ВНИМАНИЕ НА РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ТЕРАПИИ ВЗК ЭКСПЕРТНЫЙ ВЗГЛЯД НА ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ УСТЕКИНУМАБА



Губонина И.В. Доцент кафедры ТУВ-2 ВМА им. С.М. Кирова Санкт-Петербург

Раскрытие информации

Лектор: Губонина Ирина Владимировна

Должность: доцент 2 кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Ученая степень: доцент, кандидат медицинских наук

Данное научно-медицинское мероприятие поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора и внешнего научного комитета, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

В презентациях обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение — исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что она получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD, Pfizer, Takeda, Janssen, Novamedica.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕРАПИИ ГИБП ПРИ ВЗК

- ✓ Первичная неэффективность выбранного ГИБТ при ВЗК (20-50%^{1,3,4})
- ✓ Потеря ответа на изначально эффективный ГИБП (23-46% в течение года лечения²)
- ✓ Новые знания о патогенезе ВЗК, появление ГИБП с новым механизмом действия на воспаление⁴
- ✓ Накопление данных о побочных эффектах ГИБП, сведений о безопасности
- ✓ Появление у пациентов с ВЗК новых заболеваний (связанных с возрастом, с эпидемиологической ситуацией и т.д.) коморбидность

^{1.} Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF-α Agents?. Int J Mol Sci. 2017;18(9):1973. Published 2017 Sep 14. doi:10.3390/ijms18091973

^{2.} Ben-Horin S., Kopylov U., Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmun. Rev. 2014;13:24–30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002

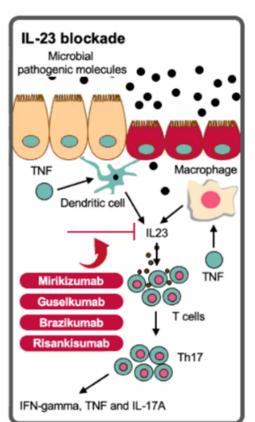
^{3.} Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1215-1226. doi:10.1056/NEJMoa1905725

^{4.} Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750

ОСНОВНЬЕ МИШЕНИ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАТИИ

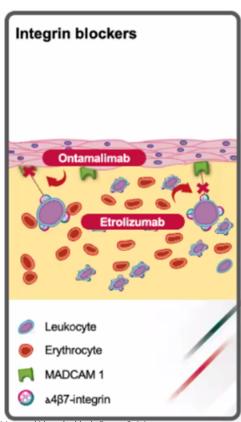
Ингибиторы цитокинов:

Αнτи-ΦΗΟα **Устекинумаб**



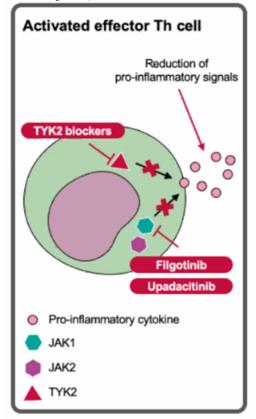
Ингибиторы молекул адгезии:

Ведолизумаб

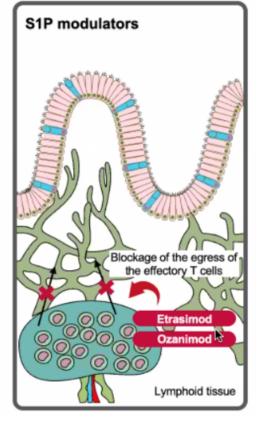


Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей

Тофацитиниб



Модулирование выхода активированных лимфоцитов из лимфоидной ткани

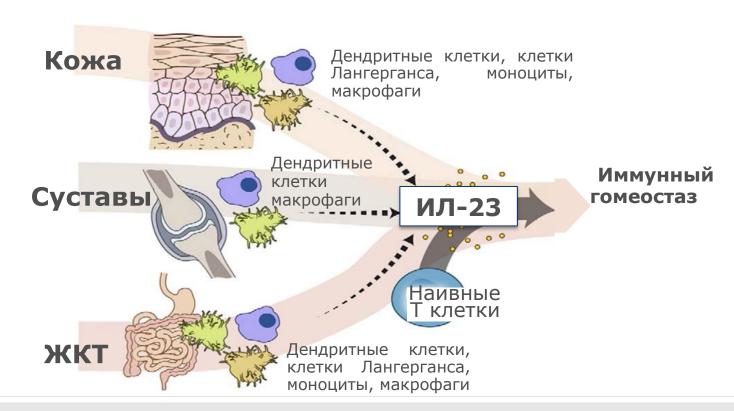


Fiorino G et al. (2020) Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block, Expert Opinion on

Biological Therapy, 20:4, 421-427, DOI: 10.1080/14712598.2020.1727437

ИЛ-23-КЛЮ-ЕВОЙ РЕГУЛЯТОРНЬЙ ЦИТОКИН, ОГРЕДЕЛЯЮЩИЙ БАРЬЕРНМОФИНЦИЮ И ВНУТРЕННИЙ ГОМЕОСТАЗ^{1,2}

- ❖ Вырабатывается резидентными иммунными клетками в ответ на воспалительный или биохимический триггер¹
- Играет важную роль, управляя Th17 типом иммунного ответа¹
- ❖ Определяет связь между врожденным и приобретенным иммунитетом²



Устекинумаб, в отличие от ведолизумаба и тофацитиниба, обладает плейотропным эффектом ^{3,4}

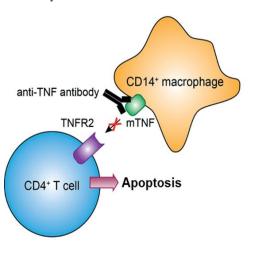
ИЛ-23 ИТРАЕТ ЮТЮ-ЕВУНОРОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАТИИ ИФНО-А



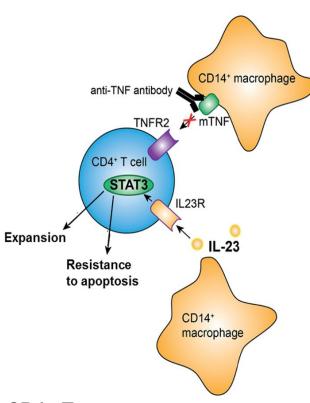
Причина отсутствия эндоскопического ответа на иФНО-а:

Повышенная экспрессия рецепторов ИЛ-23 у пациентов, не ответивших на терапию иФНО-а

Пациенты с БК, отвечающие на терапию иФНО-а



Пациенты с БК, с неэффективностью иФНО-а



Модель Ил-23-обусловленной резистентности к апоптозу CD4+ Т клеток при терапии иФНО-а при болезни Крона (БК).

ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ УСТЕКИНУМАБА ГРИ ВЗК

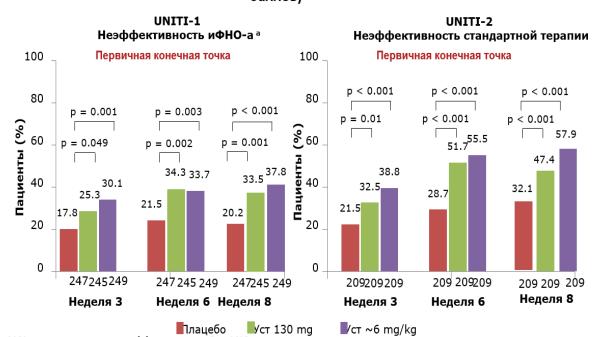


Э ФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕМИНУМАБА ПРИ ВЗК

Болезнь Крона

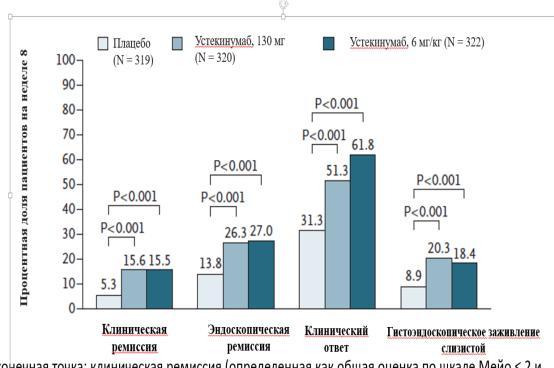
UNITI 1 M UNITI 2

Клинический ответ (снижение ≥ 100 баллов от исходного индекса Беста (CDAI) или CDAI < 150 баллов)



Язвенный колит

UNIFI



Первичная конечная точка: клиническая ремиссия (определенная как общая оценка по шкале Мейо ≤ 2 и

этсутствие оценок > 1 по отдельным подшкалам) на неделе 8

^{41%} пациентов после неэффективности 2 и ФНО-

а; 10% пациентов после неэффективности 3 и ФНО-

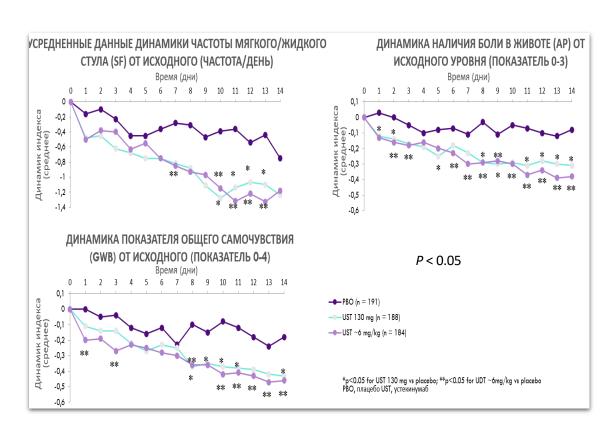
ЦЕЛИТЕРАТИИВЗК

Полное разрешение всех симптомов и улучшение качества жизни пациент Отсутствие побочных эффектов от лечения Отказ от стероидов Заживление слизистой кишечника врач Нормализация лабораторных показателей воспаления Избежать эскалации терапии • Улучшить исходы, чтобы избежать общество инвалидизации, повторных госпитализаций, частых листков **REMISSION** нетрудоспособности Уменьшить стоимость лечения

Peyrin-Biroulet L, et al. Am J Gastroenterol 2015;110:1324–38.

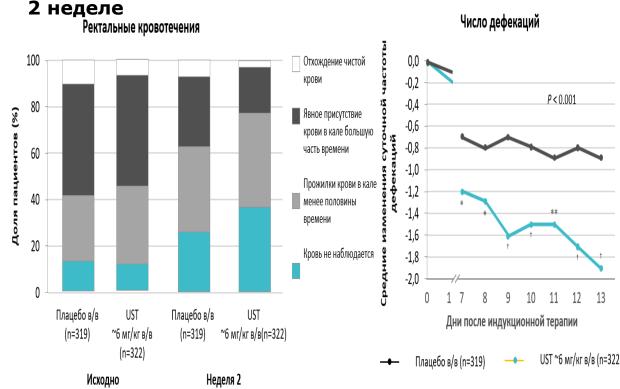
ПАРАМЕТРЫ КРАТКОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УСТЕКИНУМБА В ВЗК. УЛУЧШЕНИЕ СИМПТОМОВ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО В/В ИНДУКЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ УСТЕКИНУМАБА НА 1-2 НЕДЕЛЯХ ТЕРАПИИ

Болезнь Крона¹



Язвенный колит^{2,3}





- 1. Sandborn WJ, et al., 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (v1.0)
- 2. Sands BE, et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089);

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

3. Sands B.E. et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology: October 2019 - Volume 114 - Issue - p S404. doi: 10.14309/01.aig.0000592292.98724.2d

ЦЕЛИ ТЕРАПИИ ВЗК

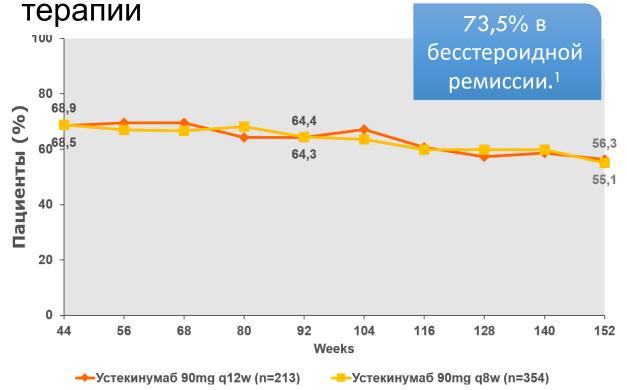


Peyrin-Biroulet L, et al. Am J Gastroenterol 2015;110:1324–38.

ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ ВЗК - ДОСТИЖЕНИЕ ДОЛГОСРОЧНОЙ УСТОЙЧИВОЙ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь Крона¹

Клиническая ремиссия через 3 года



Hannauer SB et al. J Crohns Colitis 2020;14:23-32. Supplementary appendix. Hannauer SB et al. J Crohns Colitis 2020;14:23-32

Язвенный колит^{2,3}

Язвенный колит. Симптоматическая ремиссия на устекинумабе через 2 года долгосрочного периода наблюдения^{2,3}



 \rightarrow УСТ 90 мг п/к 1 раз в 8 нед. (n = 143)

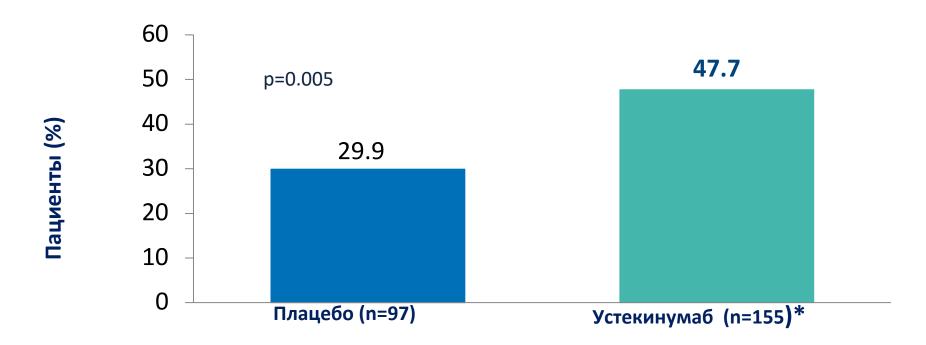
■УСТ 90 мг п/к 1 раз в 12 нед. (n = 141)

Sands et al. Presented at UEGW 2019; LB01

Peyrin-Biroulet L. et al. Corticosteroid sparing effects of ustekinumab therapy for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI long-term extension. DOP76 Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S113–S114, https://doi.org/10.1093/ecco-ICC/JIZ203.115 Sands B. et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NAIVE, BIOLOGIC NON-FAUJURE, AND BIOLOGIC FAUJURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION TU1885.

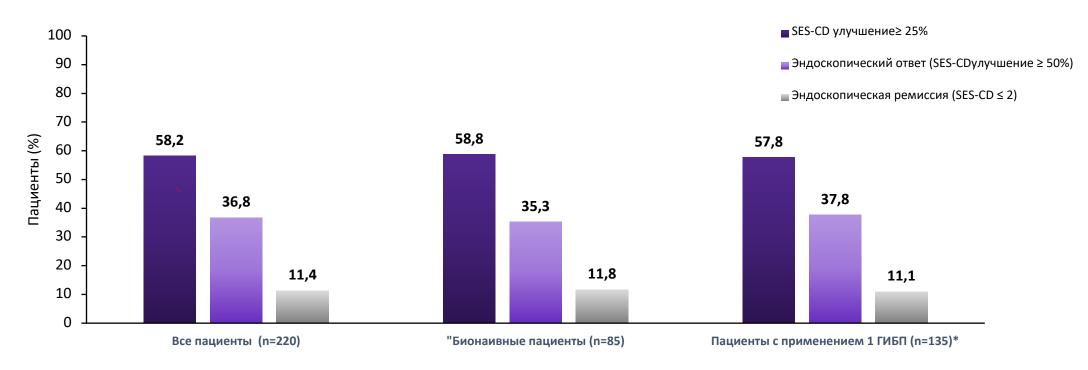
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА НА НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ 8 (ДАННЫЕ ПОСЛЕ ОДНОЙ В/В ИНДУКЦИОННОЙ ДОЗЫ УСТЕКИНУМАБА)

≥3 уменьшение от исходного индекса SES-CD на неделе 8 индукционной фазы терапии¹



Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD уменьшение ≥3 от исходного уровня)- 47,7%, Клинически значимый эндоскопический ответ (SES-CD уменьшение ≥50% от исходного уровня) - 20,6%, Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤2)- 7,7%, Заживление слизистой (Полное отсутствие язв) - 9%

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОТВЕТ И РЕМИССИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА НА 16 НЕДЕЛЕ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ (1 В/В ИНФУЗИЯ+1 П/К ИНЪЕКЦИЯ)



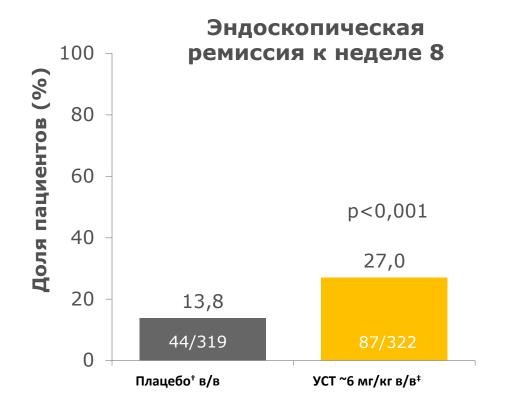
STARDUS

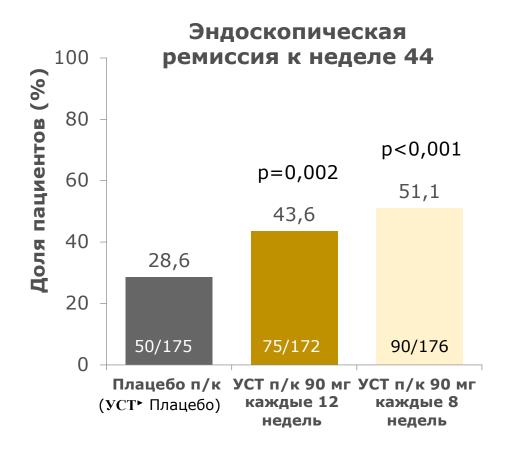
Быстрое эндоскопическое улучшение и ремиссия после индукционного применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона на 16 неделе терапии.

Ответ не зависел от линии предшествующей терапии

UNIFI: ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ НА НЕДЕЛЕ 8 И НЕДЕЛЕ 44 ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Терапия устекинумабом привела κ эндоскопической ремиссии* как во время индукционной 1 , так и поддерживающей терапии в исследовании UNIFI, по сравнению с плацебо 2





^{*} Эндоскопическое улучшение: 0 или 1 балл по эндоскопическому компоненту шкалы; ¹Популяция, получавшая плацебо, включает пациентов, получавших в/в индукционную терапию устекинумабом до перехода на плацебо п/к. Таким образом, поддерживающая терапия плацебо не является полноценной терапией плацебо, поскольку эти пациенты ранее уже получили индукционную терапию устекинумабом внутривенно; ‡ Диапазон доз устекинумаба в зависимости от массы тела, соответствующих дозировке в ~6 мг/кг: 260 мг (для массы тела ≤55 кг), 390 мг (для массы тела от >55 кг до ≤85 кг), 520 мг (для массы тела >85 кг). Пациенты, у которых до визита недели 8 происходила запрещённая смена сопутствующего препарата по поводу ЯК, либо выполнялось вмешательство с формированием колостомы или колэктомия, считались не достигшими эндоскопического заживления. Пациенты, у которых на неделе 8 отсутствовали оценки по эндоскопической шкале, считались не достигшими эндоскопического заживления. Значения р были основаны на тесте Cochran—Mantel—Haenszel (СМН).

^{1.} Sands B et al. N Engl J Med 2019;381:1201-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1900750

МНЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ ПО ПОВОДУ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

2016





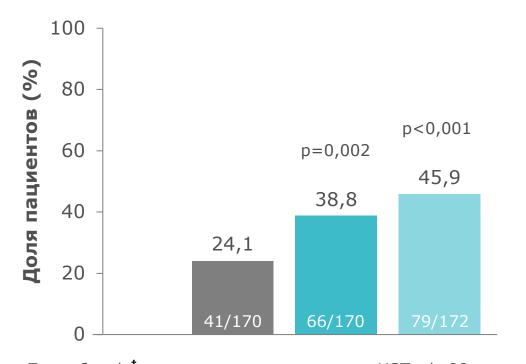
Для оценки заживления слизистой оболочки необходимо использовать эндоскопию и гистологическое исследование. Без гистологического исследования эндоскопия обеспечивает только визуальную оценку слизистой оболочки

Влияние на воспалительные процессы следует оценивать непосредственно с помощью эндоскопии.

Гистологическая оценка рекомендована в качестве вторичной конечной точки клинических исследований

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ UNIFI: ГИСТОЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЗАЖИВЛЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ВПЛОТЬ ДО НЕДЕЛИ 44 ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Гистоэндоскопическое заживление слизистой было достигнуто у значительно большего числа пациентов за 1 год * терапии устекинумабом, по сравнению с плацебо 1



UNIFI – **первое исследование**, где в качестве конечной точки было достигнуто гистоэндоскопическое заживление

Конечная точка включает:

• Эндоскопическая ремиссия (0 или 1 балл по эндоскопическому показателю шкалы)

И

• Гистологическая ремиссия (от 0% до <5% нейтрофилов в эпителии, без разрушения крипт, без эрозий, изъязвлений или грануляций) ²

■Плацебо п/к[†] ■UST п/к 90 мг каждые 12 недель ■UST п/к 90 мг каждые 8 недель

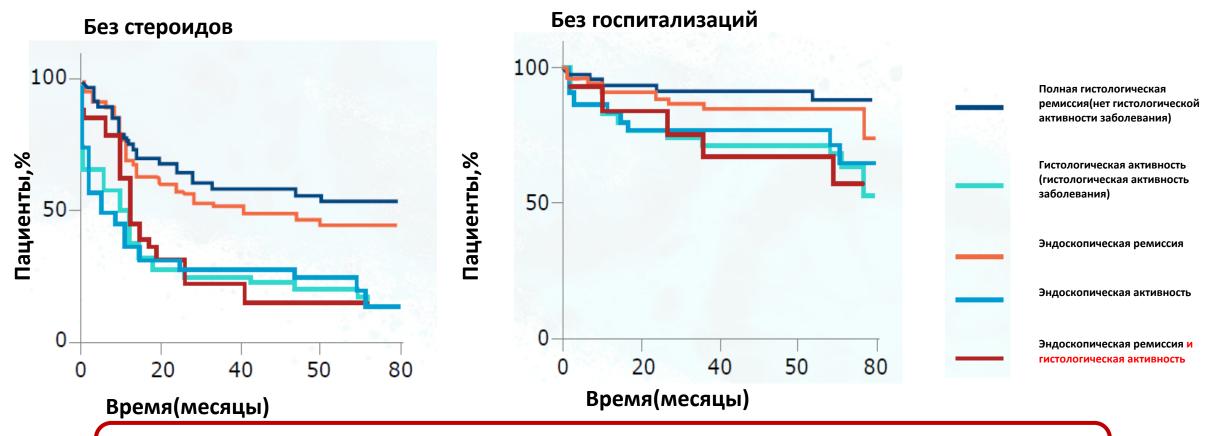
^{*} Неделя 44 поддерживающей терапии = 1 полный год терапии устекинумабом (8 недель индукции + 44 недели поддерживающей терапии = всего 52 недели); 'Популяция, получавшая плацебо, включает пациентов, получавших в/в индукционную терапию устекинумабом до перехода на плацебо п/к. Таким образом, поддерживающая терапия плацебо не является полноценной терапией плацебо, поскольку эти пациенты ранее уже получили индукционную терапию устекинумабом внутривенно.

^{1.} Sandborn WJ, et al. Данные представлены на ЕССО 2019, г. Копенгаген, Дания; 2. Li K, et al. Данные представлены на ЕССО 2019, г. Копенгаген, Дания (цифровая устная презентация DOP74).

- Потенциальные гистологические цели таргетной терапии при ЯК
- Анализ данных 2951 публикации
- Исчезновение нейтрофильных лейкоцитов (в эпителии и в собственной пластинки)
- Исчезновение базального плазмоцитоза, снижение количества плазматических клеток до нормы
- Нормализация количества эозинофильных лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки

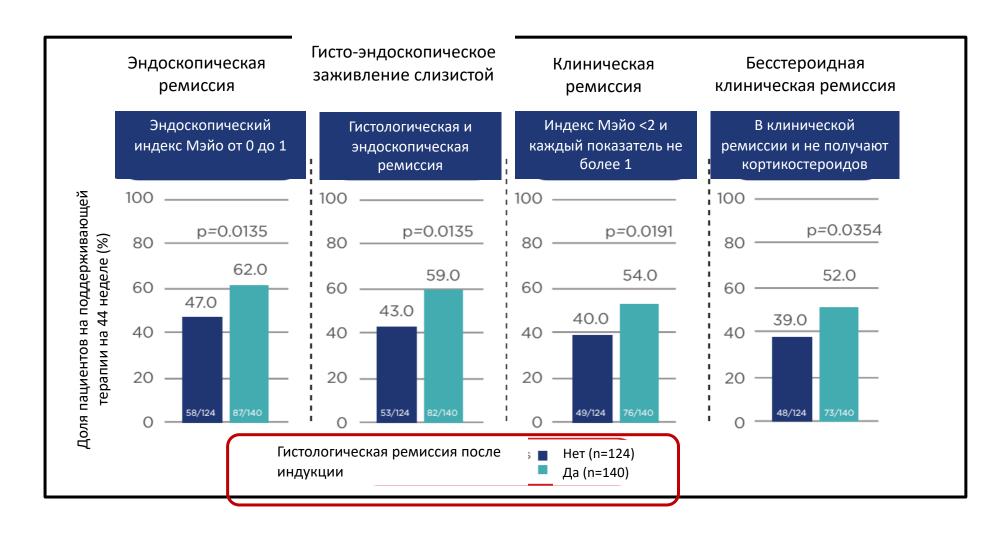
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕМИССИЯ ЛУЧШЕ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В СТЕРОИДАХ И ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Долгосрочная ремиссия для пациентов с ЯК (n=91 медиана 72 мес.)



24% пациентов имели персистирующее воспаление, несмотря на эндоскопическую ремиссию Гистологическая ремиссия предопределяла потребность в кортикостероидах(P=0.02) и госпитализации (P=0.02), эндоскопическая ремиссия нет(P=0.065 и 0.75 ретроспективно)

ДОСТИЖЕНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ В ИНДУКЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА УСТЕКИНУМАБЕ АССОЦИИРОВАНА С ЛУЧШИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ТЕРАПИИ НА НЕДЕЛЕ 44



МАРКЕРЫ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ КРОВИ, КАЛА И АКТИВНОСТЬ ВЗК (IBSEN II)

Язвенный колит

Болезнь Крона

Фекальный кальпротектин

- Клиническая активность ЯК (р = 0.034)
- Эндоскопическая активность Мауо (р = 0.031)

Фекальный кальпротектин

 Эндоскопическая активность SES (p = 0.004)

СРБ, тромбоцитоз крови

• Клиническая активность ЯК

СРБ

Клиническая активность
 БК НВІ (р = 0.047)

Лейкоцитоз крови

- Клиническая активность ЯК
- Эндоскопическая активность Мауо

Тромбоцитоз крови

Клиническая активность
 БК НВІ (р = 0.03)

ПАРАМЕТРЫ КРАТКОСРОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ. КОНТРОЛЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ 1 В/В ИНДУКЦИОННОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА: С-РБ

Болезнь Крона

Нормализация уровня С-РБ с 3 недели терапии устекинумабом^{1,2}

* p<0.05 vs PBO \$p≤0.01; ‡p≤0.001 \$\frac{\\$}{\\$}\$ } \$\frac{1}{3}.6 \\ \$\frac{1}{3}.6 \\ \$\frac{1}{3}.1 \\ \$\frac{1}{4}.7 \\ \$\frac{1}{3}.1 \\ \$\frac{1}{6}.8 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\frac{1}{6}.3 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\frac{1}{6}.3 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\frac{1}{2}1.3 \\ \$\f

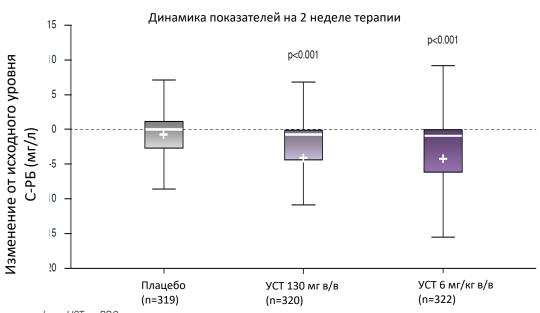
bnormal CRP defined as a CRP value >3.0 mg/L; §p≤0.01; ‡p≤0.001.

Patients who prior to the designated analysis time point had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes had their baseline value carried forward. Patients whe had insufficient data at the designated analysis time point had their last value carried forward.

CRP, C-reactive protein, C-реактивный белок; IV, intravenous, в/венно; UST, ustekinumab, устекинумаб.

Язвенный колит

Динамика С-РБ после 2 недель терапии устекинумабом³



p-values=UST vs PBO

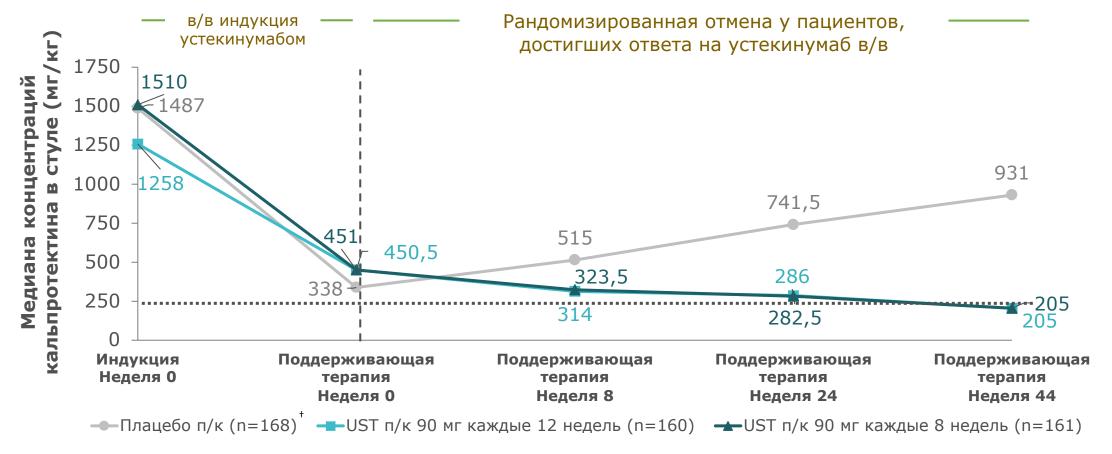
Box indicates IQR=interquartile range (25%/75% percentiles). Whiskers indicate Q1-1.5*IQR to Q3+1.5*IQR. Solid horizontal line indicates median; + indicates mean.

1. Adapted from 1. Feagan BG et al. N Engl J Med 2016; 375: 1946–1960; 2. Feagan BG et al. N Engl J Med 2016; 375: 1946–1960. Supplementary appendix

3. Sands B.E. et al.Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology: October 2019 - Volume 114 - Issue - p S404. doi: 10.14309/01.ajg.0000592292.98724.2d

UNIFI(ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ): ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ : МЕДИАНА КОНЦЕНТРАЦИЙ КАЛЬПРОТЕКТИНА В СТУЛЕ ВПЛОТЬ ДО НЕДЕЛИ 44 ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ¹

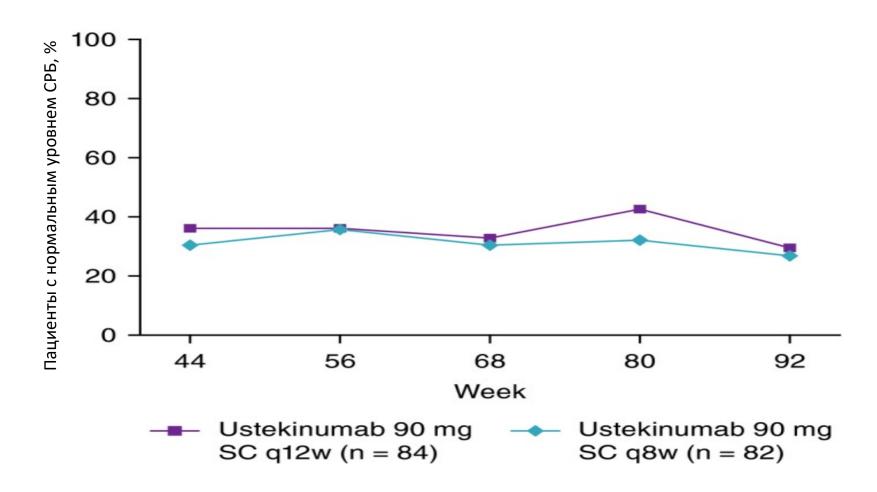
Терапия устекинумабом позволила сохранить снижение воспалительной активности, достигнутое к неделе 0, на протяжении $1\,$ года *



^{*} Неделя 44 поддерживающей терапии = 1 полный год терапии устекинумабом (8 недель индукции + 44 недели поддерживающей терапии = всего 52 недели); †Популяция, получавшая плацебо, включает пациентов, получавших в/в индукционную терапию устекинумабом до перехода на плацебо п/к. Таким образом, поддерживающая терапия плацебо не является полноценной терапией плацебо, поскольку эти пациенты ранее уже получили индукционную терапию устекинумабом внутривенно.

^{1.} Sandborn WJ, et al. Данные представлены на ЕССО 2019, г. Копенгаген, Дания (устный доклад 0Р36).

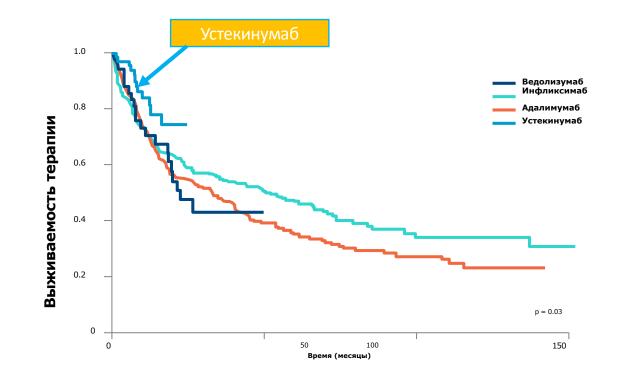
IM-UNITI (БОЛЕЗНЬ КРОНА). ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СРБ НА 92 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ КОНТРОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЯ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 2 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ



Устойчивый контроль воспаления на терапии устекинумабом на протяжении 2 лет терапии

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТЕРАПИИ НА УСТЕКИНУМАБЕ, НЕЗАВИСИМО ОТ ЛИНИИ ТЕРАПИИ, ВЫШЕ В СРАВНЕНИИ С ИФНО-А И ВЕДОЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК¹

- 886 пациентов с ВЗК
- При болезни Крона устекинумаб обладает самым высоким уровнем выживаемости терапии (медиана выживаемости была > 74.6% у пациентов наблюдавшихся 24.6 месяца), далее ведолизумаб и адалимумаб (p=0.03)
- На устекинумабе выживаемость терапии не зависела от применения препарата в первой, второй или последующих линиях терапии (р <0.05)
- Комбинированная терапия с тиопуринами достоверно увеличивала выживаемость терапии на инфликсимабе и адалимумабе при болезни Крона (p<0.001), но не была значима для устекинумаба и ведолизумаба





«Выживаемость терапии» - ключевой параметр, отражающий долгосрочную терапевтическую эффективность, безопасность и приверженность терапии в условиях реальной клинической практики2,3

Carretero G et al. J Dermatolog Treat. 2018 Jun; 29(4);334-346

Ko Y, et al. Presentation at ECCO 2020; P361.

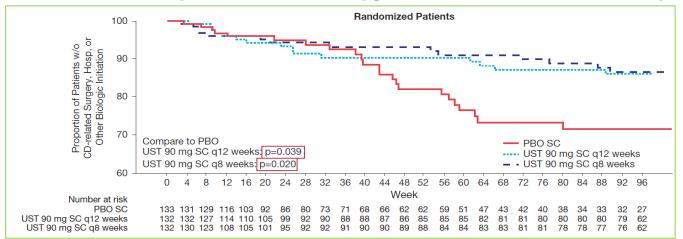
^{3.} Gniadecki R, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52

СНИЖЕНИЕ РИСКА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ, ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА ДР. ГИБП У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ УСТЕКИНУМАБОМ В ТЕЧЕНИЕ 2 ЛЕТ

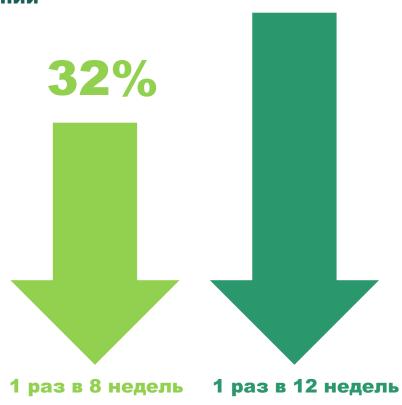
IM-UNITI

49%





Оба режима терапии устекинумаба показали снижение риска госпитализаций, хирургических вмешательств и переключения на другие ГИБП на 96 неделе терапии (УСТ q8w HR=0.679 [0.486, 0.950], p=0.020; УСТ q12w HR=0.508 [0.264, 0.977], p=0.039, в сравнении с плацебо.



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ВЗК¹⁻³



^{1.} Katz JA, et al. Gastroenterol Clin North Am. 2004;33:171-89; 2. Yang YX, Lichtenstein GR. Am J Gastroenterol. 2002;97:803-23;



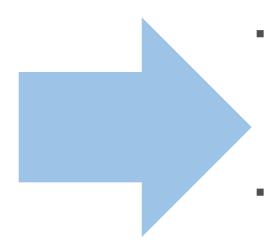
^{3.} Frei P, et al. World J Gastroenterol. 2013;19:1040-8; 4. Pugliese D, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:880-8.

УСТЕКИНУМАБ ДЕМОНСТРИРУЕТ УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ, ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИИ ИЛИ ПРИМЕНЯЕМЫХ ДОЗ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕТА-АНАЛИЗА ROLSTON, 2020

ЦЕЛЬ:

- Проведение мета-анализа для сравнения частоты нежелательных явлений (НЯ) в рандомизированых клинических исследованиях (РКИ) при применении Устекинумаба в сравнении с плацебо в терапии иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ)
- Сравнить профиль безопасности Устекинумаба в терапии ВЗК (Болезнь Крона и Язвенный Колит)
- Сравнить профиль безопасности при применении высоких доз препарата в ВЗК с низкими дозами при других показаниях (псориаз, псориатический артрит)

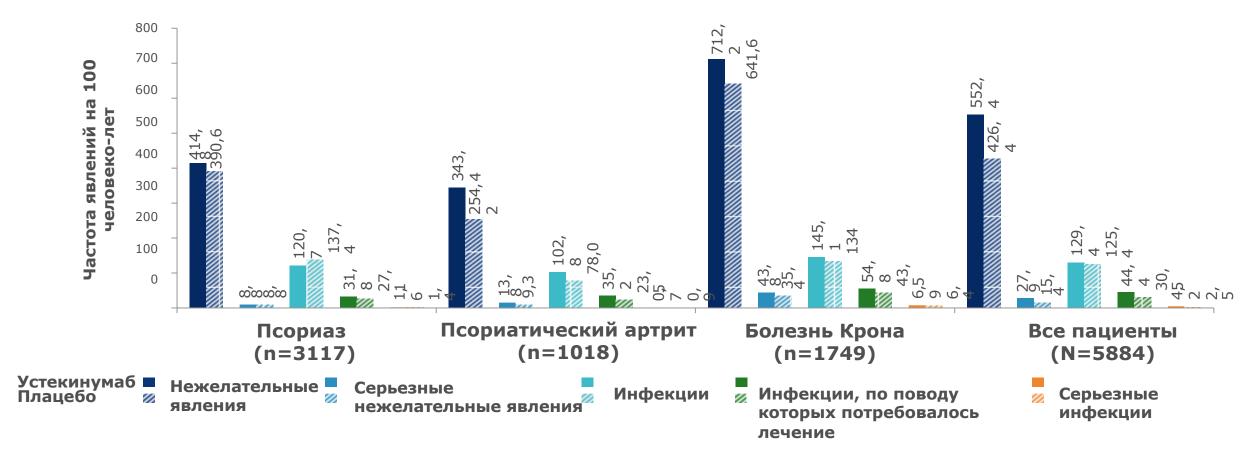
Мета-анализ30 РКИ16068Пациентов



- нет увеличения риска серьезных НЯ или легких/среднетяжелых НЯ на Устекинумабе в сравнении с плацебо и другими ГИБП
- отсутствуют различия по частоте НЯ при сравнении высоких (при ВЗК) и низких доз (Псо/ПсА) препарата Устекинумаб

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ УСТЕКИНУМАБА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ ДО 1 ГОДА ОСТАЕТСЯ НЕИЗМЕННЫМ ПО ВСЕМ ПОКАЗАНИЯМ (ПСОРИАЗ, ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, БОЛЕЗНЬ КРОНА)

В РЕГИСТРАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С УЧАСТИЕМ ПОЧТИ 6000 ПАЦИЕНТОВ ОН БЫЛ СОПОСТАВИМ С ПЛАЦЕБО (ПО ЧАСТОТЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯ, СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ИНФЕКЦИЙ, СЕРЬЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ)



ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Бионаивные пациенты







- С первичной/ вторичной неэффективностью иммуносупрессивной терапии, гормонорезистентность
- с высоким риском инфекционных осложнений
- с коморбидностью: III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания
- с внекишечными проявлениями болезни Крона (кожные, суставные)

Пациенты, ранее получавшие ГИБП





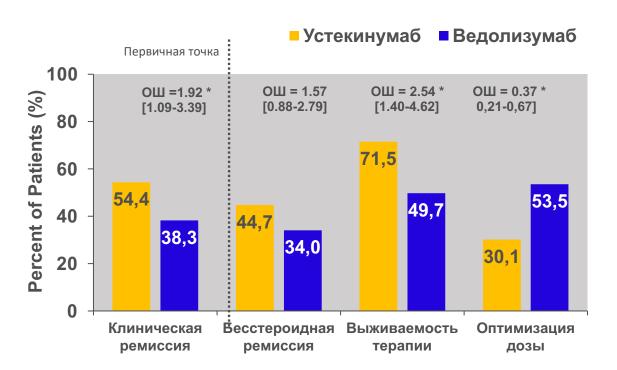


- с неэффективностью ГИБП в предыдущей схеме лечения
- с непереносимостью и\или осложнениями на фоне ГИБП
- с возобновлением биологической терапии после «медикаментозных каникул»
- множественные «неответчики»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА И ВЕДОЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ ИФНО-А: МНОГОЦЕНТРОВОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель: Сравнить эффективность и безопасность терапии устекинумабом (n=107) и ведолизумабом (n=132) пациентов с болезнью Крона (БК) с неэффективностью или непереносимостью иФНО-а (5 центров ВЗК, Париж. Период наблюдения: май 2014 — Август 2018. Пациенты были сопоставимы по демографическим характеристикам, особенностям течения заболевания и терапии

Эффективность на 48 неделе терапии

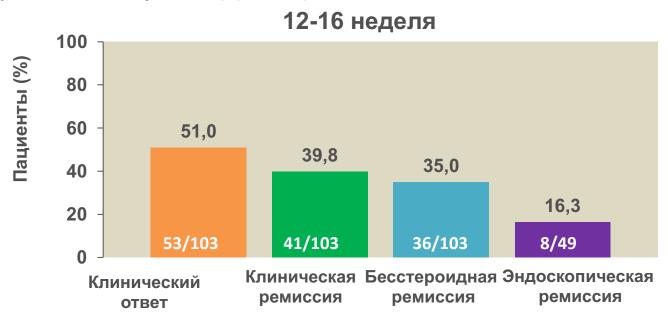


На 48 неделе терапии устекинумаб связан с более высокой частотой достижения клинической ремиссии (54.4% vs 38.3%; ОШ = 1.92, 95% ДИ [1.09-3.39]) и выживаемостью терапии (71.5% vs 49.7%; ОШ = 2.54, 95% ДИ [1.40-4.62]), меньшей необходимостью оптимизации дозы (30,1% vs 53,5%, ОШ= 0,37, 95% ДИ [0.21-0.67]).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ GETAID ЦЕНТРОВ (ФРАНЦИЯ)

Цель: Многоцентровое наблюдательное открытое когортное исследование с целью изучения эффективности и безопасности устекинумаба у пациентов с активным Язвенным колитом с предшествующей неэффективностью иммуносупрессоров, и ФНО-а и ведолизумаба (20 центров GETAID, Франция) (n=103)

- 52.4% панколит, 41.8% левосторонний колит,
- 99% предшествующее применение иФНО-а,
- 85.4% предшествующее применение ведолизумаба,
- 84.5% предшествующее применение иммуносупрессоров
 - 10 пациентов прекратили исследование из-за отсутствия эффективности
 - 2 пациента прооперированы
 - НЯ- 7.8% и СНЯ- 3.9%.



Вывод: Первое многоцентровое исследование Устекинумаба показало эффективность препарата, включая достижение бесстероидной ремиссии у 1/3 пациентов с рефрактерным ЯК на 12- 16 неделях терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Бионаивные пациенты



- С первичной/ вторичной неэффективностью иммуносупрессивной терапии, гормонорезистентность
- с высоким риском инфекционных осложнений
- с коморбидностью: III-IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания
- с внекишечными проявлениями болезни Крона (кожные, суставные)

Пациенты, ранее получавшие ГИБП







- с неэффективностью ГИБП в предыдущей схеме лечения
- с непереносимостью и\или осложнениями на фоне ГИБП
- с возобновлением биологической терапии после «медикаментозных каникул»
- множественные «неответчики»

ВЫВОДЫ

- Существует безусловная актуальность расширения возможностей лечения пациентов с ВЗК
- Учет различных механизмов возникновения и развития ВЗК позволяет использовать новые мишени для таргетного воздействия ГИБП
- Устекинумаб ингибитор ИЛ12/23 влияет на ключевой регуляторный цитокин с сохранением физиологических, защитных функций ФНО-α, ИЛ-22, ИЛ-17
- Доказана эффективность устекинумаба при язвенном колите и при болезни Крона в достижении клинической, эндоскопической ремиссии
- Для язвенного колита впервые доказана возможность гистоэндоскопического заживления СО ТК при лечении устекинумабом, что обусловило лучшие исходы в долгосрочной перспективе
- ▶Безопасность лечения устекинумабом позволяет использовать его при длительной терапии и у мультиморбидных пациентов
- Устекинумаб рекомендован как терапия первой и второй линии биологической терапии больных с ВЗК
- При неэффективности первого иФНО-α- оптимальная стратегия переключения пациентов на устекинумаб в сравнении с переключением на ведолизумаб или иФНО- α