

CP-348529

МЕСТО ИНГИБИТОРА ИЛ-23 В ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Материал разработан медицинским отделом.



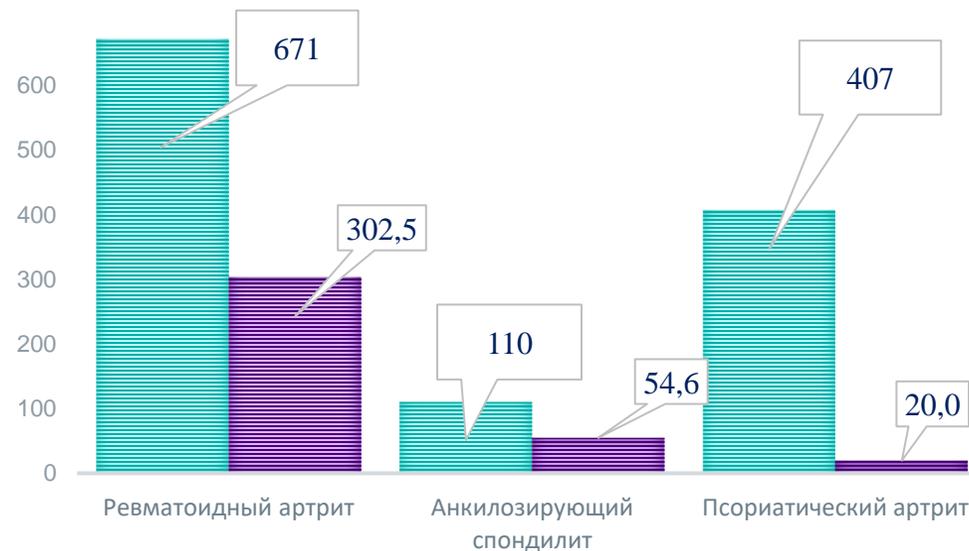
Дата подготовки: 08.08.2022
«Johnson & Johnson» LLC branch in RK
#42, Timiryazev Street, Building 23-a
Almaty, 050040, Republic of Kazakhstan
T: +7 727 356 88 11
website: www.janssen.kz

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**



Актуальность проблемы

- Распространенность в популяции – 0,001-1,5%
- ПсА обнаруживается у 6-48% пациентов с псориазом
- Численность больных в РФ (экспертная оценка) – около 407 тыс. человек
- У пациентов наблюдается повышенный риск развития таких социально-значимых заболеваний, как ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, ГБ, ожирение, сахарный диабет 2 типа⁴
- Продолжительность жизни больных ПсА и ПсО снижена, по сравнению с популяцией, в среднем на 5-7 лет⁴



■ Распространенность (расчетные данные, тыс. ч.)

■ Распространенность (в соответствии с официальной статистикой, тыс. ч.)





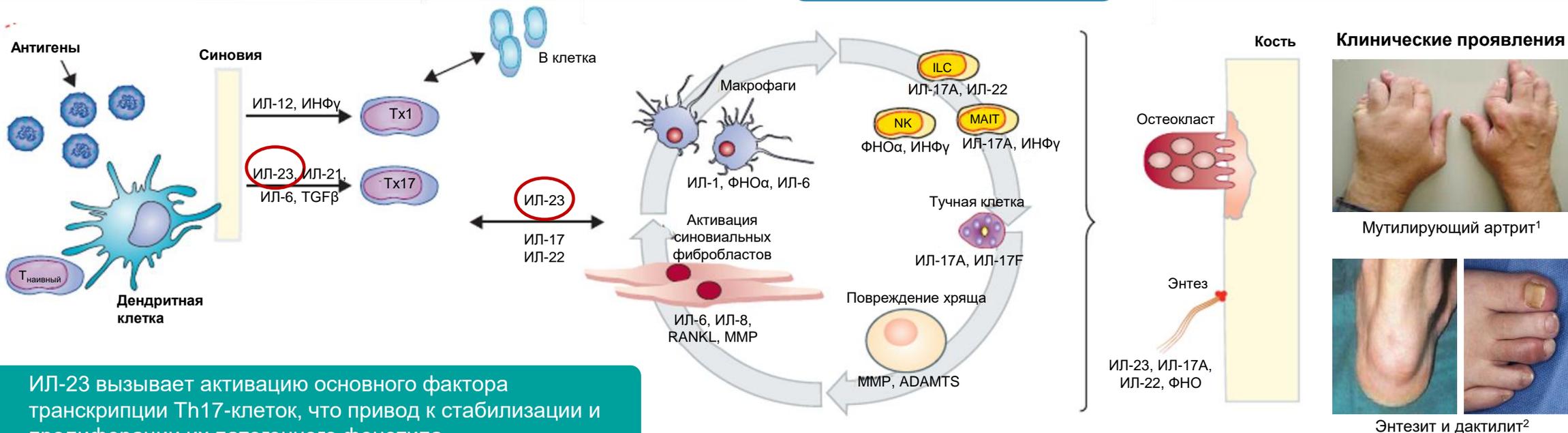
Роль ИЛ-23 в патогенезе ПсА

Активация дендритных клеток, секретирующих ключевые цитокины

Дифференциация наивных Т-клеток подмножество эффекторных клеток и последующая выработка провоспалительных цитокинов

Активация, миграция и накопление иммунных клеток

Хроническое воспаление
Повреждение хряща
Деструкция кости



- ИЛ-23 вызывает активацию основного фактора транскрипции Th17-клеток, что приводит к стабилизации и пролиферации их патогенного фенотипа
- Значение ИЛ-23 в развитии ИВЗ подтверждено в многочисленных исследованиях

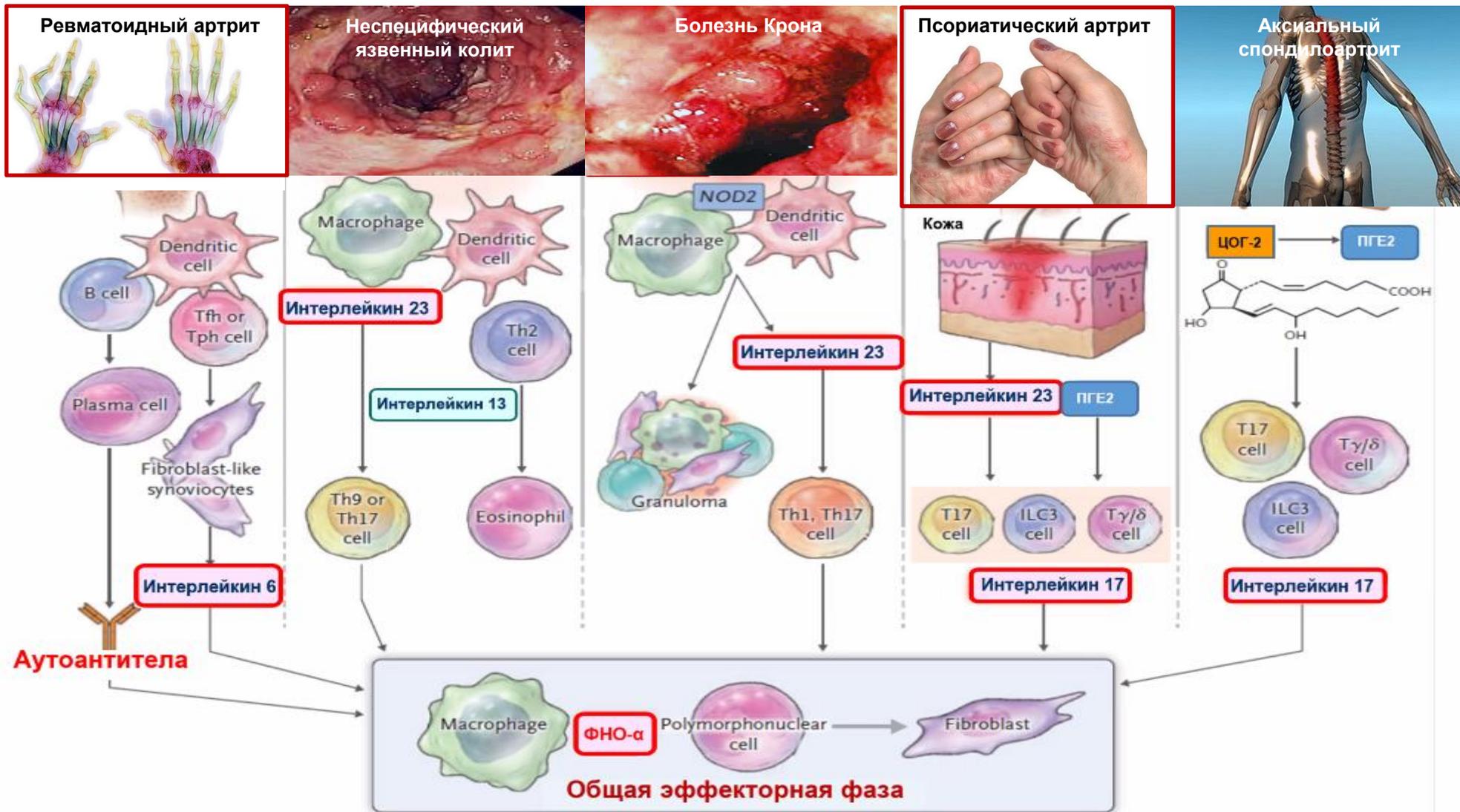
Рисунок по материалам: Veale DJ, Fearon U. Lancet. 2018;391;2273-84.

1. По материалам Tan YM, et al. Arthritis Res Ther. 2009;11R2.

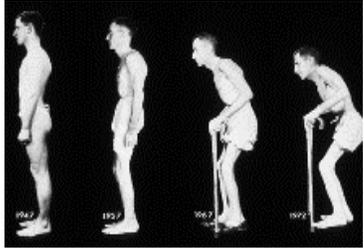
2. По материалам Bagel J, Schwartzman, S. Am J Clin Dermatol. 2018;19:839-52.



«Signature cytokine hubs»



СпА: вовлечение различных доменов



Аксиальные проявления

- 100% при АС
- 15–50% при ПсА¹



Периферический артрит

- > 90% при ПсА²



Дактилит

- 6% при АС³
- 16–49% при ПсА⁴



Энтезит

- 29% при АС³
- 35–53% при ПсА^{5,6}



ВЗК

- 4–10% при АС^{3,7,8}
- 2–4% при ПсА^{6,8}



Увеит

- 25–50% при АС⁹
- 2–25% при ПсА¹⁰



Псориаз^a

- 10–25% при АС^{3,7,9}
- 95% при ПсА^{a,6,11}

1. Baraliakos X, et al. Clin Exp Rheumatol 2015;33(Suppl. 93):S31–5; 2. Gladman DD, et al. Q J Med. 1987;62:127–41; 3. de Winter JJ, et al. Arthritis Res Ther 2018;18:196; 4. Kaeley GS, et al. Semin Arthritis Rheum 2018;48:263–73; 5. Polachek A, et al. Arthritis Care Res 2017;69:1685–91; 6. Boehncke WH, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 [Epub ahead of print]; 7. El Maghraoui A. Eur J Intern Med 2011;22:554–60; 8. Bergman MJ, et al. Arthritis Rheumatol 2018;70 (Suppl. 10):Abstract 285; 9. van der Horst-Bruinsma IE; Ther Adv Musculosket Dis 2012;4:413–22; 110. Niccoli L, et al. Int J Rheum Dis 2012;15:414–8; 11. Ogdie A, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:922–3; 12. Williamson L, et al. Rheumatology 2004;43:790–4; 13. Mease PJ, et al. RMD Open 2019 24;5:e000867; 14. Mease PJ, et al. Arthritis Care Res 2017;69:1692–9

Ранняя стадия заболевания: определение



Заболевание	Определение ранней стадии заболевания
Псориаз	Не существует определения раннего псориаза
Псориатический артрит	Ранний ПсА – это периферический артрит длительностью до 2-х лет* *Примечание: данное определение заимствовано из такового для ревматоидного артрита, однако оно не учитывает клиническую гетерогенность ПсА, а также возможность некоторых клинических доменов (спондилит, энтезит), которые могут протекать мало- и/или бессимптомно
Болезнь Крона	Ранняя болезнь Крона – наличие симптомов активного заболевания длительностью не более 18 месяцев от установления диагноза, при отсутствии осложнений (свищей, абсцессов, фиброзных стриктур) и без использования препаратов, модифицирующих течение болезни (иммуносупрессоры и ГИБП).
Язвенный колит	Не существует определения раннего заболевания

Опросник mPEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool) – российская модификация скринингового опросника для выявления ПсА у больных псориазом

Вопрос №1

Была ли у вас когда-то припухлость сустава (суставов), как показано на фото

Вопрос №2

Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас есть артрит?

Вопрос №3

Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений, либо неровности), как показано на фото?

Вопрос №4

Отмечали ли вы когда-нибудь боль в области пятки?

Вопрос №5

Были ли у вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног, как показано на фото?

Вопрос №6

На рисунке ниже отметьте суставы, которые вызывали у вас дискомфорт (скованность, припухлость или болезненность в суставе)



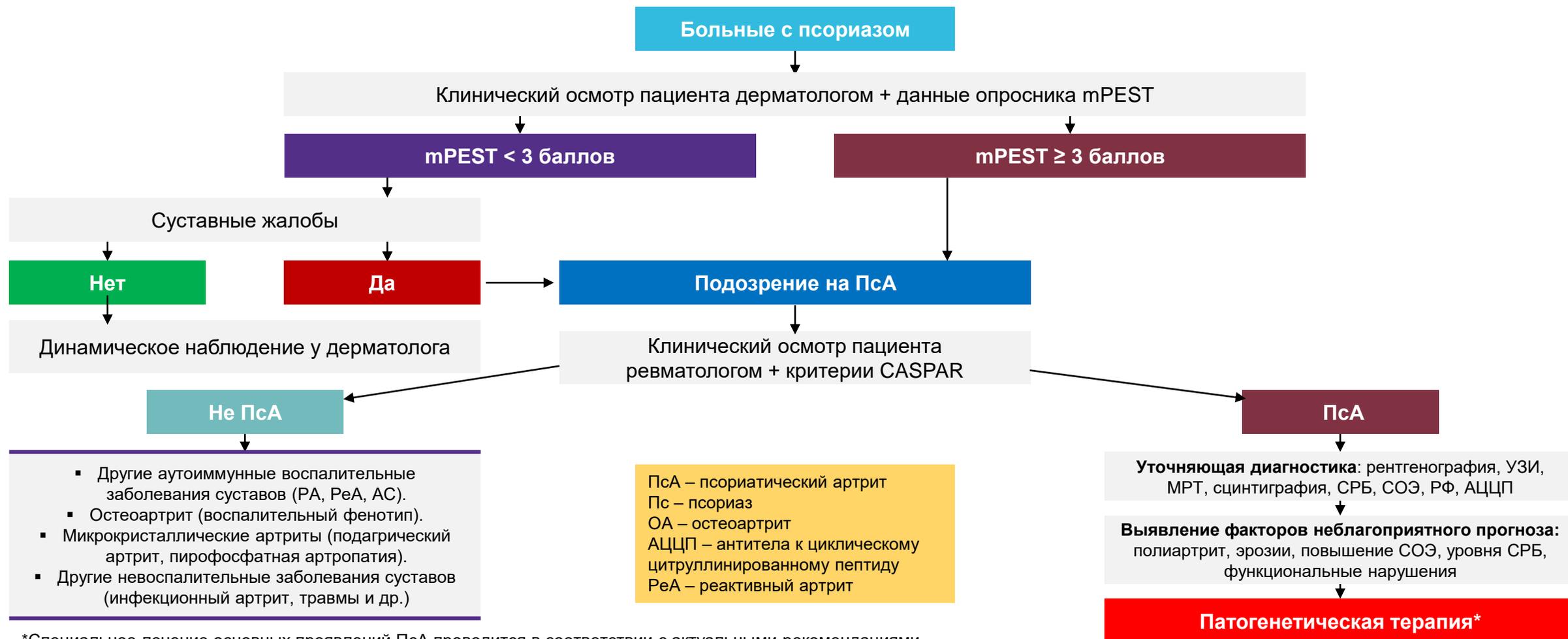
Каждый положительный ответ на вопрос соответствует 1 баллу, при суммарном mPEST \geq 3, а также при mPEST $<$ 3 и наличии суставных жалоб дерматолог для исключения ПсА направляет пациента на консультацию к ревматологу



ПсА – псориатический артрит; ПсО - псориаз

Ранняя диагностика ПсА

Алгоритм действий после заполнения больным опросника mPEST¹



*Специальное лечение основных проявлений ПсА проводится в соответствии с актуальными рекомендациями

CP-348529

1. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. Современная ревматология. 2016;10(4):47-50. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-47-50>
2. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>

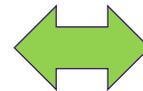
Междисциплинарный подход – оптимальная тактика ведения пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики с использованием опросников, путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов и/или позвоночника и/или энтезисов

Лечение больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата осуществляется ревматологом при консультировании дерматовенерологом:



При наличии у пациентов с ПсА клинически значимого тяжелого псориаза диагностика и лечение осуществляется **совместно ревматологом и дерматологом** в соответствии с порядками оказания медицинской помощи



Все пациенты с псориазом при наличии суставных жалоб должны быть **осмотрены врачом-ревматологом** с целью ранней диагностики ПсА, предупреждения развития деструкции суставов и функциональных нарушений



Цели терапии псориатического артрита

Достижение ремиссии
или минимальной активности
основных клинических
проявлений заболевания



Замедление
или предупреждение
рентгенологического
прогрессирования

Увеличение
продолжительности
и качества жизни пациентов

Снижение риска
коморбидных заболеваний

Фармакотерапия псориатического артрита

Для лечения больных псориатическим артритом применяются:

- 01** Нестероидные противовоспалительные препараты
- 02** Глюкокортикоиды (в основном внутрисуставное введение)
- 03** Синтетические базисные противовоспалительные препараты (*метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин*)
- 04** Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (*апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб*)
- 05** ГИБП с различным механизмом действия: ингибиторы ФНО- α – *инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол*, МкАТ к интерлейкину ИЛ-12/23 – *устекинумаб*, к интерлейкину ИЛ-17 – *секукинумаб, натакимаб*, к интерлейкину-23 – *гуселькумаб*

Стратегия лечения ревматоидного артрита: заимствование



T2T – «treat to target»



Стратегия «Лечение до достижения цели» (T2T) в терапии ПсА



CP-348529

T2T - Treat-to-Target, «Лечение до достижения цели»; DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА; СРБ – С-реактивный белок; ПсА – псориатический артрит; MDA (minimal disease activity) – минимальная активность заболевания

Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.

Вопрос для обсуждения: стратегия лечения T2I



T2I – «treat to intercept» (лечение для «перехвата», предотвращения)

Intercepting psoriatic arthritis in patients with psoriasis: buy one get one free?

Dennis G McGonagle,^{1,2} Alen Zabotti ,³ Abdulla Watad ,⁴
Charlie Bridgewood,^{1,2} Gabriele De Marco,^{1,2}
Andreas Kerschbaumer ,⁵ Daniel Aletaha ⁵

«Купи один препарат – получи другой бесплатно»

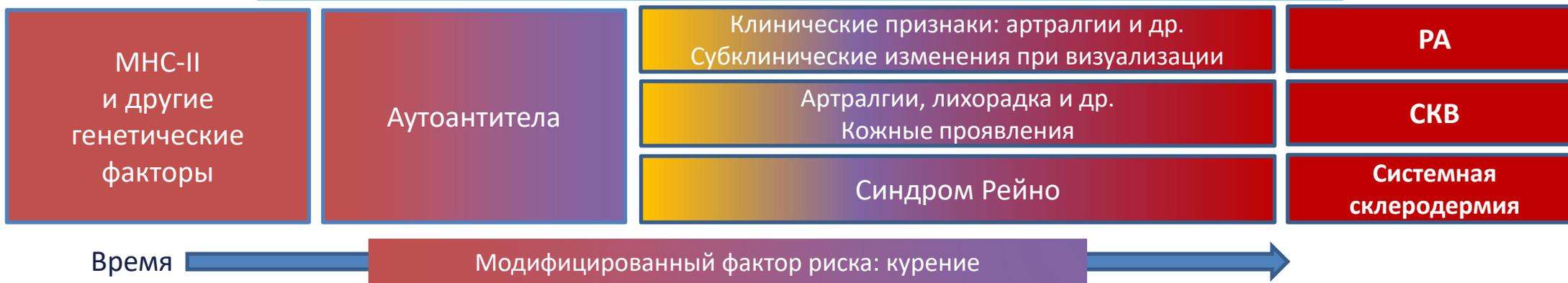


T2I – «treat to intercept»



Сравнение этапов развития аутоиммунных заболеваний и ПсА

- Начало терапии
- Потенциально токсичная и дорогостоящая терапия





Сравнение этапов развития аутоиммунных заболеваний и ПсА

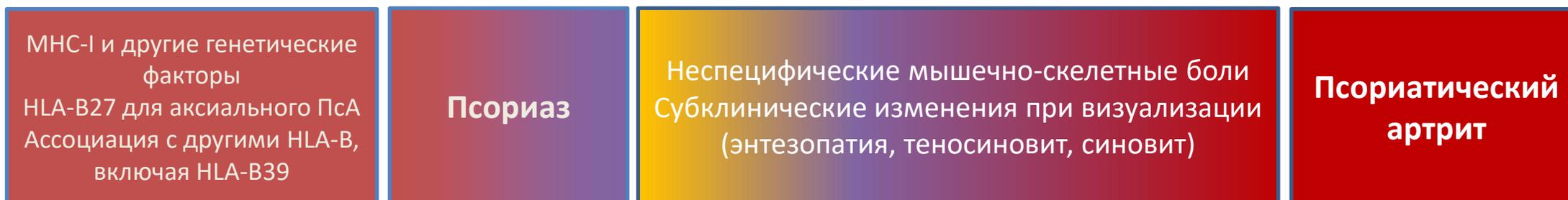
- Начало терапии
- Потенциально токсичная и дорогостоящая терапия



Время → Модифицированный фактор риска: курение →

T2I стратегия:

- Начало терапии псориаза, эффективной также при ПсА независимо от верификации диагноза ПсА
- Не требуется дополнительного финансирования
- Отсутствуют дополнительные риски

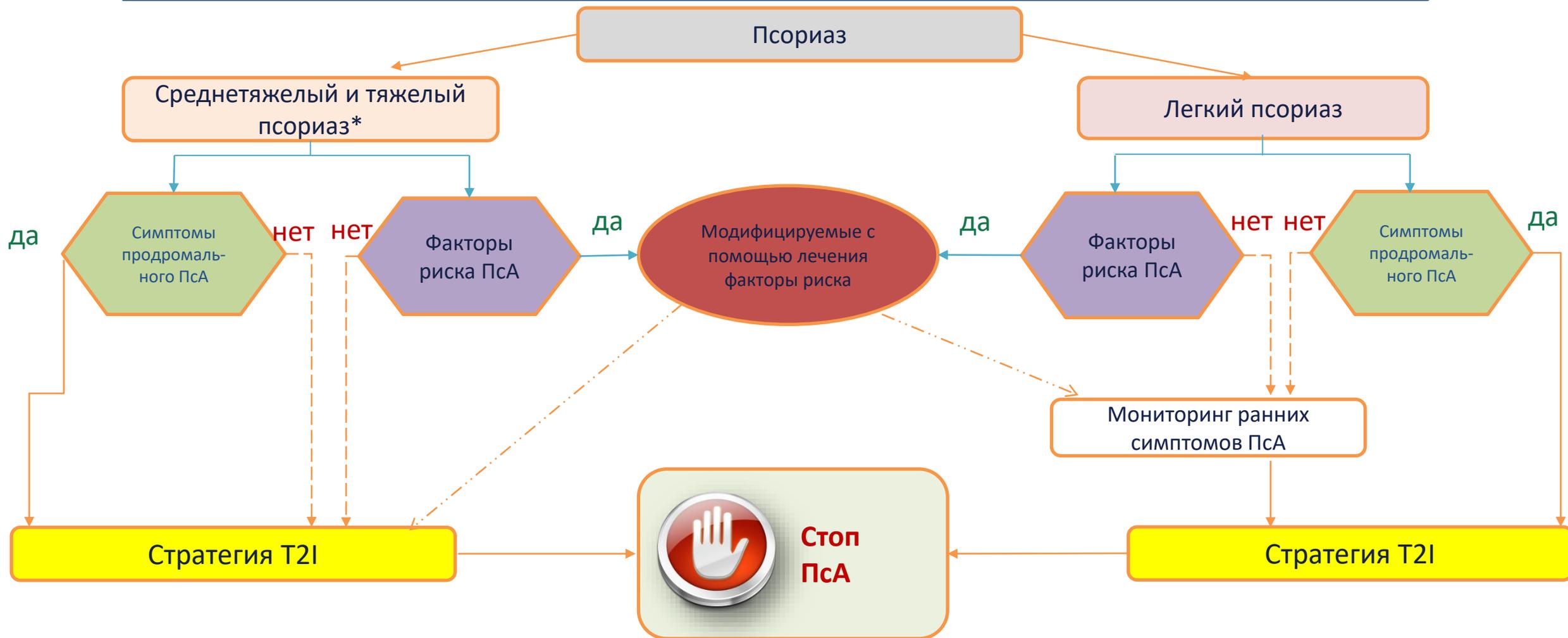


Время → Модифицированный фактор риска: ИМП →



Концепция T2I «treat to intercept» – лечение для предотвращения

Алгоритм лечения псориаза для предотвращения развития псориатического артрита



* BSA>10% или проблемные локализации



Результаты эффективности терапии ПсА по данным РКИ: систематический обзор литературы (2015-2018 гг.)

Результаты эффективности рандомизированных контролируемых исследований,
стратифицированных по механизму действия и домену заболевания

Target	Disease domain											
	Arthritis (ACR 70)		Physical function (HAQ)		Skin (PASI 75)		Enthesitis*		Dactylitis*		Radiographic damage (PsA-mSvdHS)	
TNF [19, 20]	Green		Green		Green		Green		Green		Green	
IL-17A [25-30]	Green		Green		Green		Green		Green		Green	
TNF/IL17A [10]	Green		Green		Green		Green		Grey		Grey	
CD80/86 [8]	Yellow		Orange		Orange		Yellow		Yellow		Green	
IL-6 [9]	Yellow		Yellow		Orange		Yellow		Yellow		Grey	
IL-23-p19 [6, 7, 31]	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	Grey	Grey
JAK [11-13]	Green		Green		Green		Yellow		Yellow		Yellow	
PDE-4 [33-36]	Yellow		Green		Green		Light Green		Light Green		Grey	

Для GUS
представлены
только
результаты
исследования II
фазы

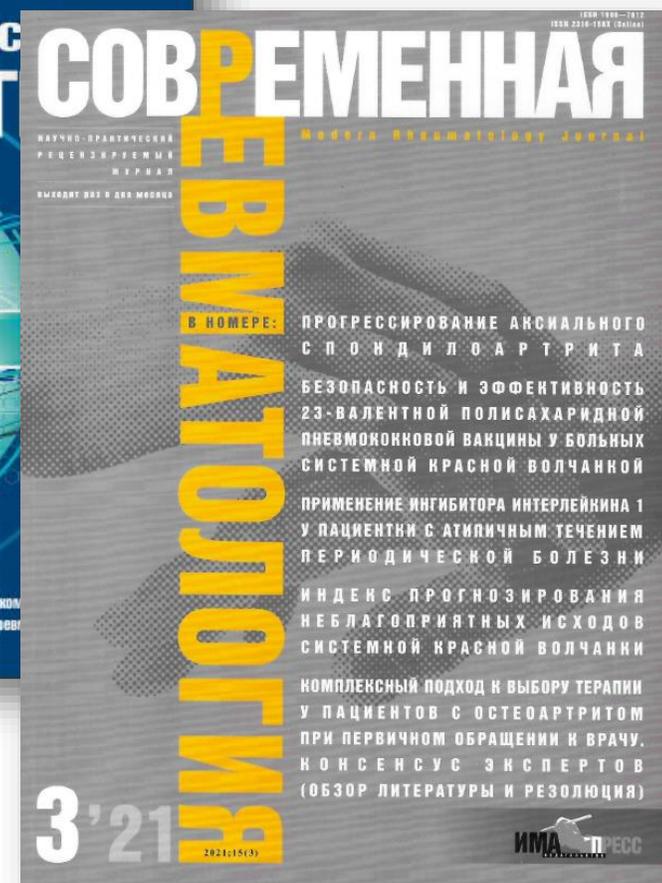
Green	Statistically superior compared to placebo	Orange	No difference compared to placebo
Light Green	Statistically superior compared to placebo; pre-specified post-hoc analysis	Grey	Not evaluated / reported
Yellow	Not statistically different compared to placebo; numerically better results		



Передовая

Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты

Насонов Е.Л.^{1,2}, Коротаяева Т.В.¹, Дубинина Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,3}





ГУСЕЛЬКУМАБ В ТЕРАПИИ ПСА



Механизм действия гуселькумаба¹⁻⁶

БАРЬЕР

СЕНСОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
Дендритная клетка

ИЛ-23

Тучная клетка

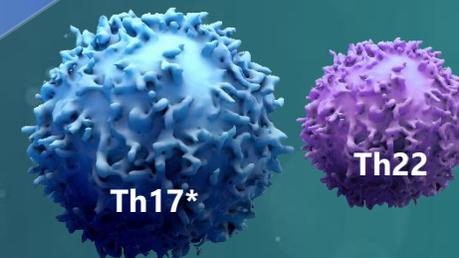
ЭФФЕКТОРНАЯ КЛЕТКА

Нейтрофил

ГУСЕЛЬКУМАБ СНИЖАЕТ

исходно повышенные уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке крови у пациентов с активным ПсА

За счет блокады ИЛ-23 гуселькумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов[†]



АМПЛИФИКАТОРЫ
(Th17-, Th22-клетки)

ИЛ-23 гетеродимер

P40

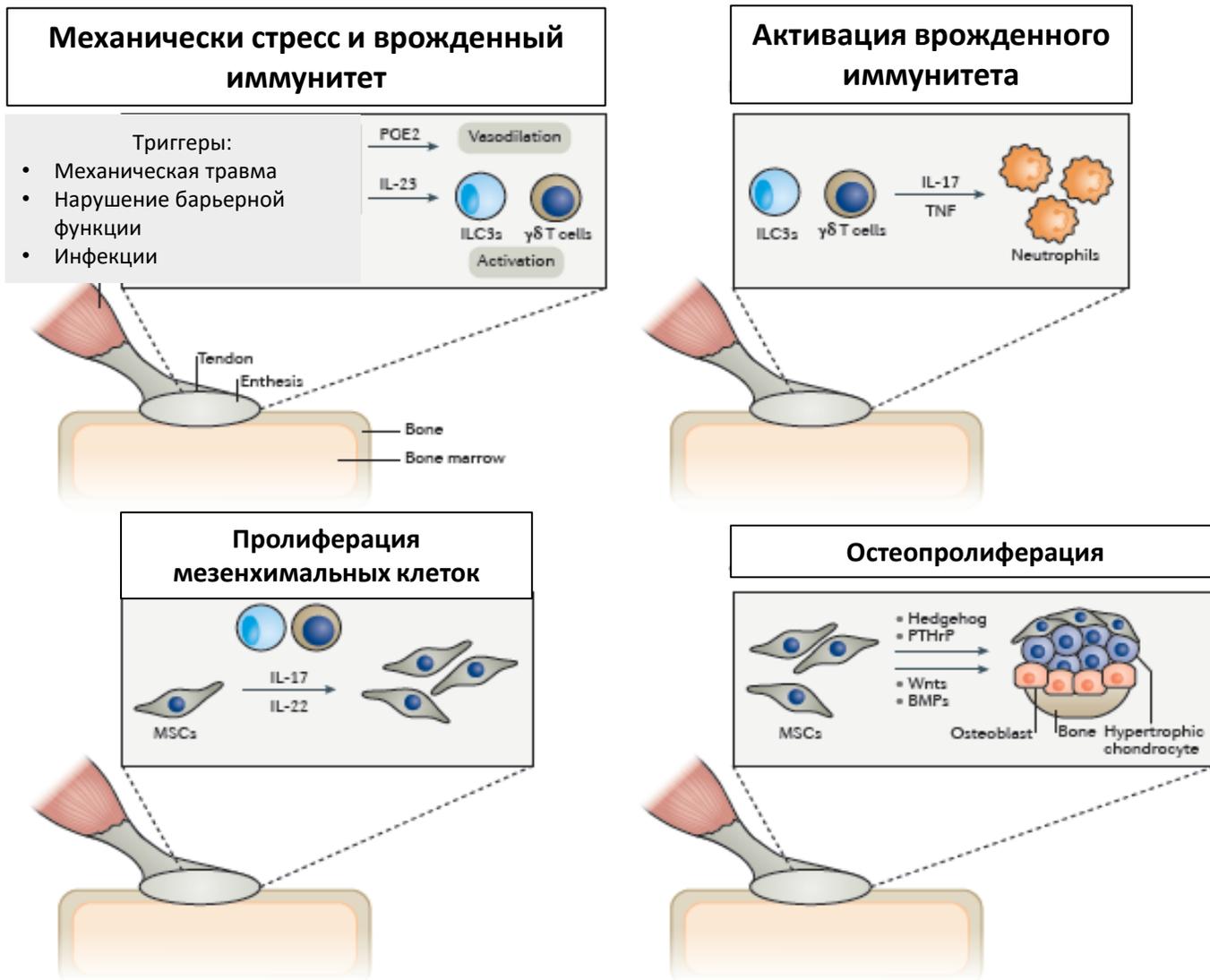
P19

Гуселькумаб является единственным полностью человеческим антителом, взаимодействующим с p19-субъединицей ИЛ-23

*Другие цитокины, которые облегчают дифференцировку Th17, включают ТФР-β, ИЛ-1 и ИЛ-6, тогда как ИЛ-23 способствует выживаемости и экспансии Th17[†].

[†]Через 4 и 24 недели лечения гуселькумабом было выявлено снижение уровней ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 в сыворотке по сравнению с исходными значениями.

ИЛ-23: влияние на структурные повреждения^{1,2}



<http://www.learningradiology.com/notes/bonenotes/psoriaticarthritis.htm>

Рентгенограмма кистей: анкилоз проксимальных и дистальных межфаланговых суставов (белые стрелки), сгибательные контрактуры, околоуставной остеопороз

Пациенты с РА и ПсА, сопоставимые по возрасту, полу и длительности болезни, имеют одинаково тяжелые рентгенологические изменения³

CP-348529

1. Schett et al. *Nature Review Rheumatology* 2017; 13: 731-741
2. Gravallesse et al. *Nature Review Rheumatology* 2018; 14:631-640
3. Ранний псориатический артрит Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева <https://cyberleninka.ru/.../n/ranniy-psoriaticheskiy-artrit>

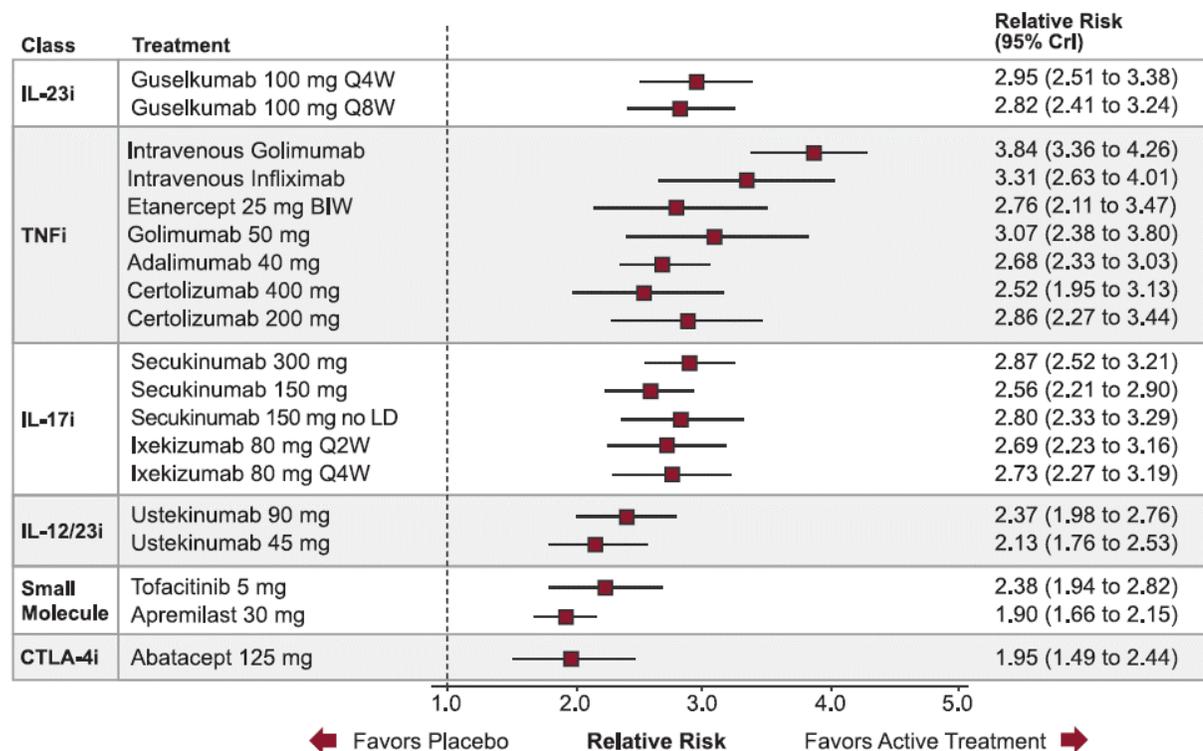


Сравнение данных по эффективности гуселькумаба, ингибиторов ФНО-α и ИЛ-17 в терапии ПсА: систематический обзор и мета-анализ 26 РКИ

Оценка по SUCRA

Class	Treatment	ACR 20	ACR 50	ACR 70	PASI 75	PASI 90	PASI 100	HAQ-DI	vdH-S
		Adjusted, RE	Unadjusted, RE	Unadjusted, RE					
IL-23i	Guselkumab 100 mg Q4W	79%	53%	53%	100%	93%	88%	68%	76%
	Guselkumab 100 mg Q8W	68%	37%	47%	95%	93%	75%	47%	53%
TNFi	Intravenous Golumumab	100%	95%	89%	68%	57%	25%	100%	100%
	Intravenous Infliximab	95%	84%	53%	74%	NA	NA	89%	94%
	Etanercept 25 mg BIW	58%	84%	16%	11%	0%	NA	89%	71%
	Golumumab 50 mg	84%	74%	37%	26%	NA	NA	58%	53%
	Adalimumab 40 mg	53%	63%	74%	37%	36%	38%	47%	47%
	Certolizumab 400 mg	37%	47%	32%	42%	14%	NA	42%	18%
	Certolizumab 200 mg	68%	63%	89%	42%	21%	NA	68%	29%
IL-17i	Secukinumab 300 mg	68%	74%	74%	74%	71%	NA	47%	47%
	Secukinumab 150 mg	42%	42%	68%	53%	50%	NA	16%	35%
	Secukinumab 150 mg no LD	63%	42%	47%	53%	36%	NA	21%	71%
	Ixekizumab 80 mg Q2W	53%	84%	89%	89%	86%	75%	74%	47%
	Ixekizumab 80 mg Q4W	58%	74%	89%	74%	79%	75%	74%	35%
IL-12/23i	Ustekinumab 90 mg	26%	26%	32%	68%	64%	38%	53%	71%
	Ustekinumab 45 mg	16%	16%	21%	53%	43%	25%	32%	71%
Small Molecule	Tofacitinib 5 mg	26%	32%	53%	21%	NA	NA	37%	NA
	Apremilast 30 mg	11%	11%	21%	5%	NA	NA	11%	6%
CTLA-4i	Abatacept 125 mg	11%	5%	5%	11%	NA	NA	21%	NA
	Placebo	0%	0%	0%	0%	7%	0%	0%	6%

Форест-график: активное лечение VS плацебо по ACR20





Достижения ревматологии в XXI веке

Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Коротаяева¹, С. Родолфи^{3,4}, К.Ф. Селми^{3,4}



Насонов Е.Л. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



Коротаяева Т.В. – д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита, ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

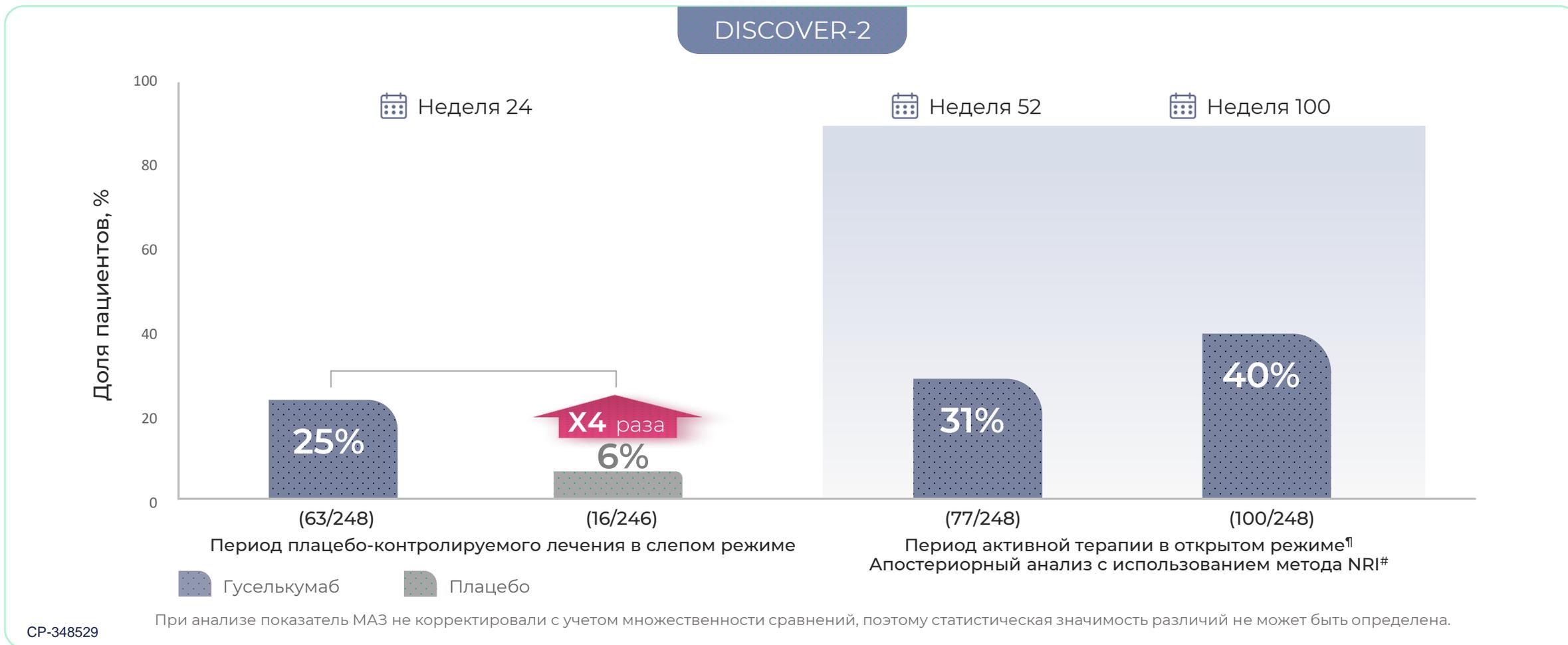


С. Родолфи – Руководитель лаборатории ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS), Милан, Италия



Селми К.Ф. – Зав. отделением ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS); доцент кафедры ревматологии Гуманитарного Университета, Милан, Италия.

Гуселькумаб у взрослых пациентов с активным ПсА: минимальная активность заболевания (МАЗ) на неделях 24, 52 и 100 (NRI)^{†‡1,2}



^{*}IGA 0/1 балл — доля пациентов с оценкой IGA, указывающей на отсутствие проявлений (0 баллов) или минимальные проявления (1 балл) псориаза, по 5-балльной шкале, согласно которой исследователь оценивал псориазные очаги по степени уплотнения, наличию эритемы шелушения от 0 до 4 баллов: отсутствие проявлений, за исключением остаточной диспигментации (0 баллов), минимальная (1 балл), легкая (2 балла), умеренная (3 балла) или тяжелая (4 балла) степень.

[†]Вплоть до недели 24 пациенты классифицировались как пациенты без ответа на лечение при соответствии критериям неудачи терапии. Критерии неудачи терапии: Прекращение исследуемой терапии по причине недостаточной эффективности, прекращение участия в исследовании по любой причине, назначение или увеличение дозы БМАРП или пероральных кортикостероидов для лечения ПсА относительно исходного уровня или назначение препаратов для лечения ПсА, запрещенных протоколом исследования. После недели 24 критерии неудачи терапии более не применялись. [‡]Пациенты с отсутствующими данными классифицировались как пациенты без ответа на лечение. [§]После недели 24 пациенты и врачи были осведомлены, что все пациенты получают гуселькумаб в открытом режиме (при этом интервал между введениями препарата оставался для них неизвестным), что могло повлиять на полученные результаты. [¶]Результаты предварительно запланированного анализа данных наблюдений на неделях 52 и 100 не приводятся. ^{**}В отношении отсутствующих данных использовался метод множественной подстановки данных. [#]Результаты предварительно запланированного анализа данных наблюдений на неделе 52 не приводятся. SF-36 — краткий опросник для оценки общего состояния здоровья из 36 пунктов; PCS — индекс физического здоровья; MCS — индекс психического здоровья; ППТ — площадь поверхности тела; IGA — общая оценка исследователем; NRI — метод подстановки данных при отсутствии ответа; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; HAQ — опросник для оценки состояния здоровья. 1. Mease PJ, et al. Lancet. 2020; 395 (10230): 1126-1136. 3. Deodhar A, et al. Lancet. 2020; 395(10230): 1115-1125. 4. Mease PJ, et al. Arthritis Care & Res. 2011; 63 (S11): S64-S85.

Применение у взрослых пациентов с активным ПсА: каждый второй пациент достигает полного разрешения энтезита на неделе 24 (NRI)*†‡,2



РАЗРЕШЕНИЕ ЭНТЕЗИТА (ОЦЕНКА ПО ИНДЕКСУ LEI = 0)



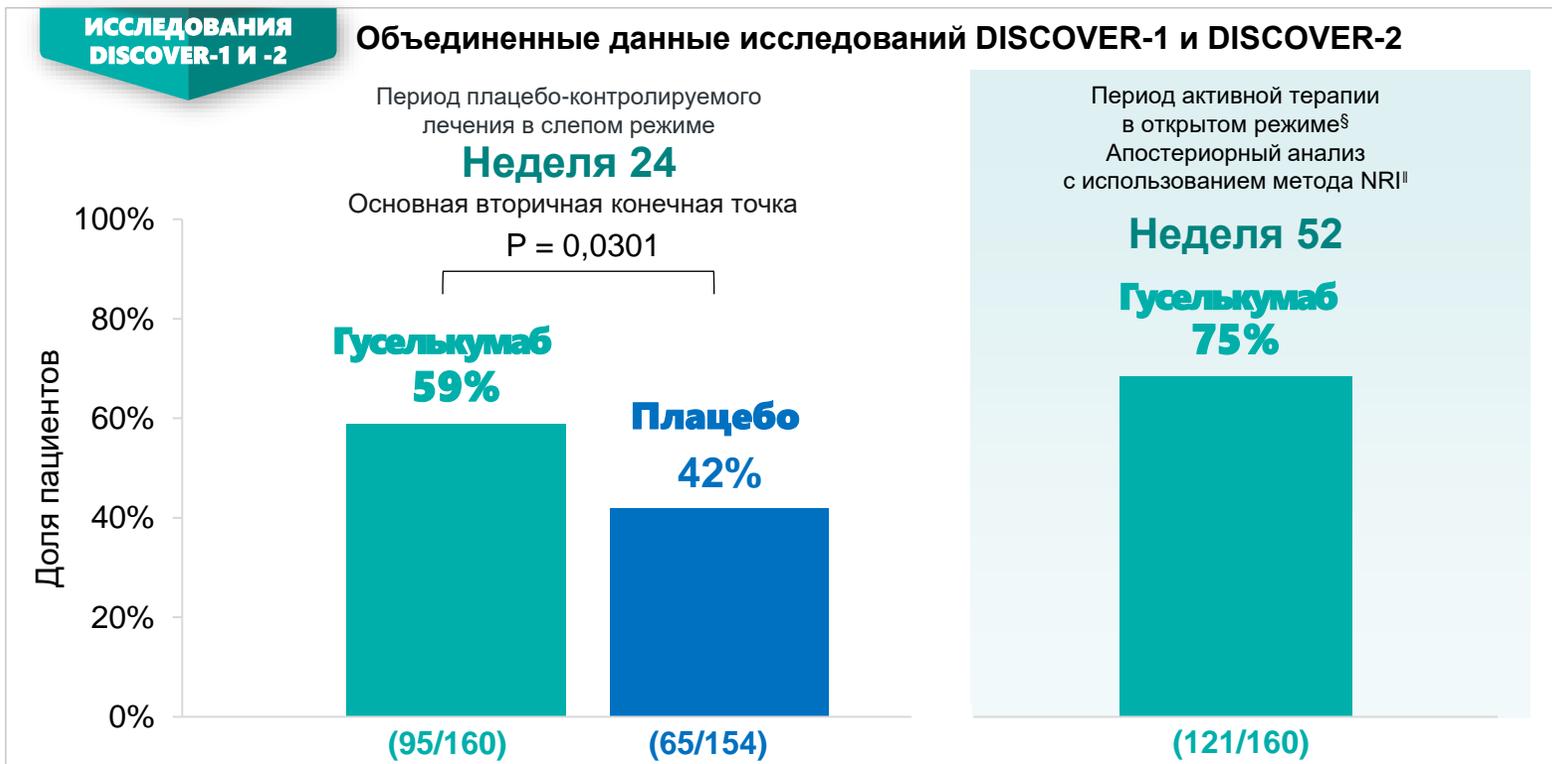
CP-348529

1. Mease PJ, et al. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136.
2. McInnes et al. EULAR 2021 POS1027.
- 3.

Применение у взрослых пациентов с активным ПсА: более 50% пациентов достигают полного разрешения дактилитов на неделе 24 (NRI)*†‡



РАЗРЕШЕНИЕ ДАКТИЛИТА (ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДАКТИЛИТА = 0 БАЛЛОВ)

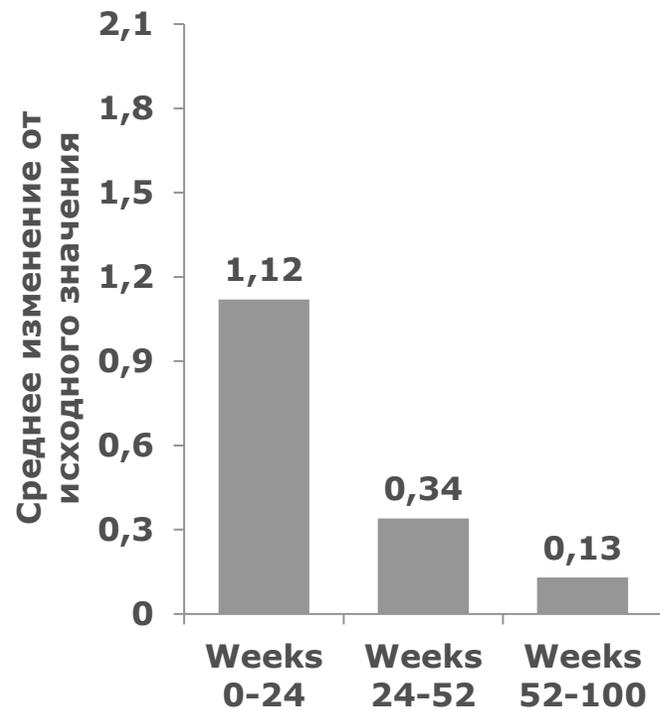


CP-348529

1. Mease PJ, et al. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136
2. McInnes et al. EULAR 2021 POS1027.

Рентгенологическое прогрессирование до 100-й недели

Среднее изменение оценки по шкале vdH-S, модифицированной для ПсА, во время применения ПБО



Среднее изменение оценки по шкале vdH-S, модифицированной для ПсА, во время терапии ГУС

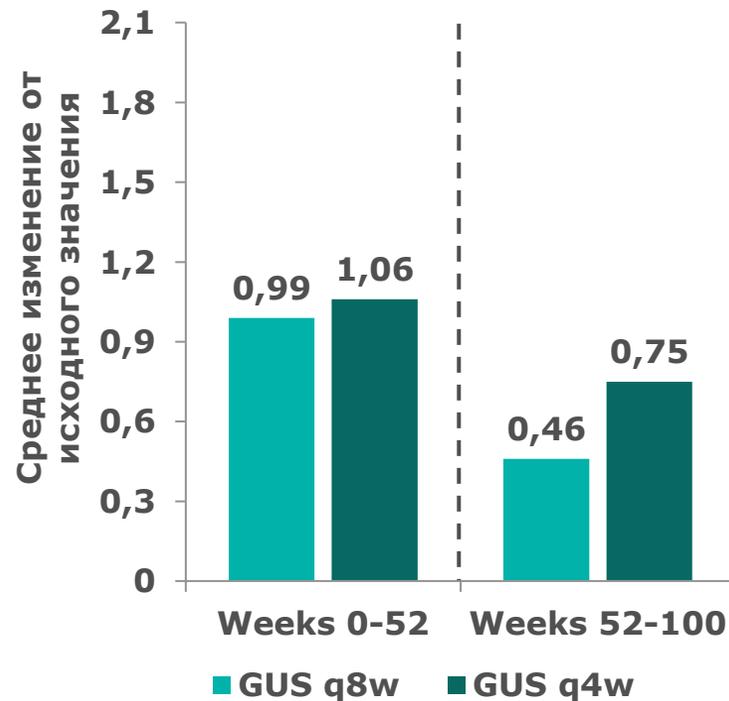
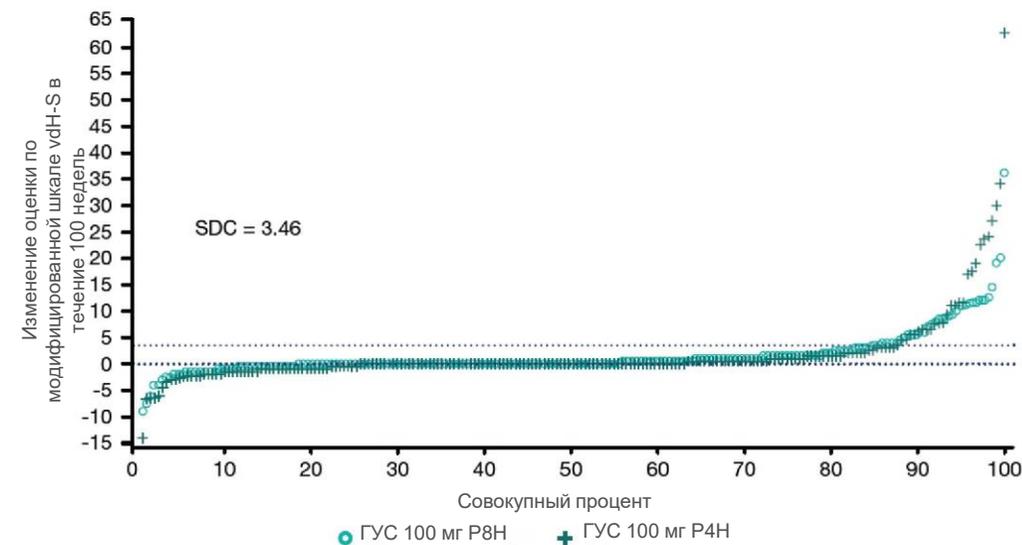


График кумулятивной вероятности в течение 100 недель



Частота рентгенологического прогрессирования на 2-м году ниже, чем на первом

*Основано на наблюдаемых данных, популяция FAS3, состоящая из рандомизированных пациентов, продолжавших получать исследуемый препарат на 52-й неделе.

ИСХ — исходное значение; FAS — популяция для полного анализа (Full Analysis Set), состоящая из рандомизированных пациентов, получавших терапию; ГУС — гуселькумаб; ПБО — плацебо; ПсА — псориатический артрит; P4H — 1 раз в 4 недели; P8H — 1 раз в 8 недель. НОИ — наименьшее обнаруживаемое изменение; vdH-S — шкала Ван дер Хейде-Шарпа (van der Heijde-Sharp).



Гуселькумаб обеспечивает постоянное улучшение по ключевым доменам ПсА в течение 2 лет (1)

Оценить эффективность ГУС в течение 100 недель по доменам ПсА, рекомендованным GRAPPA (периферический артрит, поражение кожи, дактилит, энтезит, аксиальное поражение [без учета ногтей]), и связанным с ними состояниям (воспалительное заболевание кишечника и увеит)

Изменение/улучшение по сравнению с исходным уровнем с течением времени при непрерывной оценке ключевых доменов ПсА



90 % пациентов, рандомизированных для получения ГУС, завершили 100 недель исследования

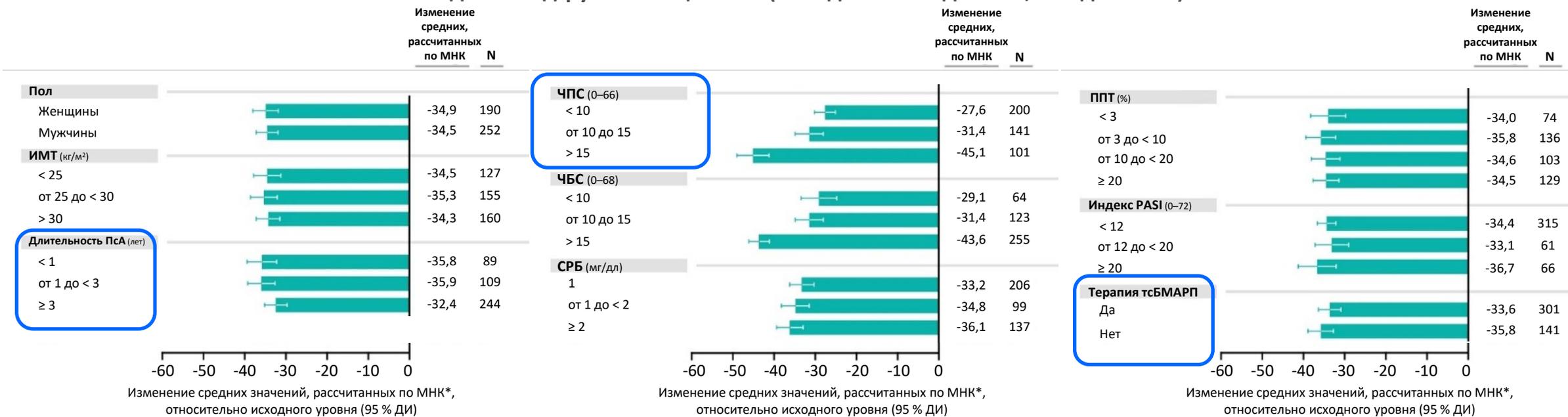
CP-348529

X = индекс PASI не оценивался на неделе 8. Внешние круги указывают на более выраженное улучшение результатов оценки. Результаты показаны в логарифмической шкале из-за различий в шкалах оцениваемых показателей. ИСХ — исходный уровень; DSS — оценка тяжести дактилита (0–60); GRAPPA — Группа исследований и оценки псориаза и псориатического артрита; ГУС — гуселькумаб; LEI — индекс энтезита Лидса (0–6); PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; ПсА — псориатический артрит; 1 p./4(8) нед. — 1 раз в 4 недели (8 недель); ЧПС — число припухших суставов (0–66); ЧБС — число болезненных суставов (0–68); нед. — неделя.

Стабильная долгосрочная эффективность гуселькумаба по всем доменам ПсА независимо от исходных характеристик пациента (1)

Оценить эффективность ГУС в отношении доменов ПсА до недели 100 как по исходным предикторам, так и по исходным подгруппам пациентов

Изменение средних значений, рассчитанных по МНК (95 % ДИ)*, для индекса DAPSA на неделе 100 по сравнению с исходным уровнем по исходным подгруппам пациентов (объединенные данные, обе дозы ГУС)



Среди оцениваемых исходных предикторов долгосрочной эффективности ГУС только продолжительность ПсА ($p = 0,032$), ЧПС ($p < 0,001$) и ЧБС ($p < 0,001$) были значимыми предикторами долгосрочного изменения индекса DAPSA (на неделе 100 относительно исходного уровня)

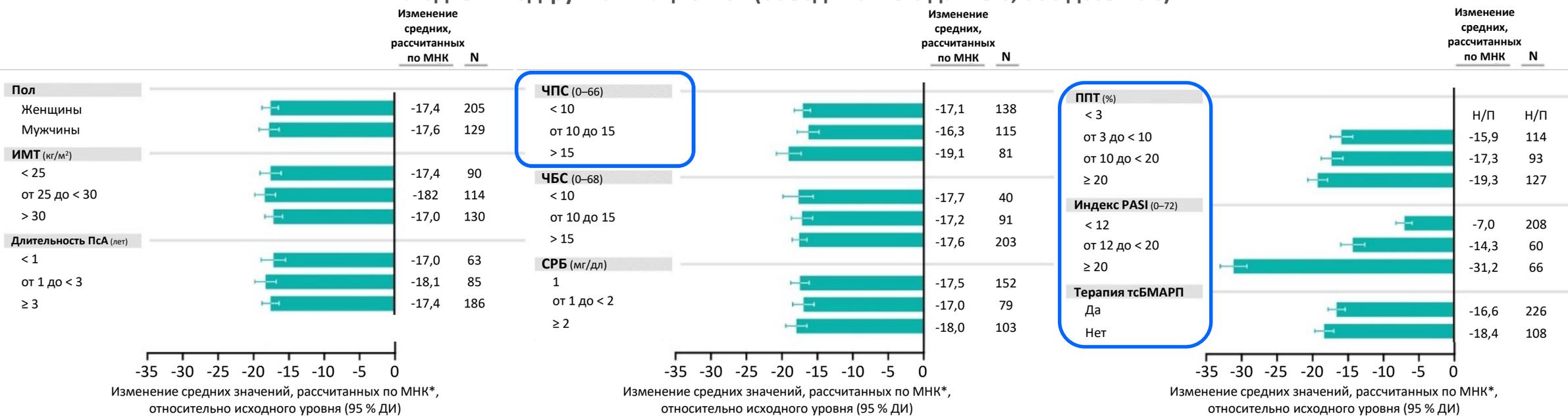
CP-348529

DAPSA 0–4 [ремиссия], 5–14 [низкая активность], 15–28 [умеренная активность], > 28 [высокая активность]; PASI (0–72); LEI (0–6). *Получено при использовании многомерной линейной модели с поправкой на исходные подгруппы; все значения p для сравнения изменений средних значений, рассчитанных по МНК, на неделе 100 по сравнению с исходным уровнем, составляют $p < 0,001$. **Среди пациентов с исходным IGA ≥ 2 и ППТ, пораженной псориазом, $\geq 3\%$. †Среди пациентов с энтезитом и исходно оцененным индексом LEI. ISX — исходный уровень; ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; ДИ — доверительный интервал; СРБ — С-реактивный белок; тсБМАРП — традиционные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; DAPSA — индекс активности псориатического артрита; ГУС — гуселькумаб; LEI — индекс энтезита Лидса; МНК — метод наименьших квадратов; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; ПсА — псориатический артрит; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; нед. — неделя.

Стабильная долгосрочная эффективность гуселькумаба по всем доменам ПсА независимо от исходных характеристик пациента (2)

Оценить эффективность ГУС в отношении доменов ПсА до недели 100 как по исходным предикторам, так и по исходным подгруппам пациентов

Изменение средних значений, рассчитанных по МНК (95 % ДИ)*, для индекса PASI** на неделе 100 по сравнению с исходным уровнем по исходным подгруппам пациентов (объединенные данные, обе дозы ГУС)



%ППТ (p = 0,002), индекс PASI (p < 0,001), ЧПС (p = 0,008) и терапия тсБМАРП (p = 0,014) были значимыми предикторами долгосрочного изменения индекса PASI

CP-348529

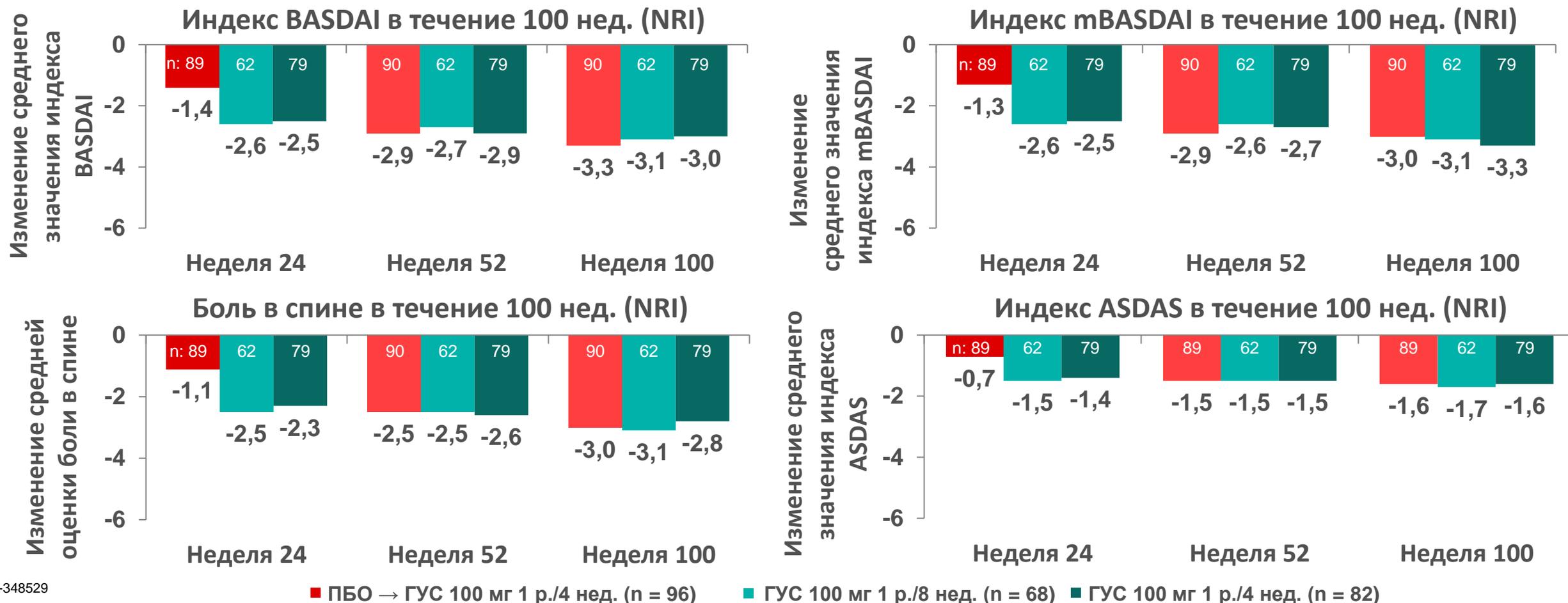
DAPSA 0-4 [ремиссия], 5-14 [низкая активность], 15-28 [умеренная активность], > 28 [высокая активность]; PASI (0-72); LEI (0-6). *Получено при использовании многомерной линейной модели с поправкой на исходные подгруппы; все значения p для сравнения изменений средних значений, рассчитанных по МНК, на неделе 100 по сравнению с исходным уровнем, составляют p < 0,001.

**Среди пациентов с исходным IGA ≥ 2 и ППТ, пораженной псориазом, ≥ 3%. †Среди пациентов с энтезитом и исходно оцененным индексом LEI. ISX — исходный уровень; ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; ДИ — доверительный интервал; СРБ — С-реактивный белок; тсБМАРП — традиционные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; DAPSA — индекс активности псориатического артрита; ГУС — гуселькумаб; LEI — индекс энтезита Лидса; МНК — метод наименьших квадратов; PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза; ПсА — псориатический артрит; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; нед. — неделя.

Влияние гуселькумаба на конечные точки, связанные с аксиальным поражением, у пациентов с активным ПсА

Исходные характеристики были сопоставимы в группах лечения: 62% мужчин, средний возраст 44,4 года, средний индекс BASDAI варьировал от 6,5 до 6,6 (n = 246)

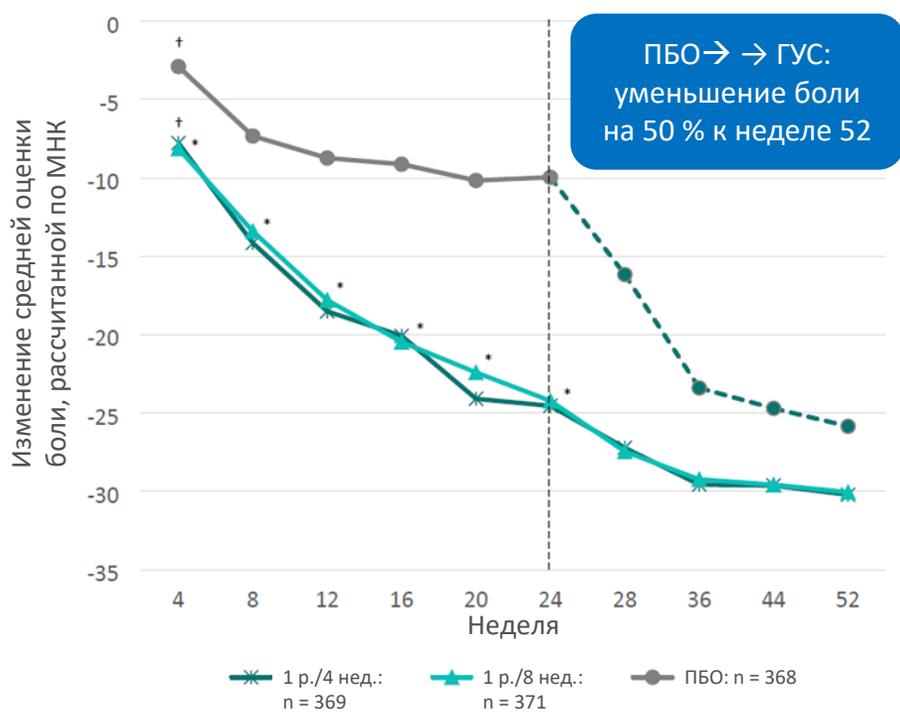
Оценить **долгосрочное влияние ГУС на симптомы аксиального поражения** у пациентов с ПсА и наличием сакроилиита, ранее не получавших ГИБП



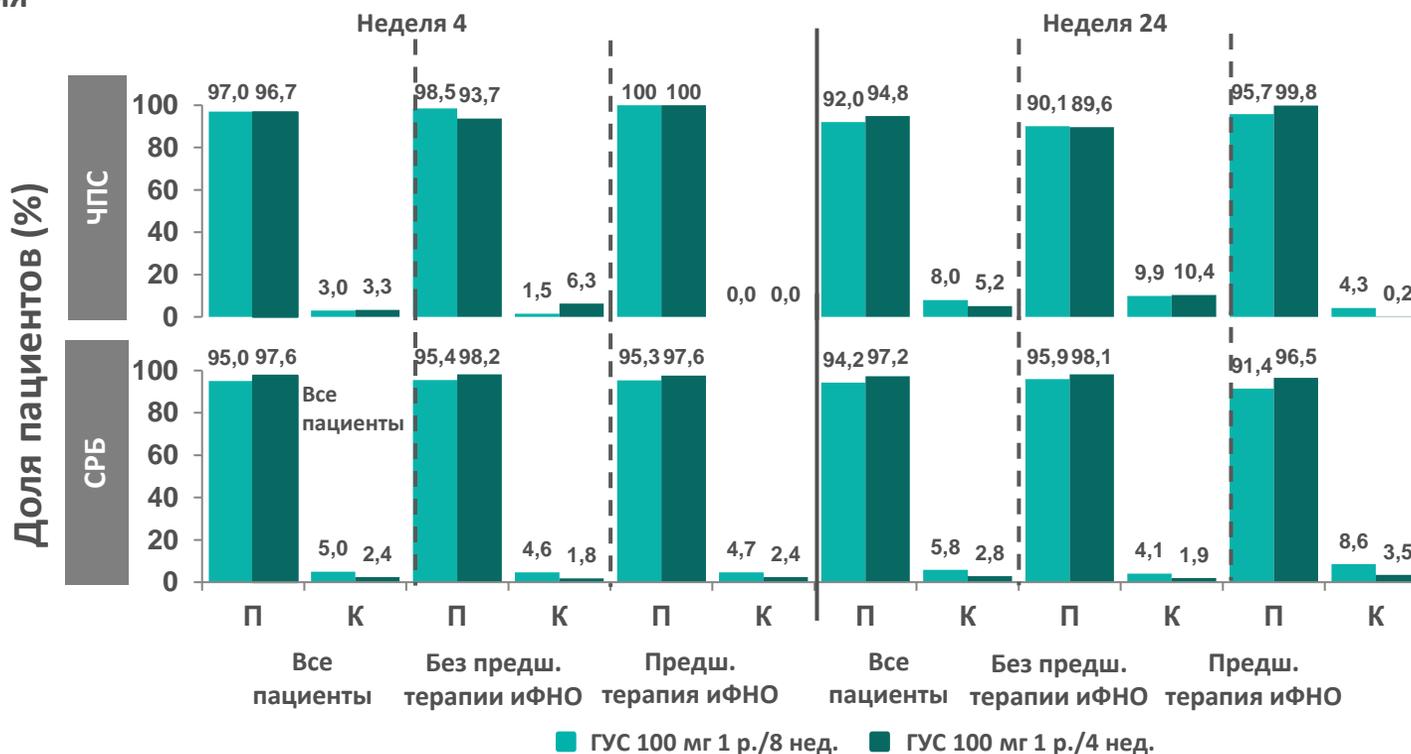
Уменьшение болей у пациентов с ПсА, получающих ГУС, обусловлено преимущественно не связанными с воспалением эффектами

Оценить роль снижения воспаления в наблюдаемой корреляции между применением ГУС и ответом на лечение с точки зрения болевого синдрома у пациентов с ПсА, используя моделирование опосредованного действия препарата.

Оценка боли пациентом в динамике по группам лечения



Прямой (П) эффект лечения по сравнению с косвенным (К) эффектом лечения с точки зрения уменьшения болевого синдрома с учетом маркеров воспаления



Хотя ГУС значительно уменьшал выраженность боли, обезболивающий эффект ГУС в основном не был связан с ЧПС или уровнем СРБ.

Долгосрочные результаты оценки безопасности, полученные в ходе клинических исследований ПсА и ПСО. Целевые анализы безопасности ГУС



Непрезойденная
устойчивость
эффектов

Частота общих и связанных с ЖКТ СНЯ в целом была сопоставима между ГУС и ПБО

КЕ ДАННЫЕ

Оценить долгосрочную безопасность ГУС при активном псориатическом артрите и бляшечном псориазе умеренной и тяжелой степени

	Объединенные данные пациентов с псориазом за 5 лет			Объединенные данные пациентов с ПсА* за 2 года				
	ГУС 100 мг 1 р./8 нед. (N = 1221) ^b	АДА → ГУС 100 мг 1 р./8 нед. (N = 500) ^c	ГУС Объединенная группа (N = 1721)	ГУС 100 мг 1 р./4 нед. (N = 373)	ГУС 100 мг 1 р./8 нед. (N = 475)	ПБО → ГУС 100 мг 1 р./4 нед. (N = 352) ^a	ПБО → ГУС 100 мг 1 р./8 нед. (N = 29) ^a	Объединенная группа ГУС (N = 1229)
Всего пациенто-лет (ПЛ)	5254	1912	7166	645	748	461	17	1871
Среднее кол-во ПЛ	4,3	3,8	4,2	1,7	1,6	1,3	0,6	1,5
Явления/100 ПЛ^d								
Всего серьезных НЯ (СНЯ)	5,18	4,55	5,01	4,65	6,42	5,86	0,00	5,61
СНЯ со стороны ЖКТ	0,44	0,42	0,43	0,46	0,27	0,00	0,00	0,27
Оппортунистические инфекции (ОИ)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27	0,22	0,00	0,16
Инфекции, вызванные <i>Candida</i>	0,49	0,52	0,50	0,31	0,00	0,00	0,00	0,11
Непатогенспецифические грибковые инфекции с подозрением на кандидоз	0,11	0,16	0,13	0,00	0,27	0,00	0,00	0,11
Увеит/иридоциклит	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,05

*Из группы пациентов с ПсА (фаза II) исключались данные пациентов, которые досрочно перешли на другое лечение на неделе 16. ^aВ группу пациентов, получавших ПБО и перешедших на ГУС согласно плану или непреднамеренно, включались только данные, полученные во время и после первого применения ГУС. Данные, полученные до первого применения ГУС, не включались в эту группу. ^bДанные пациентов, перешедших с ПБО на ГУС, были включены в группу ГУС после смены терапии. ^cЯвления, которые возникли до применения ГУС (явления на фоне терапии АДА), исключались из анализа. В анализ включены только пациенты, которые были рандомизированы для получения АДА на неделе 0 и перешли на ГУС на неделе 52 или позже в исследовании VOYAGE 1 и на неделе 28 в исследовании VOYAGE 2; ^dЯвления учитывались только один раз.

Частота возникновения новых СНЯ, СНЯ, связанных с ЖКТ, и НЯ, представляющих особый интерес, в том числе кандидоза, увеита и ОИ, была низкой, либо о подобных случаях не сообщалось. В объединенных исследованиях ПсА и ПСО каких-либо новых проблем по безопасности при применении ГУС в течение 2 и 5 лет наблюдения соответственно выявлено не было, что подтверждает устойчивый и благоприятный профиль безопасности ГУС как у пациентов с активным ПсА, так и ПСО умеренной и тяжелой степени

Сохранение ответов PASI до 100-й недели терапии ГУС (NRI)

Ответ PASI90 до 100-й недели (NRI)

88% пациентов завершили 100 недель
исследуемой терапии



- GUS 100 mg q8w (n=176)
- GUS 100 mg q4w (n=184)
- ▨ PBO → GUS 100 mg q4w (n=183)*

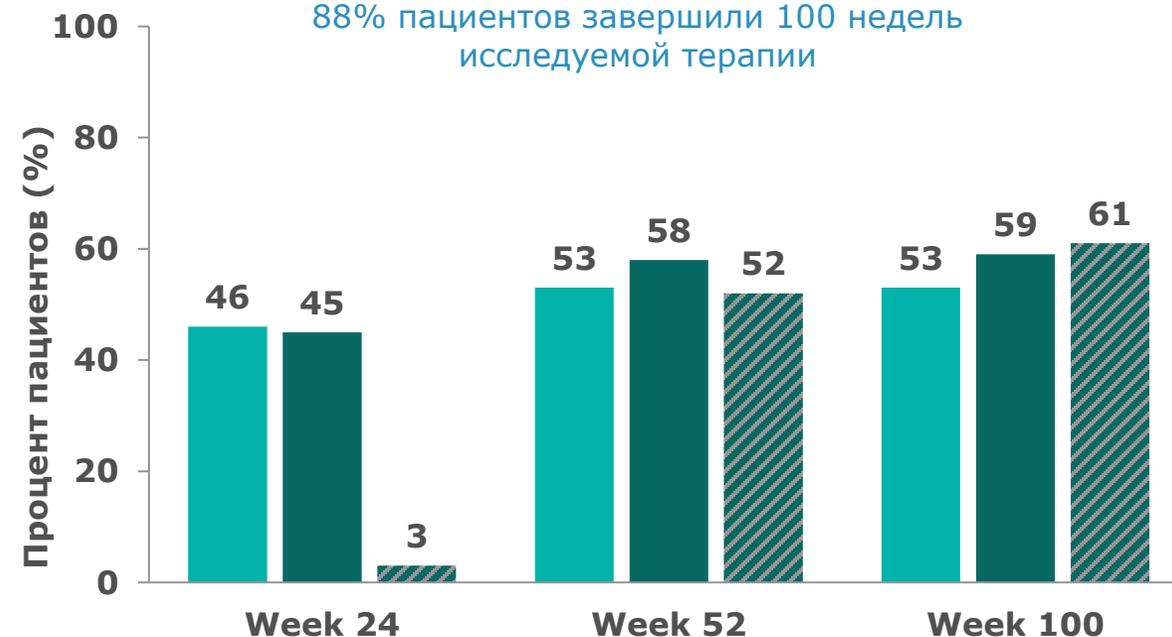
CP-301999

*У пациентов с обширным поражением кожи до начала терапии.
ГУС — гуселькумаб; NRI — замещение пропущенных данных на «отсутствие ответа».

CP-348529 McInnes et al. EULAR 2021 POS1027.

Ответ PASI100 до 100-й недели (NRI)

88% пациентов завершили 100 недель
исследуемой терапии



- GUS 100 mg q8w (n=176)
- GUS 100 mg q4w (n=184)
- ▨ PBO → GUS 100 mg q4w (n=183)*

Показания к назначению ГИБП



01	Умеренная или высокая активность ПсА, сохраняющаяся на фоне терапии МТ либо другими БПВП и/или тсБПВП на протяжении ≥ 3 мес., или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни	
02	Активный спондилит (BASDAI >4) и/или наличие функциональных нарушений при отсутствии эффекта двух НПВП в адекватных дозах в течение 4 недель	
ПсА	03	Наличие множественных энтезопатий или энтезитов пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта НПВП, всГК
	04	Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, в/с ГК, БПВП, тсБПВП
05	Больным без предшествующего опыта применения БПВП и наличии высокой активности ПсА, факторов неблагоприятного прогноза, клинически значимого псориаза ГИБП назначают одновременно с БПВП	



Факторы неблагоприятного прогноза:

Полиартрит (≥ 5 ЧБС/ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ/СРБ, дактилит, функциональные нарушения

ПсА – псориатический артрит; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦС – циклоспорин; ГК – глюкокортикоиды; всГК – глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно; АЗА/6-МП – азатиоприн/6-меркаптоурин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Рекомендации по лечению ПсА

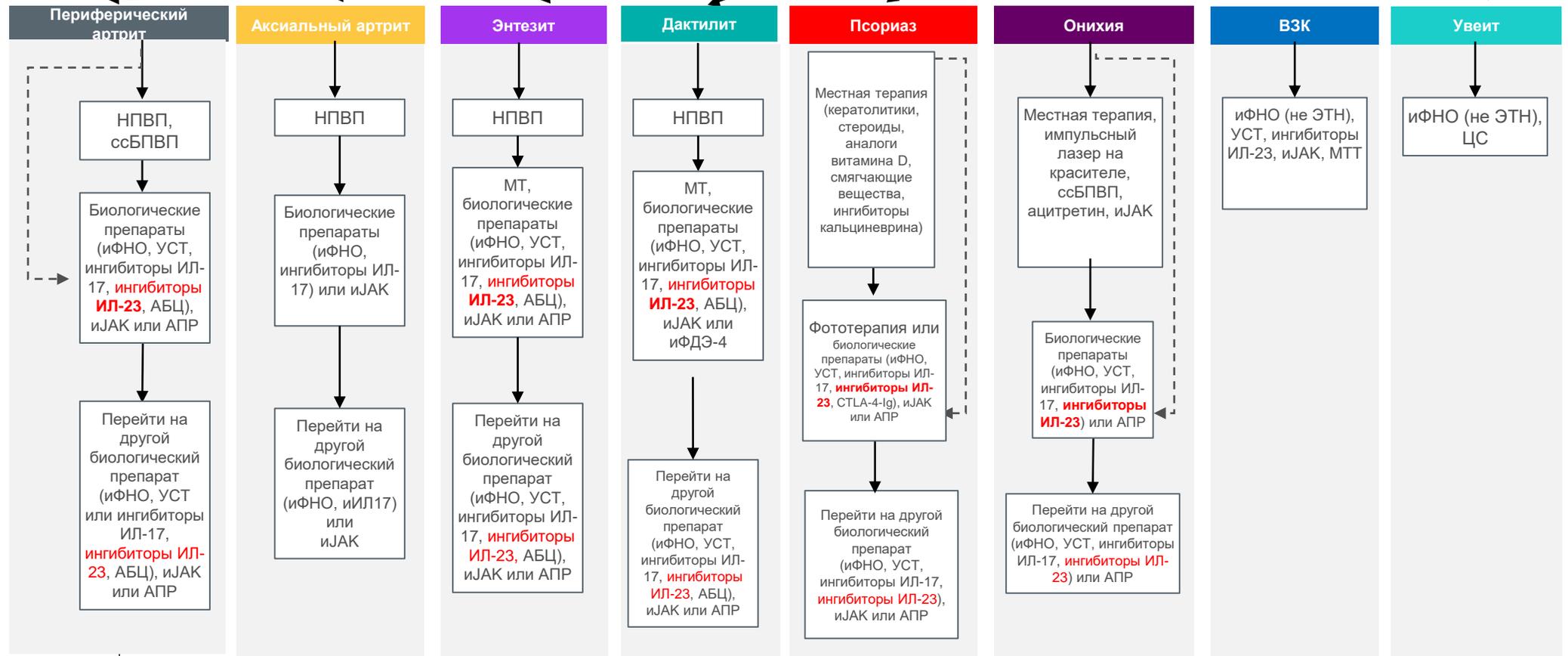
Группы по изучению и оценке псориатического артрита (GRAPPA) 2021 г.



GRAPPA

Следует учесть клиническую форму заболевания, предпочтения пациента, предшествующие/сопутствующие препараты и выбрать наиболее универсальный препарат

Оценить активность, влияние заболевания и прогностические факторы



Выбор терапии и/или мониторинг зависят от сопутствующих заболеваний и связанных состояний

Проводить терапию, периодически пересматривать цели лечения и изменять терапию по мере необходимости

Расшифровки аббревиатур даны в примечаниях к слайдам. По материалам Coates и соавт. EULAR 2021 OPO229.

Стандартная терапевтическая тактика - - - -> Активная терапевтическая тактика

CP-348529



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!