

Νέα είσοδος στη Ρευματολογία: Το Ustekinumab στη θεραπεία της ΨΑ

Δρ. Γκίκας Κατσιφής
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
Υπεύθυνος Ιατρικής Εκπαίδευσης και Έρευνας

6^ο Επιστημονικό Συμπόσιο
Μυοσκελετικών Παθήσεων
ΕΠΕΜΥ

Αράχωβα
10-13 Απριλίου



Σύγκρουση συμφερόντων

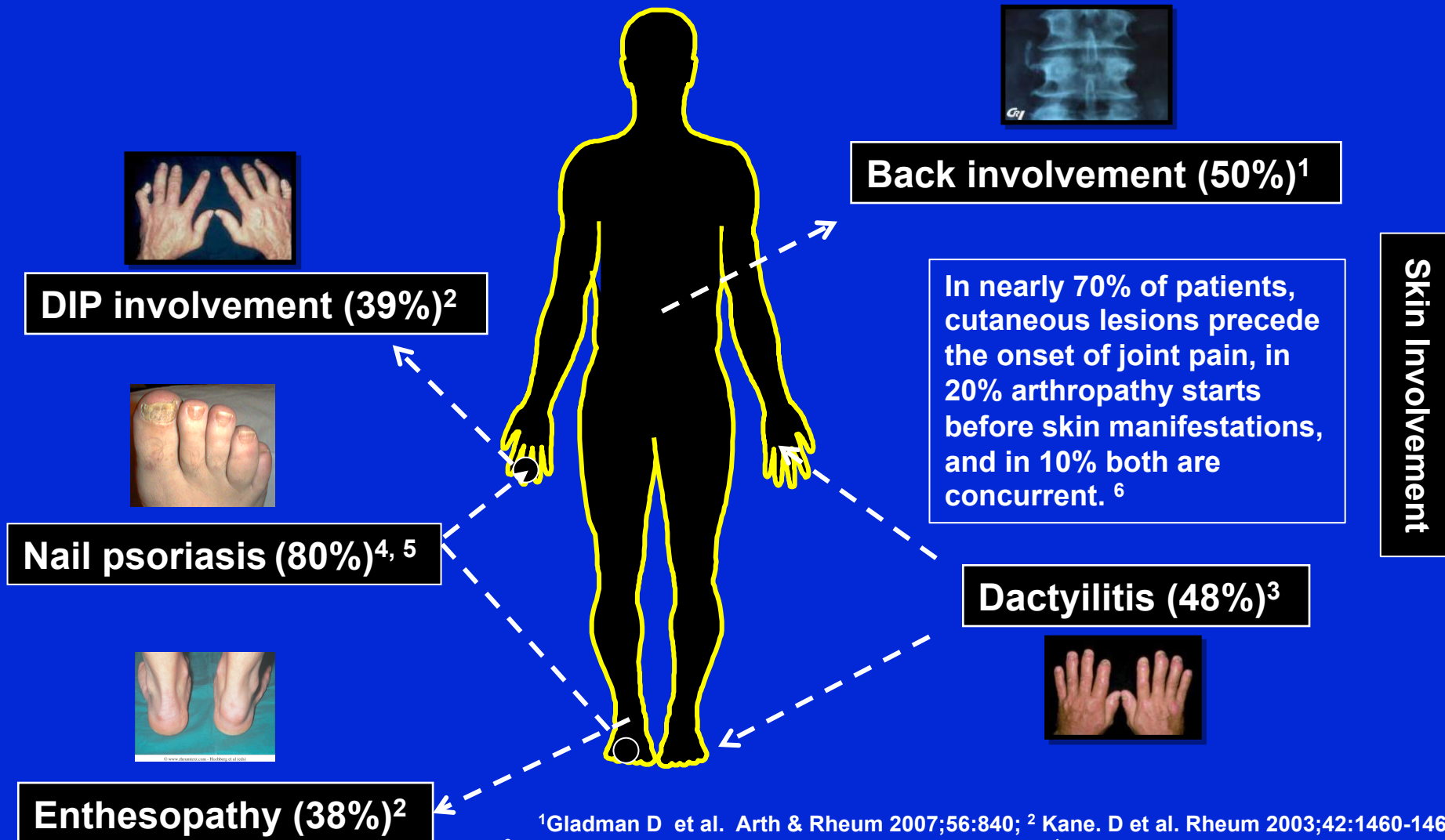
Αμοιβή για την παρουσίαση από τη Janssen

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις
την τελευταία διετία:

UCB, MSD, Abbvie, Pfizer

Psoriatic arthritis

Main Features and Their Frequency



DIP: Distal interphalangeal

¹Gladman D et al. Arth & Rheum 2007;56:840; ² Kane. D et al. Rheum 2003;42:1460-1468
³ Gladman D et al. Ann Rheum Dis 2005;64:188-190; ⁴Lawry M. Dermatol Ther 2007;20:60-67
⁵Jiaravuthisan MM et al. JAAD 2007;57:1-27; ⁶Yamamoto Eur J Dermatol 2011;21:660-6

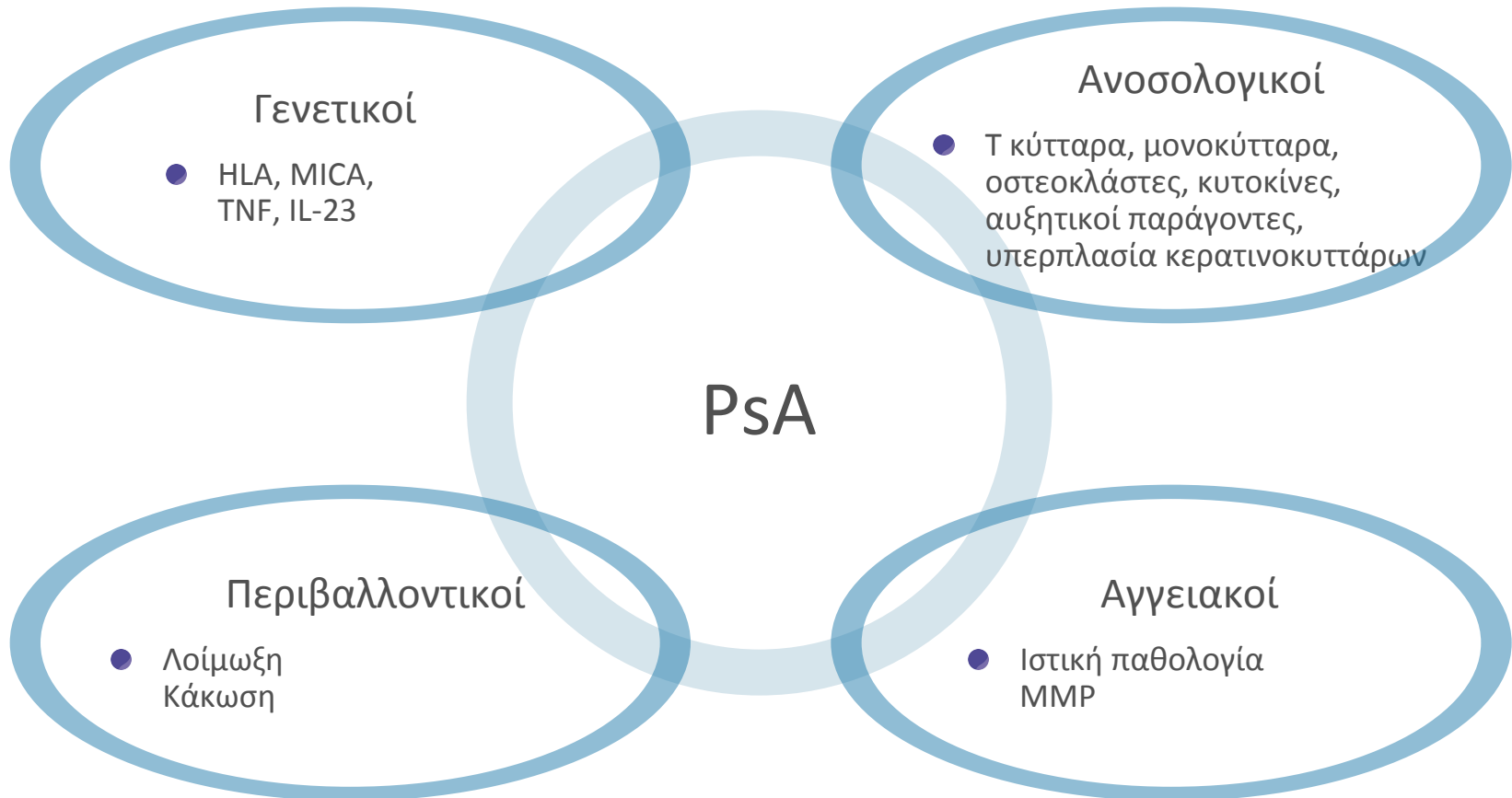
CASPAR criteria

	CASPAR
Inflammatory articular disease (joint, spine, or entheses)	Required
3 points from the following 5 categories	
Evidence of psoriasis	
Current psoriasis	2
Personal history	1
Family history	1
Current psoriatic nail dystrophy	1
RF negative	1
Dactylitis (Current or history)	1
Typical radiographic features*	1

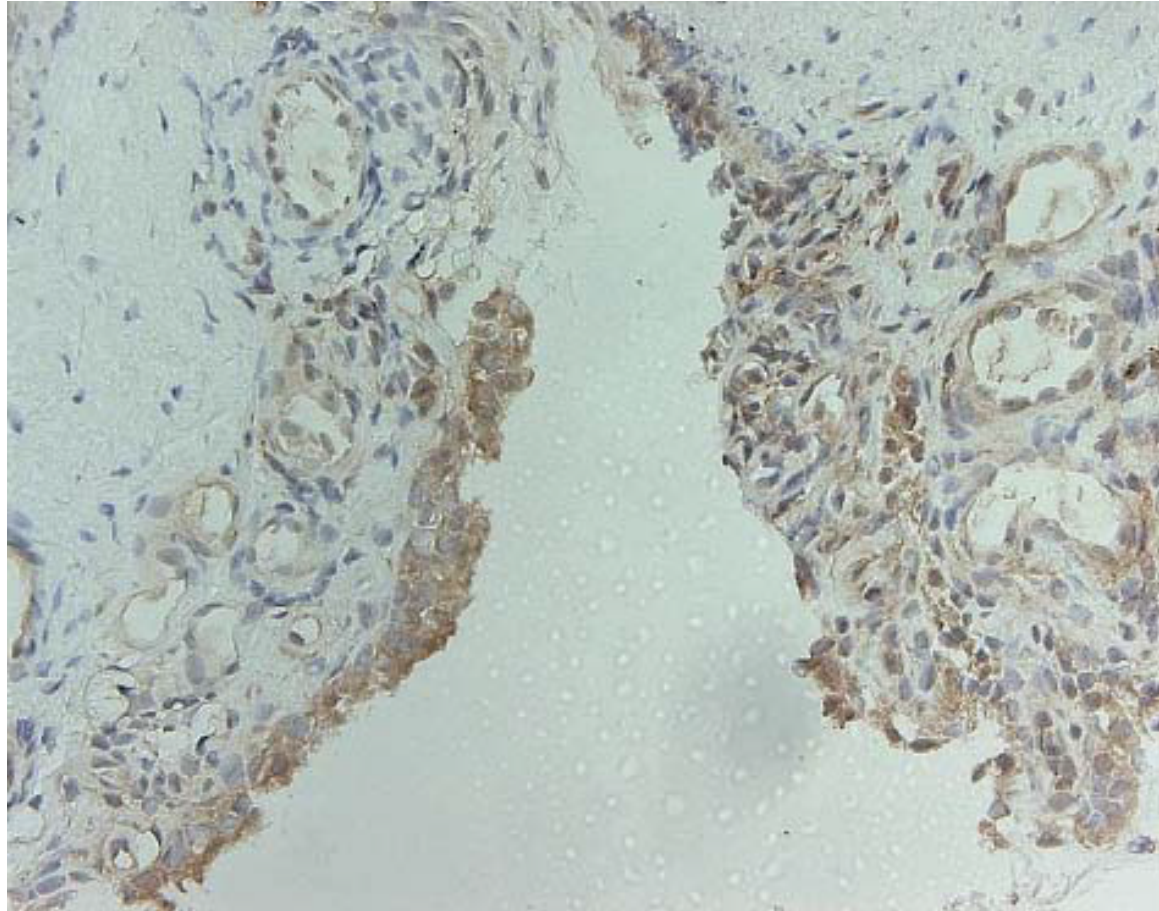
*Juxtaarticular new bone formation, appearing as ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophyte formation) on plain radiographs of the hand or foot

The CASPAR criteria have specificity 0.987 and sensitivity 0.914

Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΨΑ

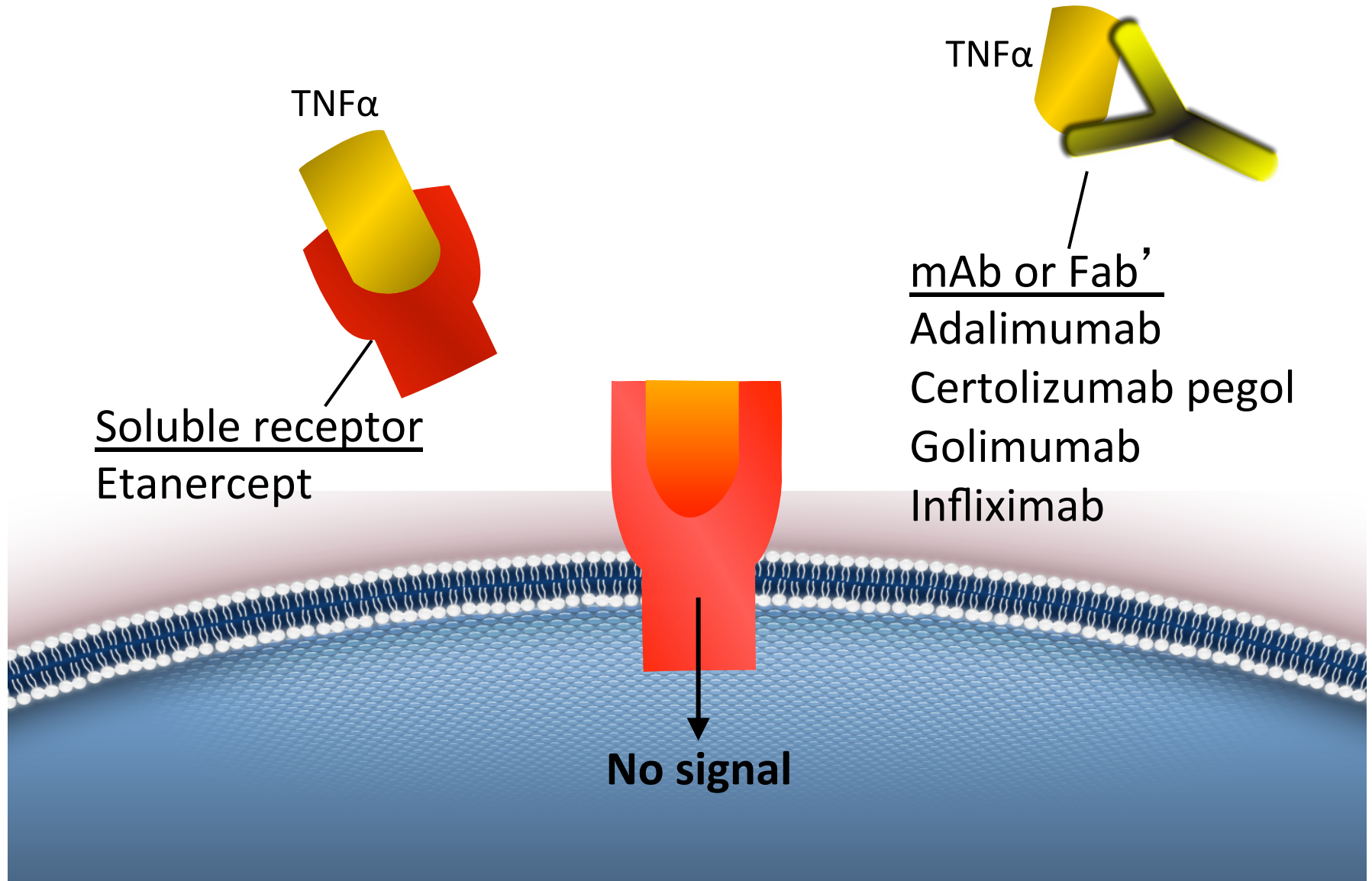


$\text{TNF}\alpha$

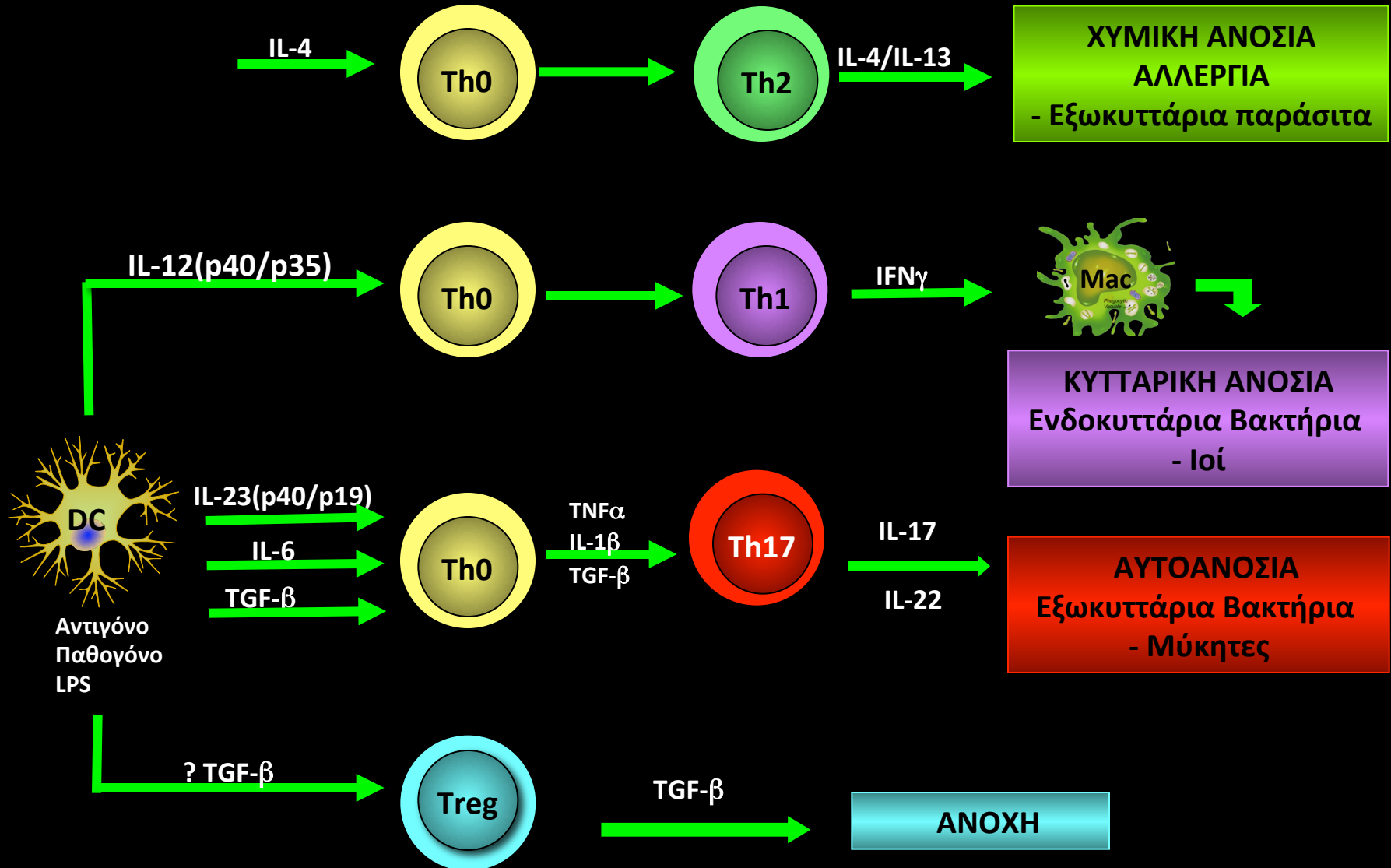


Synovial Tissue

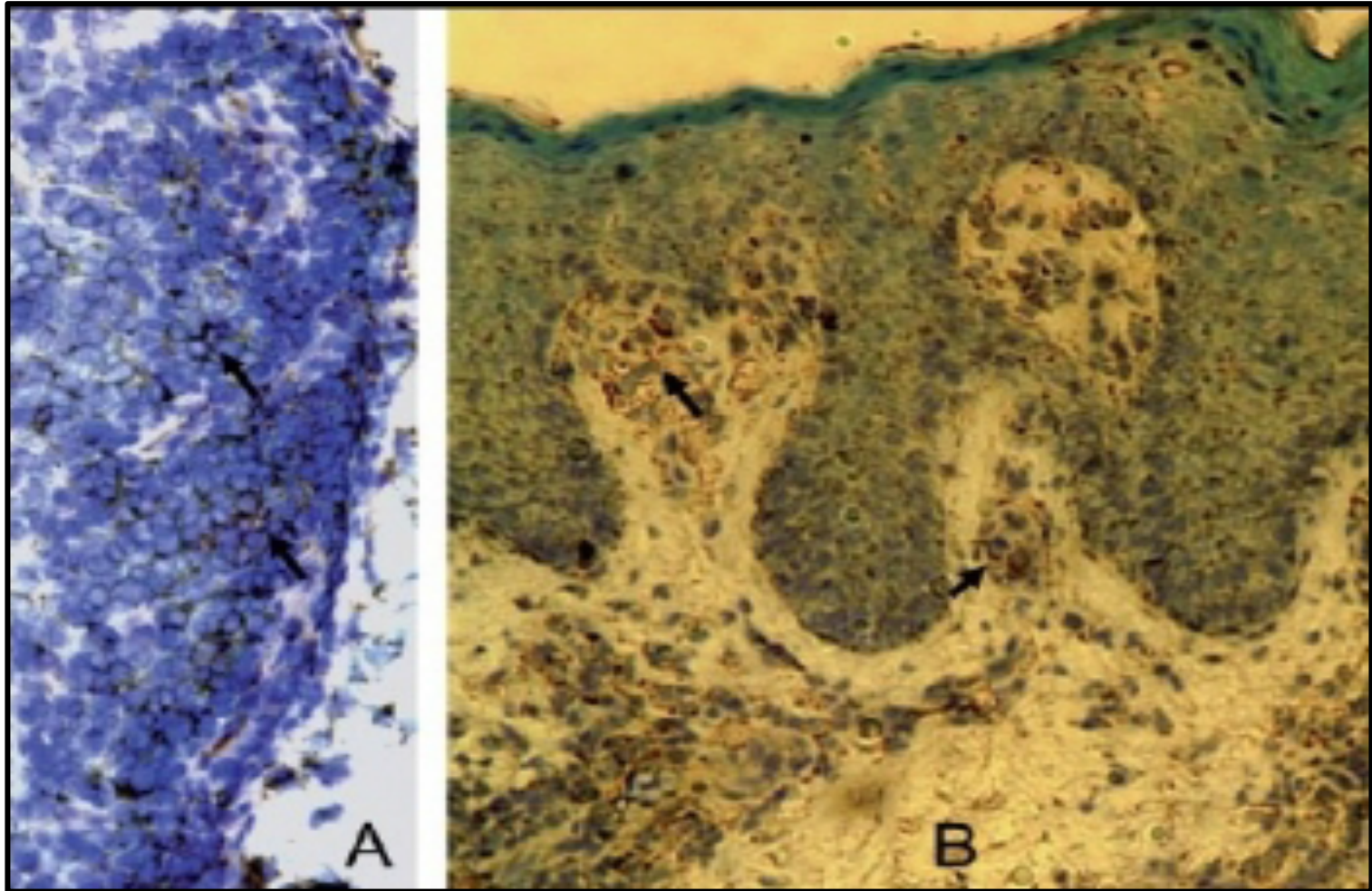
TNF α Inhibitors



Ανοσορρύθμιση από τα Τ λεμφοκύτταρα



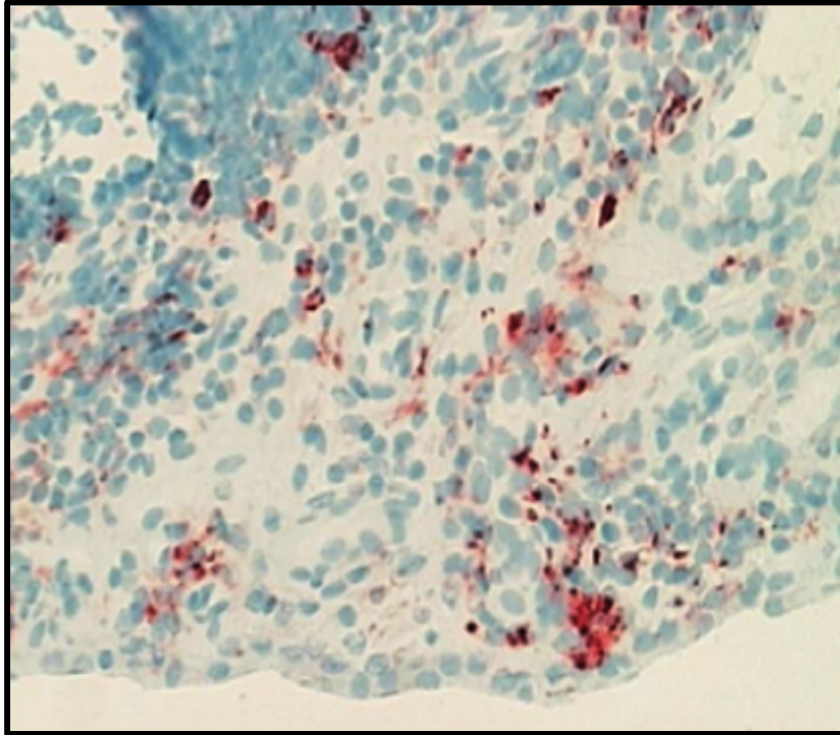
IL-17 A



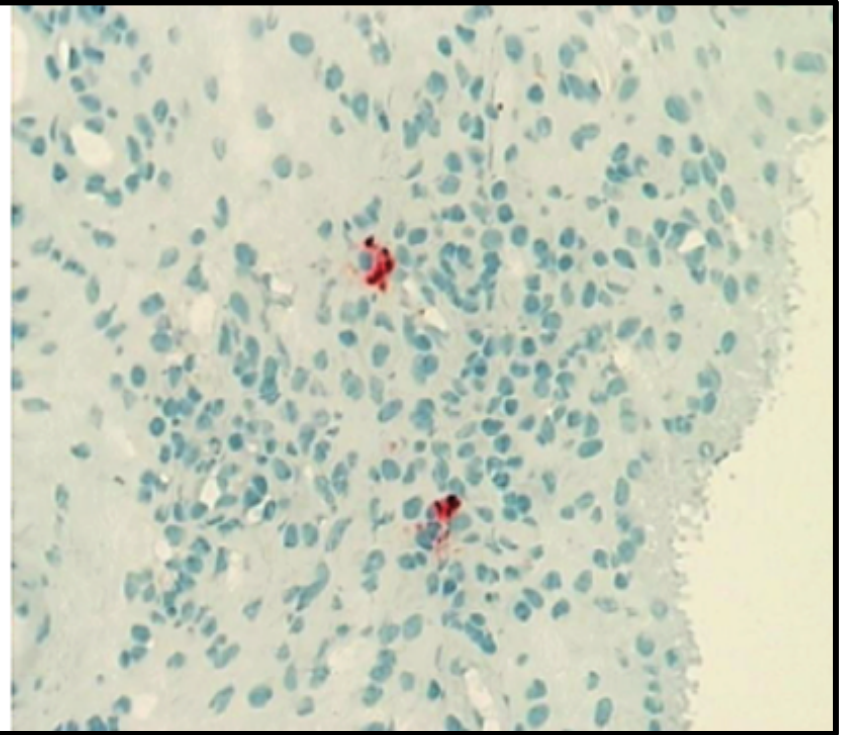
Synovial Tissue

Psoriasis Plaque

IL-17 A

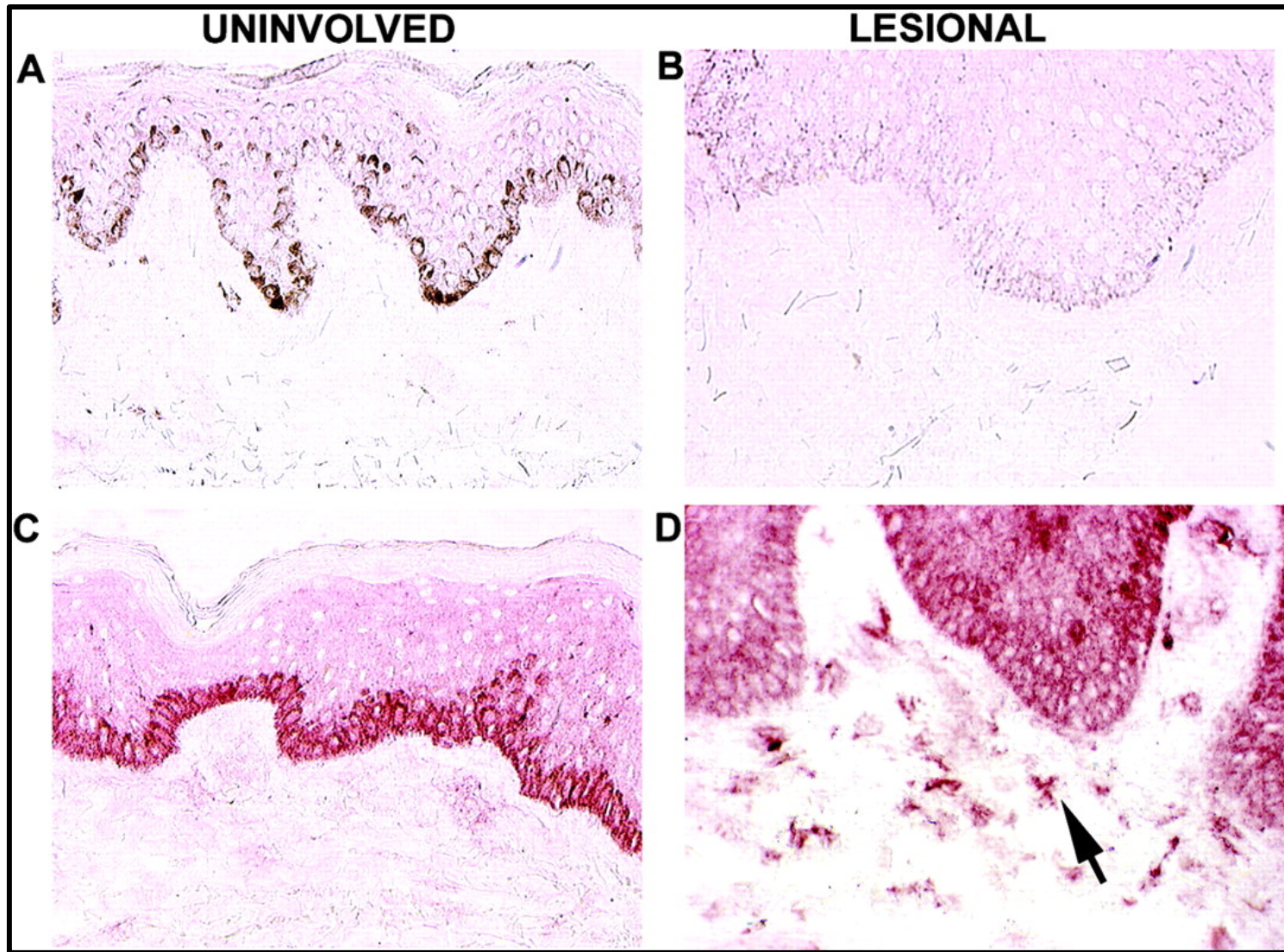


RA Synovial Tissue

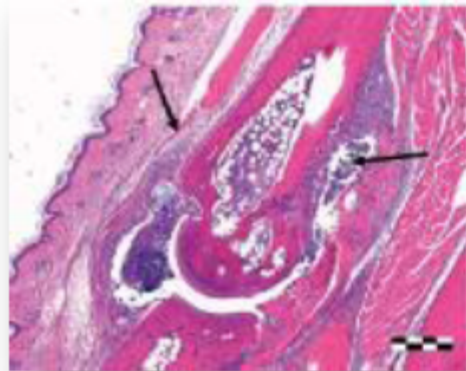


PsA Synovial Tissue

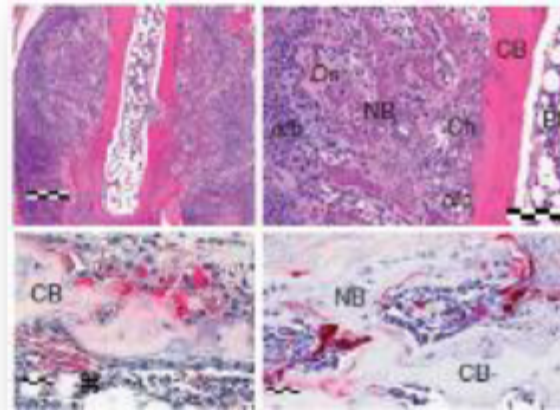
p40 in psoriatic skin.



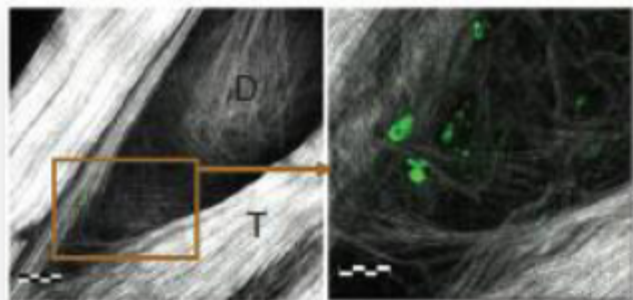
Η IL-23 επάγει την ενθεσίτιδα και την παραγωγή νέου οστού



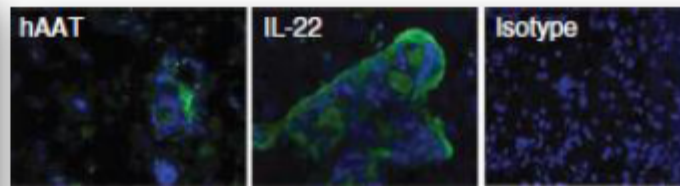
Passive transfer CIA



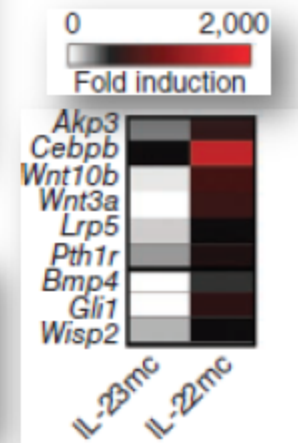
IL-23 minicircle



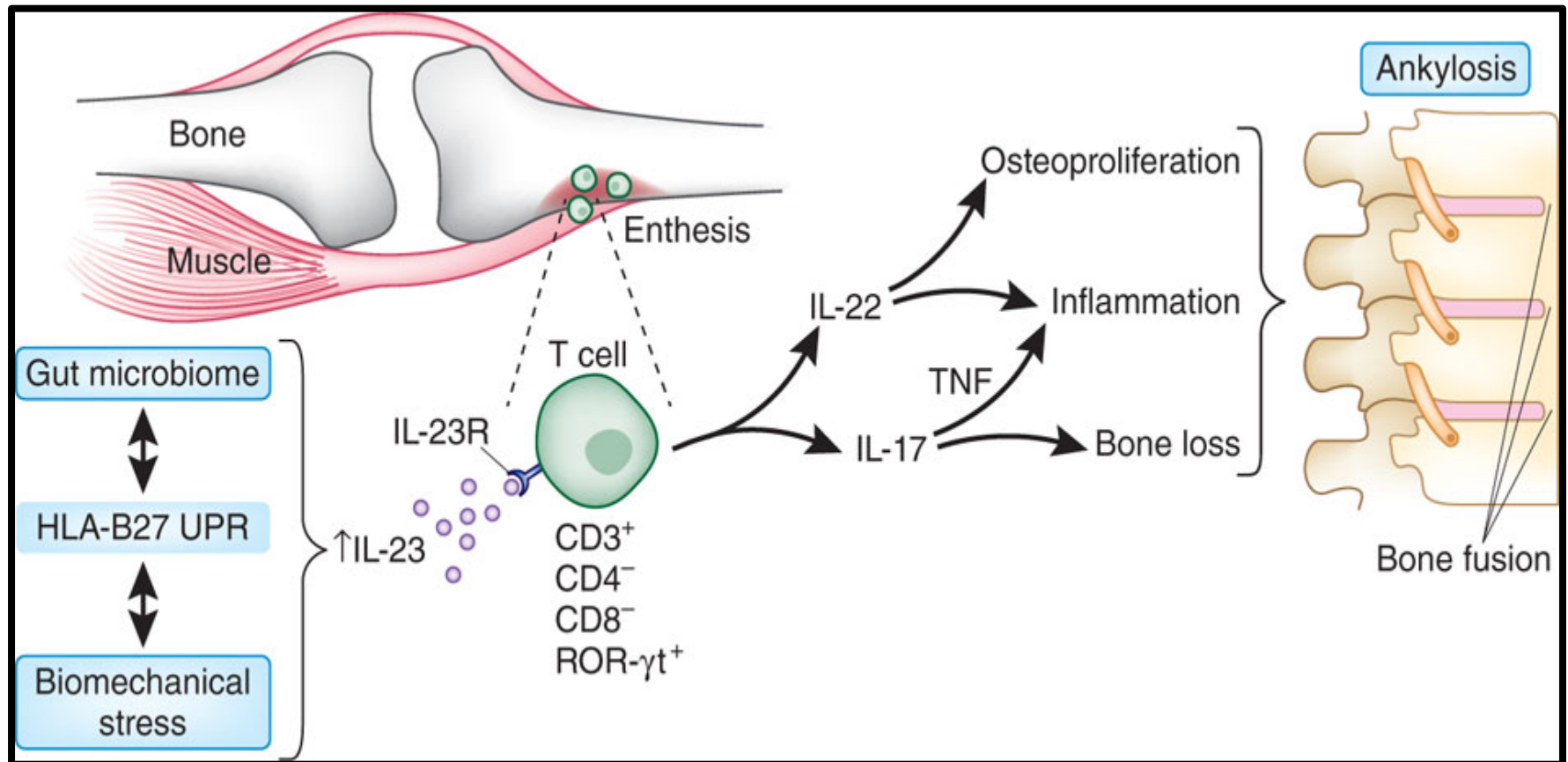
IL-23R⁺ CD3⁺CD4⁻CD8⁻ROR-γT⁺



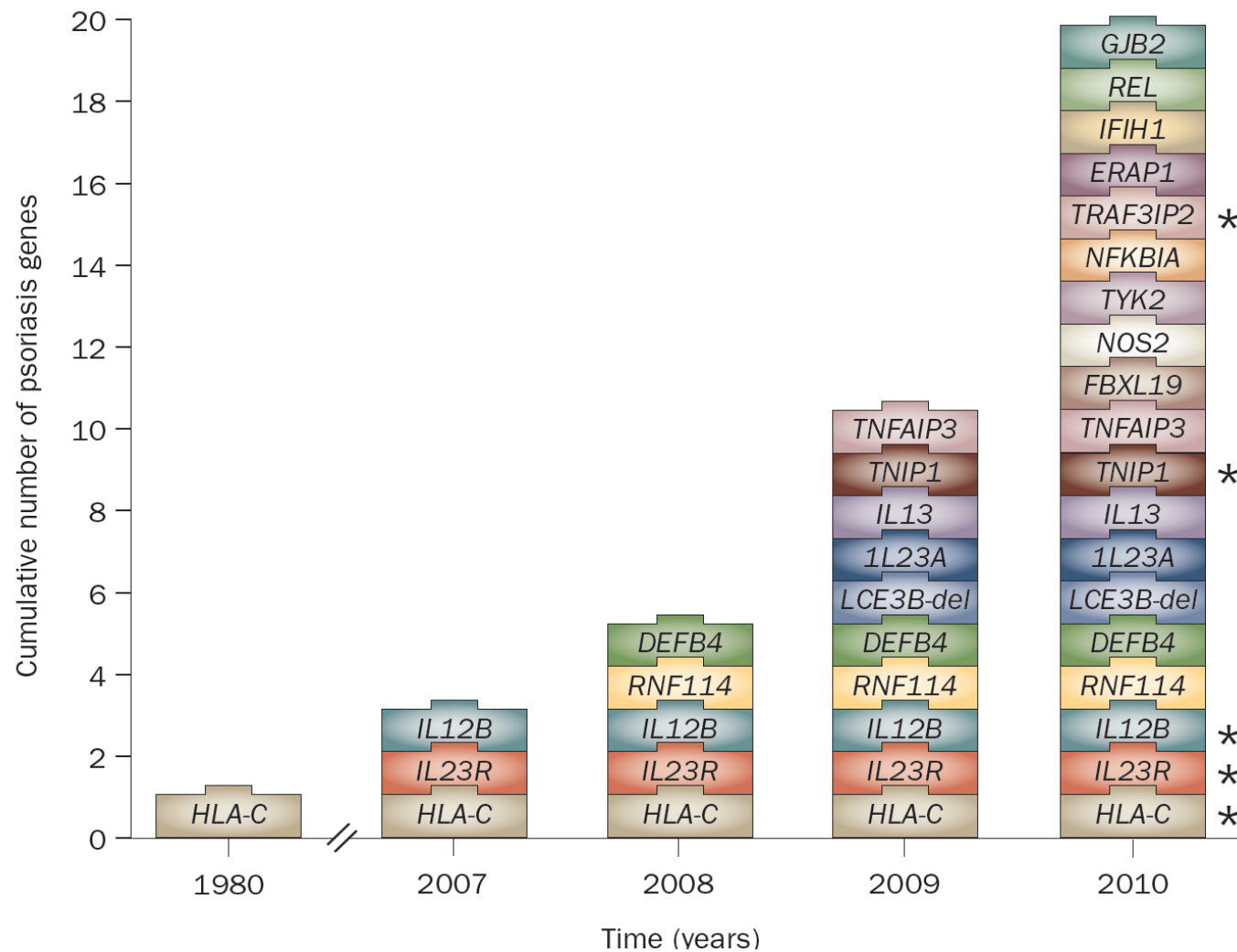
IL-23 promotes enthesial inflammation
and IL-22 osteoproliferation



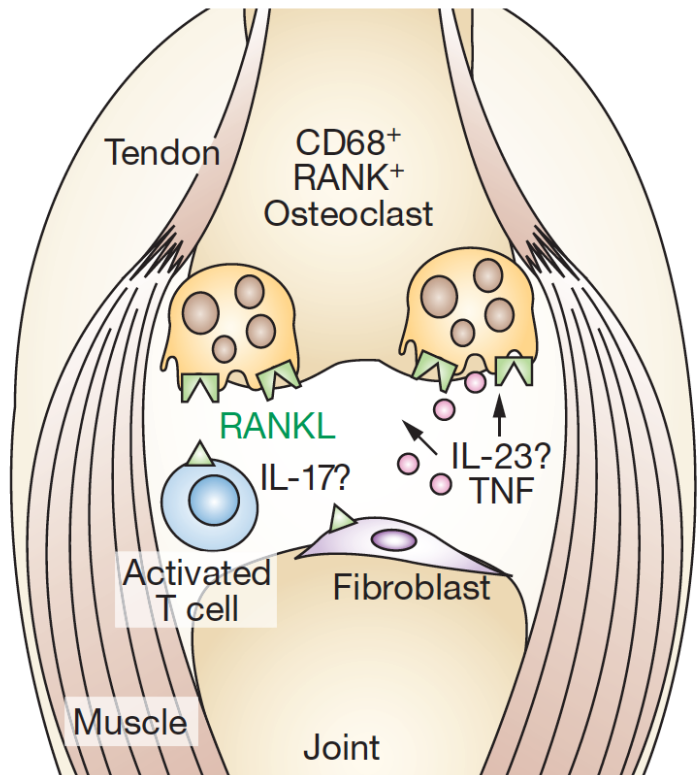
Ο ρόλος της IL-23 και των T κυττάρων στις ενθέσεις στην παθογένεση της σπονδυλοαρθρίτιδας



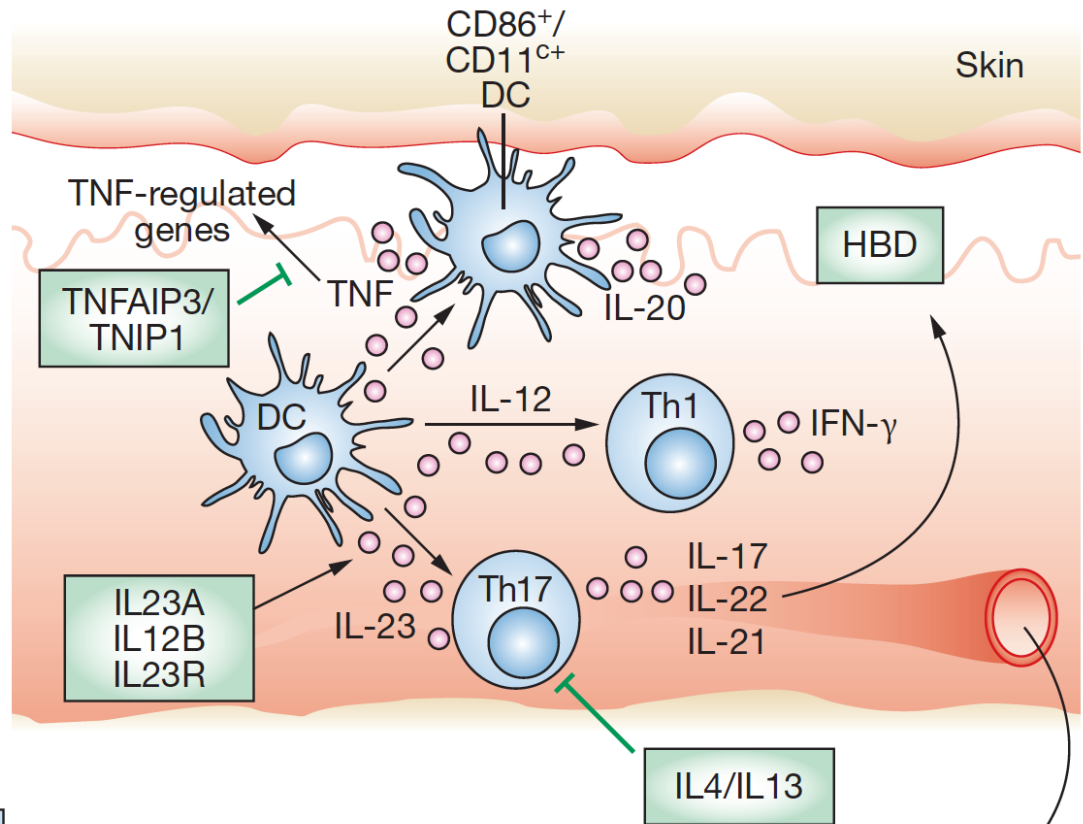
Genes implicated in the pathogenesis of psoriasis



Pathogenesis of PsA



- Increased activation of leukocytes
- Joint inflammation
- Enthesitis
- Cytokine-induced osteoclastogenesis
- Bone resorption by CD68⁺ osteoclasts

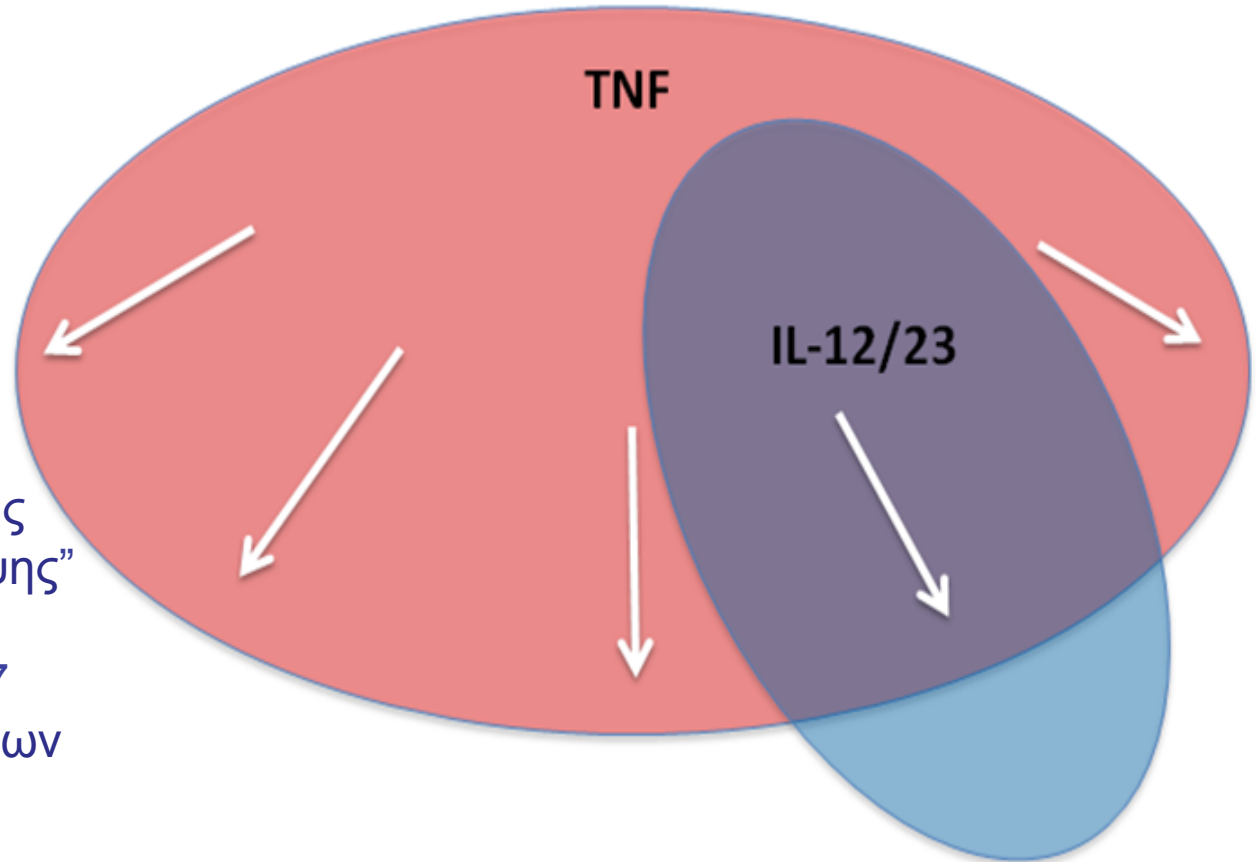


- Systemic elevation of cytokines
- Increased activation of circulating leukocytes

Δυνητικό αποτέλεσμα της αναστολής του TNF

Η αναστολή του TNF επηρεάζει ευρέως τις ανοσολογικές λειτουργίες:

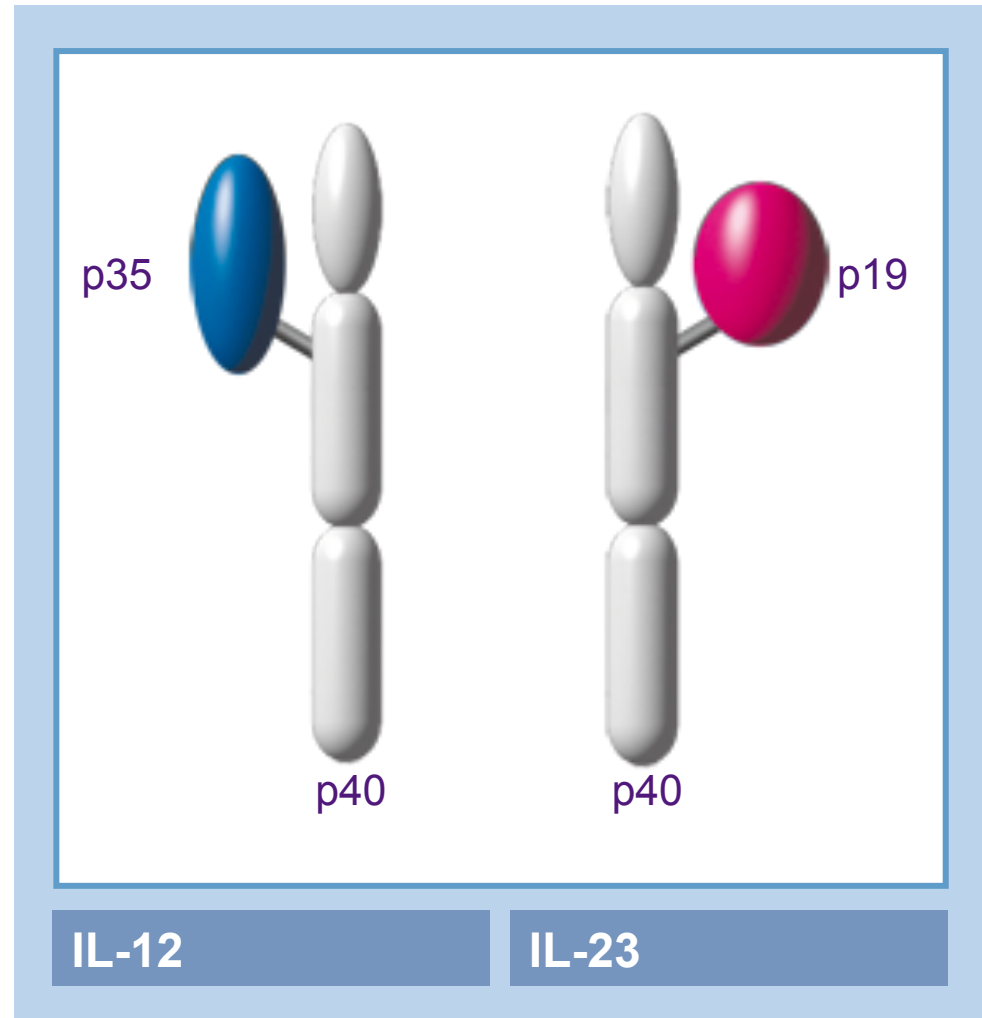
1. Έμφυτη ανοσία, Συμπεριλαμβανομένης της “αλληλουχίας σήψης”
2. Επίκτητη ανοσία των υποομάδων Th1 και Th17 των Τ βοηθητικών κυττάρων



Η δέσμευση του p40 και η αναστολή των IL12 και IL-23 επηρεάζει κυρίως την **επίκτητη κυτταρική ανοσία** των υποομάδων Th1 και Th17 των Τ βοηθητικών κυττάρων

Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερή με μια κοινή υπομονάδα p40

- Οι κυτταροκίνες IL-12 και IL-23 είναι δομικά σχετιζόμενα ετεροδιμερή με κοινή υπομονάδα p40¹ (40 kD)
- Η υπομονάδα p40 έχει αναγνωριστεί ως ένας δυνητικός θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία της ψωρίασης²



Ustekinumab

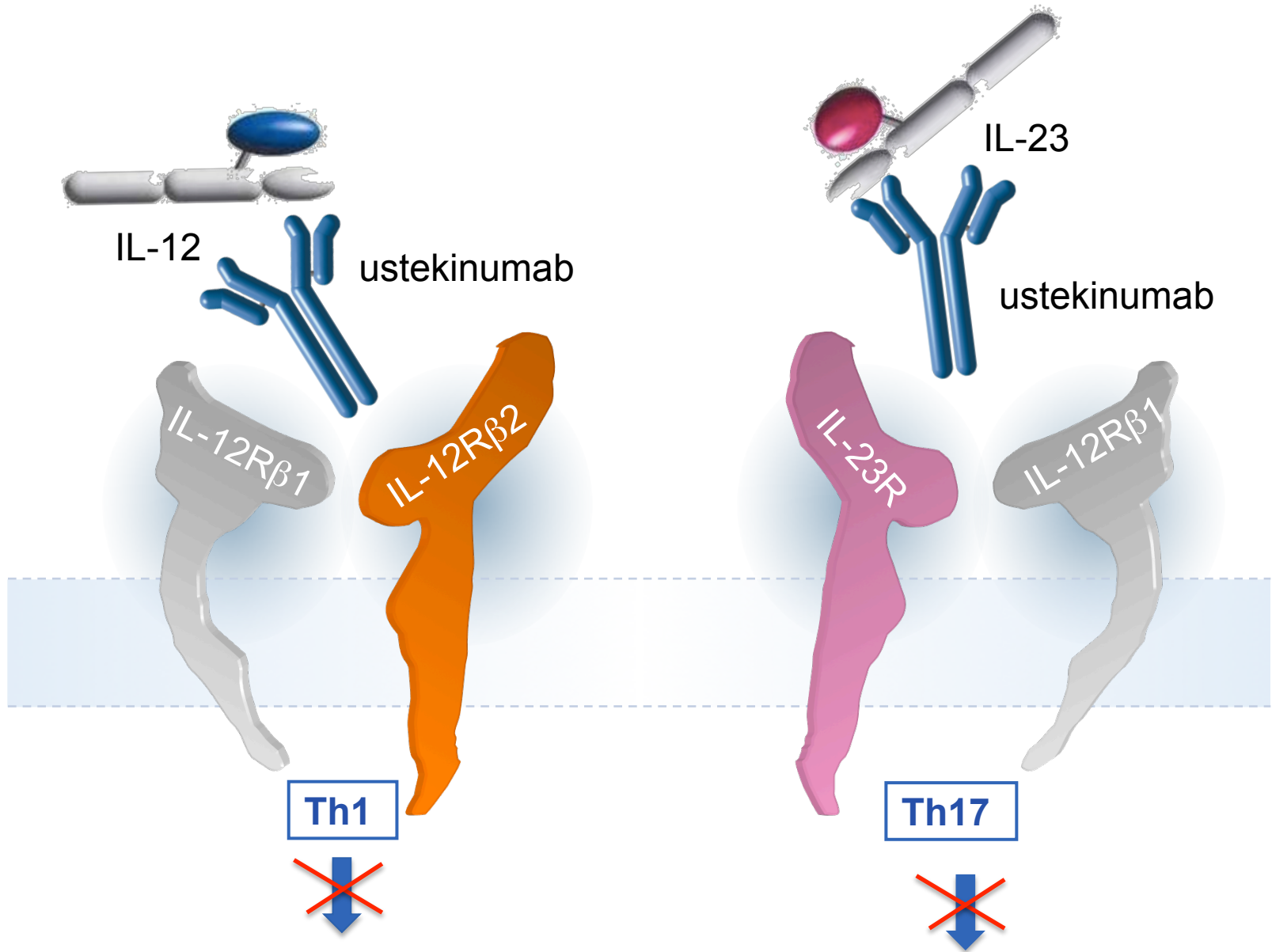


Human anti-p40



Human IgG₁

Δέσμευση των IL-12 και IL-23



Ustekinumab

Κλινική ανάπτυξη στην ψωρίαση

Δύο μελέτες φάσης 1
Μια μελέτη φάσης 2
(320 ασθενείς)



Τρεις μελέτες φάσης 3
(2899 ασθενείς)



PHOENIX 1
(Ελεγχόμενη με Placebo)
(766 ασθενείς)

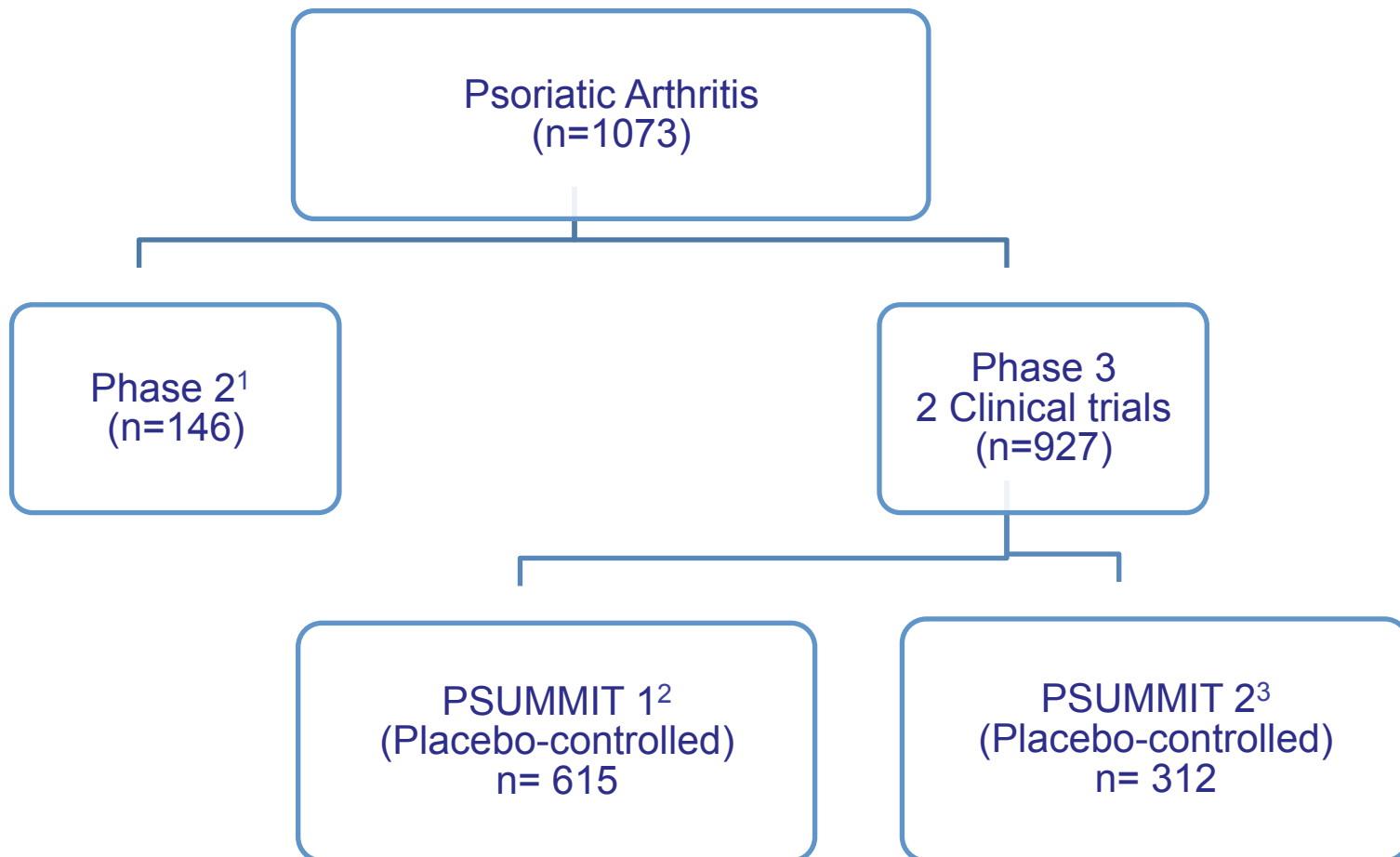


PHOENIX 2
(Ελεγχόμενη με Placebo)
(1230 ασθενείς)



ACCEPT
μελέτη ανωτερότητας
(vs etanercept)
(903 ασθενείς)

Κλινική ανάπτυξη στην Ψωριασική Αρθρίτιδα



1. Gottlieb A, et al. Lancet. 2009
2. McInnes et al. Lancet 2013
3. Ritchlin C, et al. Ann Rheum Dis 2014

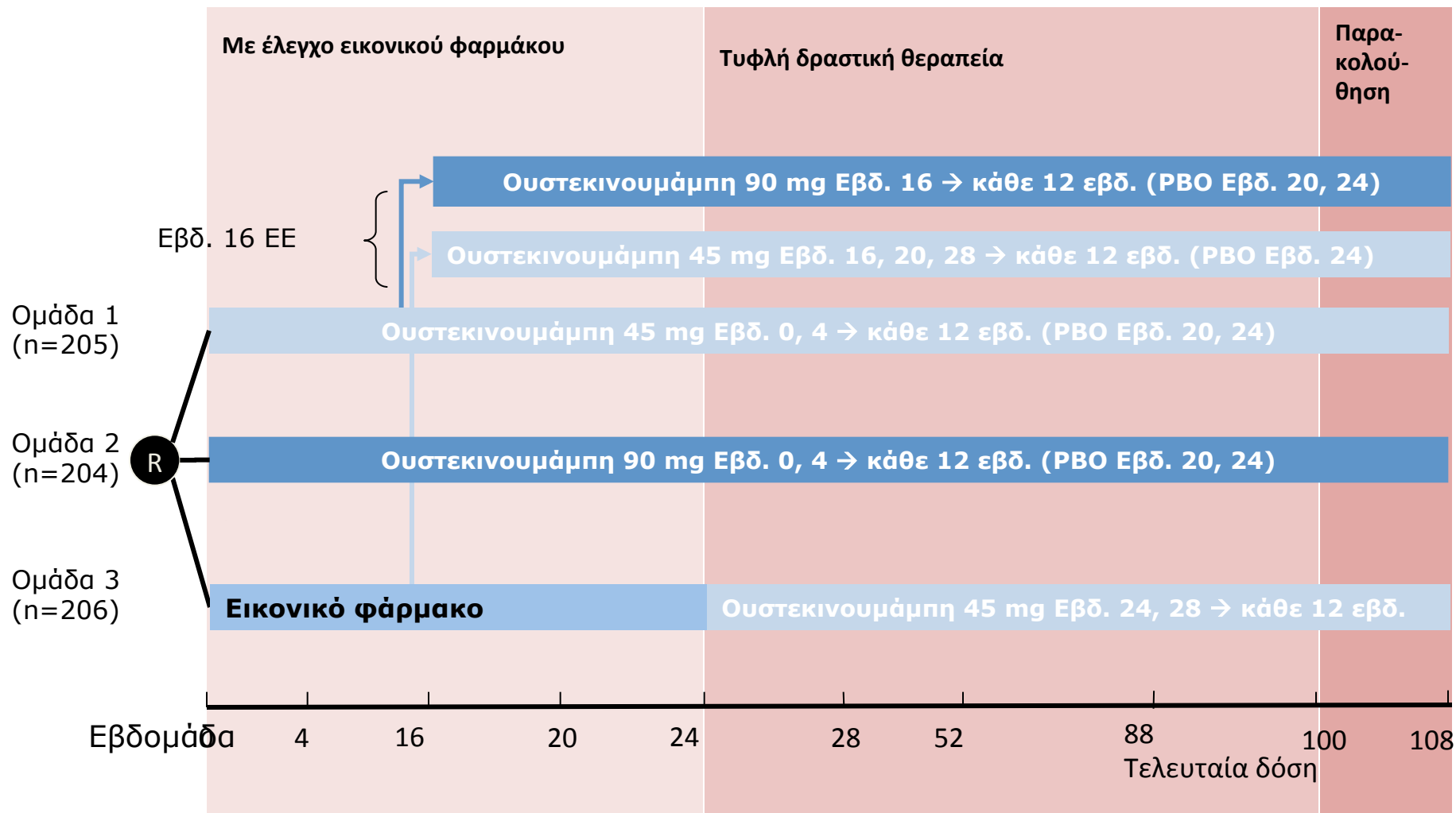
PSUMMIT I

Σκοπός και τελικά σημεία

- Διπλή, τυφλή μελέτη φάσης III με έλεγχο εικονικού φαρμάκου για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ustekinumab στη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ενεργής ΨΑ
- Κύριο τελικό σημείο:
 - Ανταπόκριση ACR20
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία:
 - Μεταβολή στη βαθμολογία HAQ-DI ως προς την αρχική
 - Ανταπόκριση ACR50/70
 - Ανταπόκριση PASI 75 ($BL \geq 3\%$ BSA)
 - Μεταβολή στις βαθμολογίες ενθεσίτιδας και δακτυλίτιδας
 - Ανταπόκριση DAS28-CRP

PSUMMIT I

Σχεδίαση μελέτης



PSUMMIT I

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Κύρια κριτήρια εισαγωγής

- ≥ 18 ετών, με διάγνωση της ΨΑ ≥ 6 μήνες
- Ενεργή αρθρίτιδα, ≥ 5 διογκωμένες και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και CRP $\geq 0,3$ mg/dL*
- Τρέχουσα ενεργή ή ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας
- Ανεπαρκής ανταπόκριση ή δυσανεξία σε DMARD ή/και ΜΣΑΦ
- Εάν χρησιμοποιείται MTX (μέχρι 25 mg/εβδ.), λήψη MTX επί τουλάχιστον 3 μήνες με σταθερή δόση επί ≥ 4 εβδ.
- Εάν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή, ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει σταθερή δόση ισοδύναμη με ≤ 10 mg πρεδνιζόνης/ημέρα επί ≥ 2 εβδ.

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού

- Προηγούμενη αγωγή anti-IL-12/23 και κάθε άλλο βιολογικό παράγοντα
- DMARD εκτός της MTX εντός 4 εβδομάδων
- Συστηματική αγωγή για την ψωρίαση ή φωτοθεραπεία εντός 4 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση
- Τοπική αγωγή για την ψωρίαση εντός 2 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση
- Ενεργή φυματίωση
- Ιστορικό χρόνιας λοιμώδους νόσου, ευκαιριακής λοίμωξης ή σοβαρής λοίμωξης
- Κακοήθεια (εκτός του SCC του δέρματος >5 έτη πριν ή BCC, SSC in situ)

PSUMMIT I

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου

	Ουστεκινουμάμνη			
	PBO (n=206)	45 mg (n=205)	90 mg (n=204)	Συνδυασμός (n=409)
Ηλικία	47,4 (48,0)	47,1 (48,0)	46,8 (47,0)	46,9 (48,0)
Εύρος	19-77	18-78	20-81	18-81
Άνδρες, n (%)	108 (52,4%)	106 (51,7%)	116 (56,9%)	222 (54,3%)
Φυλή, n (%)				
Λευκοί	200 (97,1%)	199 (97,1%)	194 (95,6%)	393 (96,3%)
Βάρος, kg	87,5 (85,0)	87,8 (85,8)	89,8 (88,5)	88,8 (87,1)
Προθεραπευτική CRP, mg/L	15,9 (9,6)	16,9 (10,0)	18,0 (12,3)	17,4 (11,2)
SJC, 0-66	15,0 (12,0)	12,5 (10,0)	12,9 (10,0)	12,7 (10,0)
TJC, 0-68	25,1 (22,0)	22,2 (18,0)	23,2 (20,0)	22,7 (19,0)
Εκτίμηση πόνου από τον ασθενή, VAS 0-10 cm	6,1 (6,4)	6,3 (6,5)	6,4 (6,7)	6,4 (6,6)
PGA, VAS 0-10 cm	5,8 (5,9)	5,7 (5,7)	6,1 (6,3)	5,9 (6,0)
MDGA, VAS 0-10 cm	6,1 (6,4)	6,2 (6,5)	6,6 (6,8)	6,4 (6,6)
Βαθμολογία HAQ-DI, 0-3	1,2 (1,3)	1,2 (1,3)	1,2 (1,3)	1,2 (1,3)

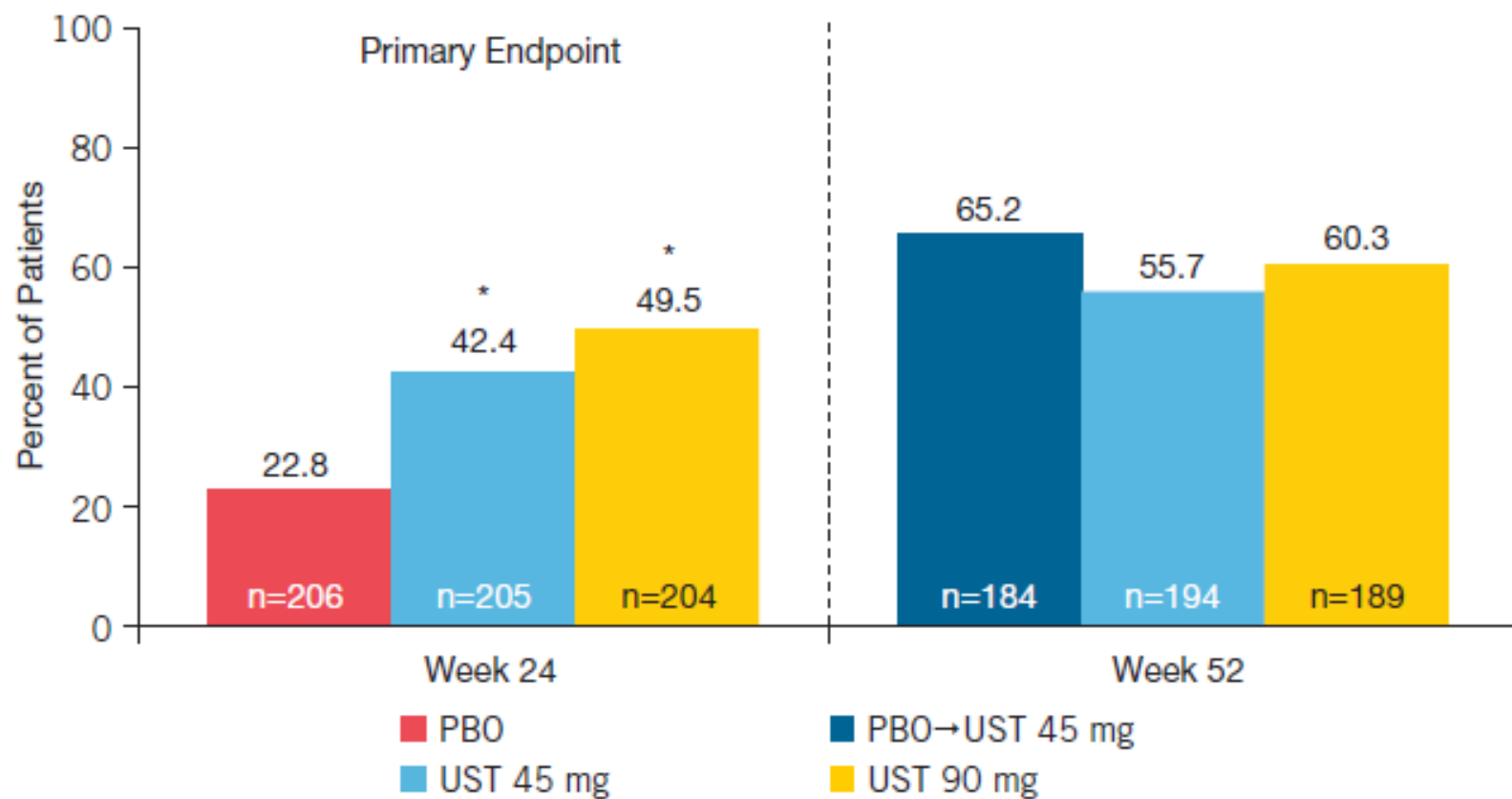
PSUMMIT I

Χαρακτηριστικά νόσου ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας

	Ουστεκινουμάμνη			
	PBO (n=206)	45 mg (n=205)	90 mg (n=204)	Συνδυασμός (n=409)
Διάρκεια ψωρίασης, έτη	15,9 (13,1)	14,9 (12,0)	15,5 (14,1)	15,2 (13,4)
Χαρακτηριστικά ψωριασικής νόσου				
Ασθενείς με ψωριασική προσβολή $\geq 3\%$ BSA	146	145	149	294
BSA, %	22,3 (12,0)	21,0 (11,0)	20,3 (10,0)	20,6 (10,0)
Βαθμολογία PASI, 0-72	11,7 (8,8)	11,5 (7,1)	10,6 (8,4)	11,0 (7,8)
DLQI, 0-30	11,7 (11,0)	11,0 (10,0)	10,5 (9,0)	10,8 (9,0)
% BSA με ψωρίαση, n	206	205	203	408
Ασθ. με $\geq 3\%$ BSA, n (%)	146 (70,9%)	145 (70,7%)	149 (73,4%)	294 (72,1%)
Διάρκεια ΨΑ, έτη	6,7 (3,6)	6,1 (3,4)	7,0 (4,9)	6,5 (4,2)
Χαρακτηριστικά νόσου ΨΑ				
Βαθμολογία DAS28	5,2 (5,2)	5,1 (5,2)	5,2 (5,2)	5,2 (5,2)
Ασθ. με δακτυλίτιδα, n (%)	96 (46,6%)	101 (49,3%)	99 (48,5%)	200 (48,9%)
Βαθμολογία δακτυλίτιδας, 1-60	8,5 (4,5)	8,0 (4,0)	8,1 (4,0)	8,1 (4,0)
Ασθ. με ενθεσίτιδα, n (%)	145 (70,4%)	142 (69,3%)	154 (75,5%)	296 (72,4%)
Βαθμολ. ενθεσίτιδας, 0-15	5,4 (4,0)	5,0 (4,0)	5,7 (5,0)	5,4 (4,0)

PSUMMIT I

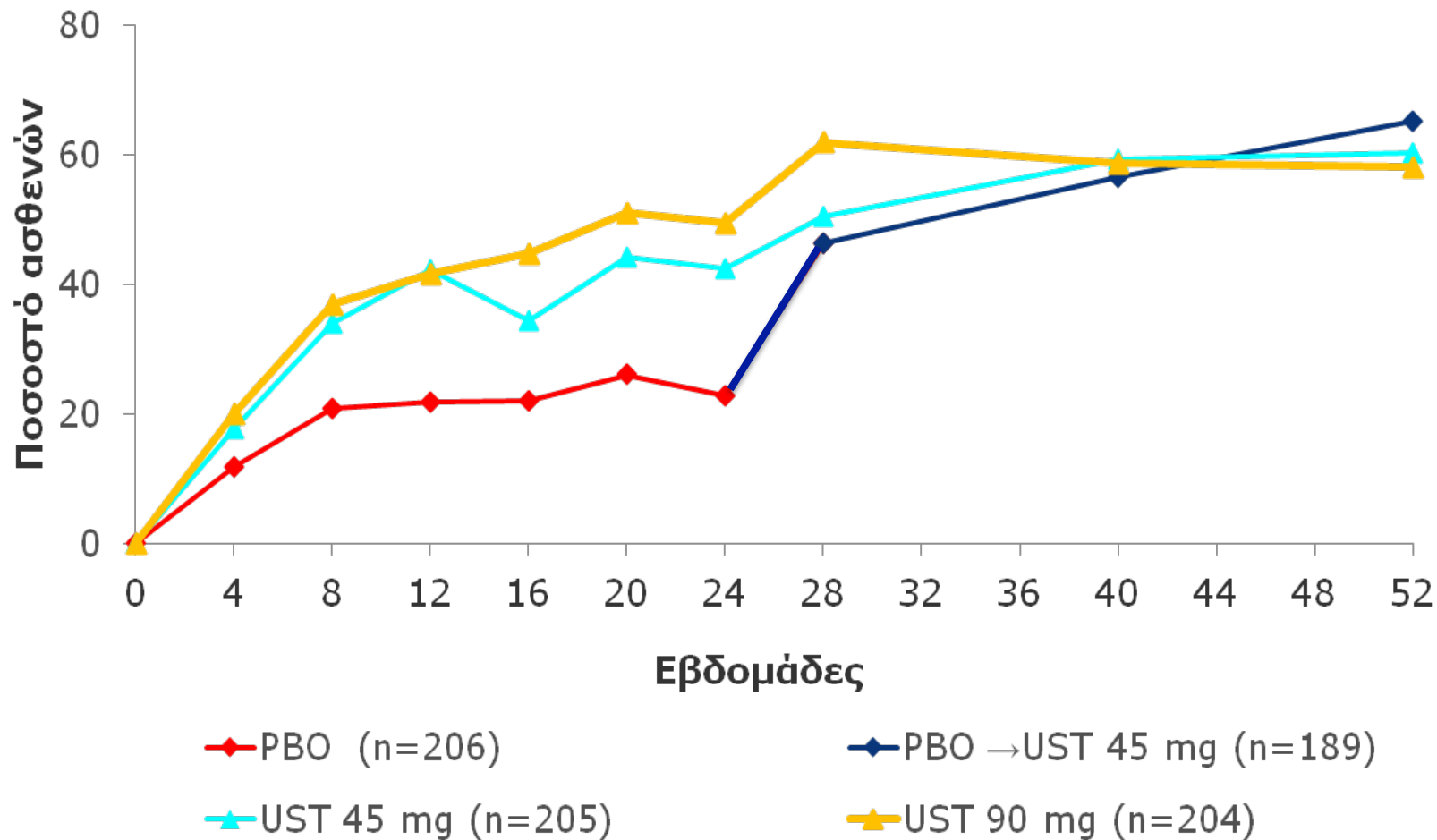
Ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 24 και 52



* $p < 0.001$

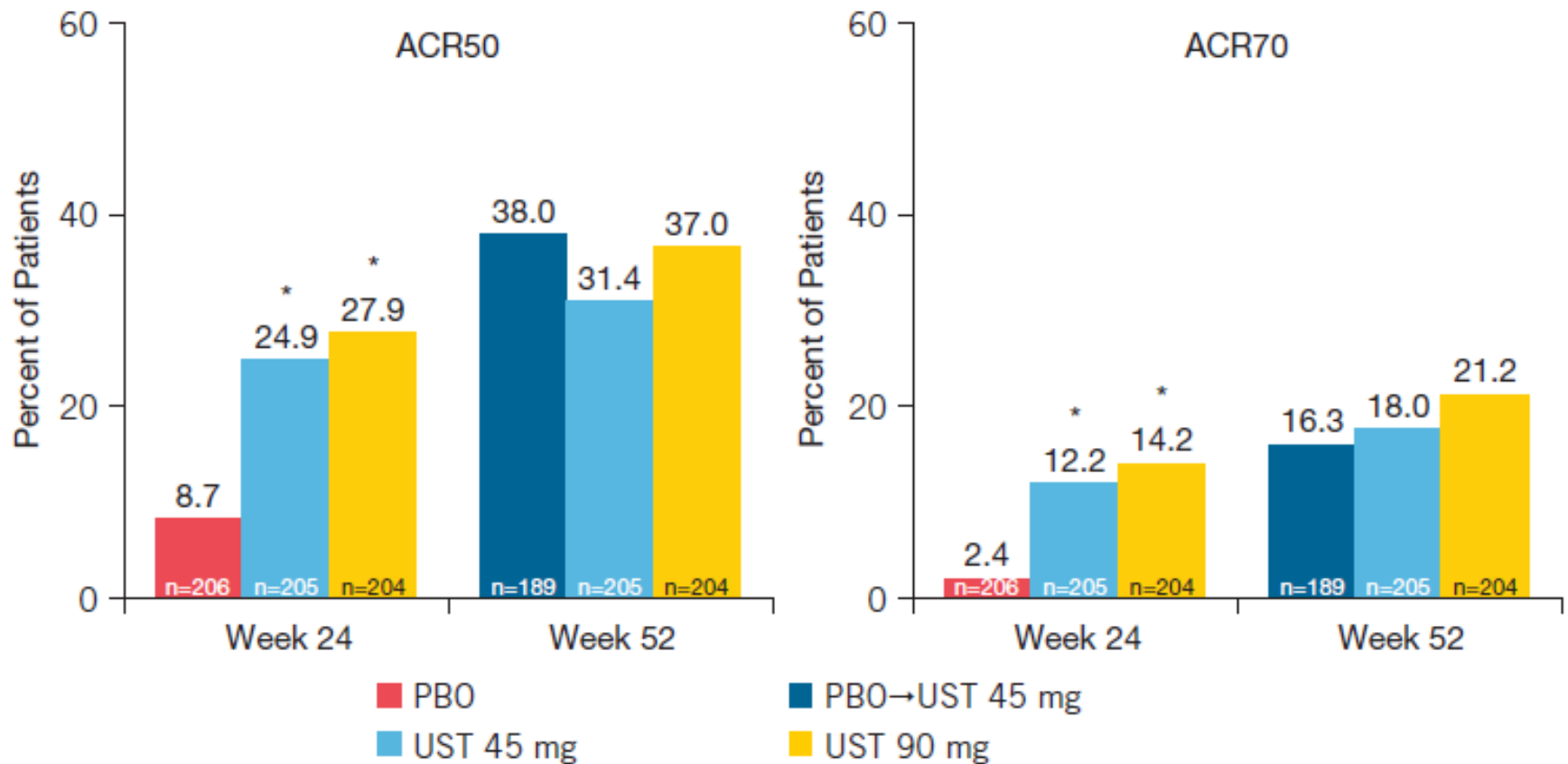
PSUMMIT I

Ανταπόκριση ACR20 έως την Εβδομάδα 52



PSUMMIT I

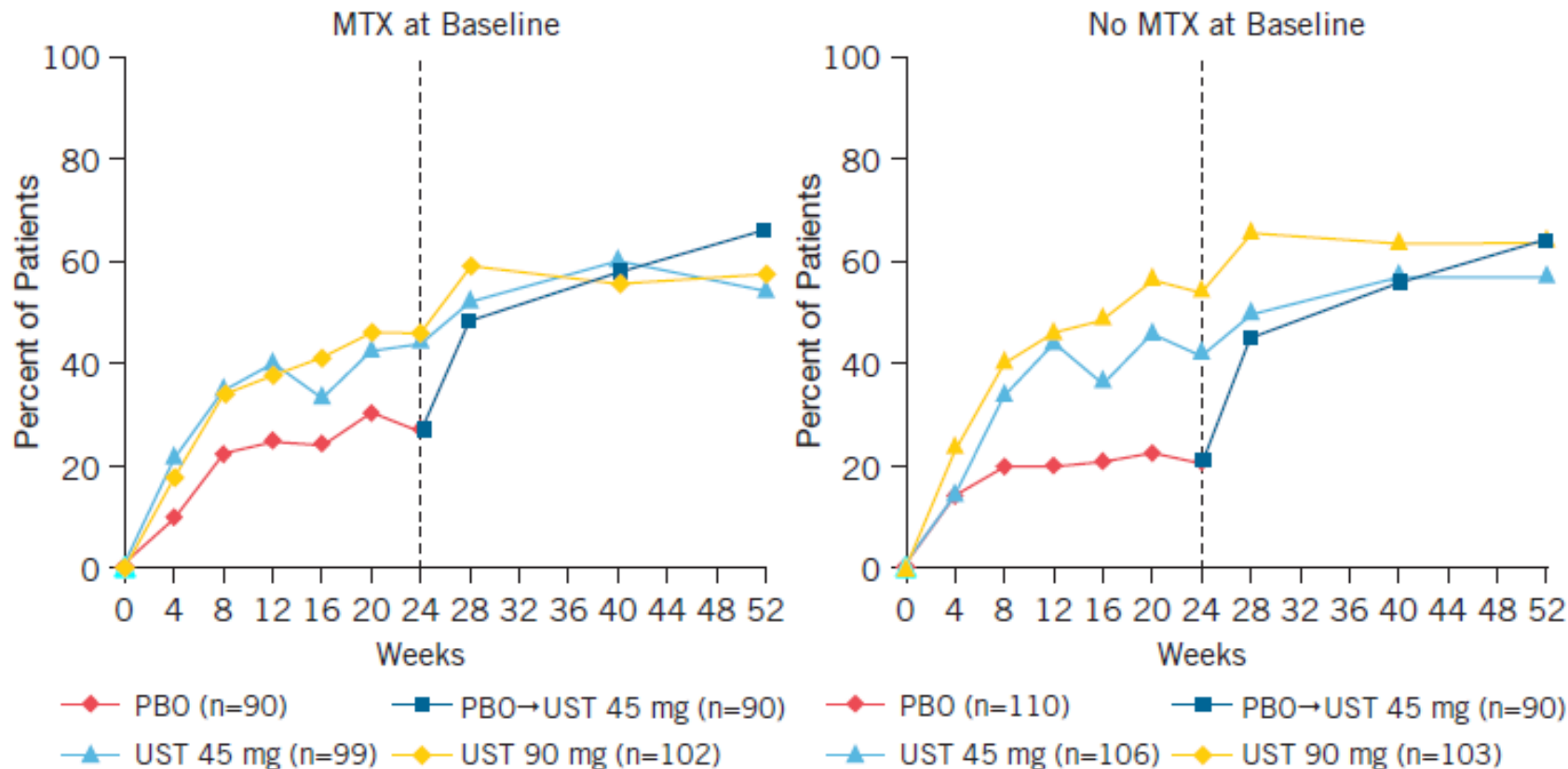
ACR50 και ACR70 ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 και 52



* $p < 0.001$

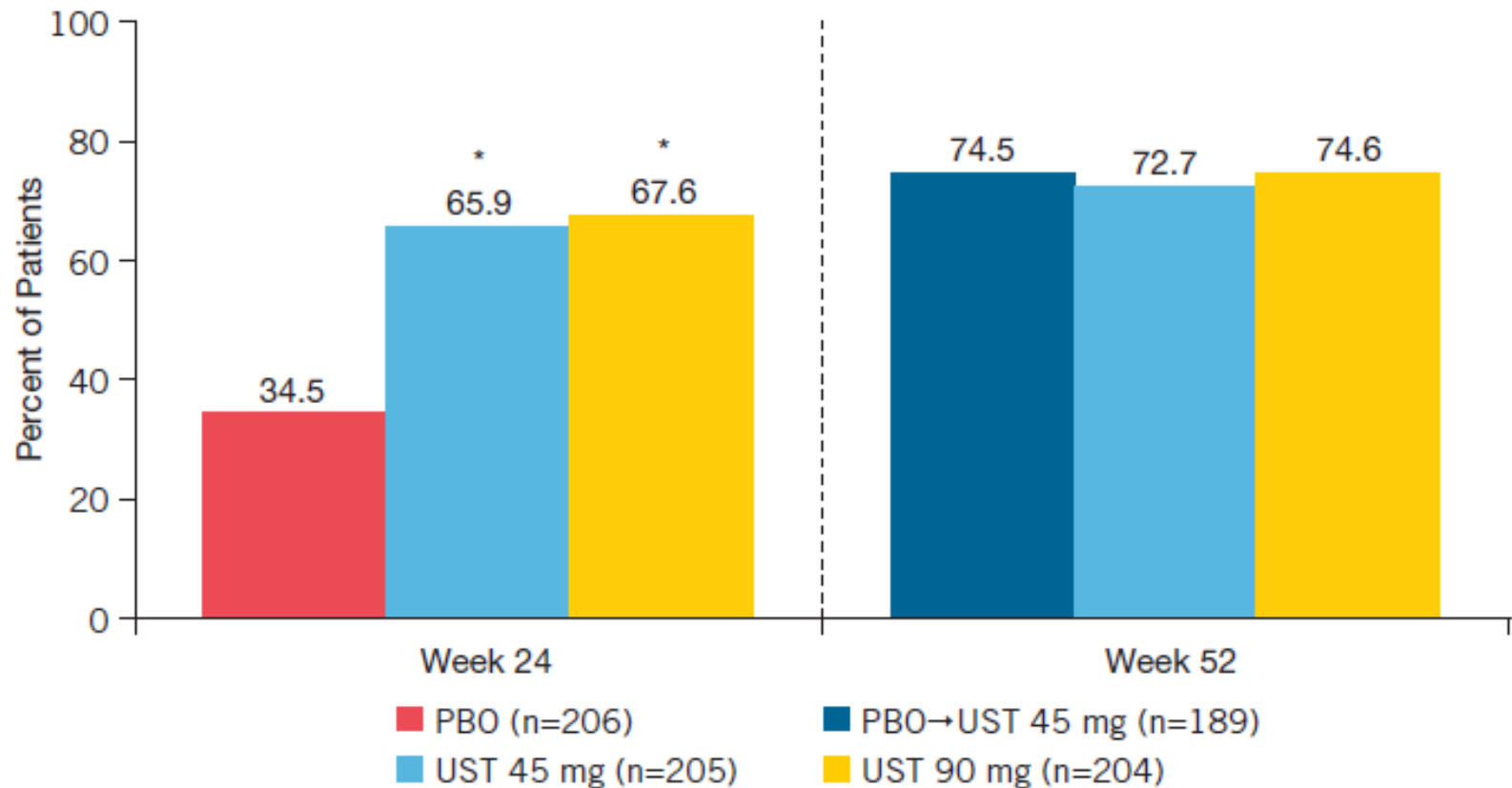
PSUMMIT I

Η ACR20 ανταπόκριση την Εβδομάδα 52 δεν εξαρτάται από τη συγχορήγηση MTX



PSUMMIT I

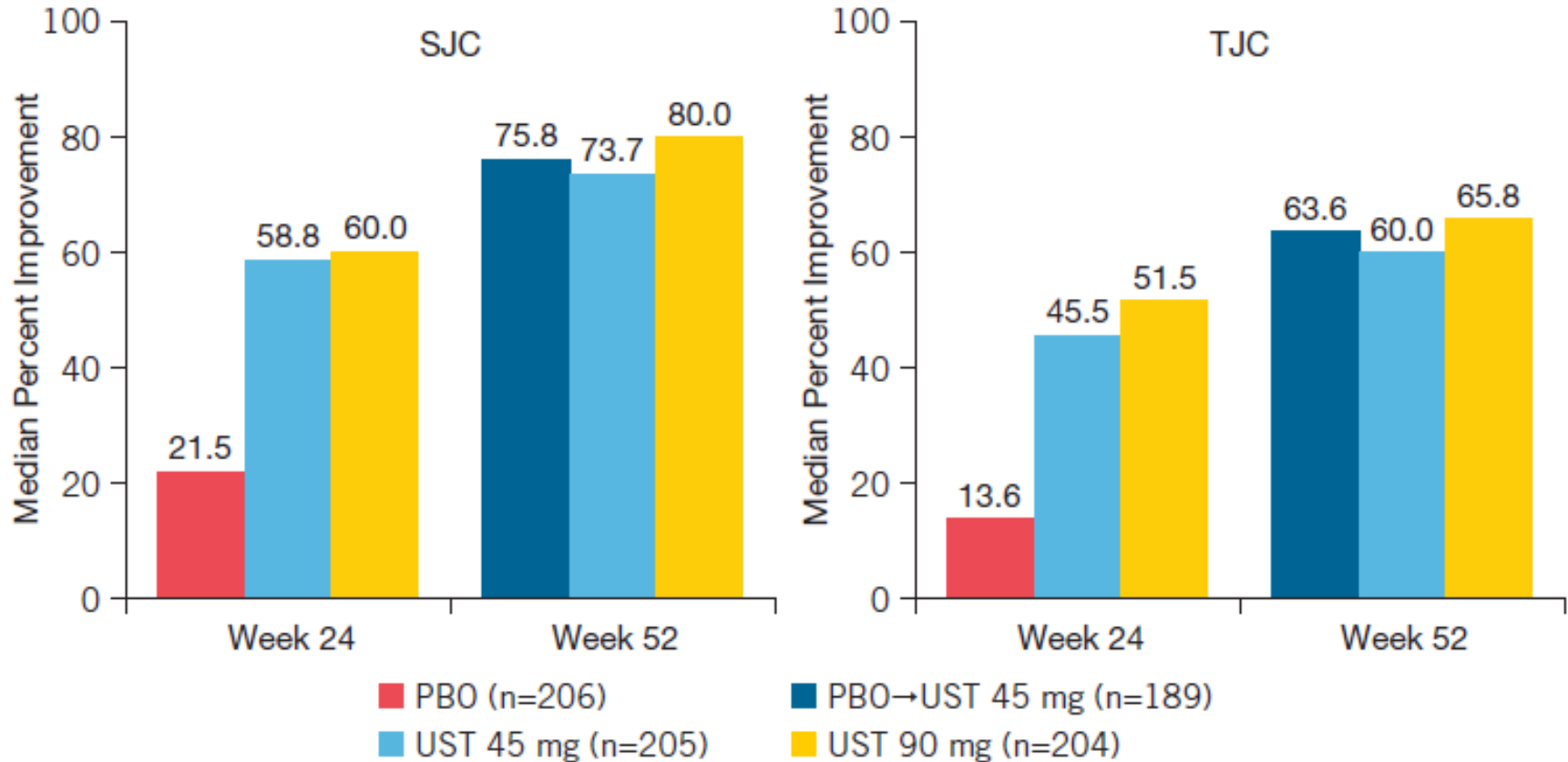
Ανταπόκριση DAS28-CRP την Εβδομάδα 24 και 52



**p<0.001*

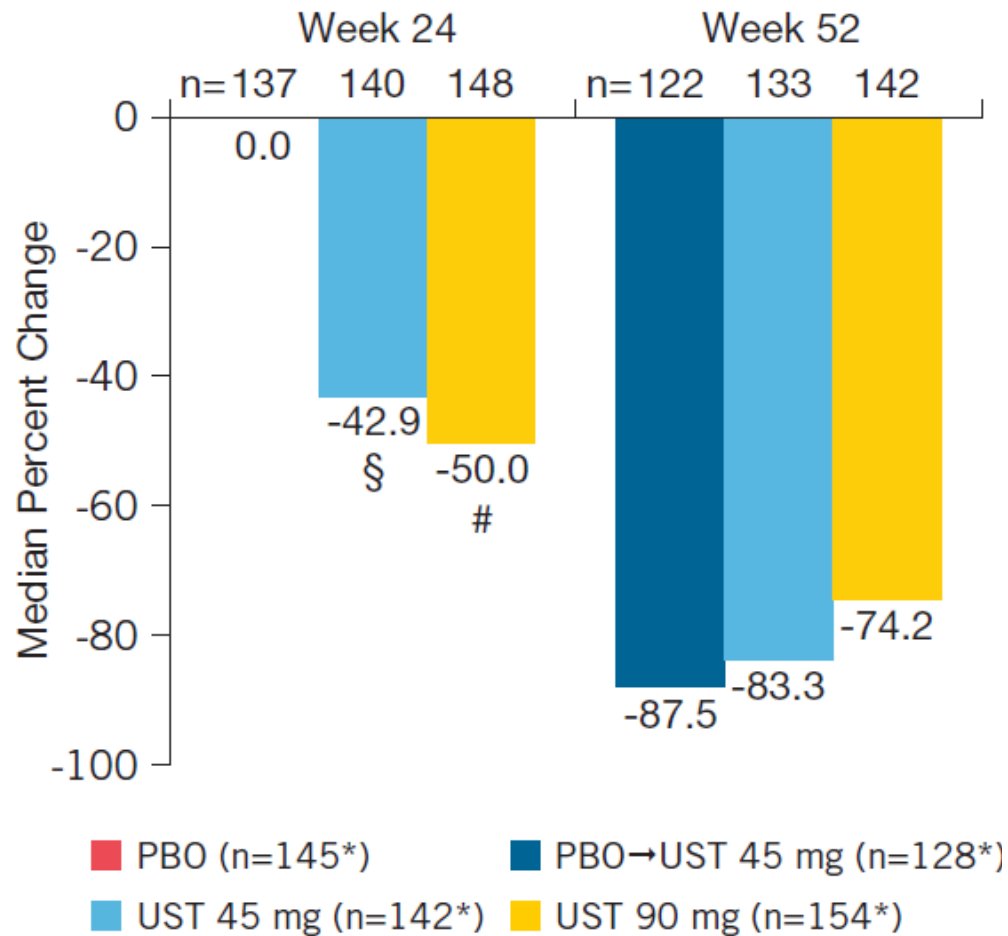
PSUMMIT I

Βελτίωση αριθμού διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων την Εβδομάδα 24 και 52



PSUMMIT I

Βελτίωση ενθεσίτιδας την Εβδομάδα 24 και 52



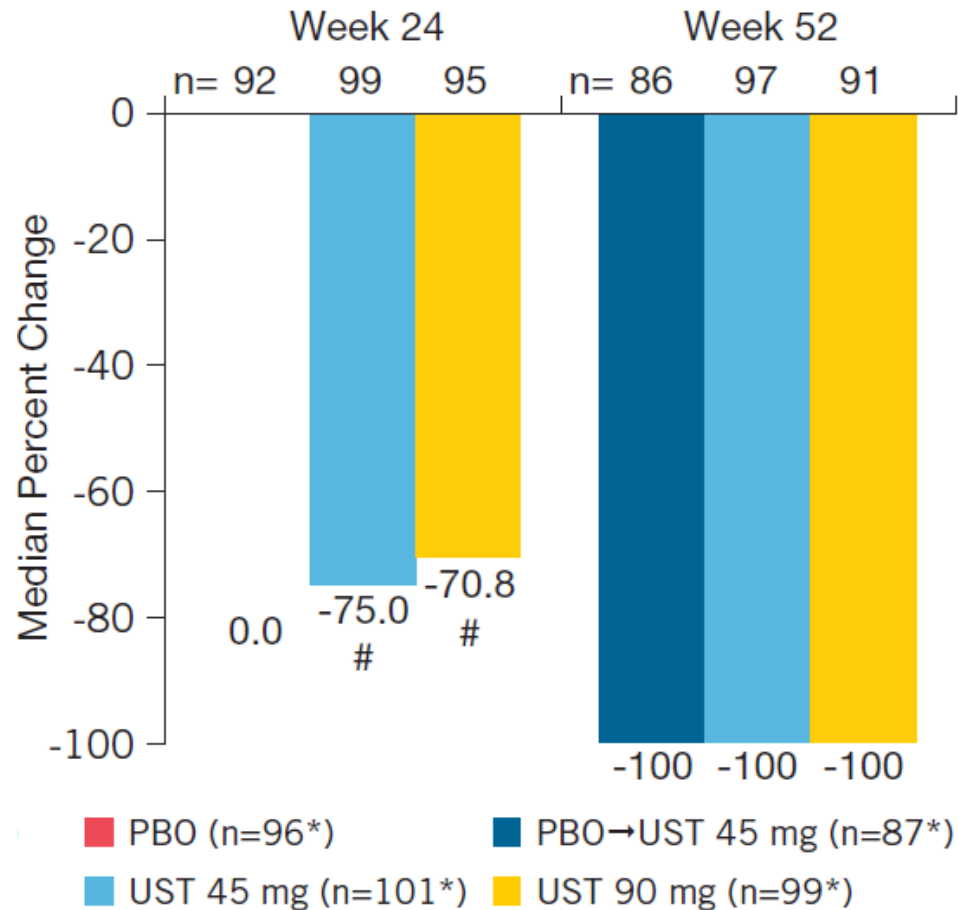
[†]Based on Modified MASES Index

*Randomized patients with enthesitis/dactylitis at baseline

#p<0.001; §p=0.002

PSUMMIT I

Βελτίωση δακτυλίτιδας την Εβδομάδα 24 και 52



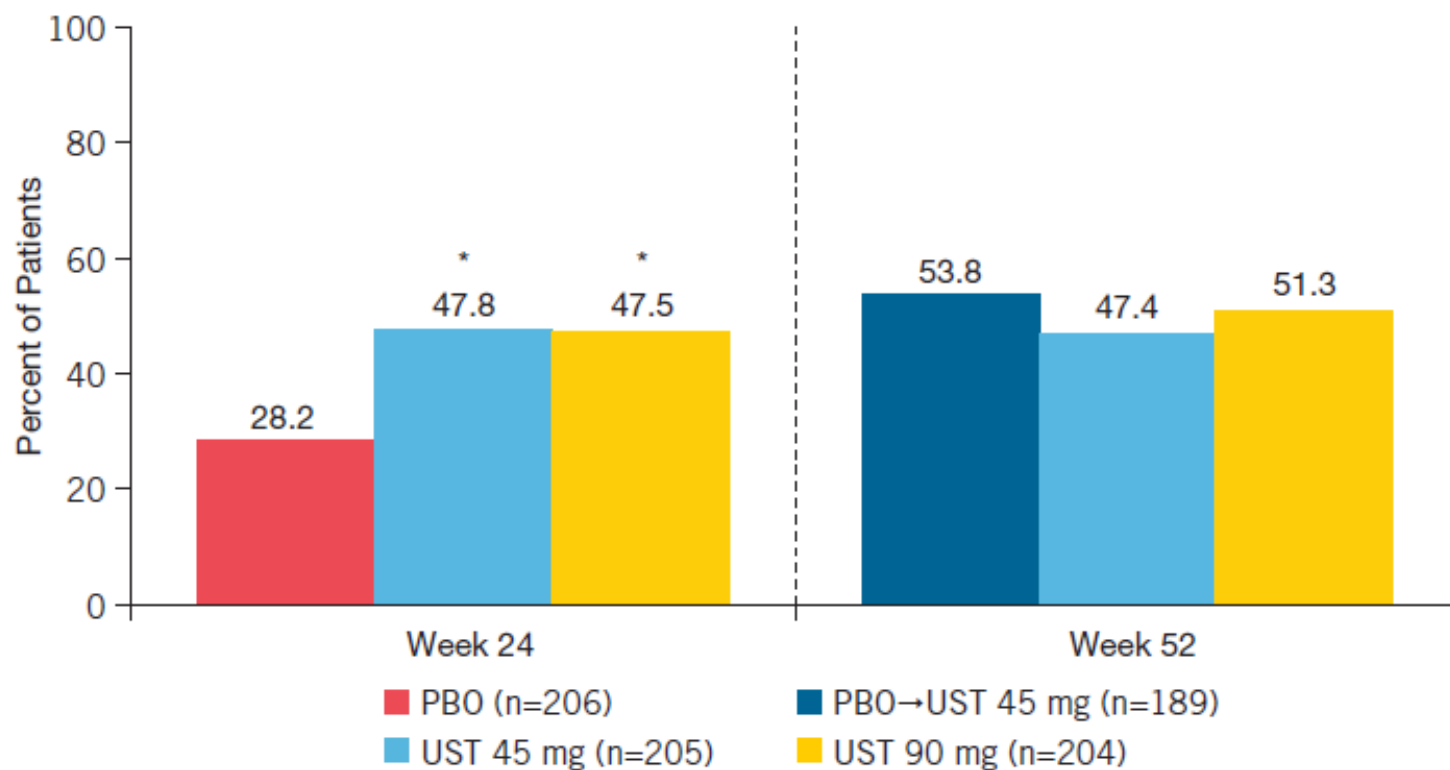
[†]Based on Modified MASES Index

^{*}Randomized patients with enthesitis/dactylitis at baseline

[#]p<0.001; [§]p=0.002

PSUMMIT I

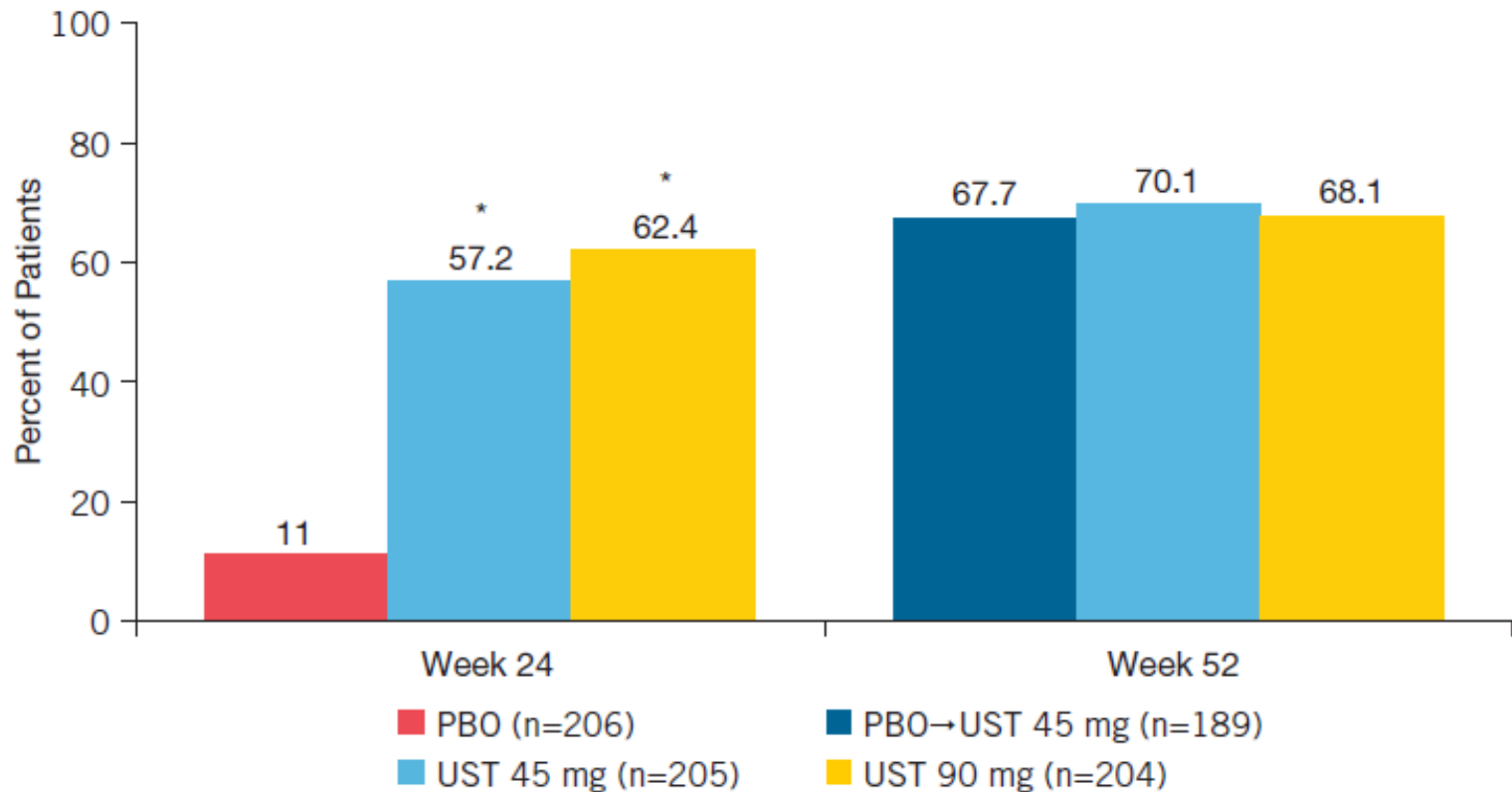
Βελτίωση HAQ $\geq 0,3$ την Εβδομάδα 24 και 52



* $p < 0.001$

PSUMMIT I

Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδ. 24/52 σε ασθενείς με ψωρίαση δέρματος $\geq 3\%$ BSA στην έναρξη



* $p < 0.001$

PSUMMIT I

Περίληψη ασφάλειας μέχρι την Εβδομάδα 52

	EE & CO (PBO → 45 mg)	Ουστεκινου- μάμπη 45 mg	Ουστεκινου- μάμπη 90 mg
Ασθενείς υπό θεραπεία, n	189	205	204
Μέση διάρκεια παρακολούθησης, εβδ.	29,75	50,41	50,21
Μέση έκθεση, αρ. χορηγήσεων	3,24	4,79	4,79
Ασθενείς με ΑΣ	78 (41,3%)	137 (66,8%)	132 (64,7%)
Ασθενείς με λοιμώξεις	39 (20,6%)	77 (37,6%)	84 (41,2%)
Ασθενείς με ΣΑΣ	10 (5,3%)	12 (5,9%)	7 (3,4%)
Ασθενείς με ≥1 σοβαρή λοίμωξη	1 (0,5%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Ασθενείς με ≥1 κακοήθεια	0	0	0

EE: πρόωρη διαφυγή; CO: διασταύρωση

- Μέχρι την Εβδομάδα 52:
 - Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά φυματίωσης, ευκαιριακών λοιμώξεων ή κακοήθειας
 - Σημειώθηκαν 3 συμβάντα MACE: 2 ΕΜ στην ομάδα PBO→45 mg, 1 εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα UST 45 mg, κανένα συμβάν στην ομάδα UST 90 mg. Όλα τα συμβάντα MACE θα πρέπει να αξιολογηθούν

PSUMMIT I

Συμπεράσματα

- Σε ασθενείς με ενεργή ΨΑ, το ustekinumab ελάττωσε σημαντικά τα σημεία και τα συμπτώματα της αρθρίτιδας μέχρι την Εβδομάδα 52, σε ποσοστό παρόμοιο με αυτό που έχει αναφερθεί με άλλους βιολογικούς παράγοντες
 - Σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στη σωματική λειτουργία, την ενθεσίτιδα, τη δακτυλίτιδα και την ψωρίαση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό PBO
- Το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών υπό UST και PBO και παρέμεινε σταθερό επί 52 εβδομάδες

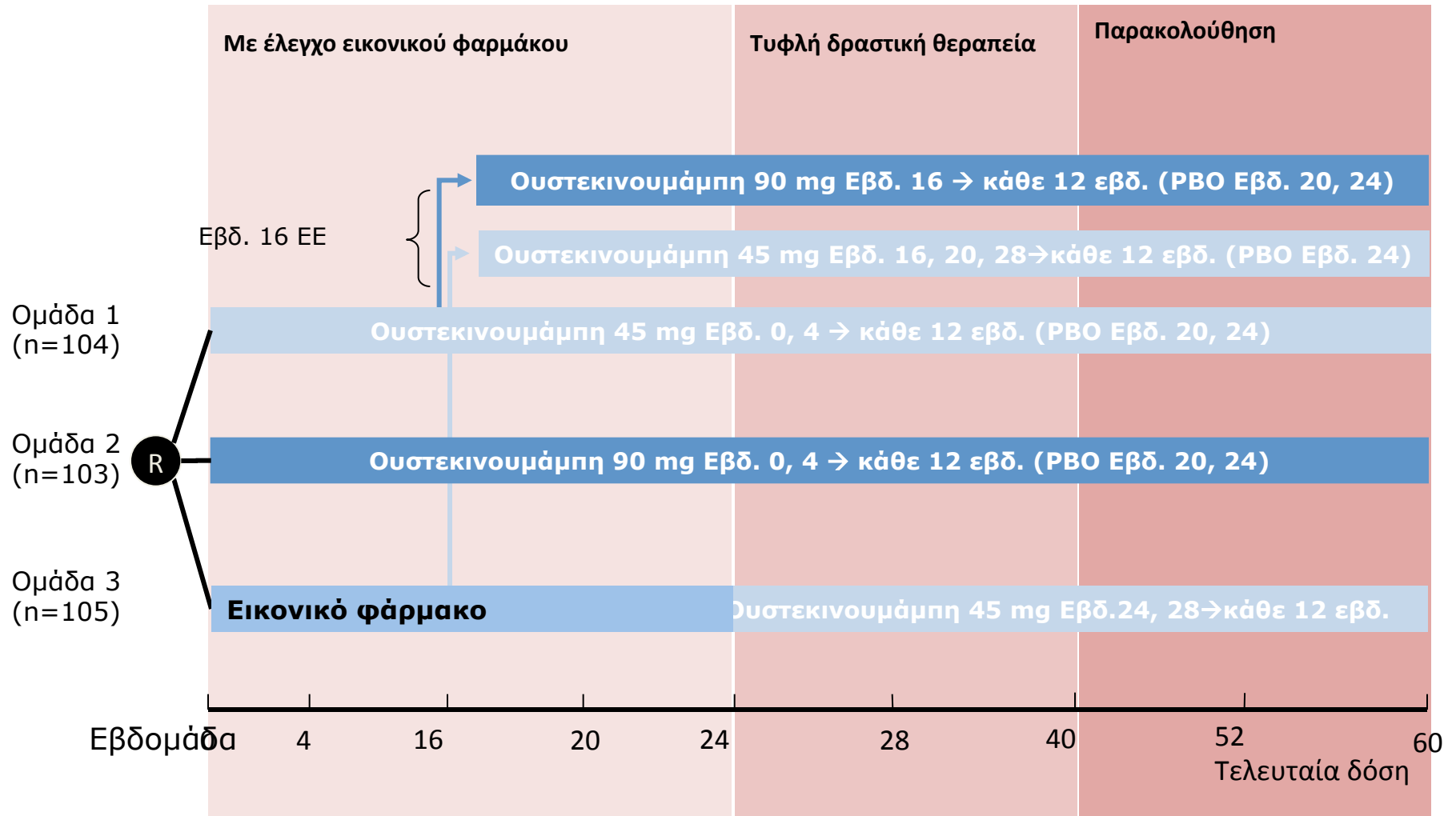
PSUMMIT II

Σκοπός και τελικά σημεία

- Διπλή τυφλή μελέτη φάσης III με έλεγχο εικονικού φαρμάκου για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ουστεκινουμάμπης στη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ενεργής ΨΑ παρά τη χορήγηση ***DMARD ή/και ΜΣΑΦ ή/και παραγόντων anti-TNF***
- Κύριο τελικό σημείο:
 - Ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 24
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία:
 - Μεταβολή στη βαθμολογία HAQ-DI ως προς την αρχική
 - Ανταπόκριση ACR50/70
 - Ανταπόκριση PASI 75 (BL $\geq$ 3% BSA)

PSUMMIT II

Σχεδίαση μελέτης



PSUMMIT II

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

• **Κύρια κριτήρια εισαγωγής**

- Ενεργή αρθρίτιδα, που ορίζεται ως ≥ 5 διογκωμένες και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και CRP $\geq 0,3$ mg/dL
- Ενεργή ή ιστορικό κατά πλάκας ψωρίαση
- Ανεπαρκής ανταπόκριση ή δυσανεξία σε DMARD ή/και ΜΣΑΦ
- **Οι ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με anti-TNF θα πρέπει να έχουν λάβει**
 - 8 εβδ. ETN, ADA, GLM, CZP ή 14 εβδ. IFX ή τεκμηριωμένη δυσανεξία
- Εάν χρησιμοποιείται MTX (μέχρι 25 mg/εβδ.), λήψη MTX επί τουλάχιστον 3 μήνες με σταθερή δόση ≥ 4 εβδ.
- Εάν χρησιμοποιείται πρεδνιζόνη (έως 10 mg/ημέρα) ή ΜΣΑΦ, σταθερή δόση επί ≥ 2 εβδ.

• **Κύρια κριτήρια αποκλεισμού**

- **Θεραπεία anti-TNF εντός 8 εβδ. (ADA ή ETN) ή 12 εβδ. (IFX, GLM ή CZP)**
- DMARD εκτός της MTX εντός 4 εβδομάδων
- Συστηματική αγωγή για την ψωρίαση ή φωτοθεραπεία εντός 4 εβδ. ή τοπική αγωγή ψωρίασης εντός 2 εβδ.
- Ιστορικό ενεργής ή λανθάνουσας φυματίωσης (εκτός των ασθενών με προηγούμενη χρήση anti-TNF και θεραπευθείσα λανθάνουσα φυματίωση εντός 3 ετών)
- Ιστορικό χρόνιας λοιμώδους νόσου, ευκαιριακής λοίμωξης ή σοβαρής λοίμωξης
- Κακοήθεια (εκτός του SCC του δέρματος πάνω από 5 έτη παλαιότερα ή BCC, SSC in situ)

PSUMMIT II

Δημογραφικά στοιχεία

Ουστεκινουμάμνη

	PBO (n=104)	45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Ηλικία	47,6 (48,0)	48,0 (49,0)	48,2 (48,0)
Άνδρες, n (%)	51 (49,0%)	48 (46,6%)	49 (46,7%)
Φυλή, n (%)			
Λευκοί	102 (98,1%)	101 (98,1%)	104 (99,0%)
Μαύροι/ Αφρικανοί	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0
Ασιάτες	0	0	1 (1,0%)
Άλλοι	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0
Βάρος, kg	91,17 (88,6)	89,5 (87,7)	90,2 (89,1)
BMI, kg/m ²	31,7 (30,5)	31,4 (30,2)	31,4 (30,3)

PSUMMIT II

Χαρακτηριστικά της ΨΑ

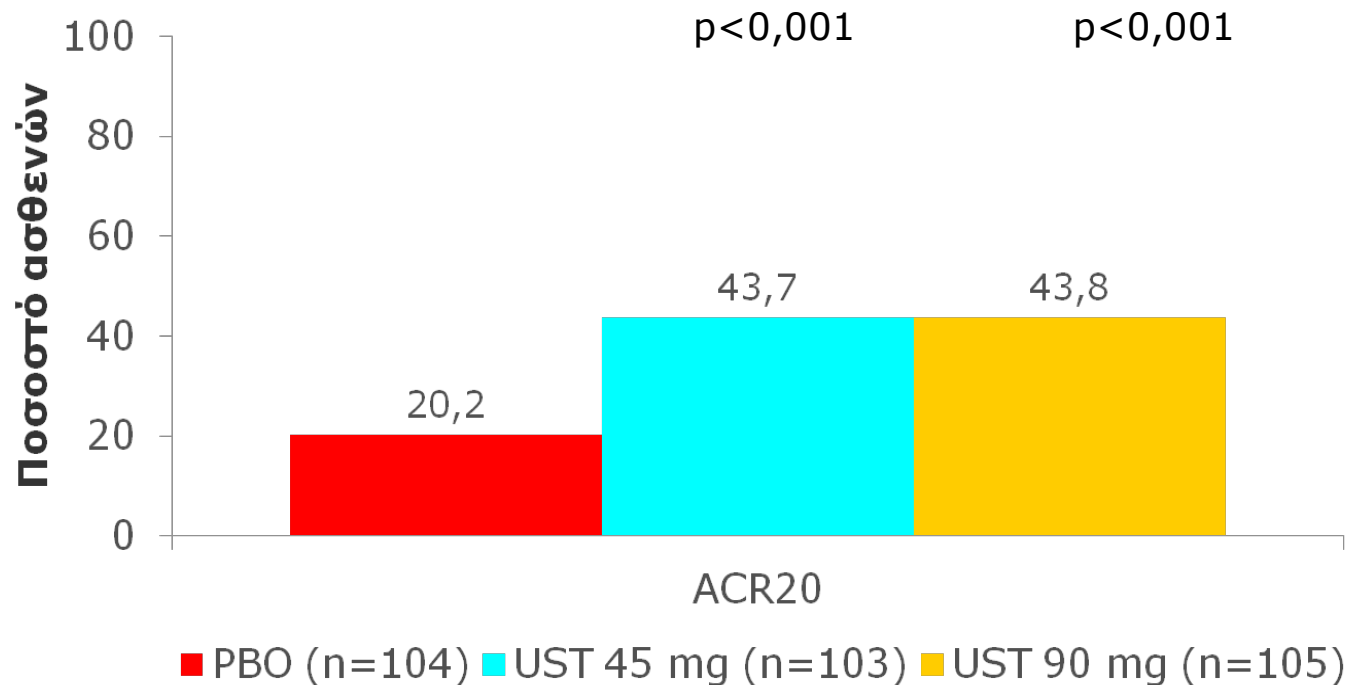
για το βασικό σύνολο μετρήσεων ACR

Ουστεκινουμάμη

	PBO (n=104)	45 mg (n=103)	90 mg (n=105)
Αρ. διογκωμένων αρθρώσεων, 0-66	13,5 (11,0)	15,0 (12,0)	14,0 (11,0)
Αρ. ευαίσθητων αρθρώσεων, 0-68	23,4 (21,0)	27,2 (22,0)	25,9 (22,0)
Εκτίμηση πόνου από τον ασθενή, VAS 0-10 cm	6,4 (6,6)	6,8 (6,9)	6,6 (6,8)
PtGA, VAS 0-10 cm	5,9 (6,1)	6,1 (6,4)	6,1 (6,3)
MDGA, VAS 0-10 cm	6,6 (7,1)	6,8 (7,2)	6,7 (7,0)
HAQ-DI, 0-3	1,3 (1,3)	1,3 (1,4)	1,3 (1,3)
CRP, mg/L	15,9 (8,5)	26,6 (13,0)	20,2 (10,1)

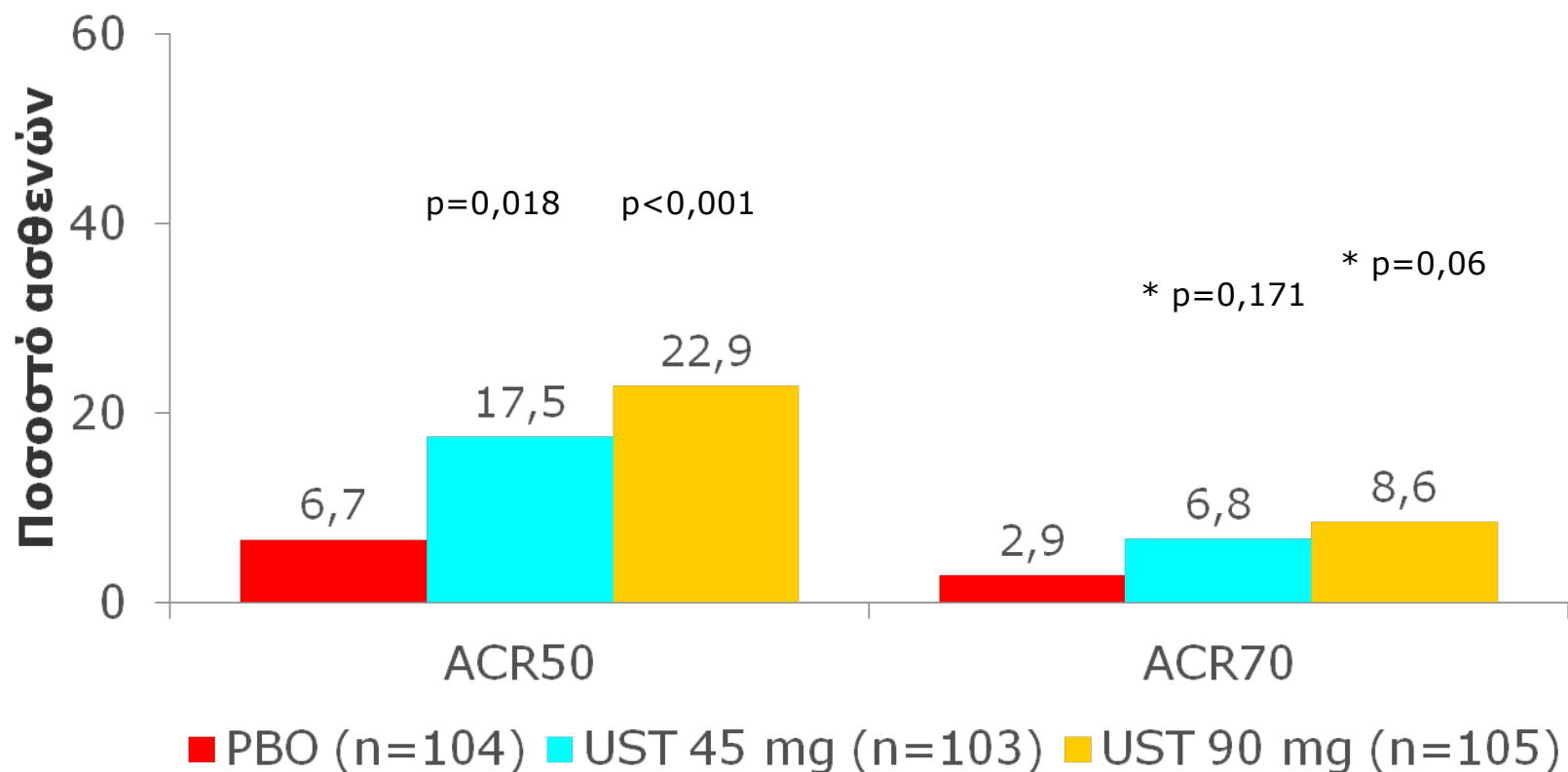
PSUMMIT II

Ανταπόκριση ACR20 την Εβδομάδα 24



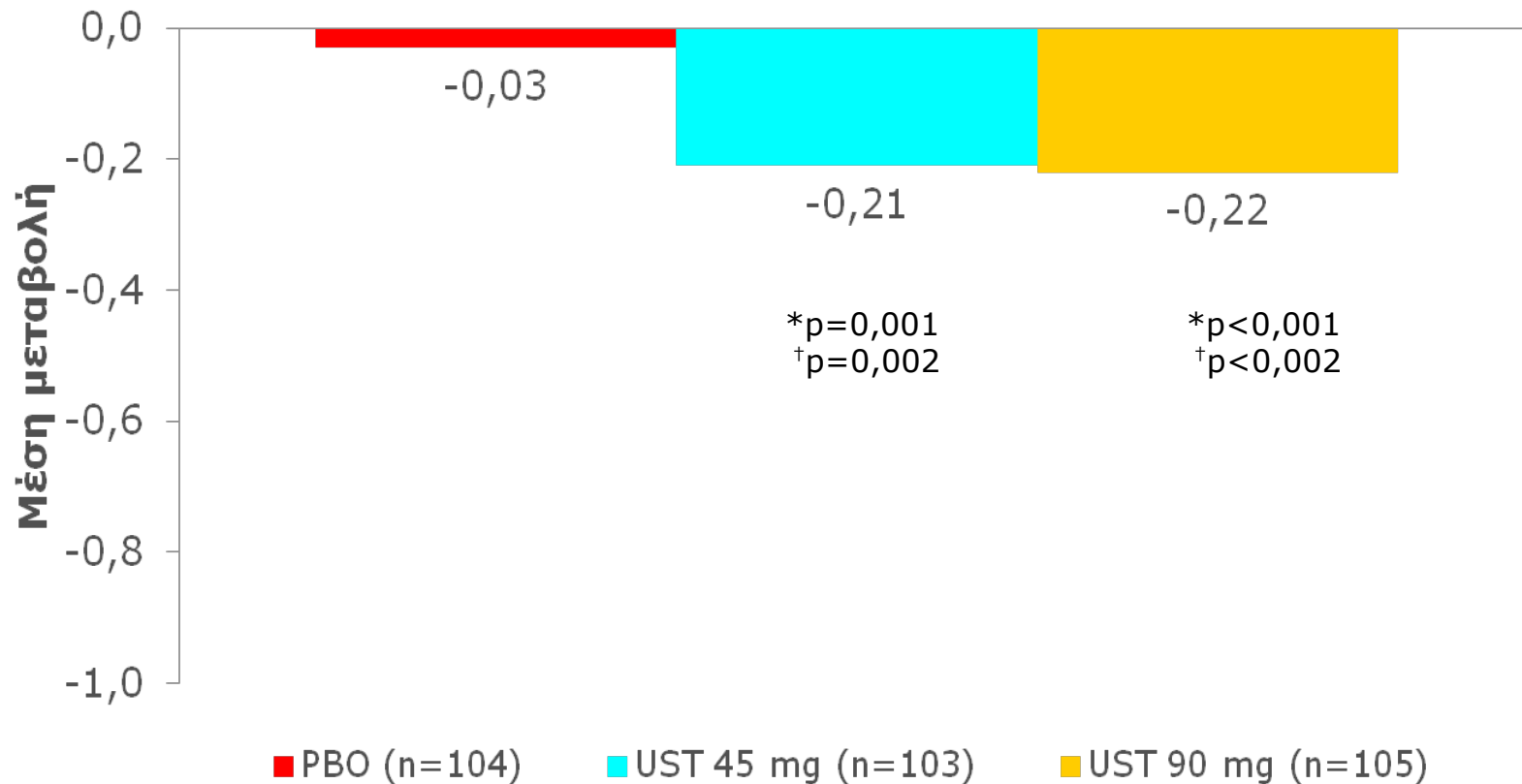
PSUMMIT II

Ανταπόκριση ACR50 και ACR70 την Εβδομάδα 24



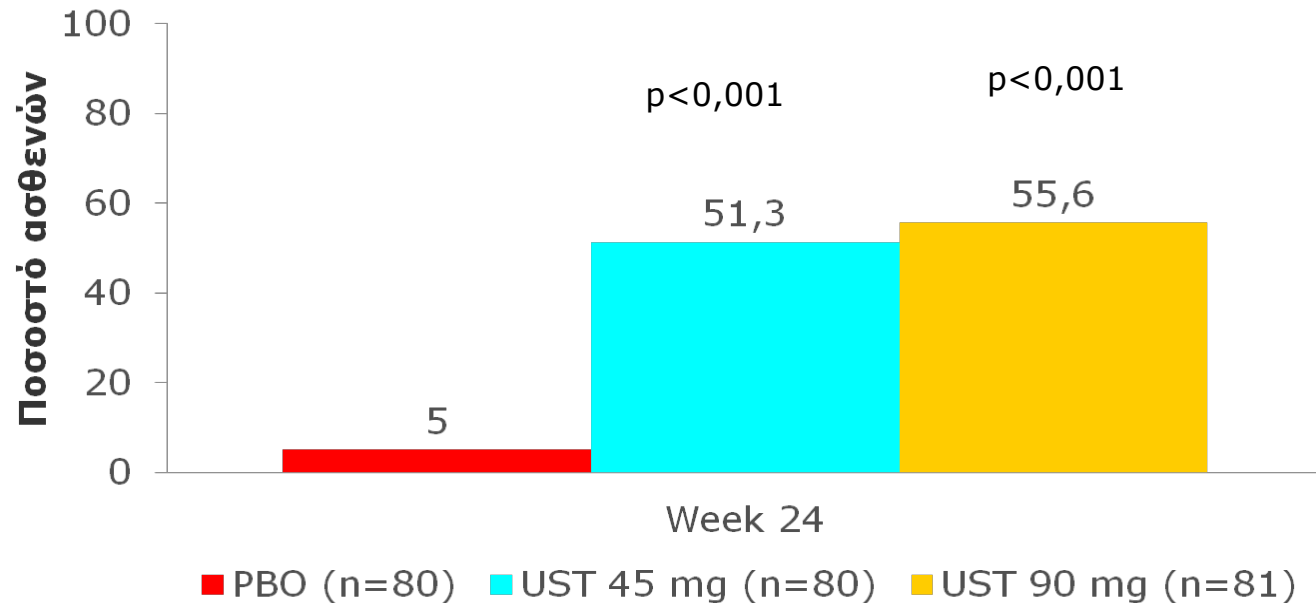
PSUMMIT II

Μεταβολή στο HAQ-DI την Εβδομάδα 24



PSUMMIT II

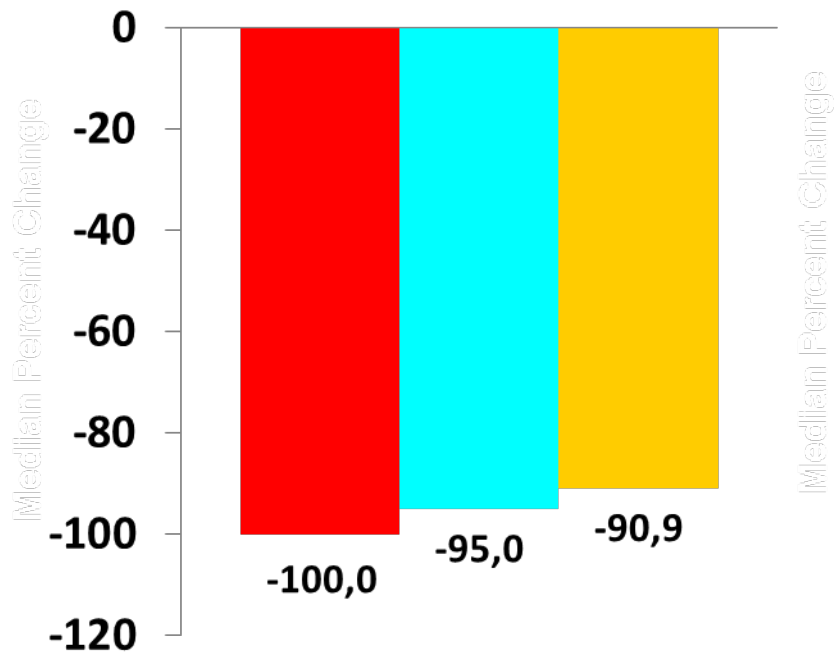
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ψωρίαση δέρματος $\geq 3\%$ BSA στην έναρξη



PSUMMIT II

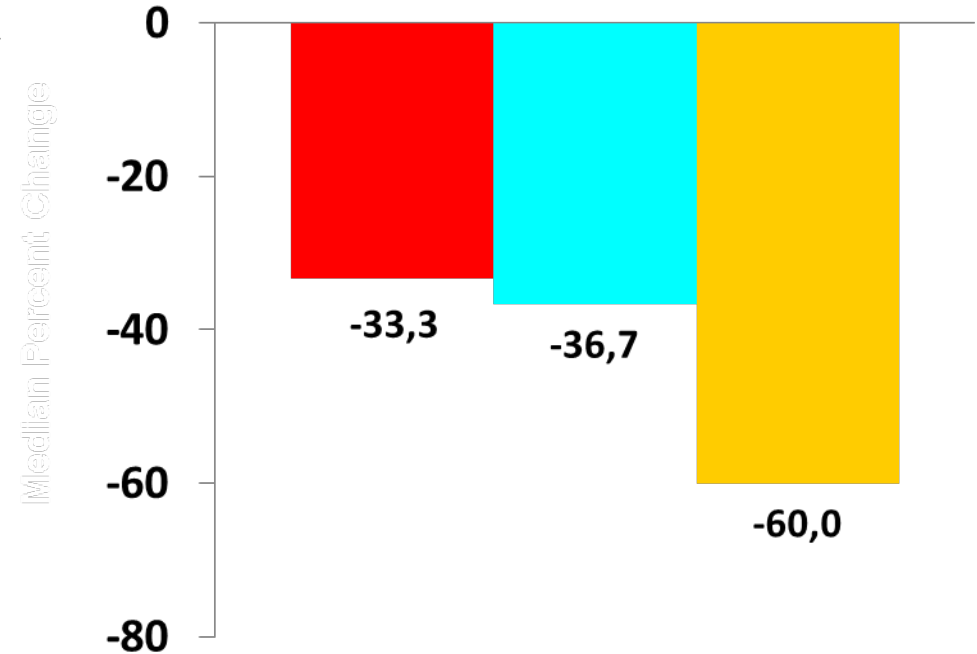
Μεταβολή της δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας την εβδομάδα 52

Δακτυλίτιδα



■ PBO → 45 mg* (n=26) ■ UST 45 mg (n=48)
■ UST 90 mg (n=41)

Ενθεσίτιδα

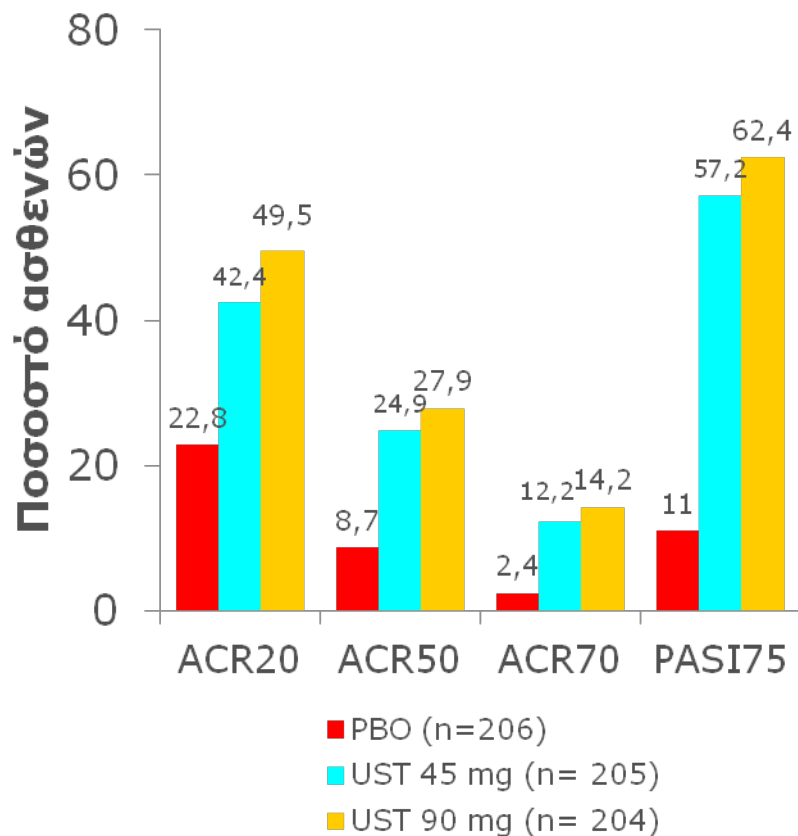


■ PBO → 45 mg* (n=56) ■ UST 45 mg (n=72)
■ UST 90 mg (n=76)

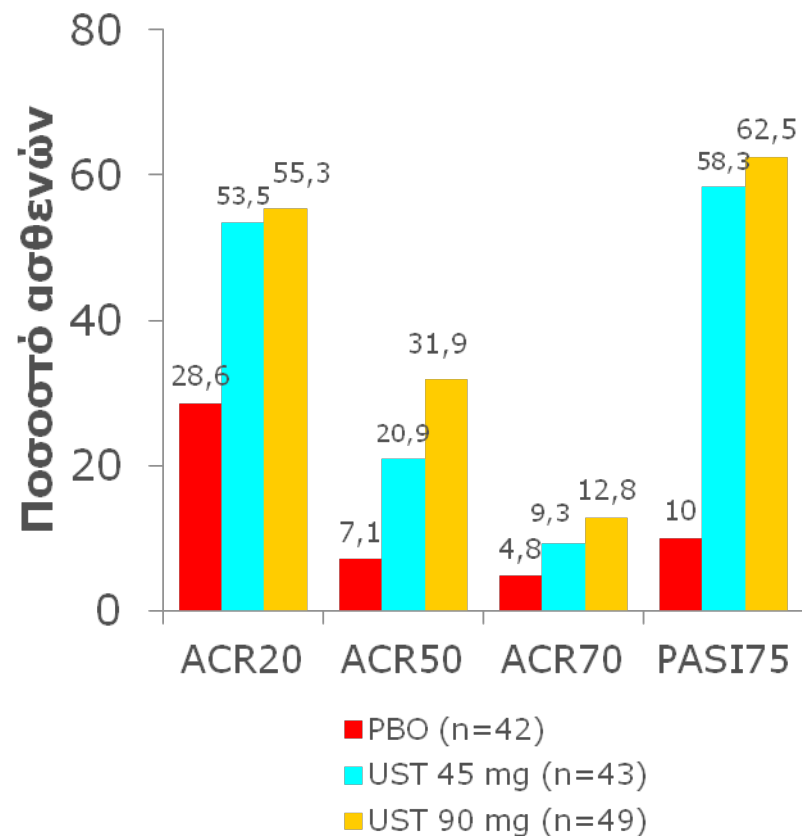
PSUMMIT I και PSUMMIT II

Σύγκριση των ευρημάτων αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 (χωρίς προηγούμενη θεραπεία anti-TNF)

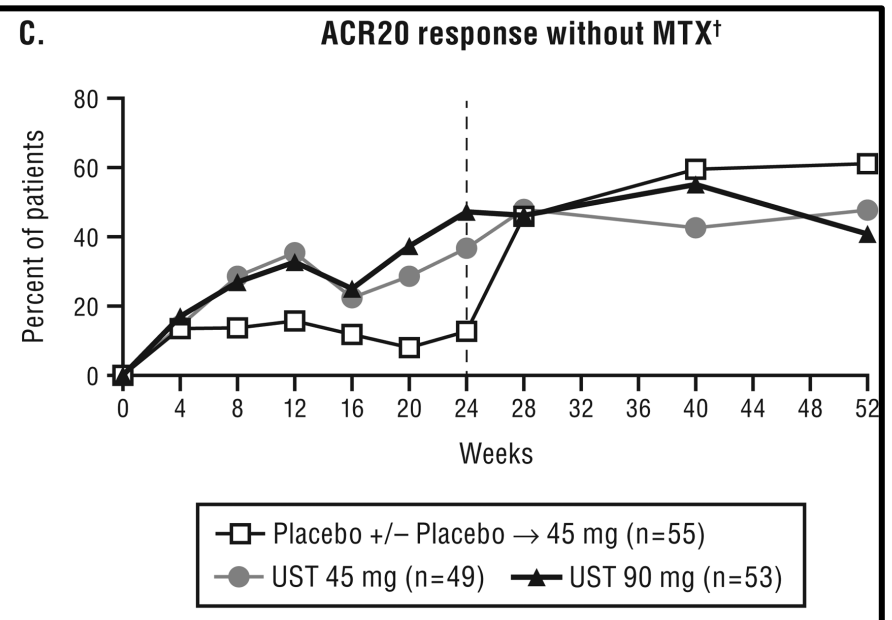
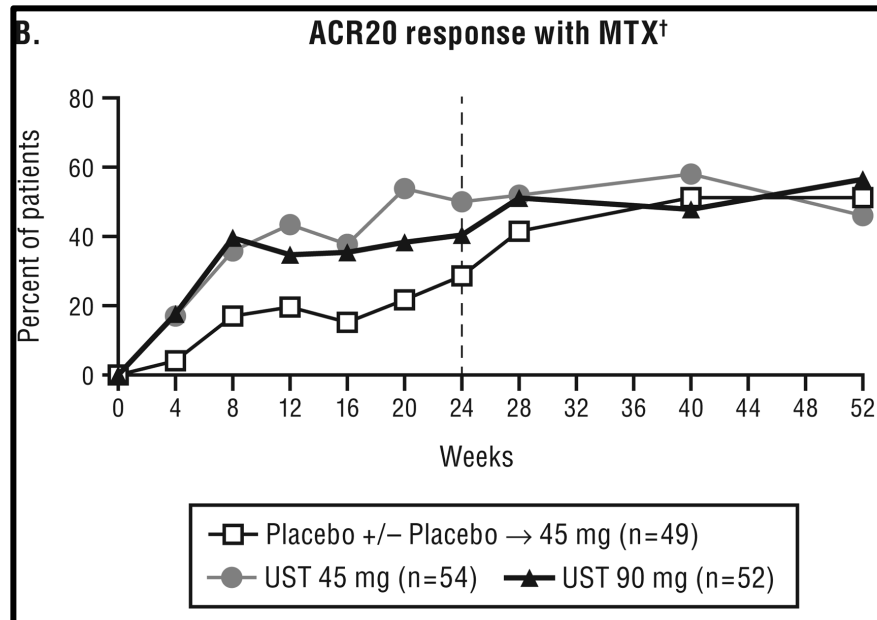
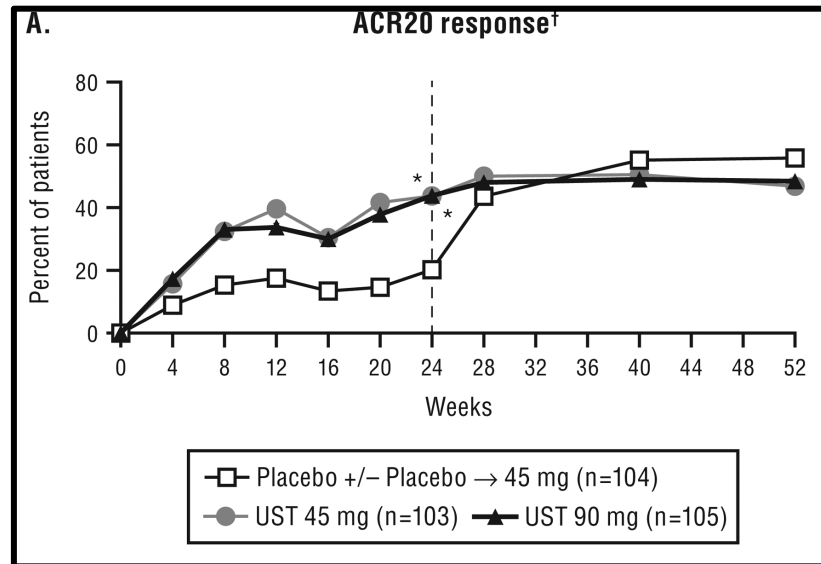
PSUMMIT I



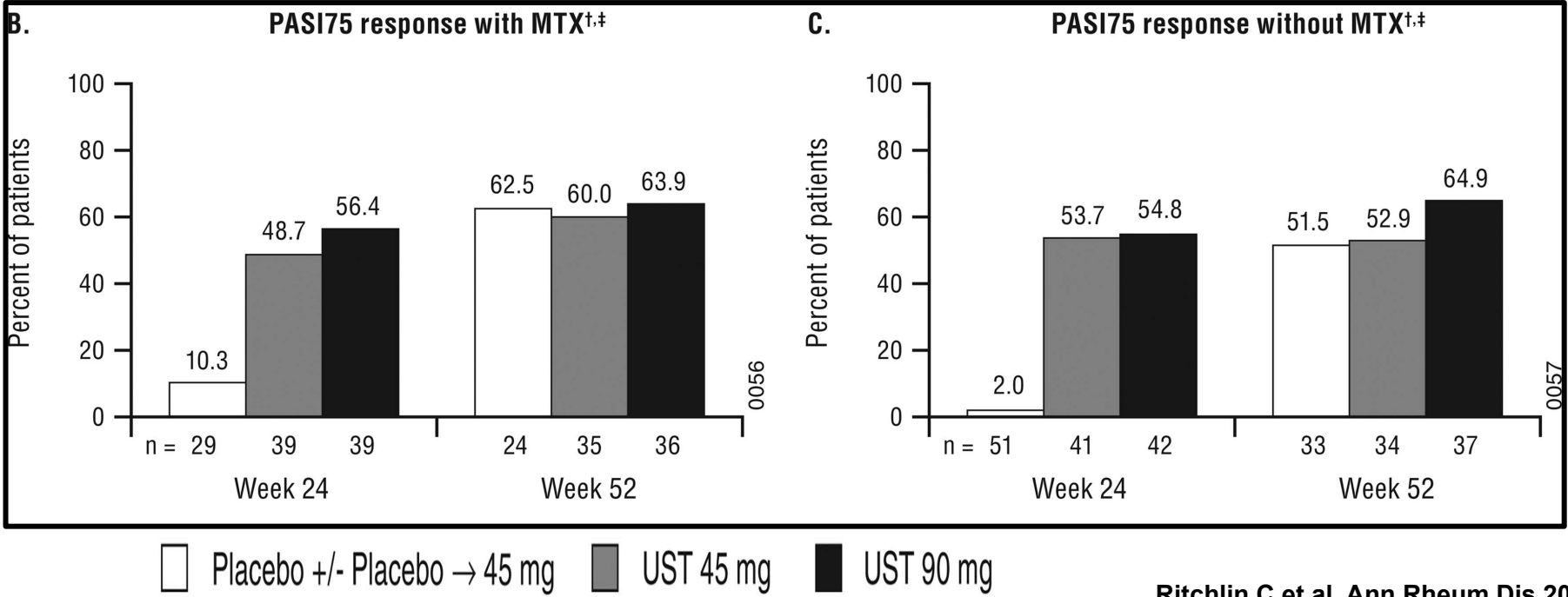
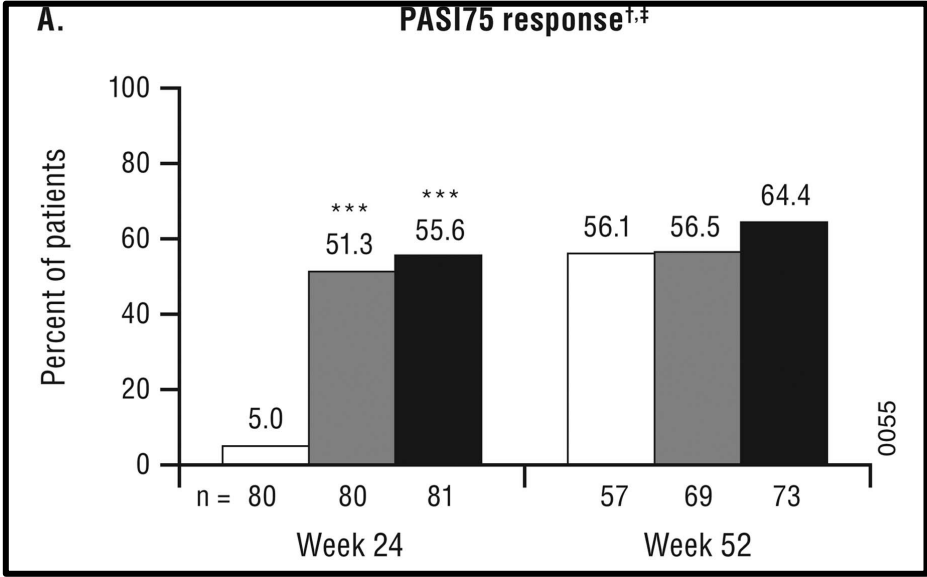
PSUMMIT II



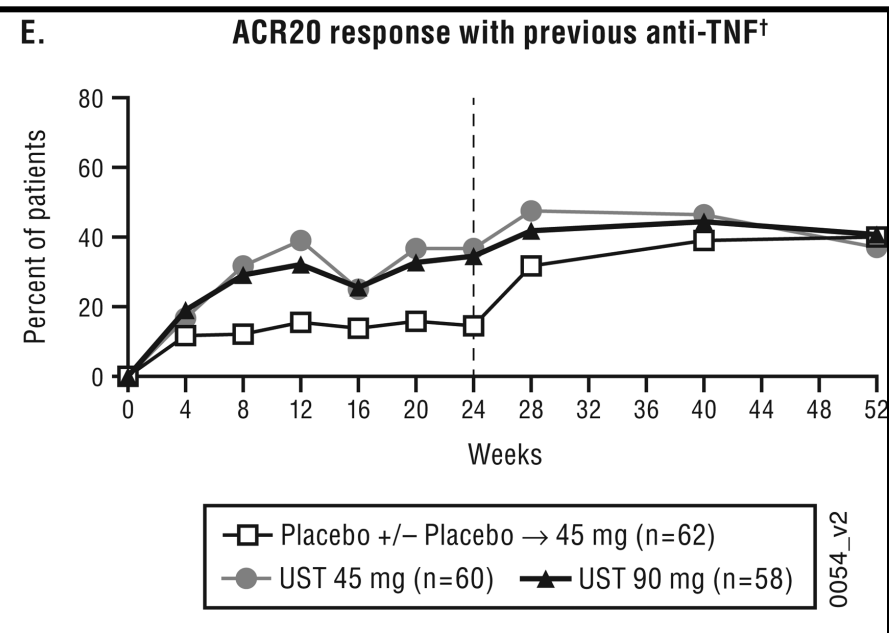
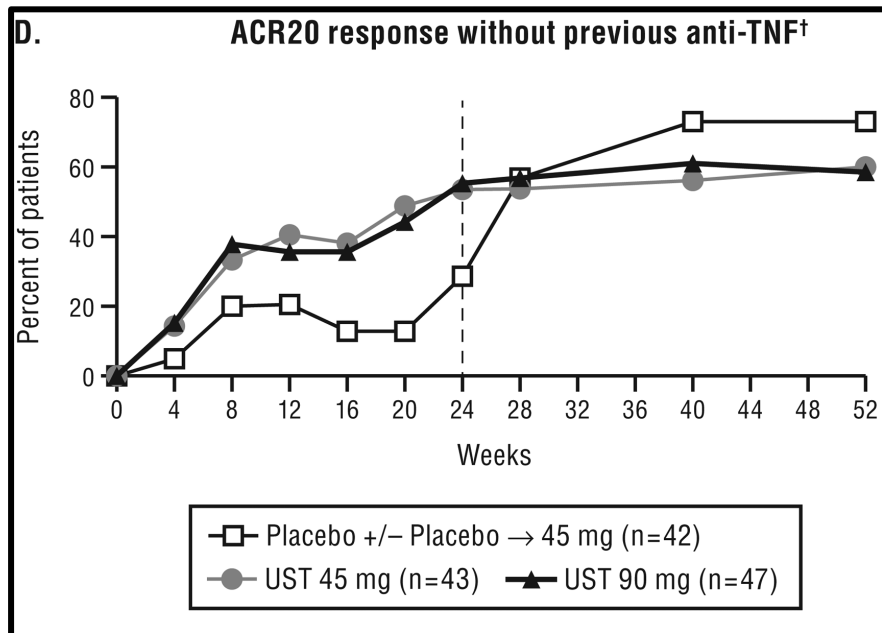
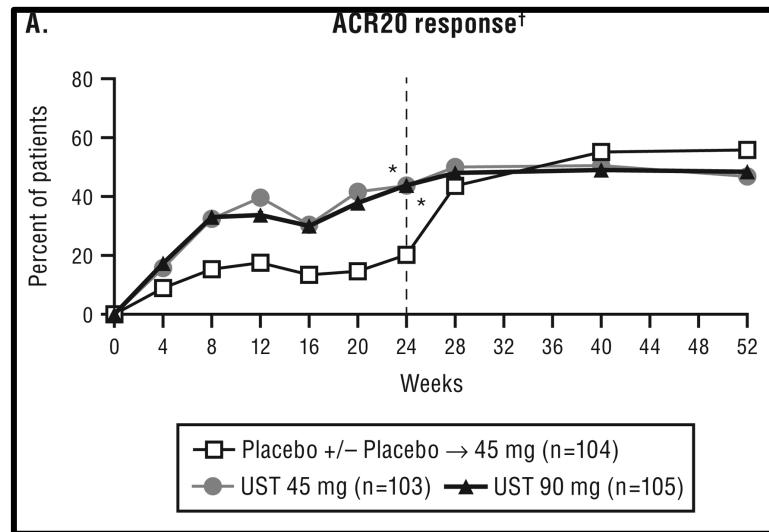
Η ACR20 ανταπόκριση την Εβδομάδα 52 δεν εξαρτάται απο τη συγχορήγηση MTX



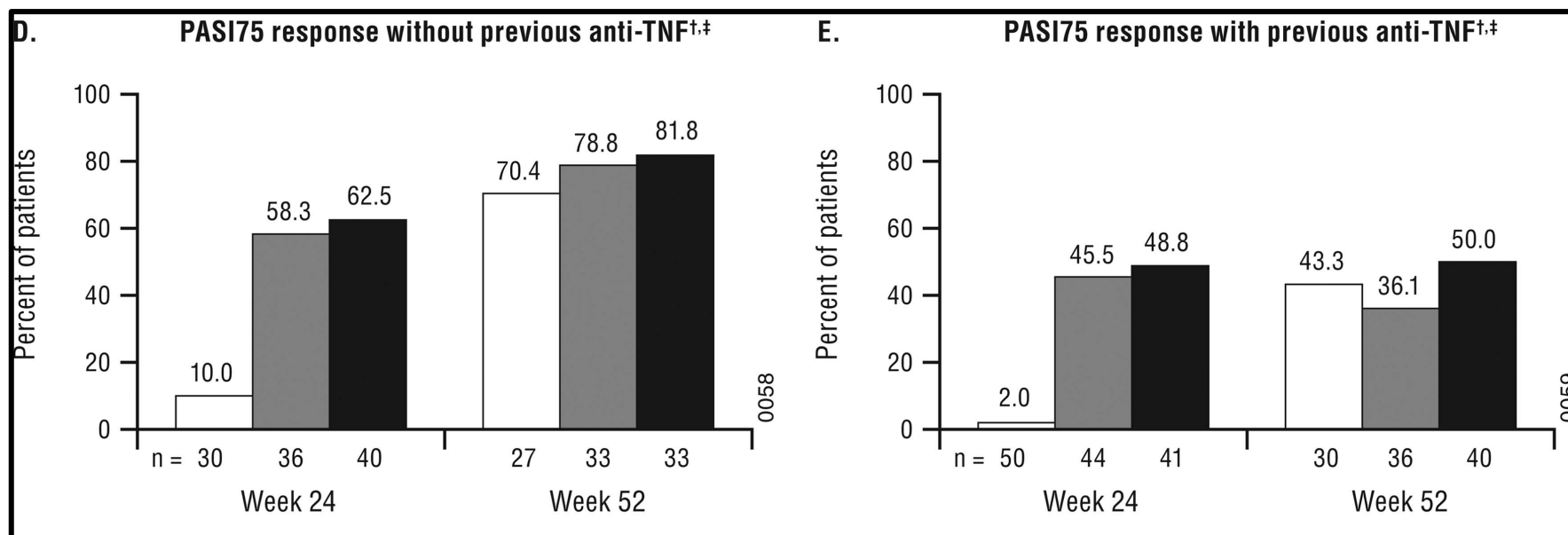
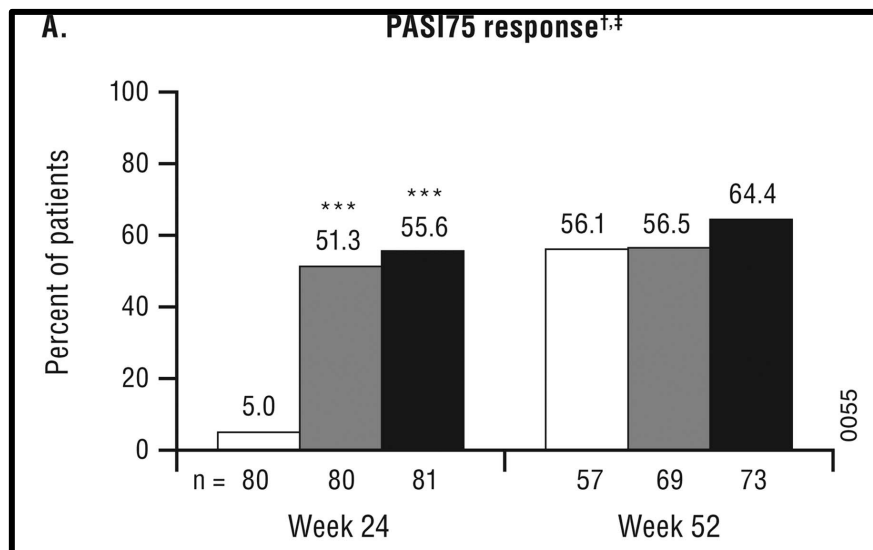
Η PASI75 ανταπόκριση την Εβδομάδα 52 δεν εξαρτάται απο τη συγχορήγηση MTX



Η ACR20 ανταπόκριση την Εβδομάδα 52 είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς χωρίς προηγούμενη χορήγηση anti-TNFα



Η PASI75 ανταπόκριση την Εβδομάδα 52 είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς χωρίς προηγούμενη χορήγηση anti-TNFα



□ Placebo +/- Placebo → 45 mg ■ UST 45 mg ■ UST 90 mg

PSUMMIT II

Περίληψη ασφάλειας μέχρι την Εβδομάδα 24

	PBO (n=104)	EE PBO → 45 mg (n=31)	UST 45 mg (n=83)	EE 45 mg → 90 mg (n=20)	UST 45 mg συνδ. (n=103)	UST 90 mg (n=104)
Μέση διάρκεια παρακολούθησης, εβδ.	19,41	8,15	23,76	24,06	23,81	23,30
Μέσος αρ. ενέσεων	5,26	ΔΑ	2,55	ΔΑ	ΔΑ	2,59
Συνολικός αρ. ενέσεων	1637	ΔΑ	342	ΔΑ	ΔΑ	321
Μέση έκθεση, αρ. χορηγήσεων	2,88	1,97	2,92	2,95	2,92	2,89
Ασθενείς με ≥1 ΑΣ	66 (63,5%)	13 (41,9%)	59 (71,1%)	14 (70,0%)	73 (70,9%)	72 (69,2%)
Ασθενείς με ≥1 λοίμωξη	30 (28,8%)	4 (12,9%)	37 (44,6%)	6 (30%)	43 (41,7%)	37 (35,6%)
Ασθενείς με ≥1 ΣΑΣ	5 (4,8%)	1 (3,2%)	0	0	0	2 (1,9%)
Ασθενείς με ≥1 σοβαρή λοίμωξη	1 (1,0%)	0	0	0	0	0
Συνολικός αριθμός ασθενών με αντιδράσεις στην ένεση	5 (1,6%)	ΔΑ	2 (1,5%)	ΔΑ	ΔΑ	4 (3,2%)
Ένέσεις με αντιδράσεις	6 (0,4%)	ΔΑ	2 (0,6%)	ΔΑ	ΔΑ	5 (1,6%)
Ασθενείς με ≥1 κακοήθεια	0	0	0	0	0	0
Ασθενείς με συμβάντα MACE	0	0	0	0	0	0

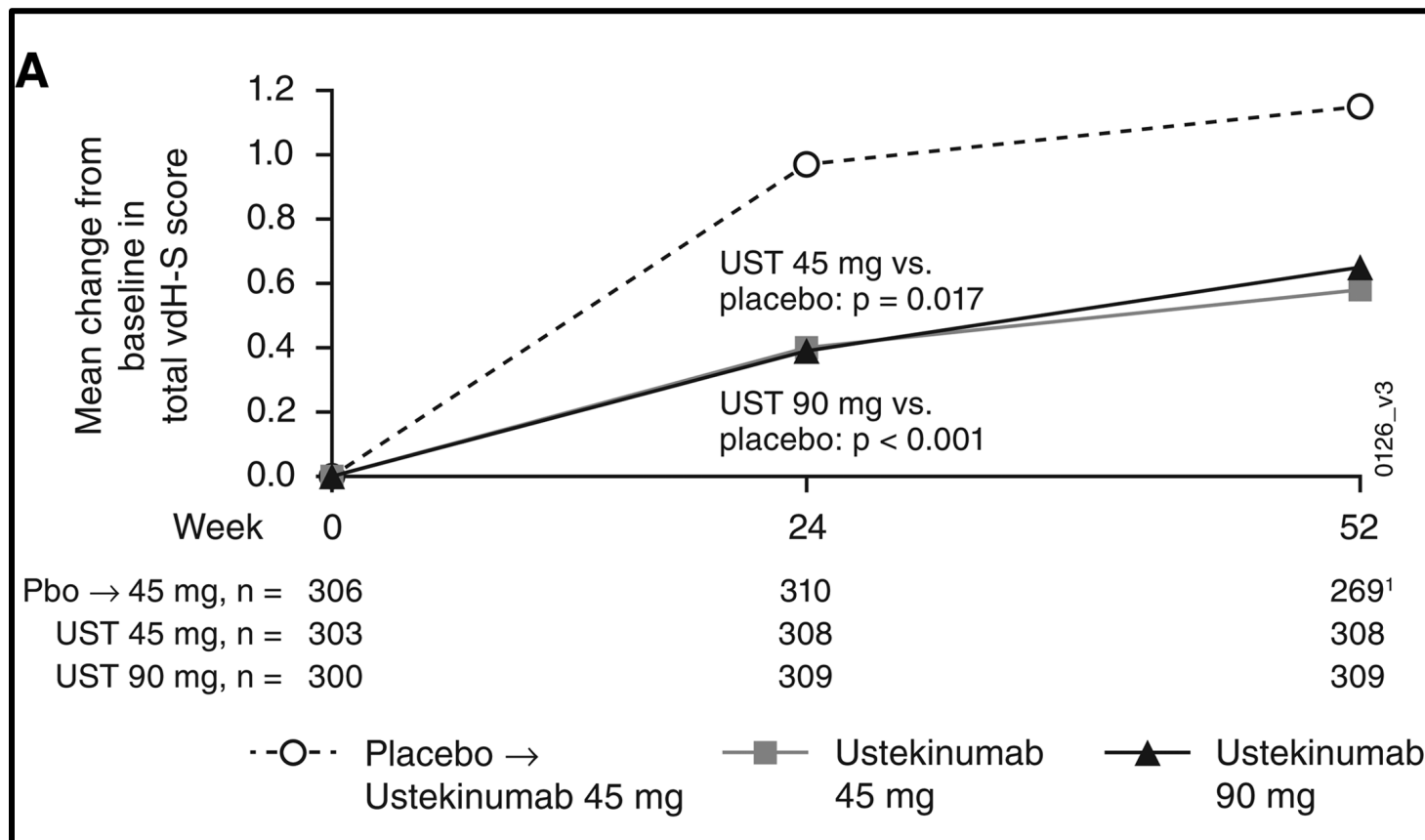
* Οι τιμές είναι n (%) εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά

PSUMMIT II

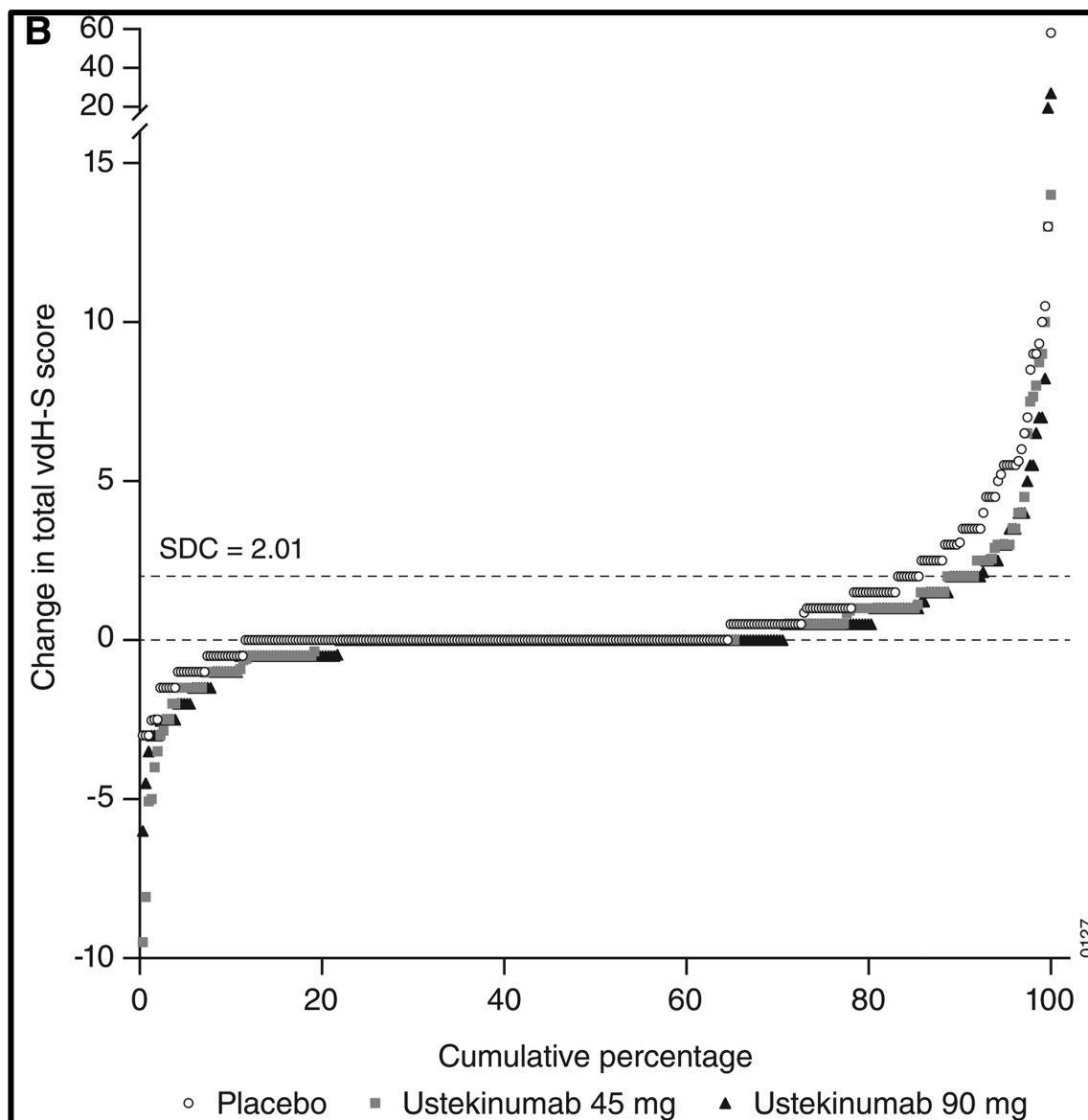
Συμπεράσματα - Γενικά

- Στατιστικά σημαντική ACR20 βελτίωση την Εβδομάδα 24 και στις δύο ομάδες ουστεκινουμάμπης 45 mg και 90 mg
 - Τα μείζονα δευτερεύοντα τελικά σημεία και τα περισσότερα από τα υπόλοιπα τελικά σημεία (ανταπόκριση ACR ή DAS28) ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες ουστεκινουμάμπης απ' ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (με εξαίρεση την ACR 70 στην PSUMMIT II)
 - Αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα με και χωρίς MTX
 - Αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα σε άτομα με και χωρίς προηγούμενη βιολογική θεραπεία
- Η ουστεκινουμάμπη ήταν γενικά καλώς ανεκτή και έδειξε προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ασθενείς με ψωρίαση

Επιβράδυνση της ακτινολογικής επιδείνωσης (PsA-modified vdH-S score) έως την 52η Εβδομάδα (PSUMMIT I & II)



Επιβράδυνση της ακτινολογικής επιδείνωσης (Cumulative probability plot) έως την 24η Εβδομάδα (PSUMMIT I & II)



Ustekinumab: ασφαλής 5ετής χορήγηση σε ασθενείς με Ψωρίαση

THERAPEUTICS

BJD
British Journal of Dermatology

Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up

K.A. Papp,¹ C.E.M. Griffiths,² K. Gordon,³ M. Lebwohl,⁴ P.O. Szapary,⁵ Y. Wasfi,⁵ D. Chan,⁵ M.-C. Hsu,⁵ V. Ho,⁶ P.D. Ghislain,⁷ B. Strober^{1,8} and K. Reich⁹; on behalf of the PHOENIX 1, PHOENIX 2 and ACCEPT Investigators

¹Probit Medical Research, 135 Union Street East, Waterloo, ON N2J1C4, Canada

²Dermatology Centre, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, U.K.

³Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, U.S.A.

⁴Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, U.S.A.

⁵Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, U.S.A.

⁶University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

⁷Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

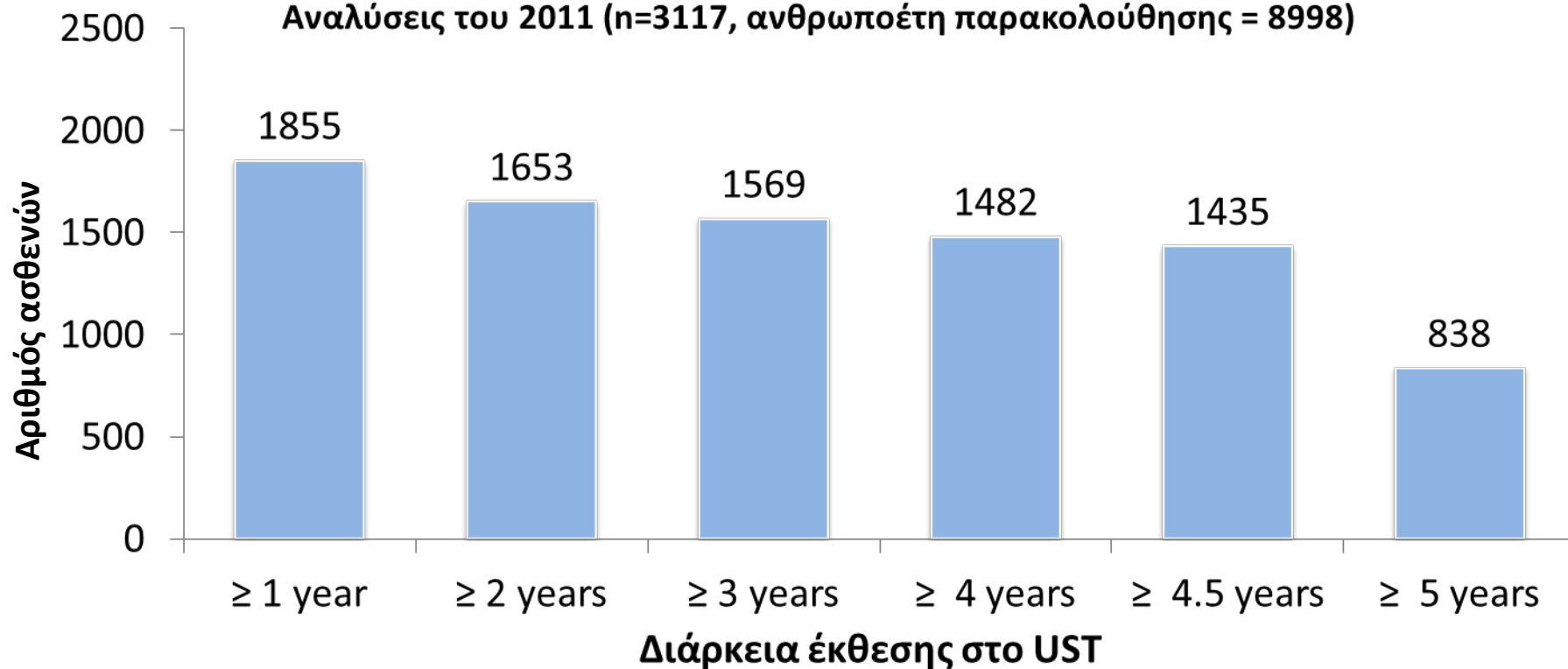
⁸Department of Dermatology, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, U.S.A.

⁹Dermatologikum Hamburg, Hamburg, Germany

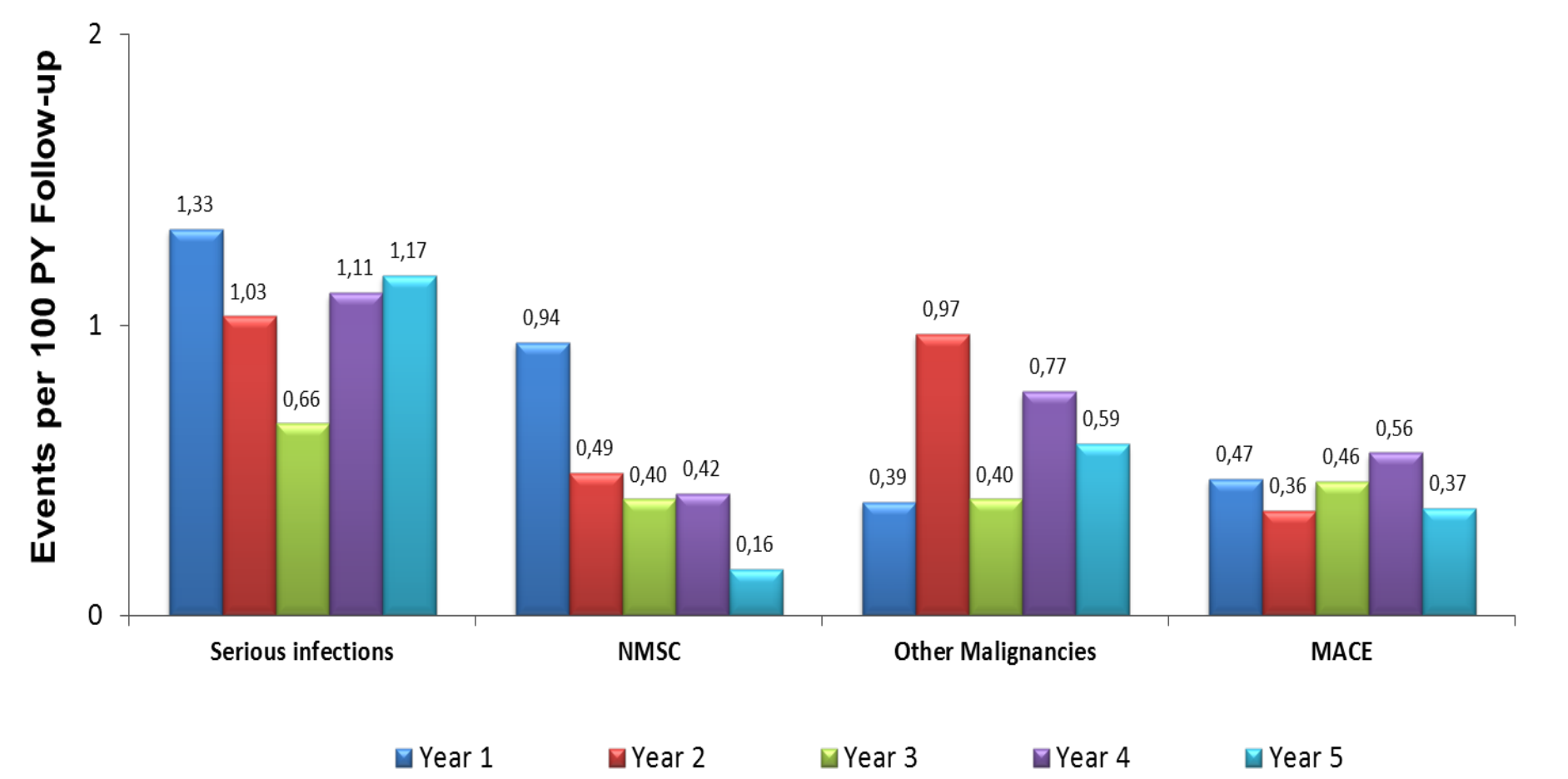
Έκθεση ασθενών στο Ustekinumab κατά τη διάρκεια 5 ετών

Η μεγαλύτερη βάση δεδομένων στην Ψωρίαση μέχρι σήμερα

Αναλύσεις του 2011 (n=3117, ανθρωποέτη παρακολούθησης = 8998)



Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος στους ασθενείς υπό Ustekinumab κατά τα έτη 1 έως 5 (Phase 2, PHOENIX 1 & 2, ACCEPT)



Λοιμώξεις που χρήζουν θεραπείας κατά τη διάρκεια της 5 ετούς παρακολούθησης

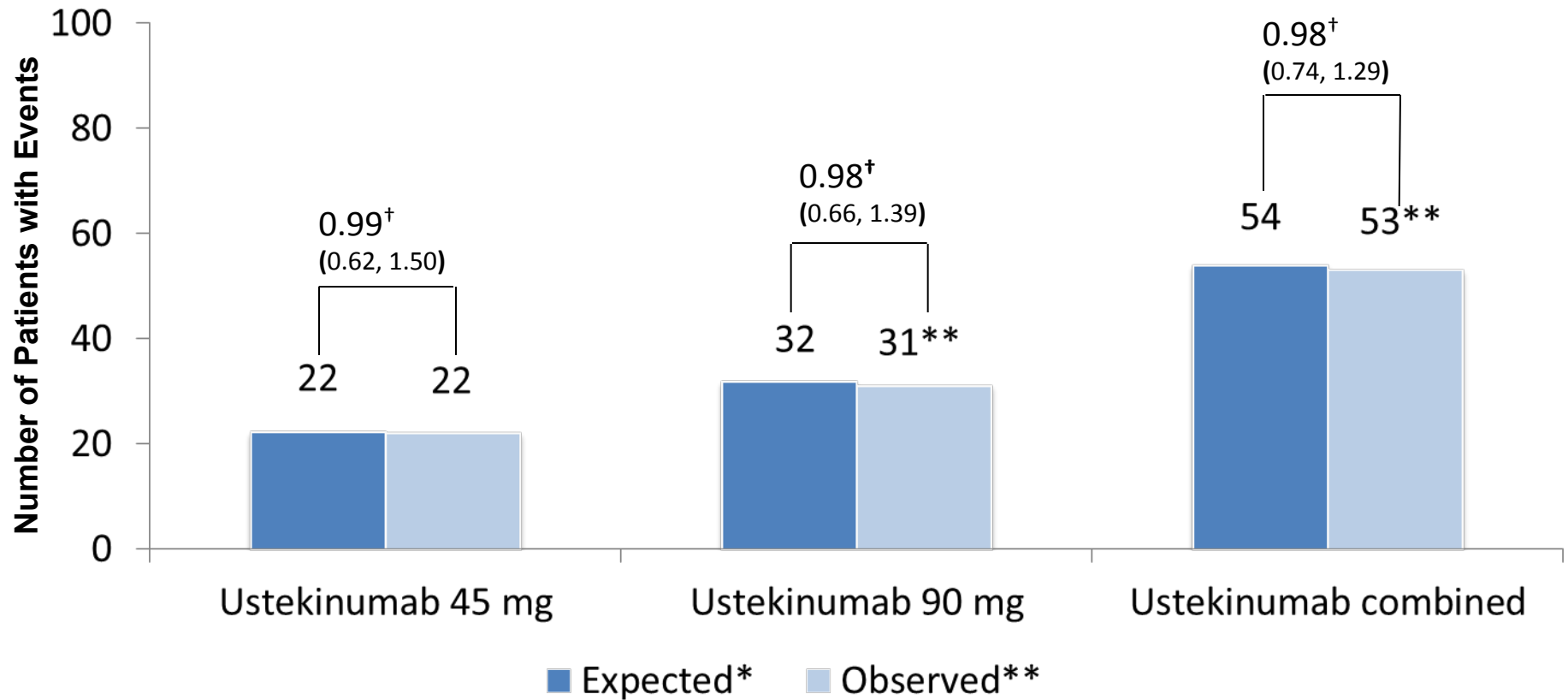
	UST 45 mg	UST 90 mg	UST Combined
Ασθενείς υπό θεραπεία, n	1319	2001	3117
Μέση διάρκεια παρακολούθησης, εβδομάδες	148.5	136.0	150.1
Μέση διάρκεια έκθεσης, εβδομάδες	131.3	115.7	130.3
Ασθενείς με ≥ 1 λοίμωξη*	1011 (76.6%)	1354 (67.7%)	2254 (72.3%)
ρινοφαρυγγίτιδα	381 (28.9%)	540 (27.0%)	892 (28.6%)
λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	350 (26.5%)	439 (21.9%)	770 (24.7%)
γρίπη	120 (9.1%)	158 (7.9%)	273 (8.8%)
παραρινοκολπίτιδα	118 (8.9%)	162 (8.1%)	274 (8.8%)
βρογχίτιδα	117 (8.9%)	145 (7.2%)	257 (8.2%)
γαστρεντερίτιδα	92 (7.0%)	111 (5.5%)	201 (6.4%)
Ασθενείς με ≥ 1 λοίμωξη που χρήζει θεραπείας	541 (41.0%)	707 (35.3%)	1217 (39.0%)
Ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή λόγω λοίμωξης	8 (0.6%)	14 (0.7%)	22 (0.7%)

Σοβαρές Λοιμώξεις που χρήζουν θεραπείας κατά τη διάρκεια της 5 ετούς παρακολούθησης

	UST 45 mg	UST 90 mg	UST Combined
Ασθενείς υπό θεραπεία, n	1319	2001	3117
Μέση διάρκεια παρακολούθησης, εβδομάδες	148.5	136.0	150.1
Μέση διάρκεια έκθεσης, εβδομάδες	131.3	115.7	130.3
Ασθενείς με ≥ 1 σοβαρή λοίμωξη [†]	33 (2.5%)	55 (2.7%)	87 (2.8%)
Εκκολπωματίτιδα ^a	6 (0.45)	6 (0.30)	12 (0.38)
Κυτταρίτιδα	5 (0.38)	5 (0.25)	10 (0.32)
Πνευμονία ^b	4 (0.30)	6 (0.30)	10 (0.32)
Σκωληκοειδίτιδα ^c	2 (0.15)	4 (0.20)	6 (0.19)
Χολοκυστίτιδα	2 (0.15)	2 (0.10)	4 (0.13)
Βρογχίτιδα	2 (0.15)	1 (0.05)	3 (0.10)
Οστεομυελίτιδα	1 (0.08)	2 (0.10)	3 (0.10)
Σήψη	1 (0.08)	2 (0.10)	3 (0.10)
Ιογενής λοίμωξη	2 (0.15)	1 (0.05)	3 (0.10)

Θεματά ασφάλειας ειδικού ενδιαφέροντος – κακοήθειες

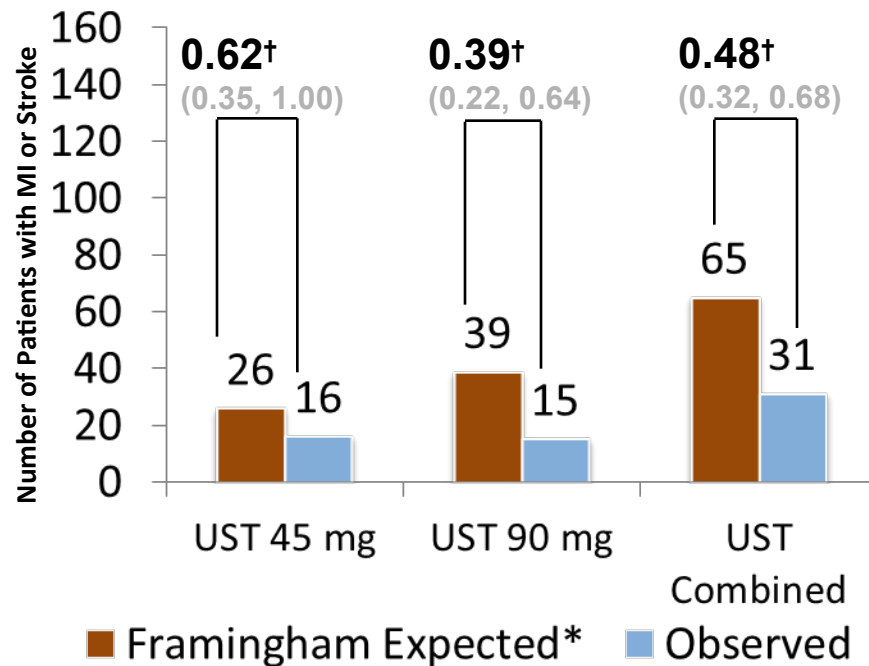
Συχνότητες άλλων κακοηθειών σε σύγκριση με τον πληθυσμό SEER κατά τα 5 έτη παρακολούθησης



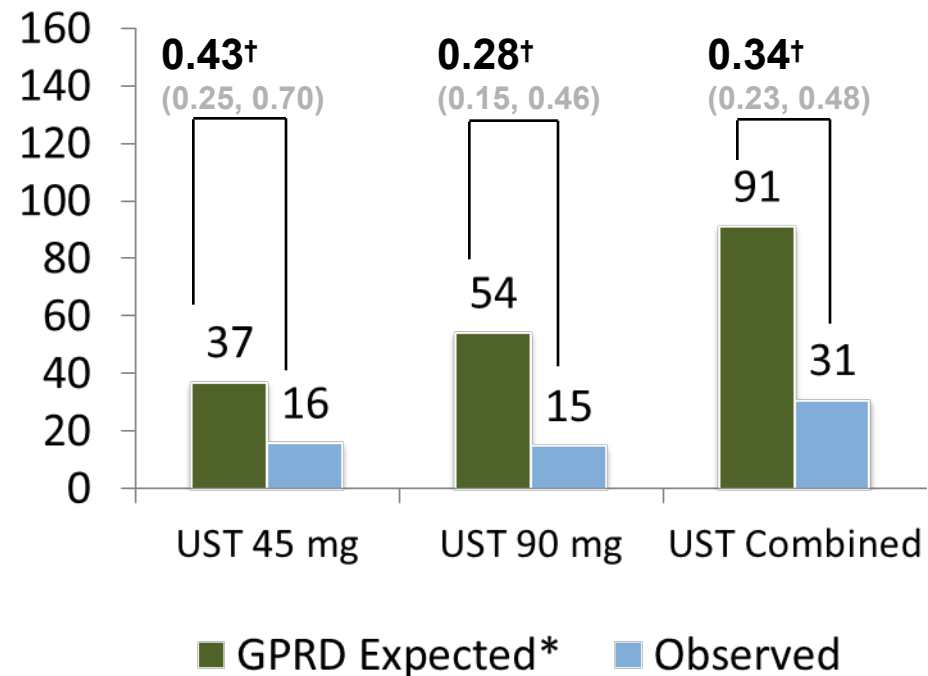
Θεματά ασφάλειας ειδικού ενδιαφέροντος –MACEs

Συχνότητες αποδιδόμενων OEM ή ΑΕΕ σε σύγκριση με τους πληθυσμούς FHS και GPRD κατά τα 5 έτη παρακολούθησης

FHS U.S. Comparison (General Population)



GPRD Comparison (Psoriasis Population)



Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR): Global Update of a Multicentre, Open Registry of Psoriasis Patients

Objective:

- To determine the baseline demographics and characteristics of participants in the PSOLAR registry, a multicenter, longitudinal, prospective, observational study evaluating the long-term safety and clinical outcomes for psoriasis patients who are receiving (or eligible to receive) treatment for psoriasis with biologics and/or conventional systemic agents in academic and community practices
- PSOLAR is fully enrolled with 12,095 patients
- The median duration of follow-up is 2.5 years, and patients will be followed for 8 years

Σύνοψη δεδομένων ασφάλειας

- Η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε μικρή και σταθερή με την αθροιστική έκθεση
 - Δεν αναφέρθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις
- Οι συχνότητες του NMSC ήταν σταθερές κατά τη διάρκεια των 5 ετών θεραπείας
- Οι συχνότητες των άλλων κακοηθειών δεν αυξήθηκαν με τα 5 έτη θεραπείας
- Οι συχνότητες των MACE παρέμειναν σταθερές με διάρκεια θεραπείας έως και 5 έτη
- Δεν αναφέρθηκαν ιδιαίτερα συμβάματα από το ΚΝΣ και ΠΝΣ

Η ένδειξη του Ustekinumab στην ΨΑ

- Το Ustekinumab (Stelara) μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπήρξε ανεπαρκής
- Η συνιστώμενη δοσολογία του Ustekinumab είναι μια αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μια δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.
- Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν 90 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg.
- Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας

