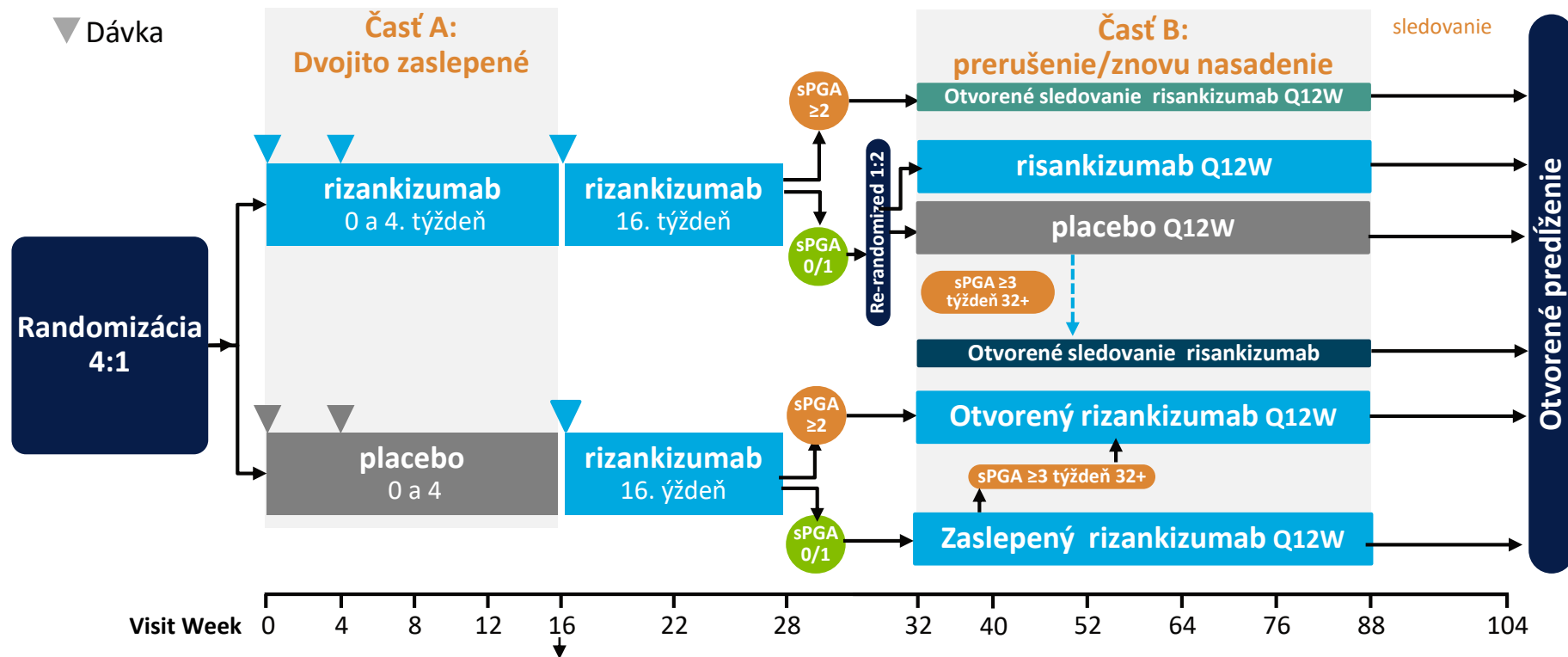
* $P < 0.001$ vs. placebo. LOCF, last observation carried forward; PASI, Psoriasis Area Severity Index. Stĺpce chybovosti predstavujúce 95% intervaly spoľahlivosti boli príliš malé na to, aby boli znázornené na grafe.

Lebwohl M, et al. Poster 8108, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC; Gordon, K et al. *Lancet* 2018; 392:650-661

Štúdiá IMMhance: účinnosť rizankizumabu po prerušení a znovu nasadení liečby



▼ Dávka



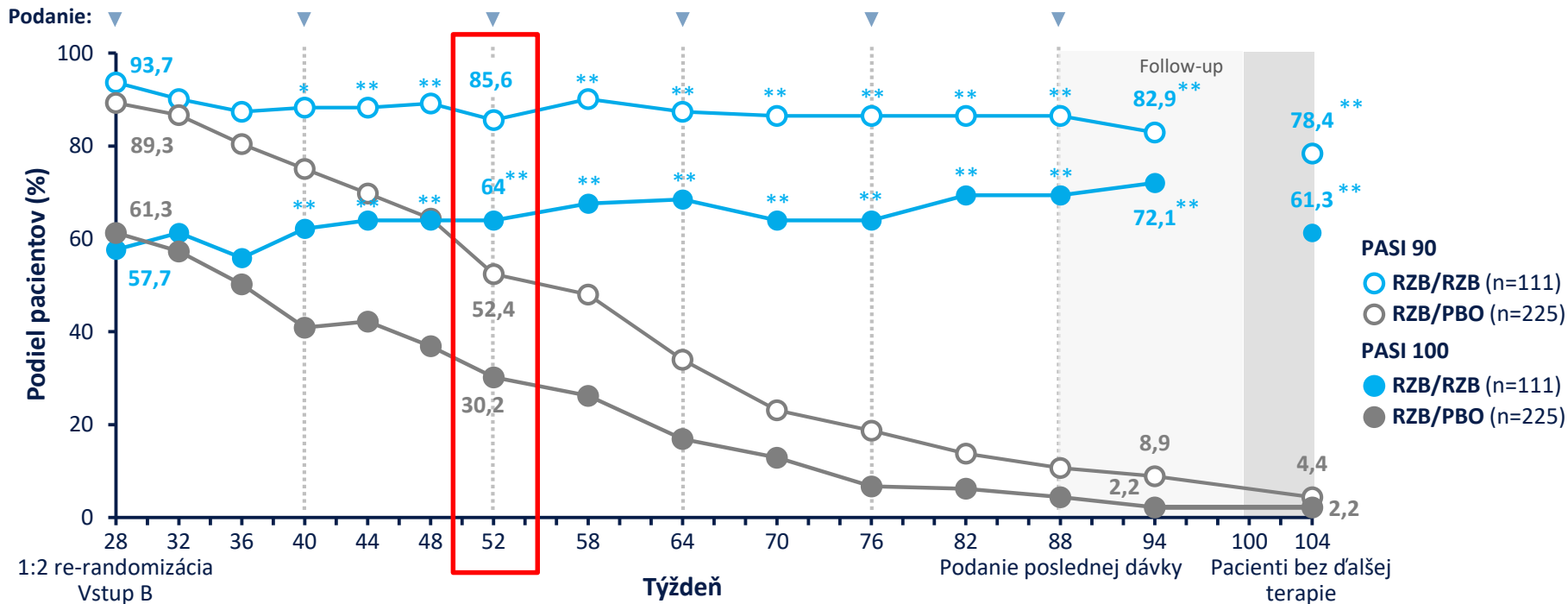
RZB = risankizumab;
sPGA = static Physician's Global Assessment

Ko- primárny ukazovateľ
(PASI 90, sPGA 0/1)

Blauvelt A et al. Poster 34401, presented at the International Federation of Psoriasis Associations Conference; 27 – 30 June 2018; Stockholm, Sweden

Z tých pacientov, ktorí dosiahli sPGA 0/1 v 28. týždni, si udržalo PASI 90/100 štatisticky významne väčšie percento pacientov, ktorí pokračovali na liečbe RZB oproti tým, ktorým bola liečba RZB vysadená.

PASI 90 a PASI 100 pre pacientov, ktorí dosiahli sPGA 0/1 v 28. týždni¹⁻²



Po vynechaní 1 dávky v 40. týždni –sa výsledky skupiny pacientov bez prerušenia liečby RZB a skupiny pacientov, u ktorých bola liečba vysadená sa signifikantne odlišovali

* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$ vs RZB/PBO. PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PBO, placebo; RZB, Rizankizumab; sPGA, static Physician's Global Assessment. (štatistické hodnotenie lekárom)

1. Langley RG, et al. Poster 10093, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC, US;

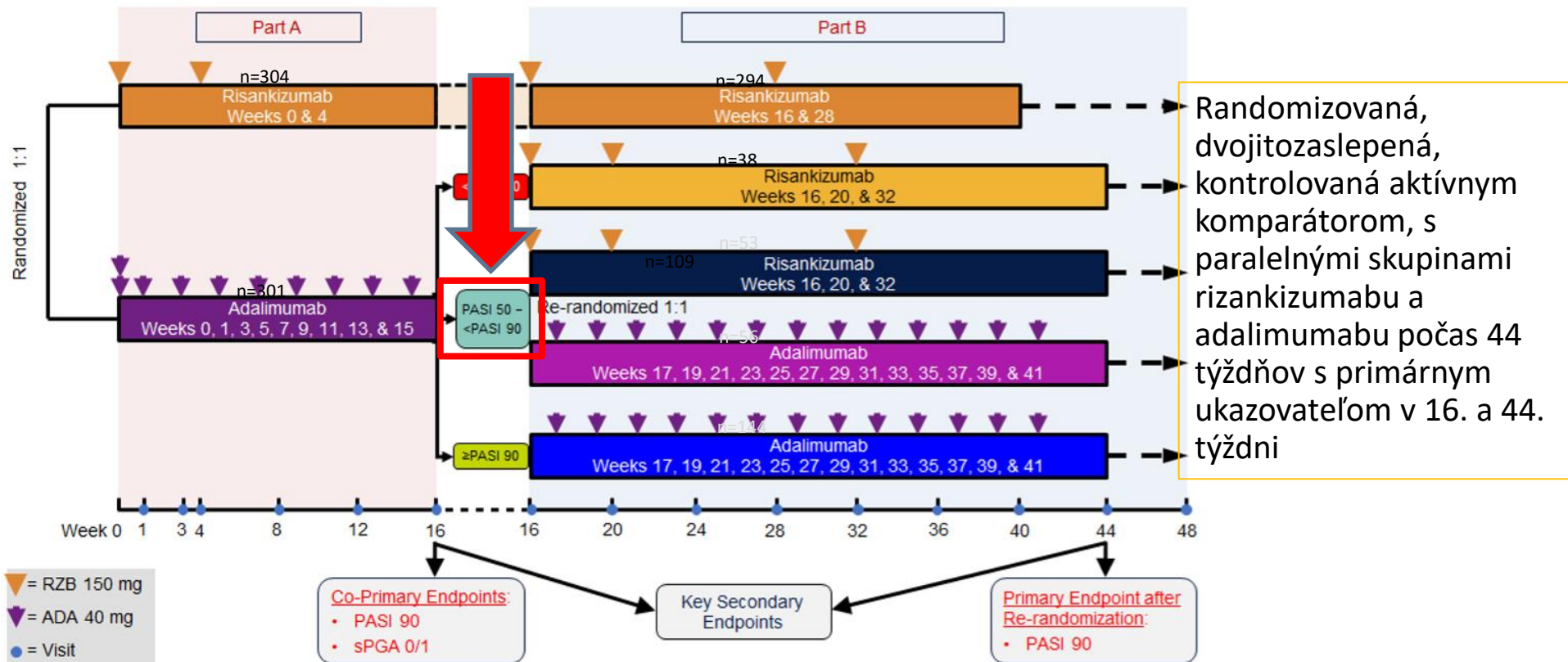
2. Blauvelt A, et al. Poster 478 presented at the World Congress of Dermatology 2019 Meeting; 10–15 June 2019; Milan, Italy.

Aký profil účinnosti bežne vidíte
pri liečbe, ktorú v súčasnosti
predpisujete?



Štúdia IMMVent: účinnosť risankizumabu vs adalimumabu

Účinnosť a bezpečnosť risankizumabu vs adalimumabu počas 44 týždňov (časť B od 16. do 44. týždňa)



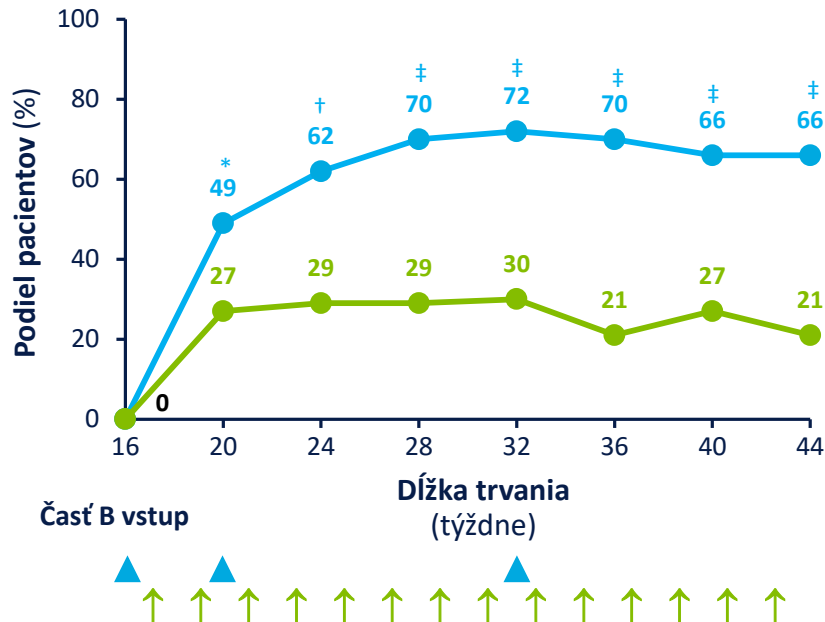
Reich K, et.al; Lancet 2019, ePublished online July 4th

Zmena liečby na **rizankizumab** zlepšila klinickú odpoveď u pacientov na adalimumabe. V 44. týždni dosiahli zlepšenie z PASI 50 až <PASI 90 po 16 týždňoch liečby **adalimumabom**

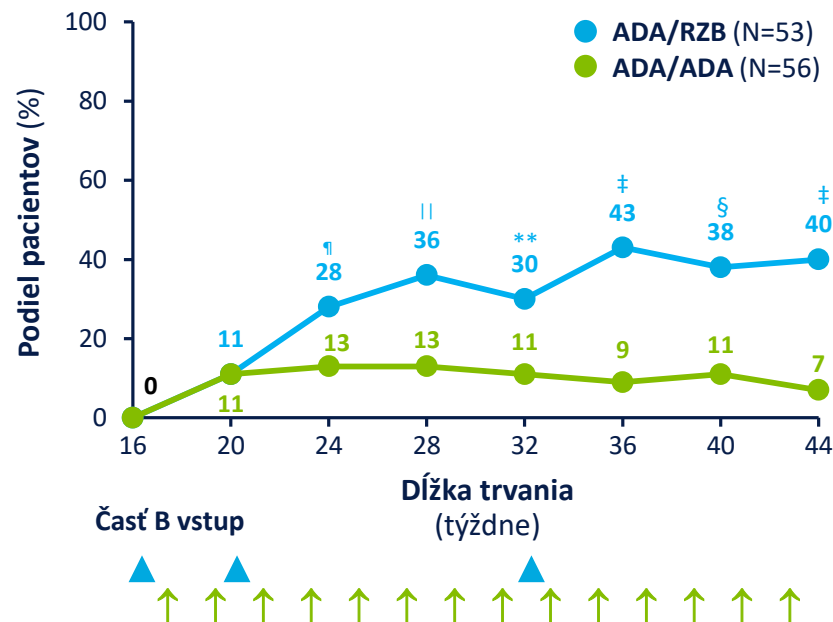
Signifikantne lepšie odpovede PASI 90 a PASI 100 v 44. týždni (NRI)



PASI 90



PASI 100



P-hodnota na porovnanie vs adalimumab: *P=0-142, †P=0-0001, ‡P<0-0001, ¶P=0-0220, ||P=0-0022, **P=0-0073, §P=0-0002.

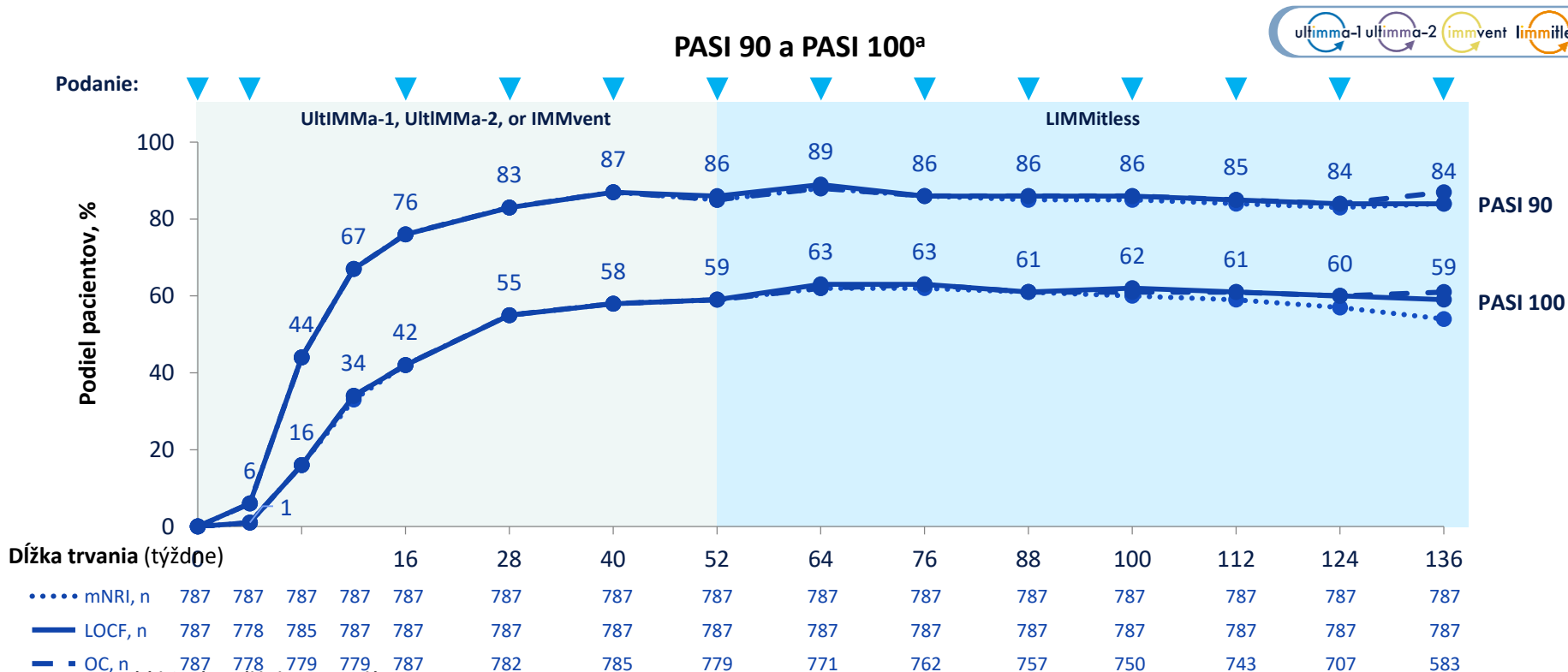
ADA, adalimumab; ITT, analýza podľa liečebného zámeru (intention-to-treat population); ‡, NRI, non responder imputation; (pacienti bez terapeutickje odpovede) PASI, Psoriasis Area and Severity Index; RZB, Rizankizumab.

Reich K, et al. *Lancet* 2019;394:576–86.

▲ Podanie RZB ↑ Podanie ADA

Dlhodobá účinnosť: Rizankizumab dosiahol PASI 90 a 100, rovnaká účinnosť pretrvávala 2,5 roka

Údaje z predĺženej otvorenej klinickej štúdie LIMMitless po dokončení štúdií UltIMMa-1 a-2 a IMMvent (prezentované údaje sú na základe LOCF analýzy)



^aPrezentované údaje sú na základe LOCF analýzy.

LOCF, last observation carried forward (posledné pozorovanie); mNRI, modified non-responder imputation (pacienti s neúplnou odpoveďou); OC, observed cases (observované prípady); PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Papp K, et al. Oral presentation, prezentované na 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain.

Základné a demografické charakteristiky skúmanej populácie

327 pacientov, multicentrická medzinárodná, otvorená štúdia so zaslepeným hodnotiteľom, **priamo porovnávajúca rizankizumab so sekukinumabom**

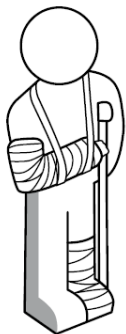
Vlastnosti populácie	Rizankizumab 150 mg (n = 164)	Sekukinumab 300 mg (n = 163)
vek, roky, priemer ± SD	47.3 ± 13.4	46.8 ± 14.9
Ženy, n (%)	52 (31.7)	62 (38.0)
Rasa, n (%)		
Kaukazská	151 (92.1)	144 (88.3)
Čierna alebo Afro-Americká	6 (3.7)	6 (3.7)
Ázijská	6 (3.7)	11 (6.7)
Iná	1 (0.6)	2 (1.2)
hmotnosť,* n (%)		
≤ 100 kg	112 (68.3)	109 (66.9)
> 100 kg	52 (31.7)	54 (33.1)

Vlastnosti populácie	Rizankizumab 150 mg (n = 164)	Sekukinumab 300 mg (n = 163)
Trvanie PsO, roky, priemer ± SD	18.6 ± 12.6	17.4 ± 13.2
sPGA, n (%)		
3	140 (85.4)	137 (84.0)
4	24 (14.6)	25 (15.3)
< 3	0	1 (0.6)
Body surface area, priemer ± SD	23.8 ± 13.8	26.0 ± 16.1
PASI, priemer ± SD	19.8 ± 6.27	20.1 ± 8.06
Predchádzajúca biologická liečba, n (%)	62 (37.8)	58 (35.6)

sPGA, static Physician Global Assessment; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsO, psoriasis. *Mean baseline body weight was 92 kg in the secukinumab group and 91.1 kg in risankizumab group.

Otvorená štúdia so zaslepeným hodnotiteľom účinnosti

Otvorená štúdia so zaslepeným
hodnotiteľom

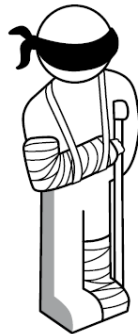


Pacient



Hodnotiteľ účinnosti

Zaslepená štúdia



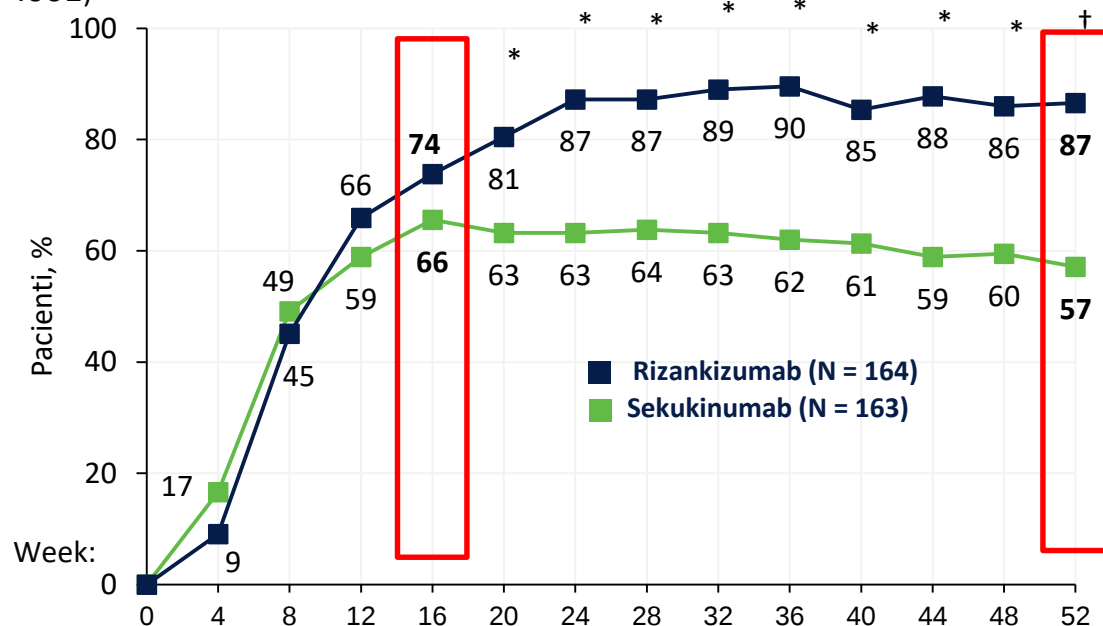
Pacient



Hodnotiteľ účinnosti

Účinnosť primárny ukazovateľ: PASI 90 (NRI)

- V **16. týždni** **74%** pacientov liečených rizankizumabom a **66%** pacientov liečených sekukinumabom dosiahlo PASI 90
- V **52. týždni** **87%** pacientov liečených rizankizumabom a **57%** pacientov liečených sekukinumabom dosiahlo PASI 90 ($p < .001$)



Rozdiel v 16. týždni:
8.2% (-2.2, 18.6); noninferiorný

Rozdiel v 52. týždni:
29.8% (20.8, 38.8); $p < 0,001$

* $p < 0,001$

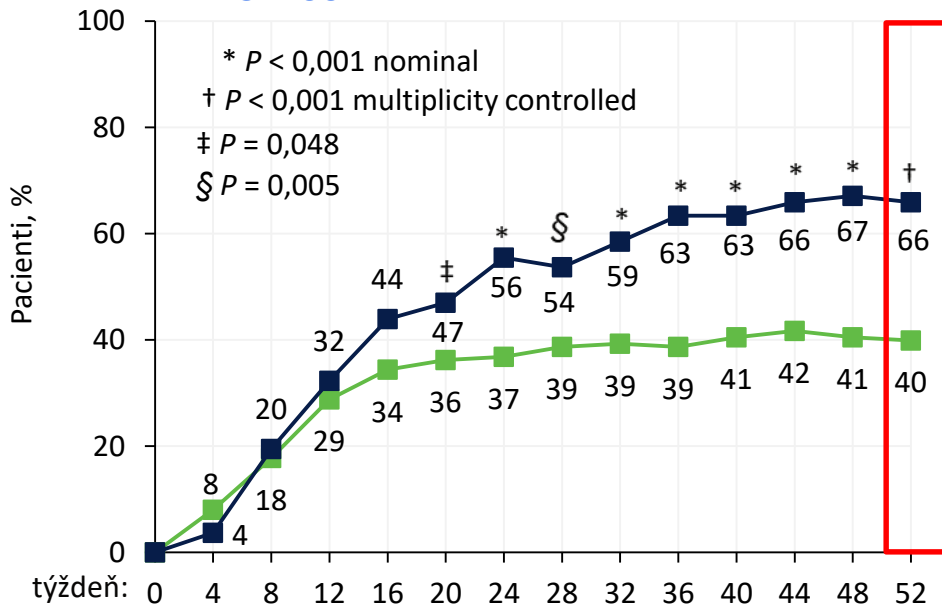
† $p < 0,0001$

Sekundárny ukazovateľ účinnosti (NRI)

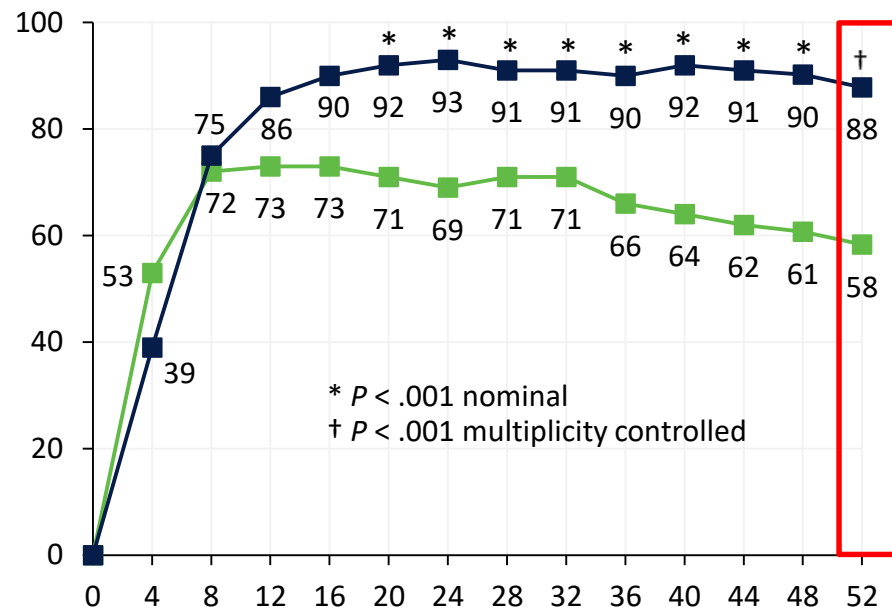


- Vo všetkých zoradených sekundárnych ukazovateľoch rizankizumab preukázal superioritu vs. sekukinumab v 52. týždni ($p < 0,001$)*

PASI 100



sPGA 0/1



*All secondary endpoints= PASI100, sPGA 0/1 and PASI75 at week 52

NRI, nonresponder imputation; PASI 100, at least 100% reduction from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician Global Assessment Score. Data assessed for intent-to-treat population. Adjusted difference CI set at 95%; P values calculated from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by weight (≤ 100 kg vs > 100 kg) and prior systemic biologic use for psoriasis. Nonresponder imputation used for missing data.

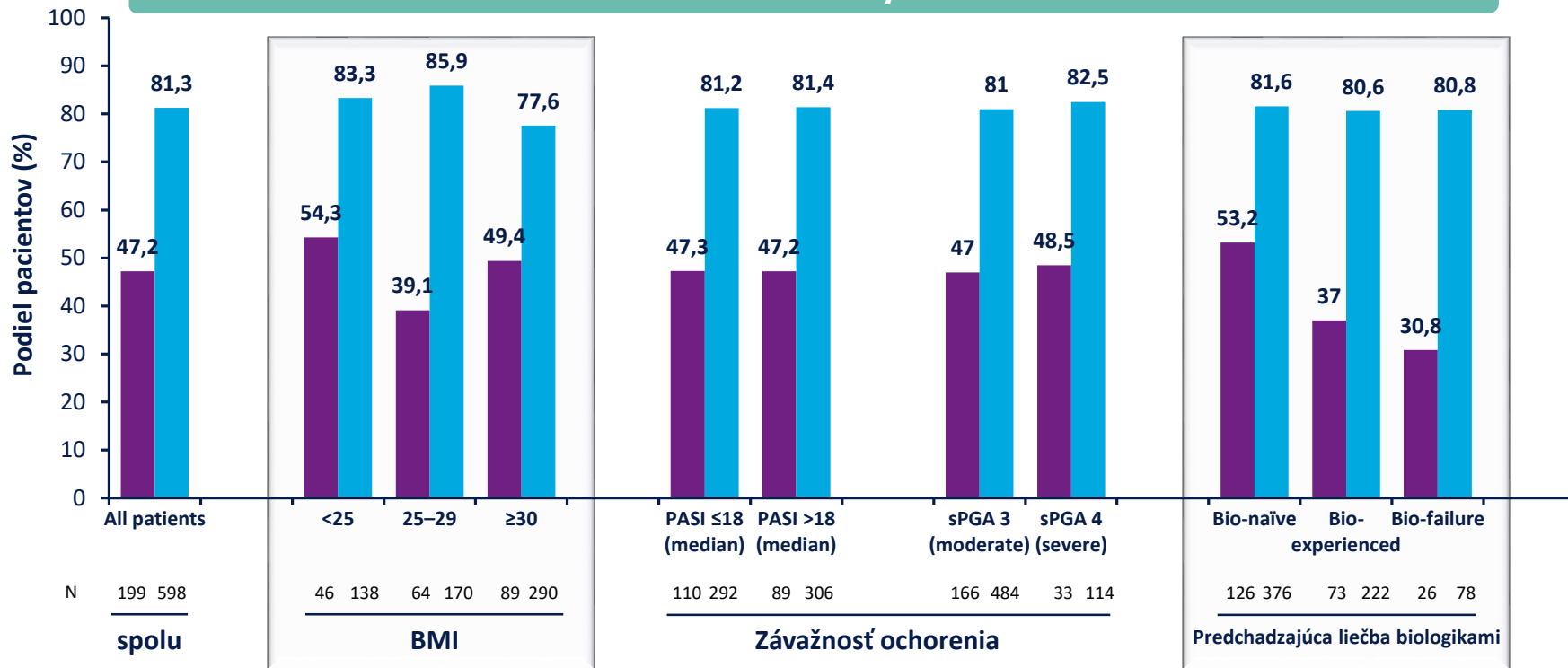
U ktorých typov pacientov by ste mohli vidieť suboptimálnu účinnosť liečby, ktorú predpisujete v súčasnosti?

Dodatočná analýza preukázala, že **rizankizumab** poskytuje pretrvávajúcu účinnosť vo všetkých skúmaných skupinách

UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, NRI



PASI 90 v 52. týždni



BMI, body mass index; NRI, non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician Global Assessment. Foley P, et al. Poster 9780, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1-5 March 2019; Washington DC, US; Lebwohl M, et al. Poster 8108, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1-5 March 2019; Washington DC.

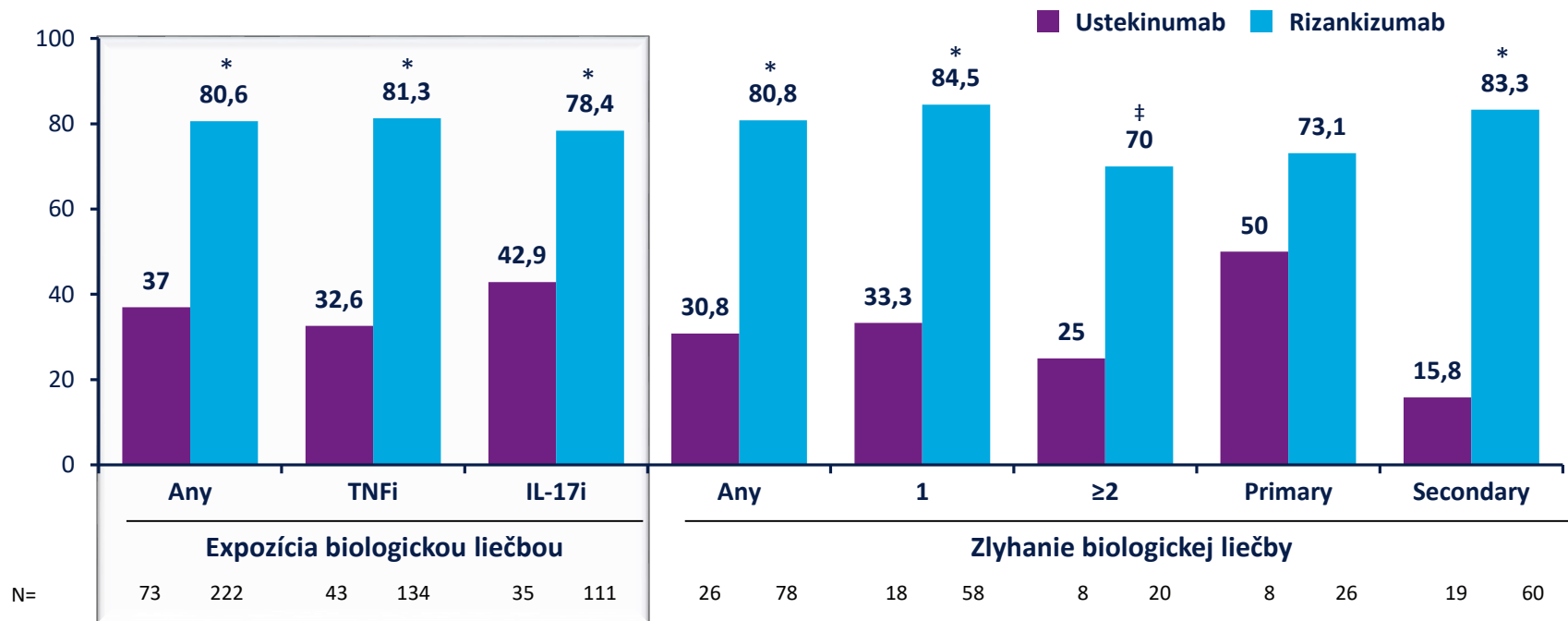
■ Ustekinumab (n=199) ■ Rizankizumab (n=598)

Dodatočná analýza preukázala, že **rizankizumab** poskytuje pretrvávajúcu účinnosť bez ohľadu na predchádzajúcu biologickú liečbu

UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, NRI



PASI 90



*p<0.001; †p<0.01; ‡p<0.05 vs UST. PASI, Psoriasis Area Severity Index; sPGA, static Physician's Global Assessment; TNFi, Tumor Necrosis Factor Inhibitor; IL-17i, interleukin-17 inhibitor.

Účinnosť je vyhodnotená na hzákľad analýzy podľa liečebného zámeru (intention-to-treat population) (randomizovaní pacienti). Chýbajúce údaje boli vložené ako pacienti bez terapeuticej odpovede.

Foley P, et al. Poster 9780, prezentované na the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1 – 5 March 2019; Washington DC

Integrovaná analýza účinnosti rizankizumabu v liečbe psoriázy nechtov, kapilícia a palmoplantárnej psoriázy v 52. týždni v porovnaní s ustekinumabom

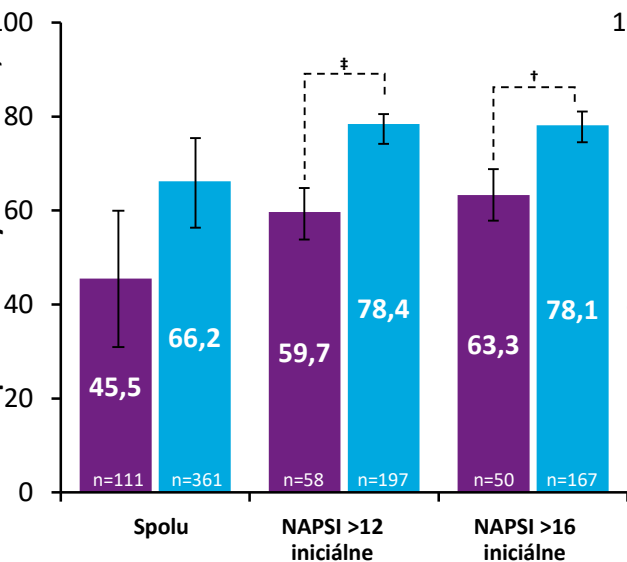
UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, LOCF



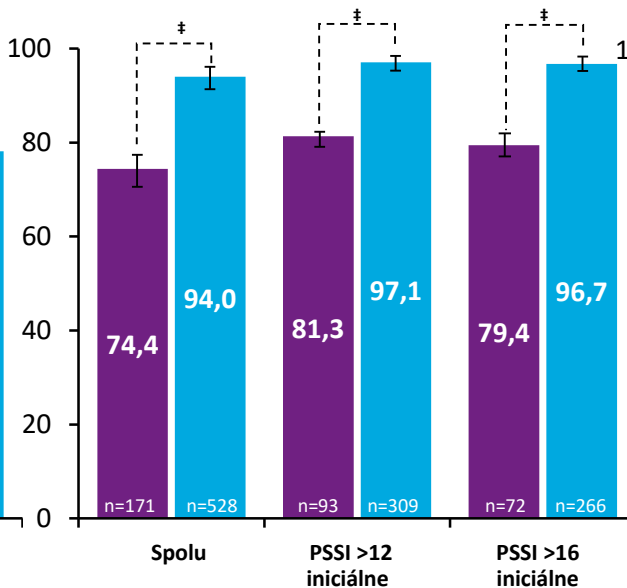
■ Ustekinumab ■ Rizankizumab

Primerané zmeny v jednotlivých segmentoch oproti iniciálnym hodnotám, %

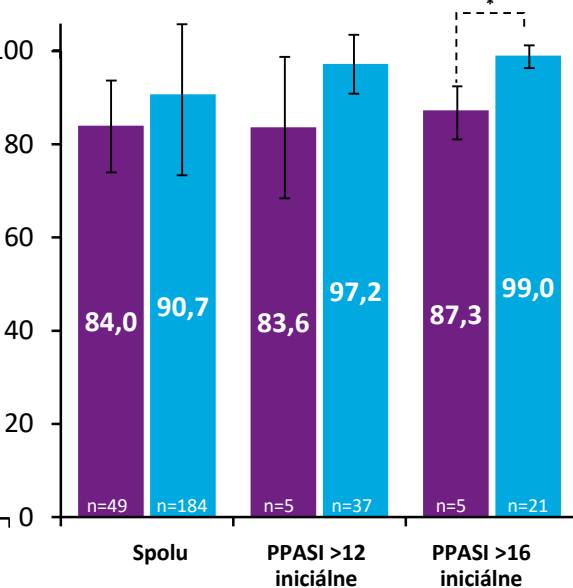
Psoriáza nechtov



Psoriáza kapilícia



Palmoplantárna psoriáza



* $P=0.031$, † $P=0.005$, ‡ $P<0.001$ vs UST. Integrovaná analýza UltIMMa-1 a UltIMMa-2; Zaradení boli pacienti s iníciaľným skóre >0 NAPSI, PSSI, alebo PPASI, n=598 RZB; n=199 UST.

LOCF, last observation carried forward; LS, least-squares (hodnotené segmenty); NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PPASI, Palmoplantar Psoriasis Severity Index; PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index; RZB, Rizankizumab; UST, ustekinumab. Error bars represent standard error.

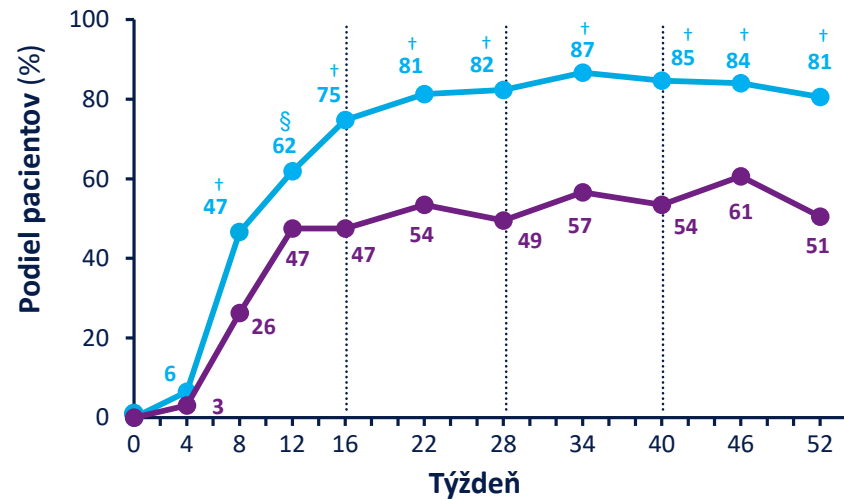
Elewski B, et al. P4251, presented at the 24th World Congress of Dermatology; 10–15 June 2019; Milan, Italy.

Lepšia klinická účinnosť **rizankizumabu** v porovnaní s **ustekinumabom** pri dosiahnutí PASI 90 je spojená so signifikatným zlepšením symptómov psoriázy bez ohľadu na podanie liečby

PSS celkové skóre počas 52 týždňov (UltIMMa-1 a -2, integrovaná analýza, LOCF)



PASI 90 (NRI)¹



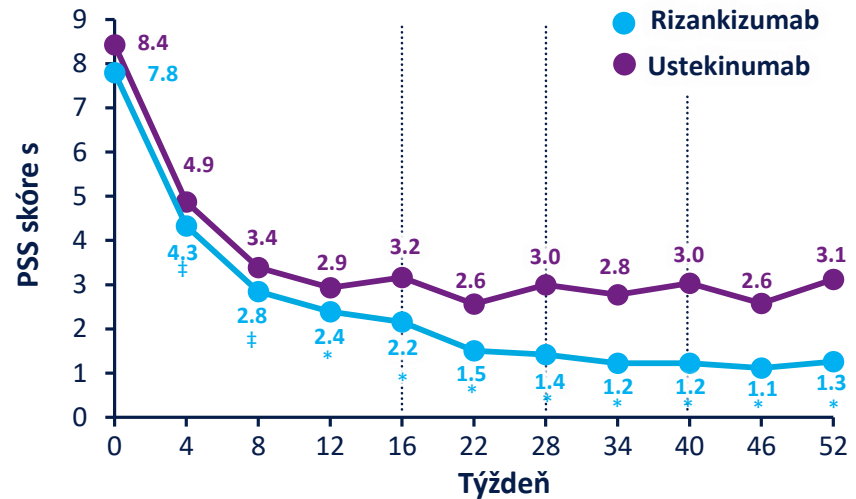
Dávka	▲	▲			▲		▲		▲		
UST (n)	0	3	26	47	47	53	49	56	53	60	50
RZB (n)	0	19	137	182	220	239	242	255	249	247	237

P values for comparison vs. ustekinumab: †P<0.0001, §P=0.0107, *P<0.001, ‡P<0.05.

LOCF, last observation carried forward; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PSS, Psoriasis Symptom Scale (škála psoriatických symptómov); RZB, Rizankizumab; UST, ustekinumab.

1. Gordon KB, et al. *Lancet* 2018;392:650–661 2. Augustin M, et al. Poster P1996, presented at the 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 12–16 September 2018; Paris, France

PSS celkové skóre (LOCF)^{2*}

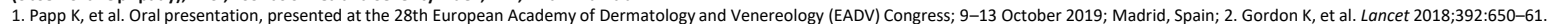


▲	▲			▲		▲		▲		
168	193	195	195	195	196	196	196	196	196	196
479	583	586	587	588	597	597	597	597	597	597

*The PSS measures bolesť, erytém, svrbenie a pálenie

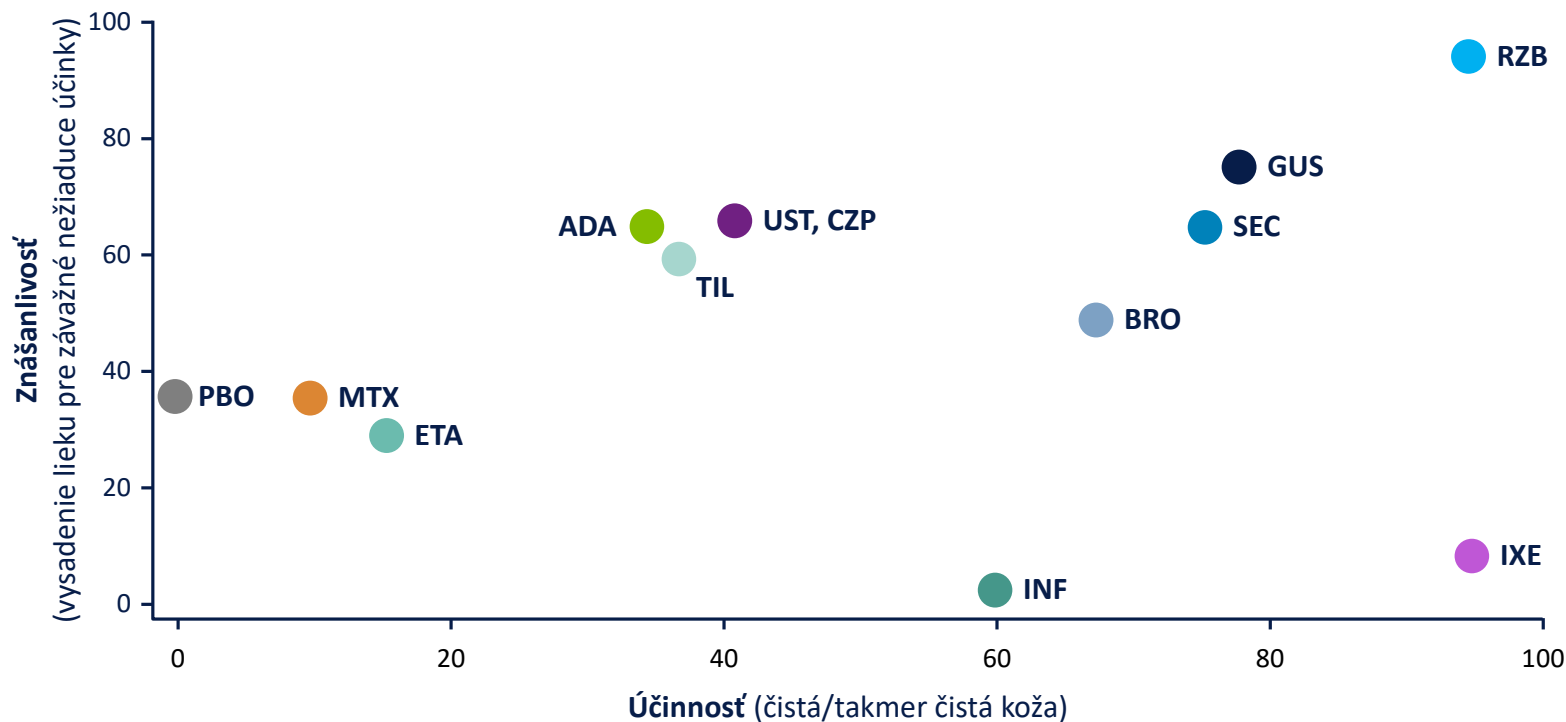
ulimma-1 ulimma-2 immvent limmitless

PASI 90¹



V nezávislej NMA, do ktorej bolo zahrnutých zahrnutých 62 RCT s viac ako 44 000 pacientmi, rizankizumab dosiahol najvyššie relatívne poradie v porovnaní s inými liečbami na základe odhadov účinnosti a znášanlivosti počas obdobia 12 - 16 týždňov.

Postavenie liekov je založené na hierarchickom hodnotení SUCRA, na základe účinnosti a znášanlivosti systémových a biologických liekov, ktoré sa vykonávajú na základe usmernení Britskej asociácie dermatológov.



Účinnosť (sPGA čistá, skoro čistá koža) bezpečnosť (stiahnutie kvôli vedľajším účinkom) hodnotené v týždni 12–16.

ADA, adalimumab; BRO, brodalumab; CZP, certolizumab pegol; ETA, etanercept; GUS, guselkumab; INF, infliximab; IXE, ixekizumab; MTX, methotrexate; NMA network metaanalýza; PBO, placebo; RCT, randomized controlled trial; RZB, Rizankizumab; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; SEC, secukinumab; sPGA, static Physician's Global Assessment; TIL, tildrakizumab; UST, ustekinumab.

Mahil SK, et al. Poster 96, presented at the British Association of Dermatologists 99th Annual Meeting; 2–4 July 2019; Liverpool, UK.

Rizankizumab preukázal vysokú mieru klinickej odpovede bez poklesu účinnosti počas 2,5 roka

- Rizankizumab poskytuje vysoký stupeň klinickej účinnosti (PASI 90/100) v 8. týždni. Rovnaká miera účinnosti je dosahovaná podľa randomizovaných klinických skúšaní počas 52 týždňov a až po dobu 2,5 roka v predĺžených štúdiách, bez poklesu účinnosti v závislosti od dávky^{1–5}
- Pacienti na RZB dosiahli v 28. týždni sPGA 0/1, veľká časť pacientov, ktorí pokračovali v liečbe RZB si udržali terapeutickú odpoveď počas 1 – 2 rokov, na rozdiel pacientov, u ktorých bol RZB z liečby vysadený^{6,7}
 - Väčšina pacientov na liečbe RZB dosiahla čistú kožu (PASI 100) po 2 rokoch terapie.
- Rovnaká miera účinnosti bola zaznamenaná u pacientov s rôznymi charakteristikami, vrátane rozličnej hmotnosti, rôznej závažnosti ochorenia, predchádzajúcej liečby biologikami (vrátane zlyhaných pacientov)^{8–10}
- U pacientov, ktorí neprerušili liečbu RZB, u ktorých bola zmenená terapia z ADA alebo UST na RZB, nebol zaznamenaný vplyv psoriázy na ich kvalitu života (DLQI 0/1) v 16. týždni a rovnako počas 124 týždňov^{1,11}

ADA, adalimumab; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PASI; Psoriasis Area Severity Index; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; RZB, Rizankizumab; sPGA, static Physician's Global Assessment; UST, ustekinumab.

1. Gordon KB, et al. *Lancet* 2018;392:650–61; 2. Reich K, et al. *Lancet* 2019;394:576–86; 3. Blauvelt A, et al. Poster 478 presented at the World Congress of Dermatology 2019 Meeting; 10–15 June 2019; Milan, Italy; 4. Papp K, et al. Oral presentation, presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain; 5. SKYRIZI (Rizankizumab) Summary of Product Characteristics; 6. Langley RG, et al. Poster 10093, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC, US; 7. Blauvelt A, et al. Poster 478 presented at the World Congress of Dermatology 2019 Meeting; 10–15 June 2019; Milan, Italy; 8. Foley P, et al. Poster 9780, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC, US; 9. Leonardi C, et al. Poster 5248, presented at the World Congress of Dermatology (WCD); 10–15 June 2019; Milan, Italy; 10. Lebwohl M, et al. Poster 8108, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC, US; 11. Strober B, et al. P1714, presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain.