

Ustekinumab:
Από τα Κλινικά Δεδομένα στη Καθημερινή
Κλινική Πρακτική

Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας
Βόλος, 2/6/ 2018



Σταμάτης-Νίκος Λιόσης
Καθηγητής Ρευματολογίας
Ιατρικό Τμήμα Παν. Πατρών

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

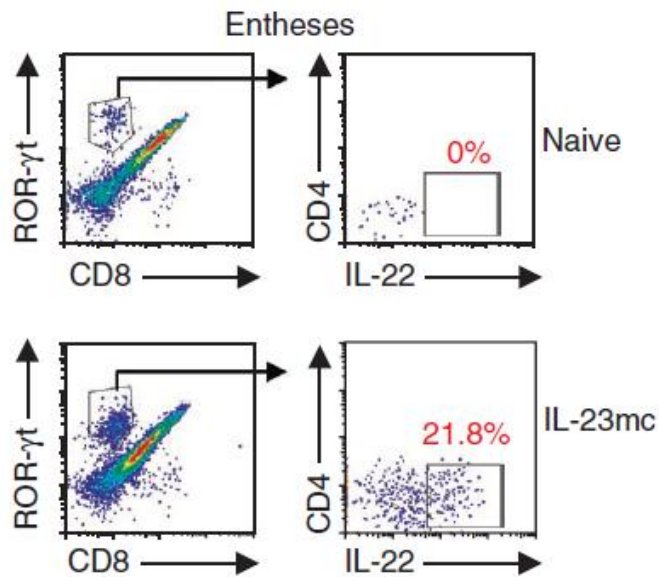
Honoraria

- Genesis Pharma
- GSK
- BMS
- MSD
- Novartis
- Janssen
- Pfizer
- Roche
- Actelion

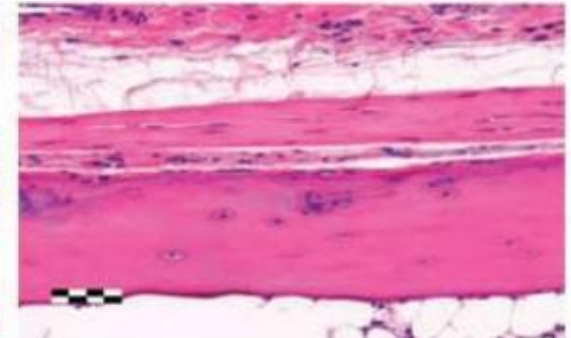
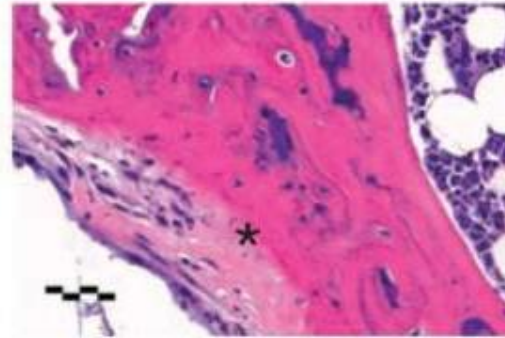
Χρηματοδότηση Ερευν. προγραμμάτων (ΕΛΚΕ Πανεπ. Πατρών)

- Aenorasis
- ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ
- Specifar
- BMS
- Hospital Line
- MSD

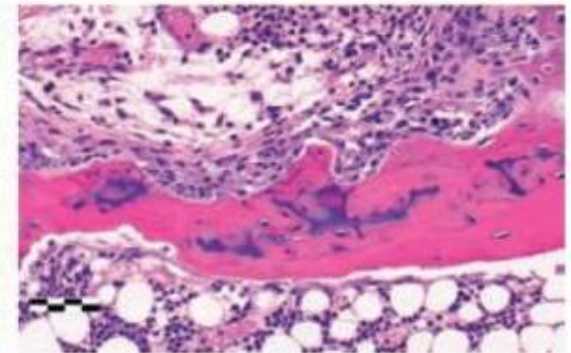
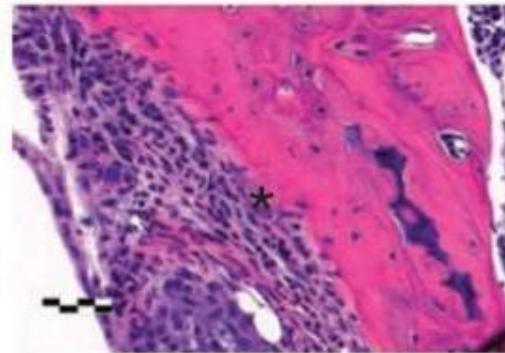
IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ ⁺ CD3⁺CD4⁻CD8⁻ entheseal resident T cells



hAATmc



IL-23mc



Day 6

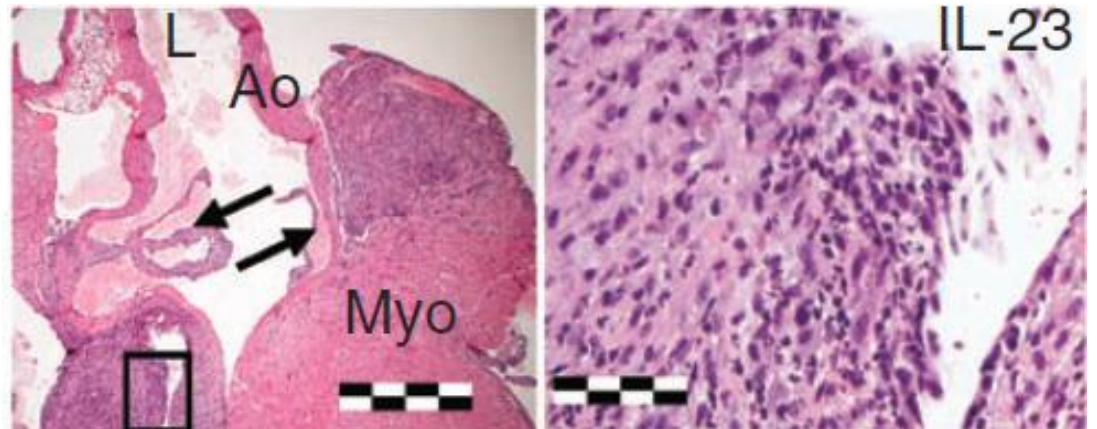
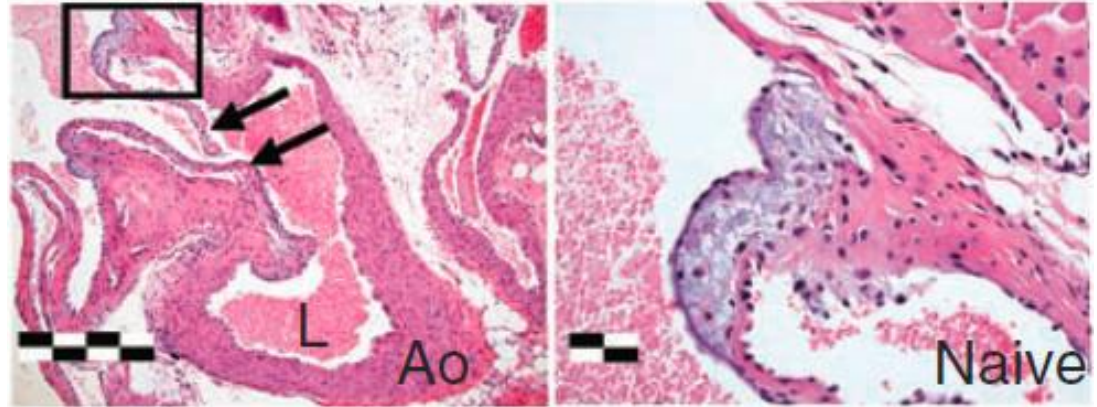
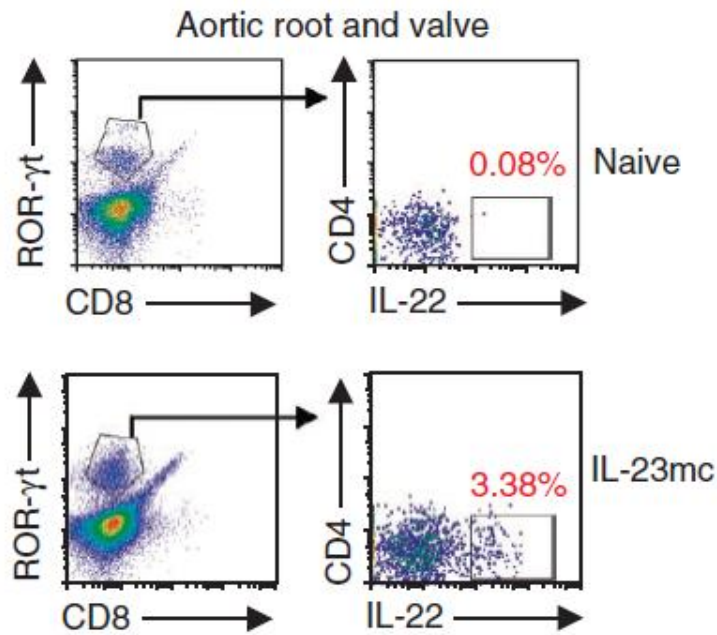
Day 18

Φλεγμονή της ένθεσης την ημέρα 6 μετά τη χορήγηση μ g IL-23mc (κάτω σειρά) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όπου χορηγήθηκε ανθρώπινη α 1 αντι-τροψίνη mc (hAATmc, πάνω σειρά) σε B10.RIII ποντίκια.

Ιστολογικά ευρήματα της νόσου του περιοστέου και της έκπτωσης των οστεοβλαστών την ημέρα 18 μετά τη χορήγηση στα B10.RIII ποντίκια.

* Όριο τένοντα - οστού

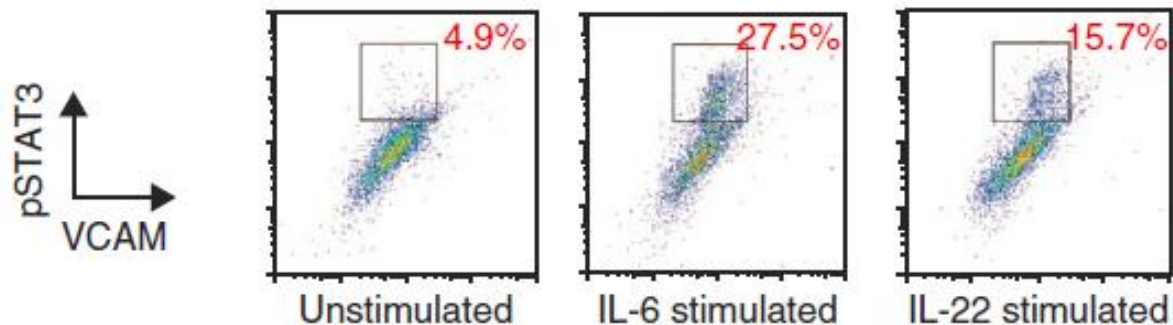
IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁻CD8⁻ entheseal resident T cells



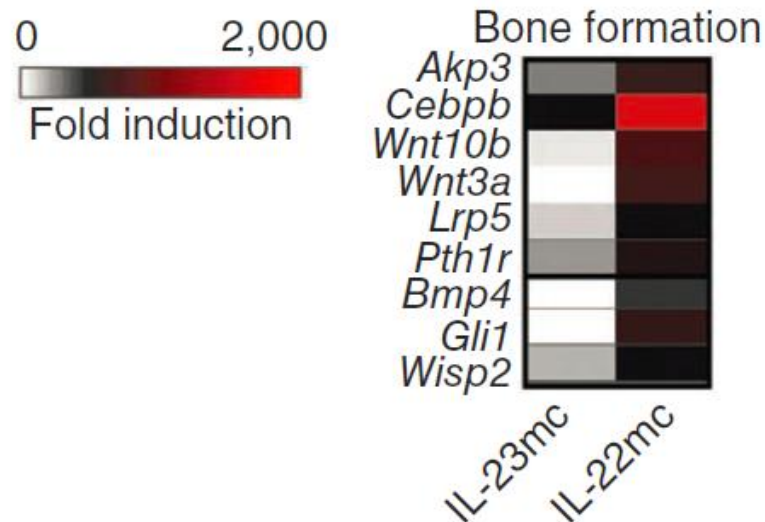
IL-23 expression induces aortic root inflammation

IL-22 induces a bone remodeling program

Assessment of pSTAT3 by flow cytometry of the osteoblast cell line CRL-12424 without stimulation or after stimulation with IL-6 or IL-22.

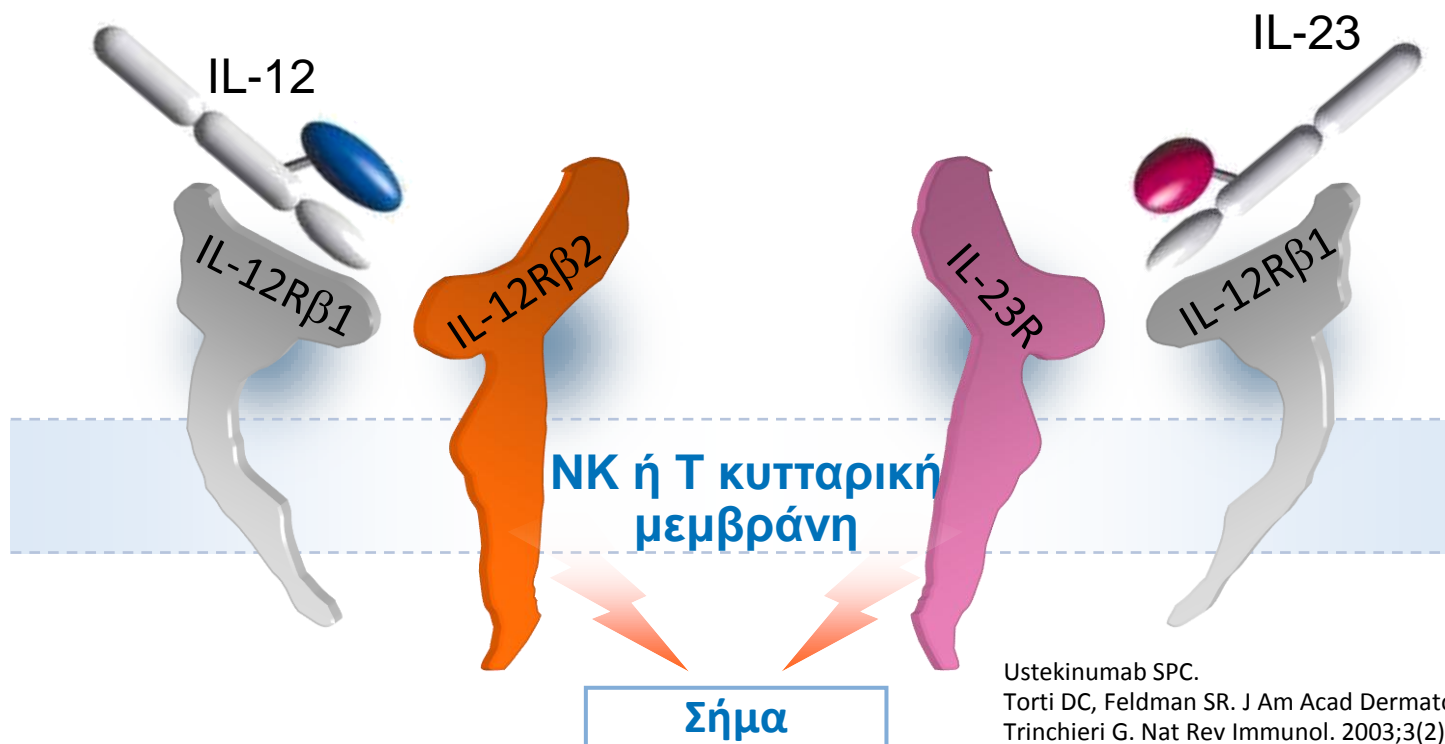


Molecular profiling of gene expression in paws 20 d after administration of IL-22mc or IL-23mc



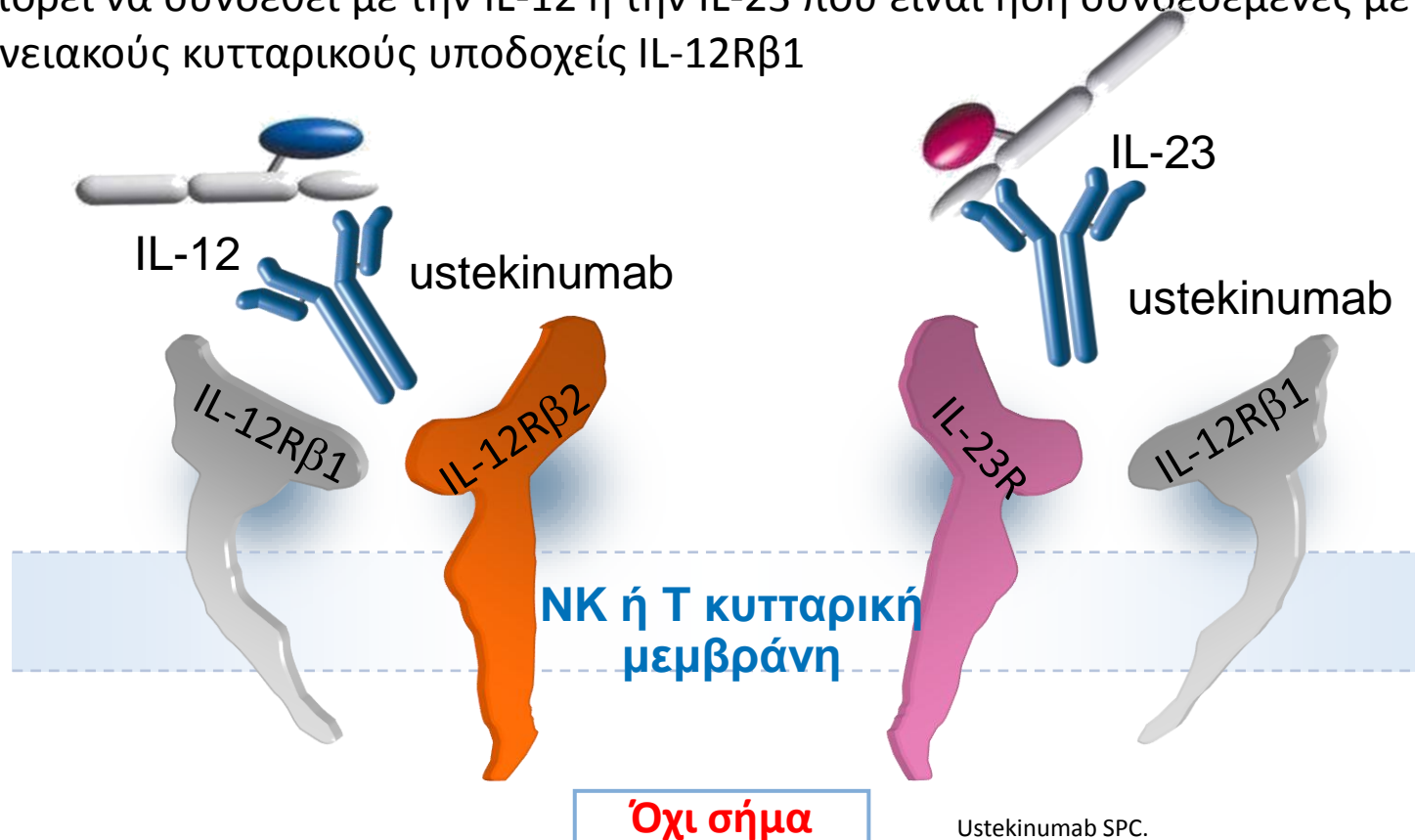
Ustekinumab: μηχανισμός δράσης

- είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα
- συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των IL-12 και IL-23.
- αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων.
- δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1



Ustekinumab: μηχανισμός δράσης

- είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα
- συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των IL-12 και IL-23.
- αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων.
- δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1

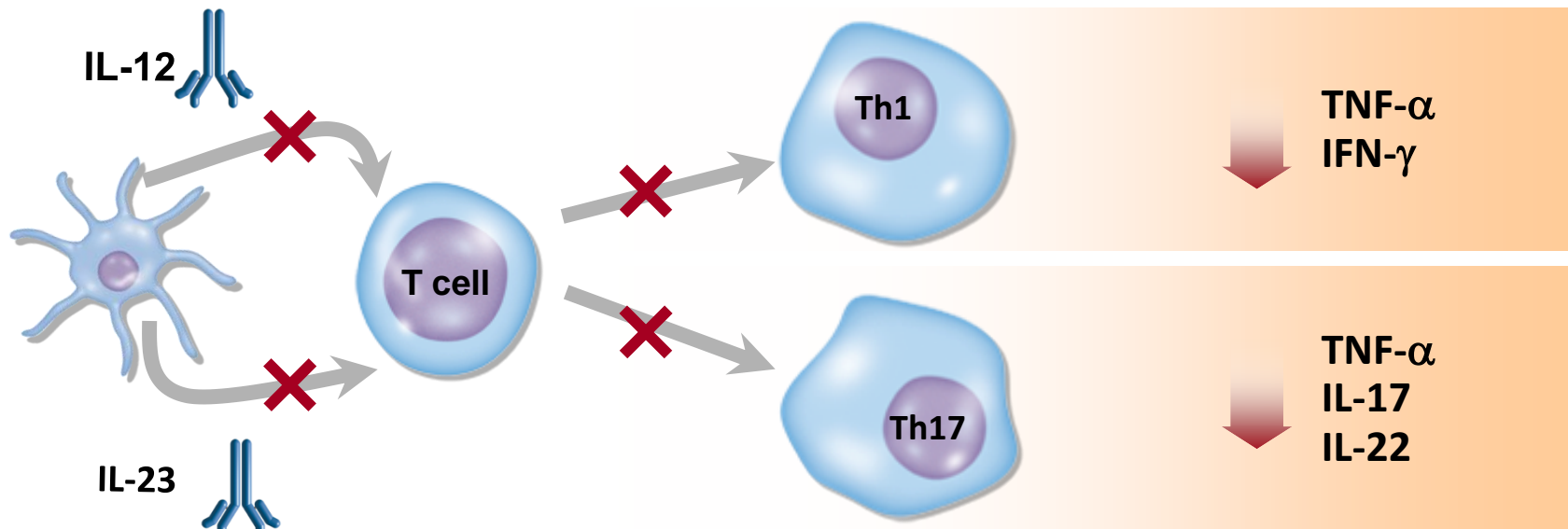


Ustekinumab: Μηχανισμός δράσης¹⁻⁴

Το αντίσωμα συνδέεται στην υπομονάδα p40 των IL-12 και IL-23, αποτρέποντας την σύνδεσή με τους κυτταρικούς τους υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου

Αποτρέπεται η διαφοροποίηση και κλωνική επέκταση των Th1 και Th17

Μείωση της παραγωγής των κυτταροκινών της φλεγμονής



1. Gately MK, et al. Annu Rev Immunol. 1998;16:495-521.
2. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007;8(9):950-7.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. J Clin Invest. 2004;113(12):1664-75.
4. Nestle FO et al. J Invest Dermatol. 2004; 123:xiv-xxv.

1-3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2018

ΒΟΛΟΣ

Ξενοδοχείο
XENIA VOLOS



Ελληνική
Ρευματολογική Εταιρεία
& Επαγγελματική Ένωση
Ρευματολόγων Ελλάδος



Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Ustekinumab σε ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα στην καθημερινή κλινική πρακτική

**Γκ. Κατσιφής MD, PhD, RhMSUS
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών**

**Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας 2018
Βόλος, 1-3 Ιουνίου 2018**

Ηonoraria από εκπαιδευτικές δραστηριότητες και επιστημονικές συνεργασίες :

Janssen

Abbvie

Novartis

UCB

MSD

Aenorasis

Celgene

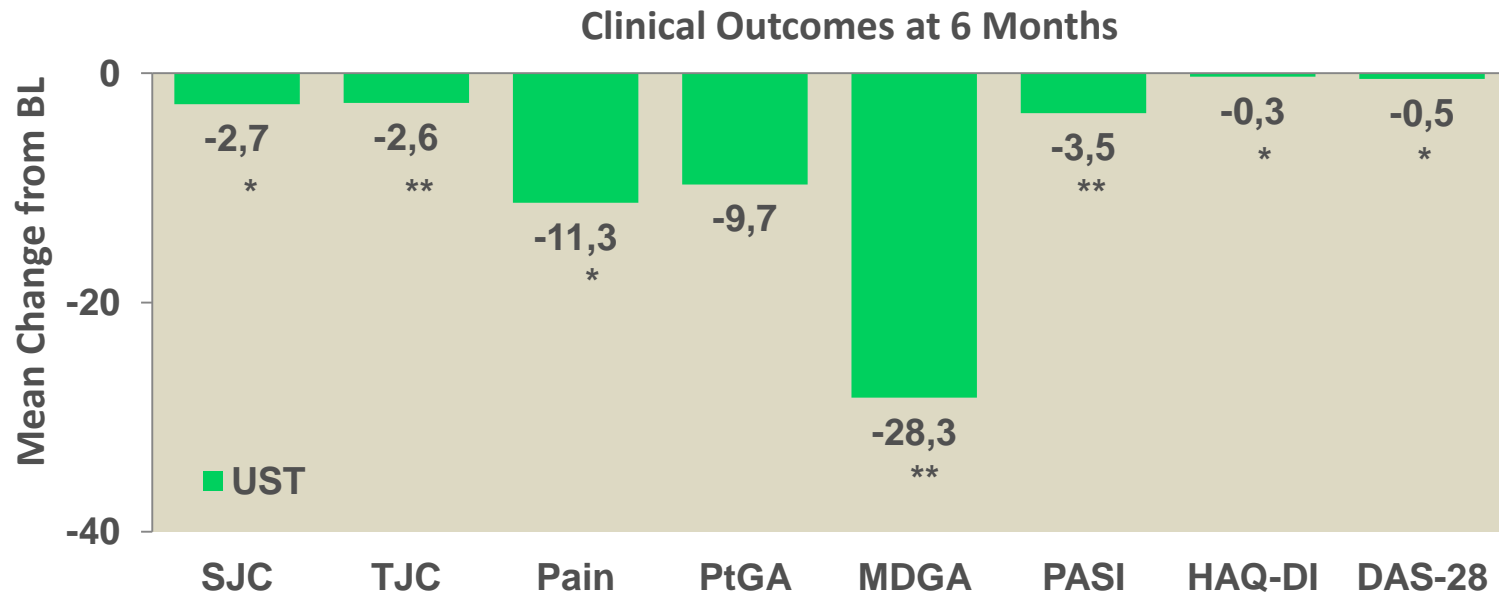
Pfizer

Roche

Safety and Effectiveness of Ustekinumab for PsA over 6 Months

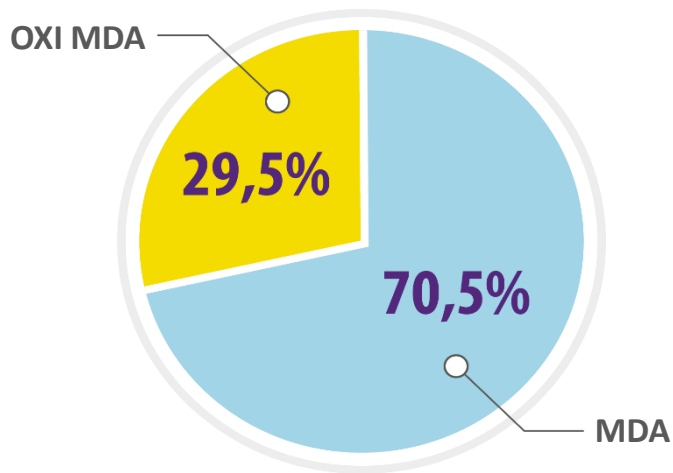
BioTRAC

- 63 PsA patients treated with UST were included from BioTRAC
- Pts were biologic-naive or treated with only one biologic prior to enrollment



- 36 AEs were reported by 21 pts through month 6; the majority were mild

Minimal disease activity in 34 PsA patients with ustekinumab: 24-week real-world study

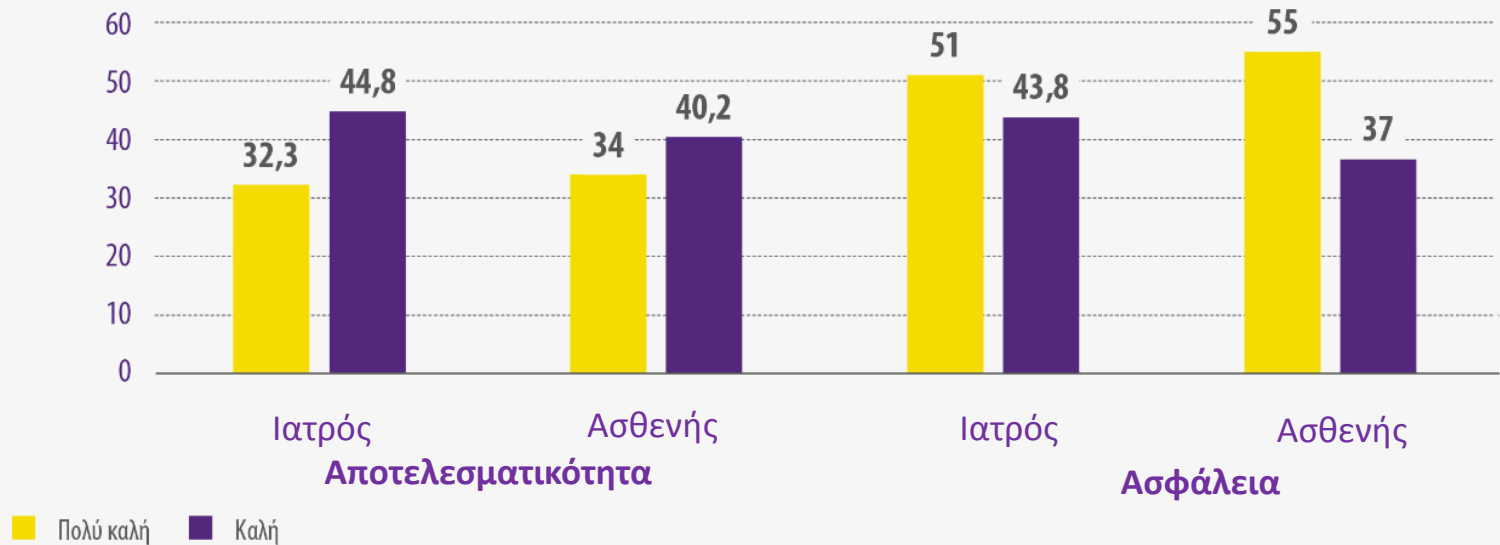


<i>Κριτήρια MDA</i>	<i>Εβδομάδα 0</i>	<i>Εβδομάδα 24</i>	<i>Τιμή p</i>
TJC (0-68)	7,0 ± 4,2	1,6 ± 1,4	0,001
SJC (0-66)	1,5 ± 1,5	0,3 ± 0,5	0,01
PASI (0-72)	15,4 ± 9,5	1,8 ± 4,2	0,001
BSA (%)	58 ± 17,2	3 ± 10,5	0,001
Πόνος ασθενούς VAS (0-100 mm)	53 ± 18,4	9,6 ± 7,6	0,01
PtGA (0-100 mm)	58,1 ± 15,8	10,3 ± 7,9	0,01
HAQ (0-3)	1,2 ± 0,8	0,1 ± 0,4	0,01
Ευαίσθητα σημεία ένθεσης (0-13)	2,1 ± 3,5	0,5 ± 1,2	0,01
MDA (%)	0	70,5	0,01

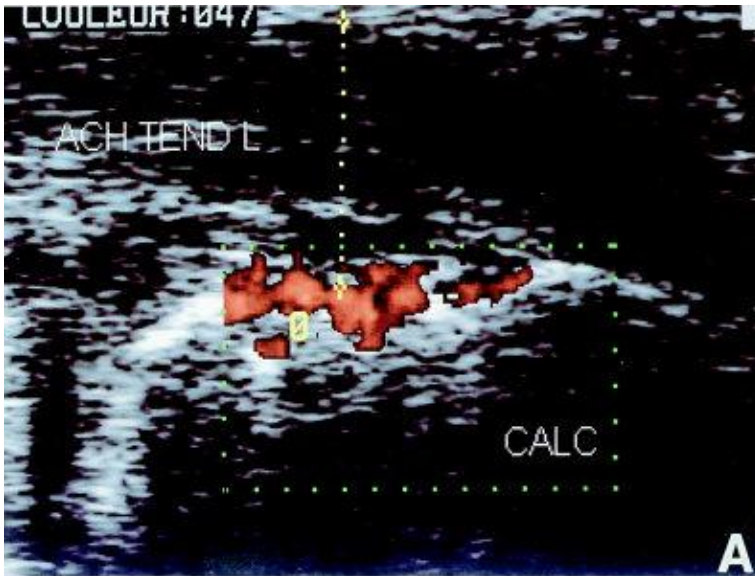
Ustekinumab for the treatment of PsA- results of the first interim analysis of the non-interventional study sustain

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ustekinumab από Ιατρούς και τους ασθενείς (n=400) την εβδομάδα 16

Ποσοστό ασθενών (%)



TNFi in enthesitis



Achilles' enthesitis before IFN



14 weeks after infusion of IFN

Worsening of cortical abnormalities and calcific deposits, despite TNFi

- 197 pts starting TNFi
- Power Doppler of 14 peripheral entheses
- Significant decrease at 6 months
 - Entheseal morphologic abnormalities
 - Intraentheses and Perientheses PD
 - Bursitis

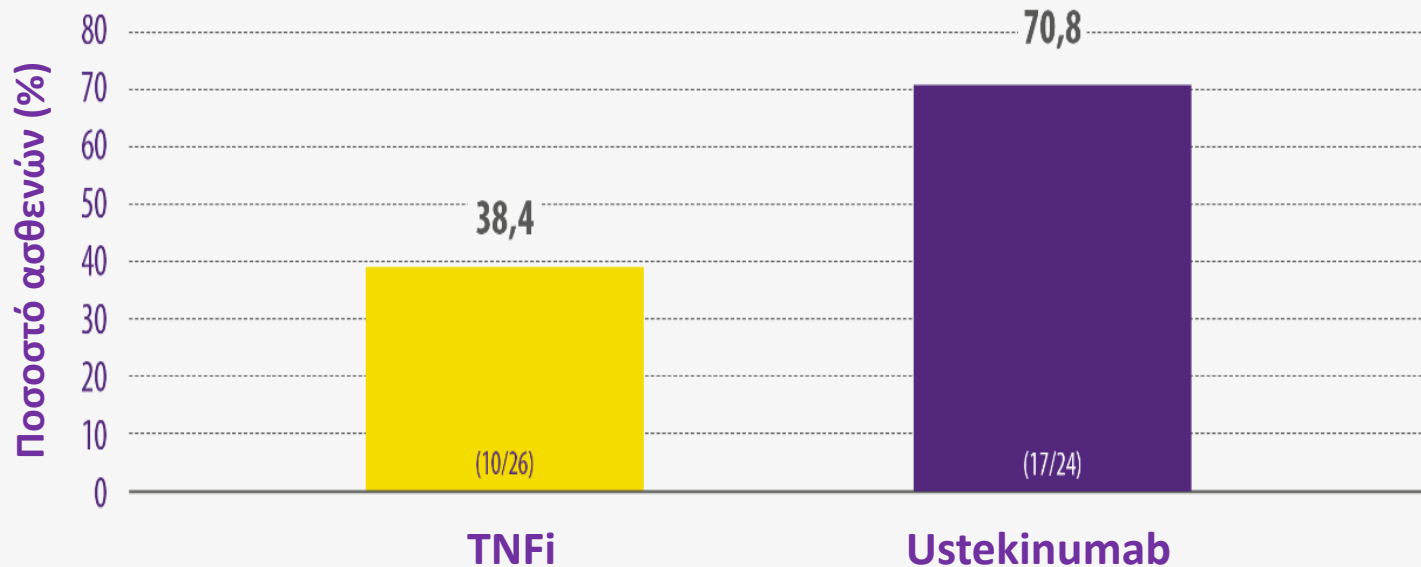
BUT!

- Worsening of cortical abnormalities and calcific deposits despite TNFi

Ustekinumab is superior to TNFi in resolving enthesitis in PsA patients (n=47)

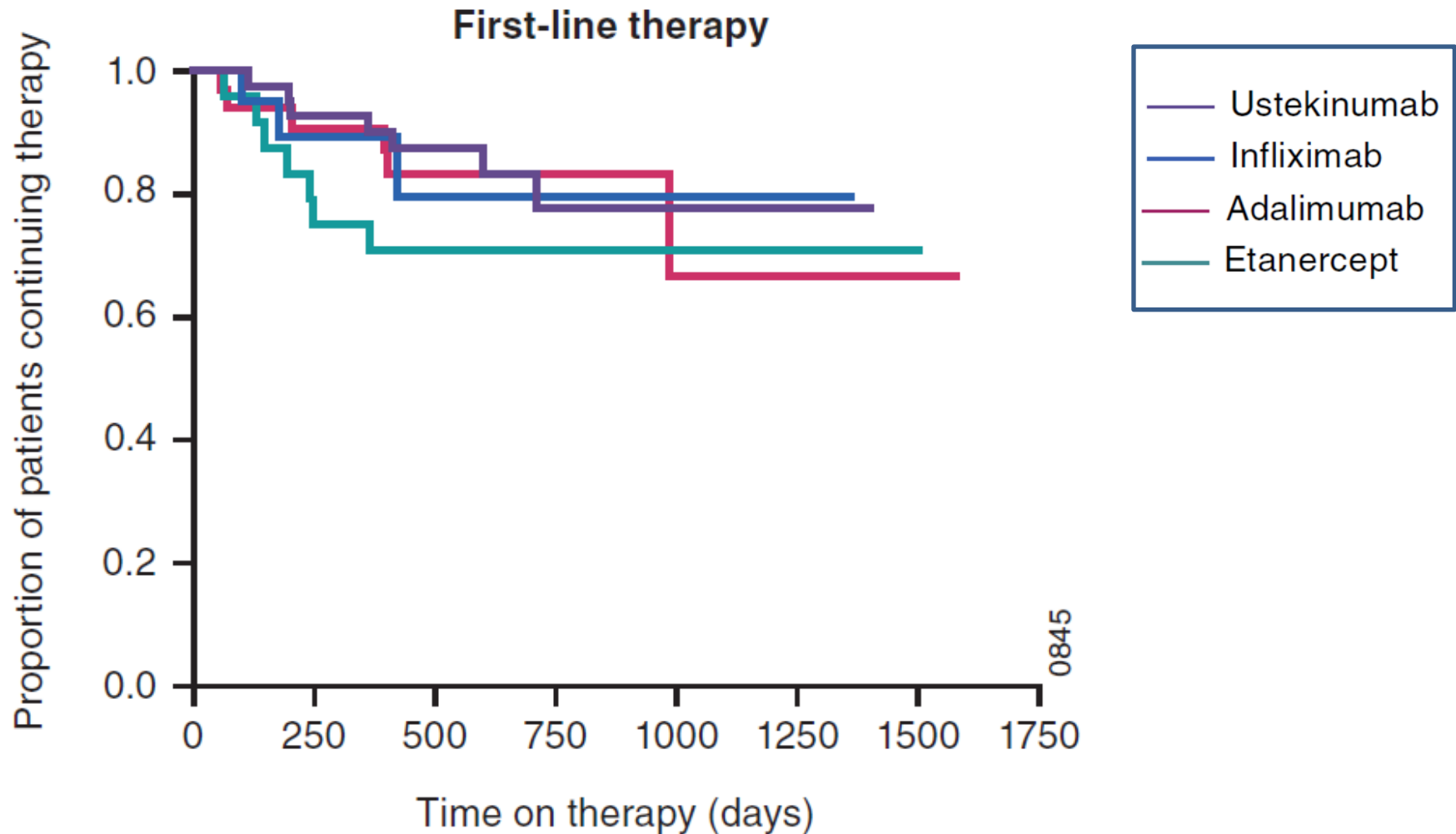
ECLIPSA Study

Ασθενείς που πέτυχαν SPARCC=0 μετά από 6 μήνες



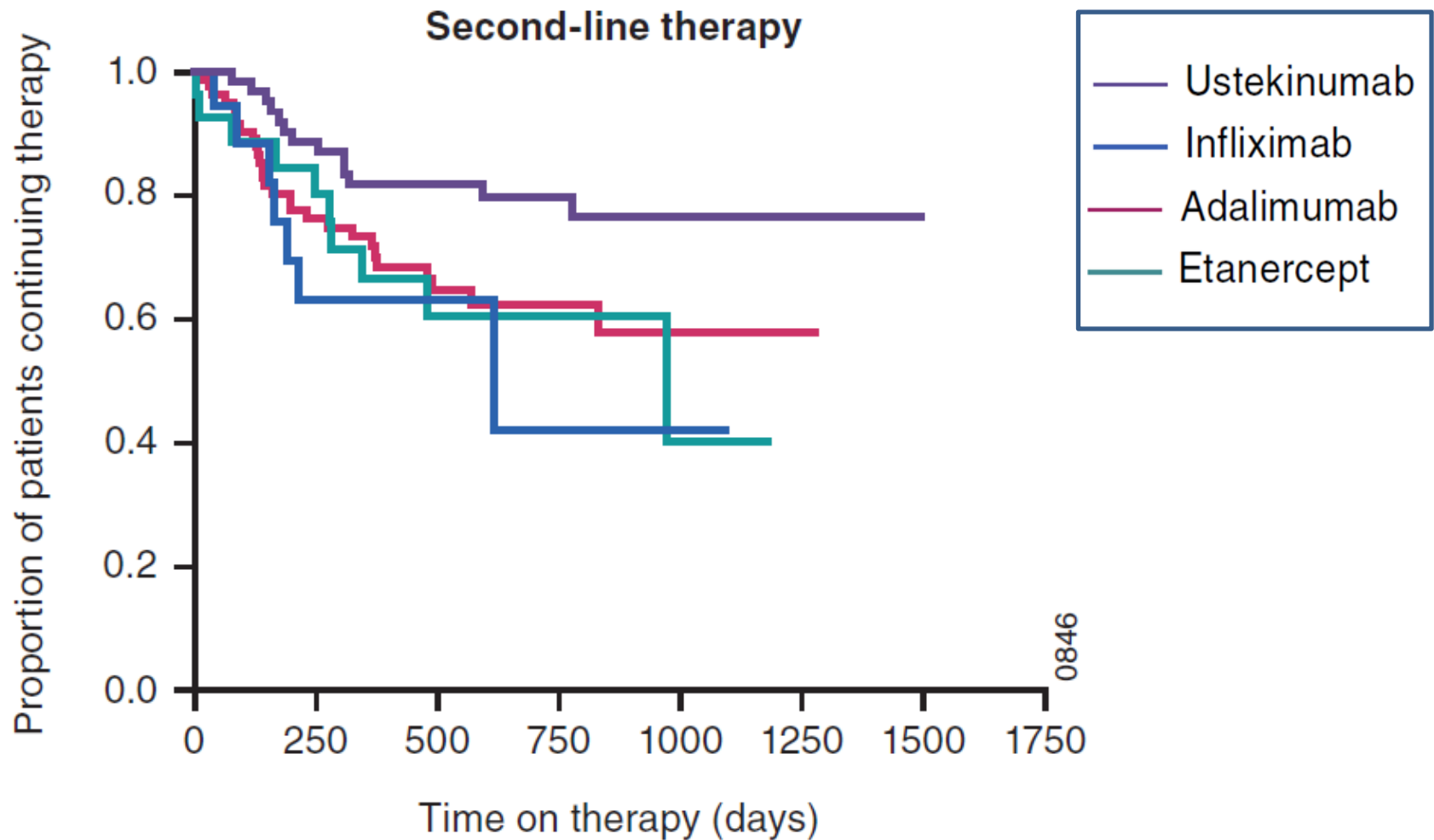
Χρόνος παραμονής στη θεραπεία των ασθενών με Ψ και ΨΑ: 1^η βιολογική θεραπεία (NS)

PSOLAR
(n=12.095)



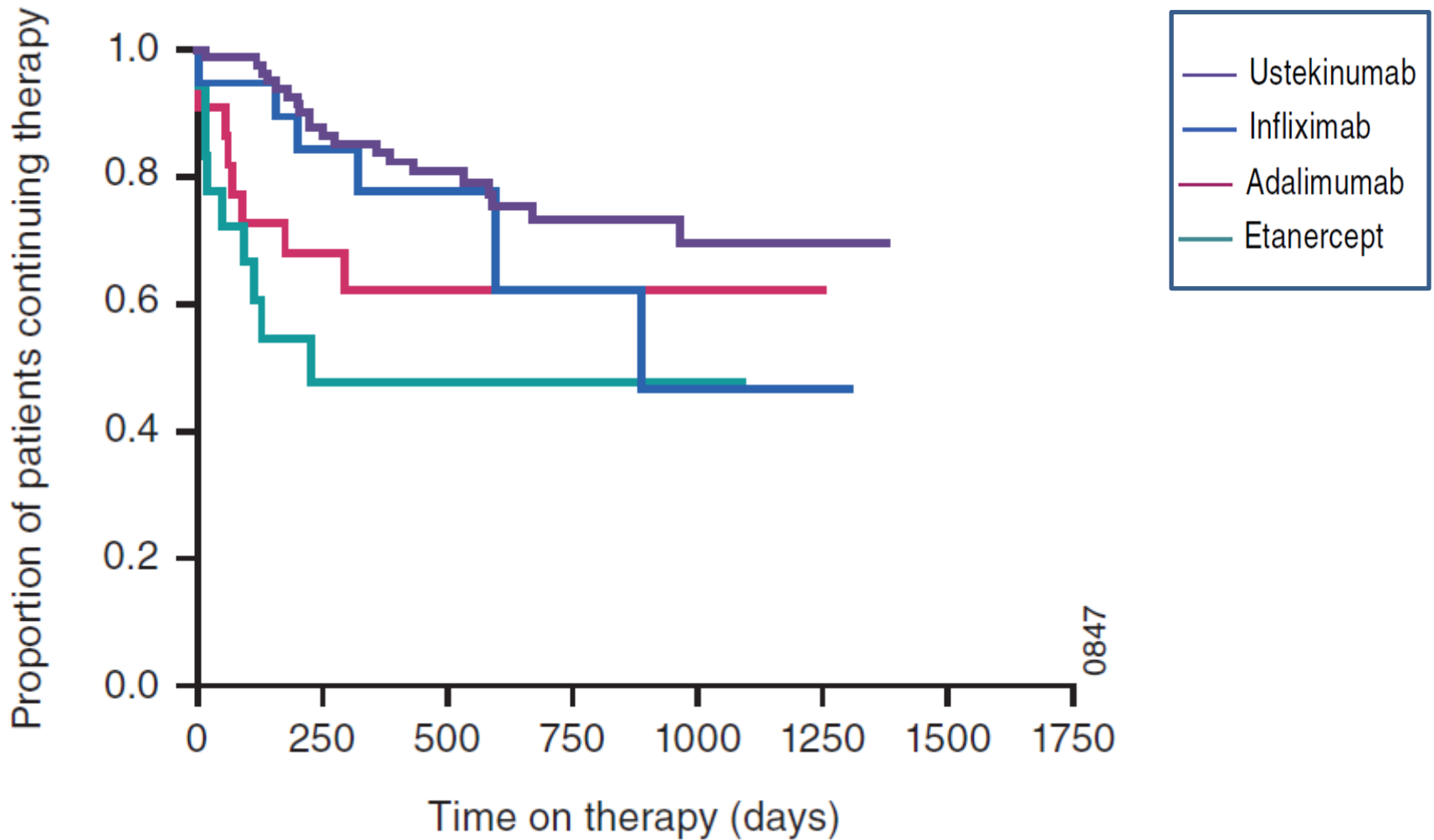
Χρόνος παραμονής στη θεραπεία των ασθενών με Ψ και ΨΑ: 2^η βιολογική θεραπεία (NS)

PSOLAR
(n=12.095)

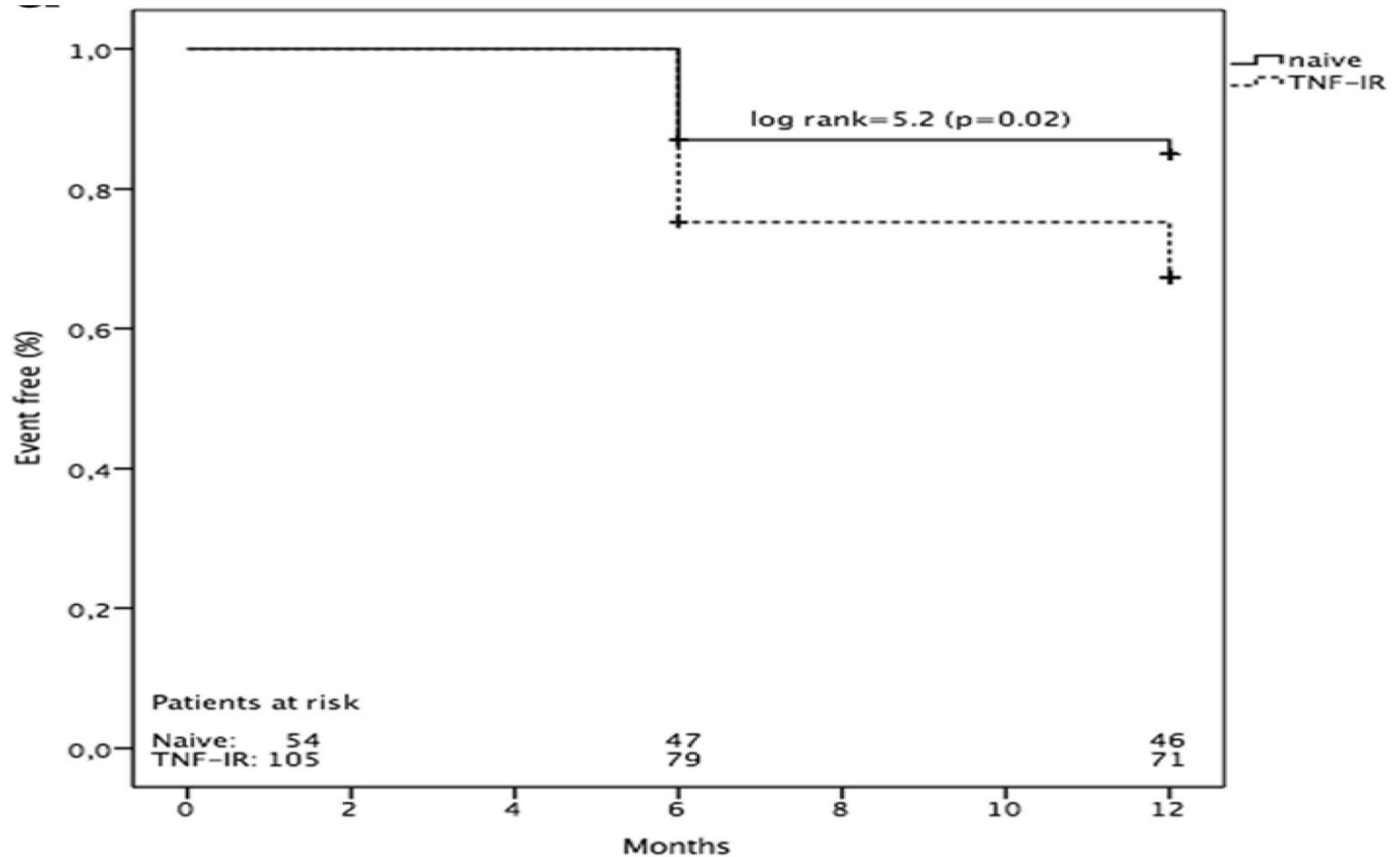


Χρόνος παραμονής στη θεραπεία των ασθενών με Ψ και ΨΑ: 3^η βιολογική θεραπεία

PSOLAR
(n=12.095)



12-month ustekinumab survival in PsA was significantly higher in naïve than in TNF-IR *BIOPURE n=160*





Χαρακτηριστικά ασθενών

Ρευματολογική Κλινική NNA



<i>Ασθενείς</i>	13
<i>Ηλικία</i>	47.53 ± 2.53
<i>Γυναίκες</i>	6 (46%)
<i>Διάρκεια φωρίασης (έτη)</i>	11.1 ± 3.4
<i>Διάρκεια αρθρίτιδος (έτη)</i>	4.6 ± 1.4



Χαρακτηριστικά ασθενών

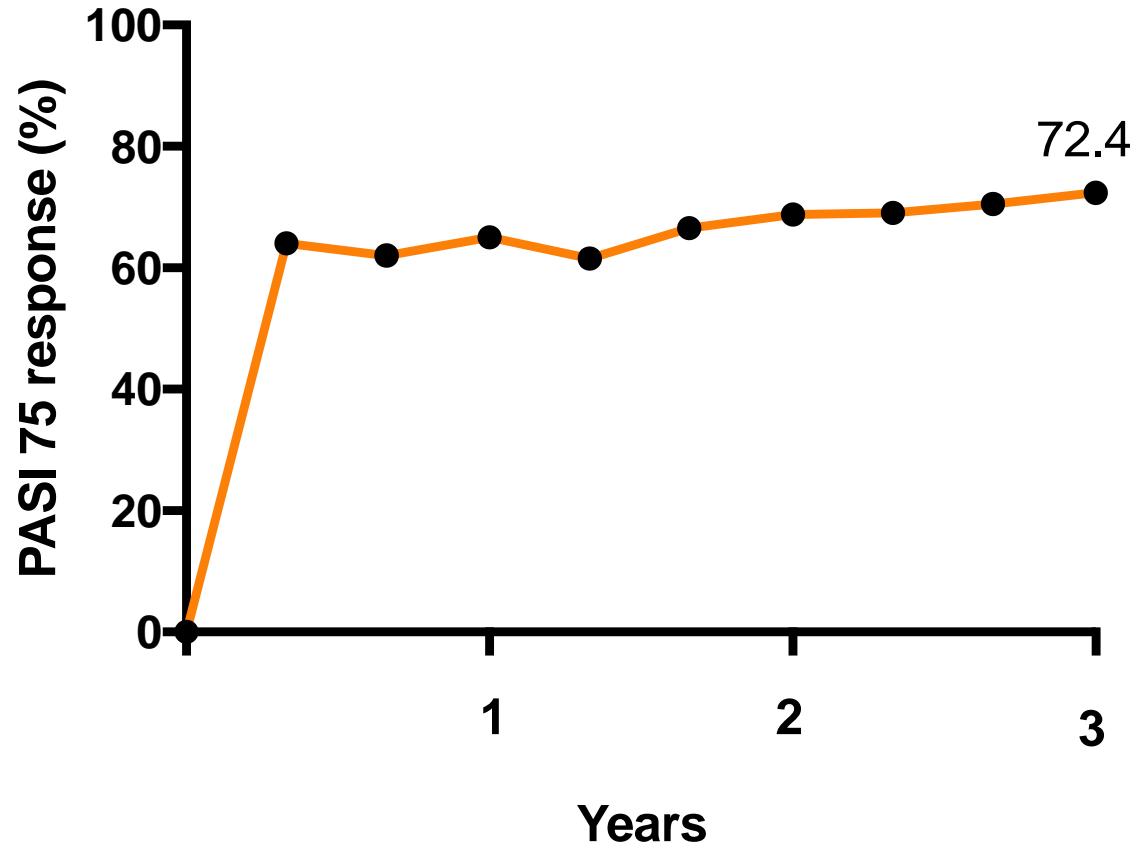
Ρευματολογική Κλινική NNA



Προηγούμενος βιολογικός	9 (69.2%)
<i>Infliximab</i>	5
<i>Etanercept</i>	3
<i>Adalimumab</i>	3
Δύο (2) βιολογικούς	1
Δύο (3) βιολογικούς	1

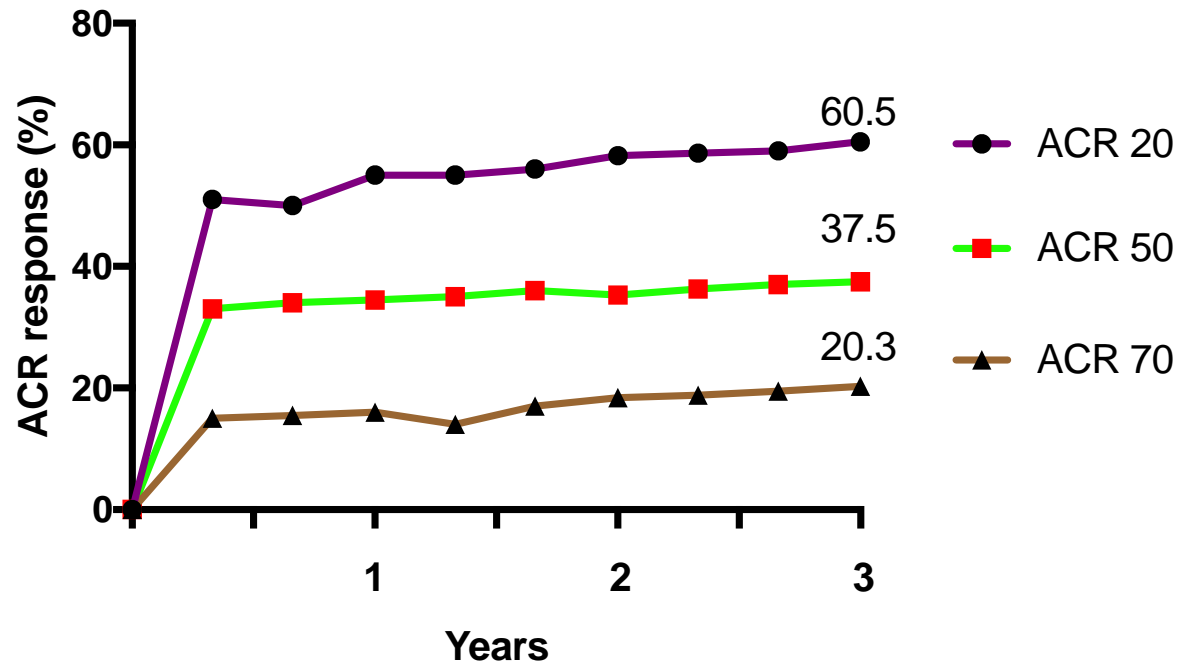


PASI 75 ανταπόκριση έως 3 έτη





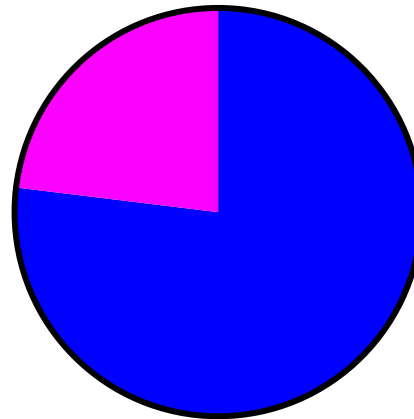
ACR 25,50,75 ανταποκρίσεις έως 3 έτη





Minimal Disease Activity στα 3 έτη

MDA



■ 76.92% MDA
■ 23.08% non-MDA

Total=13



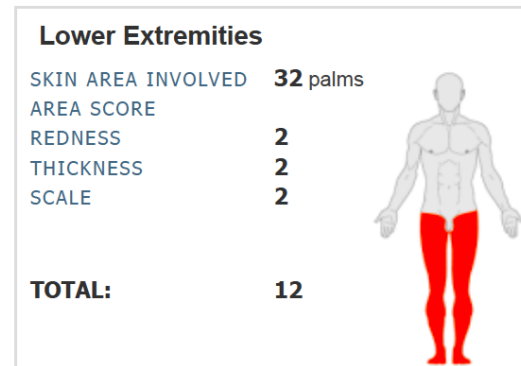
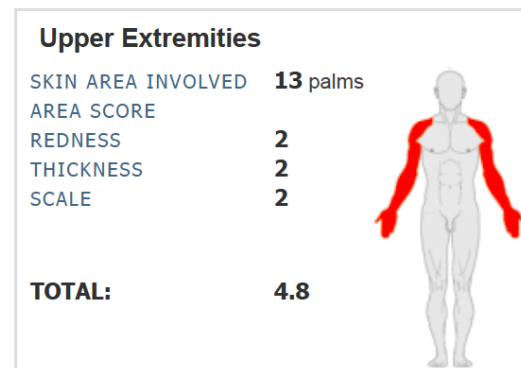
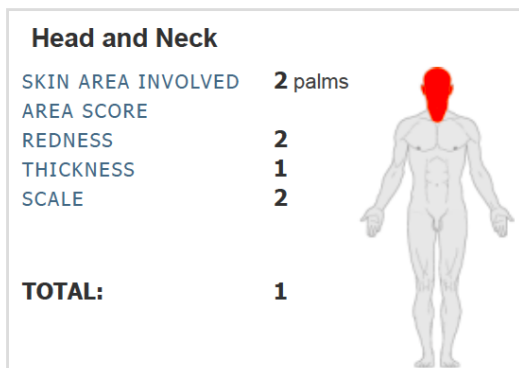
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Λοίμωξη ανωτέρου/κατωτέρου αναπνευστικού	15 (σε 13 ασθενείς)
Ουρολοίμωξη	3

ΓΜ

- Γυναίκα 61 ετών.
- Εκτεταμένο Ψωριασικό εξάνθημα τριχωτού κεφαλής, κορμού και άκρων

PASI SCORE: 26.8



- Αρθρίτιδα
ΠΧΚ Δε, ΜΤΦ άμφω, γόνατος ΔΕ
- Αχίλλειος τενοντίτιδα Αρ

CRP: 35 mg/l (0-5)

ΤΚΕ: 75

TJ: 7

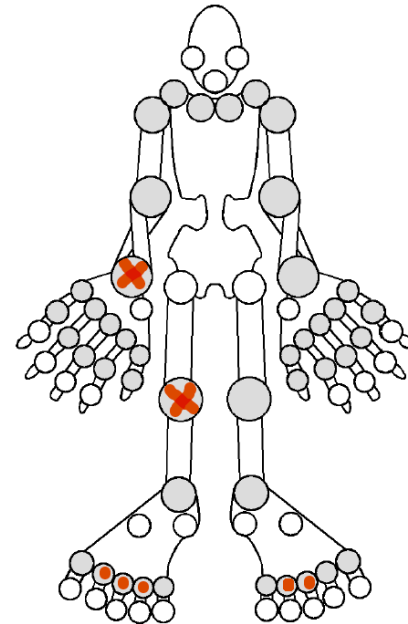
SJ: 7

DAS_{28(ESR)}: 6,5

DAS_{28(CRP)}: 5,7

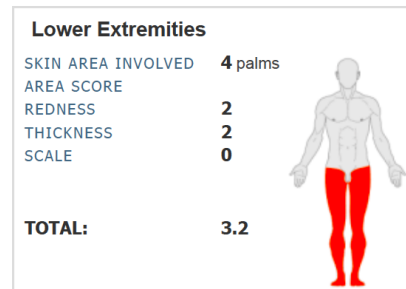
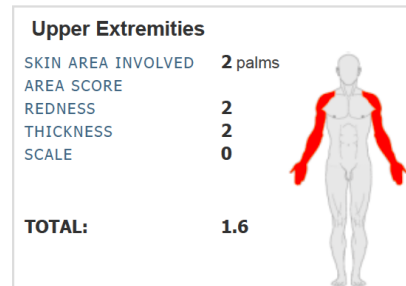
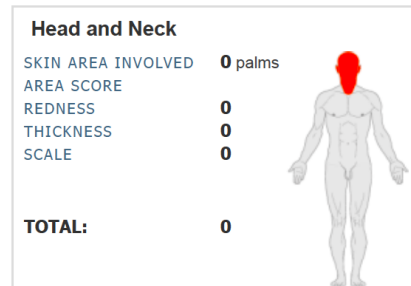
PtGA: 9

PhGA: 9

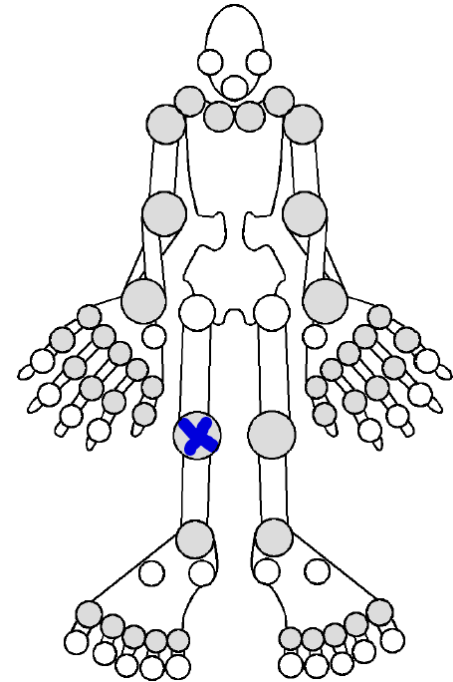


- Υπέρταση, ΧΑΠ, διάμεση πνευμονοπάθεια, συχνές λοιμώξεις κατωτέρου αναπνευστικού με νοσηλείες στο Νοσοκομείο
 - Ανεπιτυχής αγωγή (από 2003 με MTX, CyA, infliximab)
 - Ustekinumab από **10/15**
-
- Σημαντική βελτίωση του εξανθήματος από την πρώτη έγχυση και διατήρηση **για 3 έτη** (Βελτίωση PASI 75)

PASI SCORE: 5.7



- Βελτίωση αρθρίτιδας (**μέγιστη στο 3^ο μήνα**) και διατήρηση για **3 έτη**
- Υποχώρηση ενθεσίτιδας



10/2015

CRP: 35 mg/l (0-5)

TKE: 75

TJ: 7

SJ: 7

DAS_{28(ESR)}: 6,5

DAS_{28(CRP)}: 5,7

PtGA: 9

PhGA: 9

3/2018

CRP: 2 mg/l (0-5)

TKE: 25

TJ: 1

SJ: 0

DAS_{28(ESR)}: 3,11

DAS_{28(CRP)}: 2,2

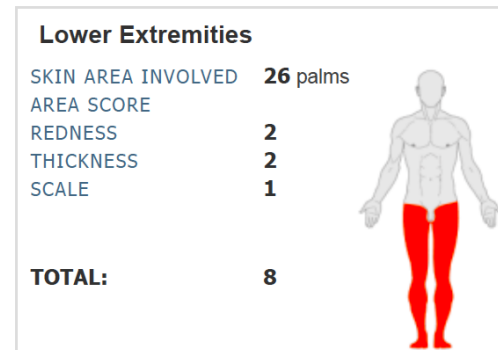
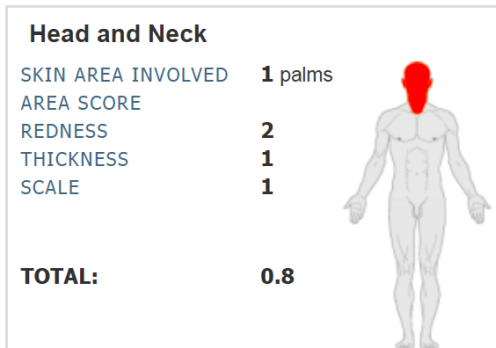
PtGA: 2

PhGA: 2

- Χωρίς σοβαρές λοιμώξεις

- Άνδρας 64 ετών.
- Εκτεταμένο Ψωριασικό εξάνθημα τριχωτού κεφαλής, κορμού και άκρων

PASI SCORE: 18.8



- Αρθρίτιδα
ΠΧΚ Αρ, ΜΤΦ άμφω, ΠΔΚ άμφω (με δυσκολία βάρδισης)
- Αχίλλειος τενοντίτιδα ΔΕ
- Υπέρταση
- Θρομβοπενία (50.000) (υπό μεθυλπρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη)
- Στεφανιαία νόσος- αγγειοπλαστική Δε στεφανιαίας

CRP: 17 mg/l (0-5)

ΤΚΕ: 10

TJ: 5

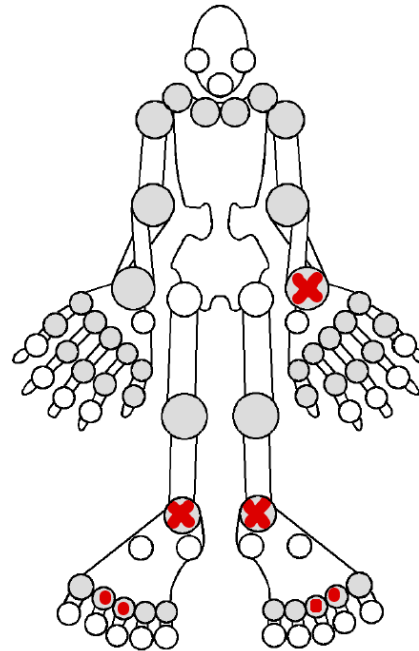
SJ: 5

DAS_{28(ESR)}: 4,75

DAS_{28(CRP)}: 5,14

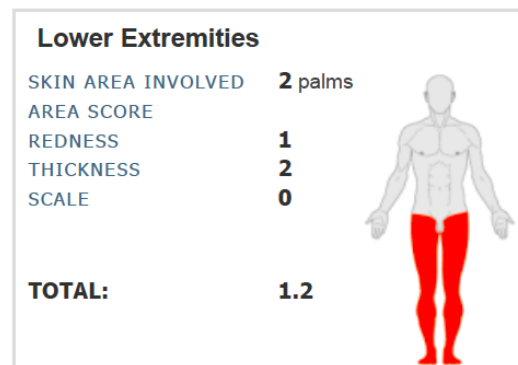
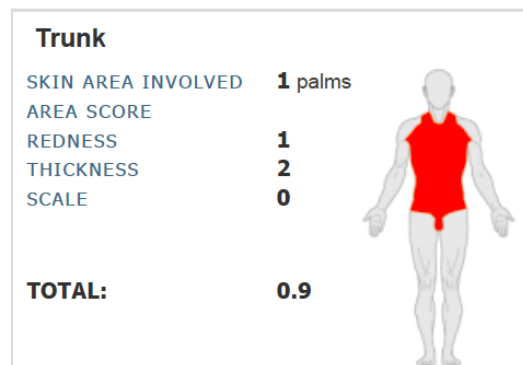
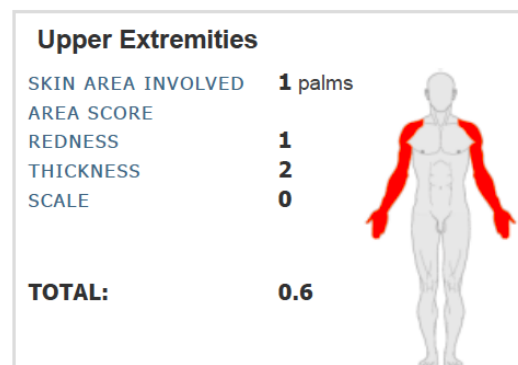
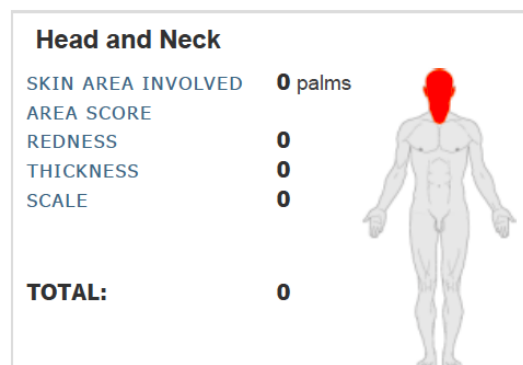
PtGA: 9

PhGA: 8

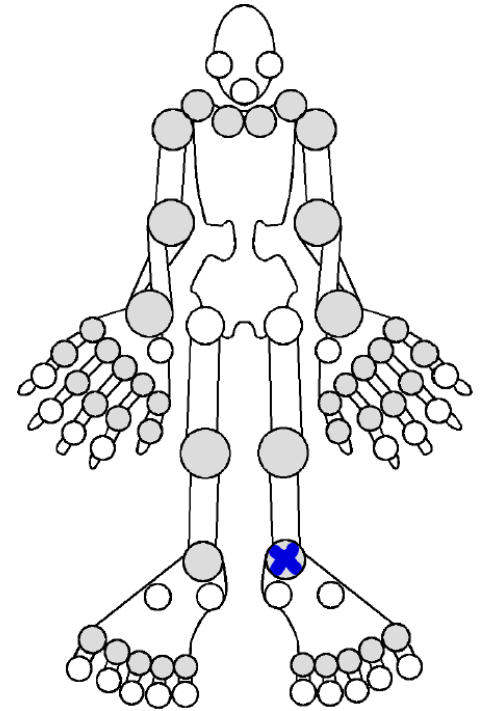


- Ustekinumab από **2/15**
- Σημαντική βελτίωση του εξανθήματος από την πρώτη έγχυση και διατήρηση για **3 έτη** (Βελτίωση PASI 80)

PASI SCORE: 2.7



- Βελτίωση αρθρίτιδας (από τον 3^ο μήνα)
και διατήρηση για **3 έτη**
- Υποχώρηση ενθεσίτιδας



2/2015

CRP: 17 mg/l (0-5)

TKE: 10

TJ: 5

SJ: 5

DAS_{28(ESR)}: 4,75

DAS_{28(CRP)}: 5,14

PtGA: 9

PhGA: 8

4/2018

CRP: 1,5 mg/l (0-7)

TKE: 10

TJ: 1

SJ: 0

DAS_{28(ESR)}: 2,4

DAS_{28(CRP)}: 2,1

PtGA: 2

PhGA: 2

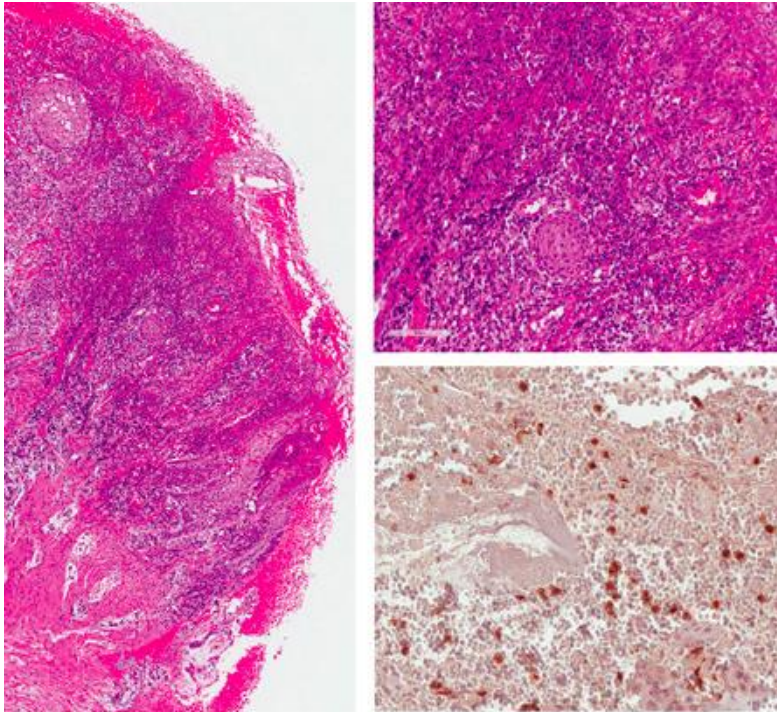
- Βελτίωση θρομβοπενίας (150.000)
- Χωρίς επιπλοκές από το καρδιαγγειακό

Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1

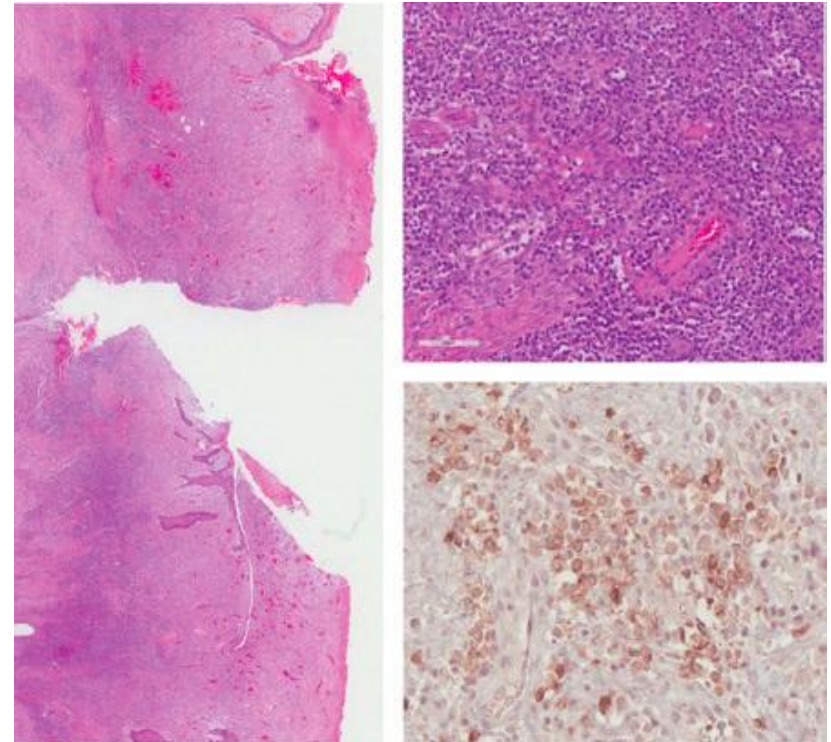


Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1

Gingival Tissue



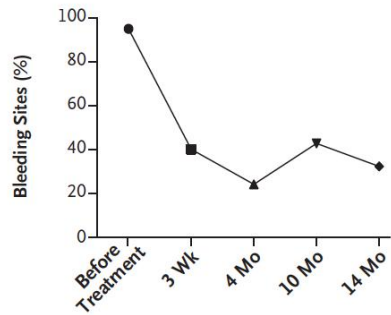
Skin from Sacral Wound



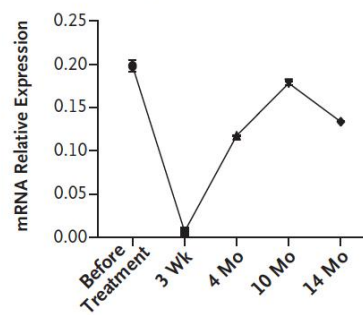
A Inflammation of Gingival Tissue



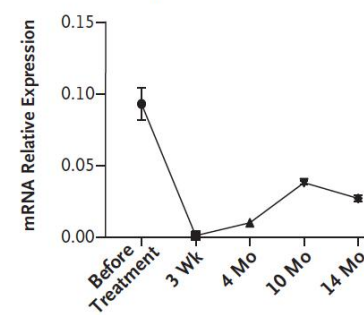
B Clinical Inflammation



C IL23A mRNA Expression



D IL17A mRNA Expression



E Sacral Wound



Το Ustekinumab στην Ψωριασική Αρθρίτιδα - Καθημερινή Κλινική Πρακτική

- Αποτελεσματικό (αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, εξάνθημα)
- Μακροχρόνια διατήρηση του αποτελέσματος
- *Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας*



Ετήσιο
Επιστημονικό Συμπόσιο
Εαρινές Ημέρες
Ρευματολογίας
2018

1-3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2018

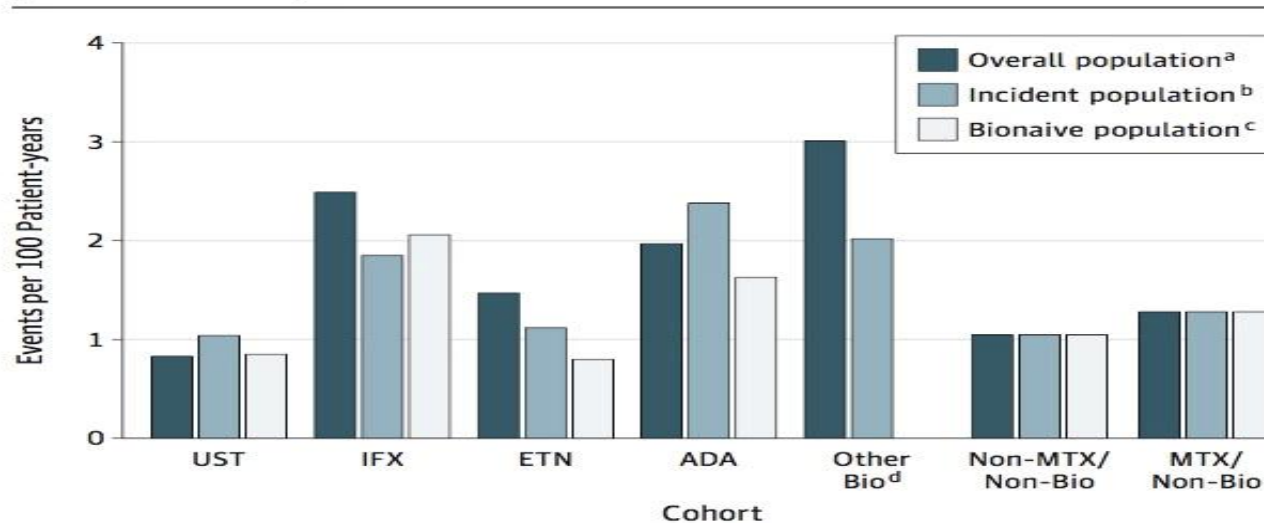
ΒΟΛΟΣ

Ξενοδοχείο
XENIAVOLOS

Αναστολή IL12-23 & λοιμώξεις

- Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)
- 11466 pts (22311 PYs)

Figure. Cumulative Incidence Rates of Serious Infections of Interest per 100 Patient-years



Data are shown by treatment cohort in the overall, incident, and bonaive populations. ADA indicates adalimumab; ETN, etanercept; IFX, infliximab; MTX/non-Bio, methotrexate/nonbiologics; non-MTX/non-Bio, nonmethotrexate/nonbiologics; and UST, ustekinumab.

Μητρώο DERMIBIO

Absolute numbers and incidence rates of adverse events per 100 treatment-years

Table 3 Absolute numbers and incidence rates of adverse events per 100 treatment-years

	Any adverse event	Infection	NMSC	Cardiovascular	Neurological	Other/unspecified
Adalimumab						
Total number of events, n	1221	651	17	19	44	490
Treatment series with event, n (%)	793 (59.5)	390 (29.3)	13 (1.0)	18 (1.4)	40 (3.0)	332 (24.9)
IR (95% CI)	32.6 (30.8–34.4)	17.4 (16.1–18.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.8)	1.2 (0.9–1.6)	13.1 (12.0–14.3)
Etanercept						
Total number of events, n	413	193	6	5	12	197
Treatment series with event, n (%)	291 (50.3)	118 (20.4)	6 (1.0)	5 (0.9)	12 (2.1)	150 (25.9)
IR (95% CI)	29.1 (26.5–32.1)	13.6 (11.8–15.7)	0.4 (0.2–0.9)	0.4 (0.1–0.8)	0.8 (0.5–1.5)	13.9 (12.1–16.0)
Infliximab						
Total number of events, n	223	87	3	1	6	126
Treatment series with event, n (%)	164 (49.2)	65 (19.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	6 (1.8)	90 (27.0)
IR (95% CI)	31.0 (27.2–35.3)	12.1 (9.8–14.9)	0.4 (0.1–1.3)	0.1 (0.0–1.0)	0.8 (0.4–1.9)	17.5 (14.7–20.9)
Secukinumab						
Total number of events, n	52	25	0	4	4	19
Treatment series with event, n (%)	50 (25.5)	23 (11.7)	0 (0.0)	4 (2.0)	4 (2.0)	19 (9.7)
IR (95% CI)	39.7 (30.2–52.0)	19.1 (12.9–28.2)	Not applicable	3.1 (1.1–8.1)	3.1 (1.1–8.1)	14.5 (9.2–22.7)
Ustekinumab						
Total number of events, n	612	325	11	10	25	241
Treatment series with event, n (%)	463 (43.9)	235 (22.3)	7 (0.7)	10 (0.9)	25 (2.4)	186 (17.6)
IR (95% CI)	24.3 (22.4–26.3)	12.9 (11.6–14.4)	0.4 (0.2–0.8)	0.4 (0.2–0.7)	1.0 (0.7–1.5)	9.6 (8.4–10.8)

NMSC, nonmelanoma skin cancer; IR, incidence rate per 100 treatment-years; CI, confidence interval.

An integrated safety data analysis across all phase II and phase III clinical programs for ustekinumab in psoriatic arthritis, Crohn's disease, and psoriasis

Αναφορά των συνολικών δεδομένων ασφαλείας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (PsA), στη νόσο του Crohn (CD) και στην ψωρίαση (PsO) για την υποστήριξη των θεραπευτικών αποφάσεων

Μελέτες PsA

1 μελέτη φάσης II
C=NT0743T10 (n=222)
20,5% έλαβαν MTX

2 μελέτες φάσης III
PSUMMIT 1 (n=615)
PSUMMIT 2 (n= 312)
~50% των ασθενών έλαβαν
MTX σε κάθε μελέτη

Μελέτες CD

2 μελέτες φάσης II
3 μελέτες φάσης III
(n=1,749)

Μελέτες φάσης III
(UNITI-1, UNITI-2 & IM UNITI):
Επαγωγή: Ustekinumab 130 mg
ή ~6 mg/kg IV,
Συντήρηση: Ustekinumab 90
mg SC q8w ή q12w για 44
εβδομάδες, 9,2% & 4,8% των
ασθενών έλαβαν MTX στην
UNITI-1
& UNITI-2 αντίστοιχα

Μελέτες PsO

1 x μελέτη φάσης II
3 x μελέτες φάσης III
(n=3,117)

Δεν επιτρεπόταν ταυτόχρονη
θεραπεία με DMARD
(συμπεριλαμβανομένης
και της MTX),
Ολοκληρώθηκε στα 5 έτη
παρακολούθησης

An integrated safety data analysis across all phase II and phase III clinical programs for ustekinumab in psoriatic arthritis, crohn's disease, and psoriasis

Συγκεντρωτικά δεδομένα σε PsA, CD, PsO

	Εικονικό φάρμακο	Ustekinumab
Ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ (%)	4,1	3,8
Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών ανά 100 ανθρωποέτη		
ΑΕ	552,41	426,39
ΣΑΕ	28,89	15,37
Λοιμώξεις	129,38	125,41
Σοβαρή λοίμωξη	4,15	2,54
MACE*	0,3	0,46
Κακοήθειες (εκτός NMSC)	0,15	0,35

Το προφίλ ασφαλείας των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab ήταν παρόμοιο με των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (PBO) για όλες τις ενδείξεις έως το 1^ο έτος θεραπείας

An integrated safety data analysis across all phase II and phase III clinical programs for ustekinumab in psoriatic arthritis, crohn's disease, and psoriasis

- % διακοπής του ustekinumab λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (AEs) ήταν παρόμοια σε όλες τις νόσους κατά τη διάρκεια 1 έτους θεραπείας, ανεξάρτητα από τη χρήση MTX
- %AE (ανά 100 ανθρωποέτη) ήταν παρόμοια μεταξύ του ustekinumab και του εικονικού φαρμάκου και για τις 3 νόσους
- % MACE και κακοηθειών (εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ του ustekinumab και του εικονικού φαρμάκου και για τις 3 νόσους

Το ustekinumab επιδεικνύει ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας στις κλινικές μελέτες φάσης II και III για την PsA, τη CD και την PsO

1-3 ΙΟΥΝΙΟΥ 2018

ΒΟΛΟΣ

Ξενοδοχείο
XENIA VOLOS



Ελληνική
Ρευματολογική Εταιρεία
& Επαγγελματική Ένωση
Ρευματολόγων Ελλάδος