

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



Ustekinumab. Introducción. Estructura química. Farmacocinética e inmunogenicidad

E. Daudén

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Interleucina 12;
Interleucina 23;
Terapia biológica;
Psoriasis;
Enfermedad de Crohn;
Farmacocinética

KEYWORDS

Ustekinumab;
Interleukin 12;
Interleukin 23;
Biologic therapy;
Psoriasis;
Crohn disease;
Pharmacokinetics

Resumen Se presenta el contenido de esta monografía sobre el conocimiento actual del ustekinumab, especialmente en relación con la psoriasis pero también en otras indicaciones. Se describe su estructura química, el proceso de obtención, se analizan los datos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, eliminación), sus interacciones y se revisa la información relativa a la inmunogenicidad de la molécula.
© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Ustekinumab. Introduction. Chemical Structure. Pharmacokinetics and immunogenicity

Abstract This chapter opens with a brief introduction to the content of this supplement summarizing our current knowledge of ustekinumab with a particular focus on psoriasis but also including other indications. In addition to describing the chemical structure and the process used to produce this biologic agent, the chapter analyzes the drug's pharmacokinetic profile (absorption, distribution, metabolism, and excretion) and interactions with other drugs. A review of the information relating to the immunogenicity of the molecule is also included.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estebandauden@medynet.com

Introducción

La psoriasis (Ps) es una enfermedad crónica, inflamatoria, de carácter genético, mediada inmunológicamente y con una alta prevalencia en la población general¹. En la actualidad, se la considera algo más que una enfermedad exclusivamente cutánea, dado que se asocia a muchas comorbilidades físicas y psicosociales, incluyendo la artritis psoriásica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y la depresión/ansiedad, entre otras². Es por ello que afecta de manera muy significativa a la calidad de vida de aquellos que la padecen.

La extensión e intensidad de sus lesiones es muy variable. Un número considerable de pacientes padecen formas moderada-graves que exigen, habitualmente, el empleo de terapia sistémica. Dentro de las opciones terapéuticas para estos pacientes contamos con la fototerapia y la llamada terapia sistémica clásica o convencional, que incluye fármacos como la ciclosporina, el metotrexato y el acitretino. Habiendo aportado, y todavía aportando, un gran beneficio a los enfermos con Ps, tampoco podemos ignorar algunos efectos adversos como el fotoenvejecimiento y la carcinogenicidad en el caso de la fototerapia, y la toxicidad acumulativa en algunos órganos (hepatotoxicidad, nefrotoxicidad...) con los últimos. De hecho, cuando sólo disponíamos de estas opciones terapéuticas, el grado de insatisfacción de los pacientes con los tratamientos era bastante elevado³.

Más recientemente, los avances en el conocimiento de la inmunopatología de la Ps han permitido el desarrollo de una nueva serie de fármacos con mayor especificidad por las vías que intervienen en la Ps. A este conjunto de agentes, por su semejanza con las proteínas naturales, se le llama "terapia biológica". Dentro de este grupo, los fármacos que intervienen bloqueando el factor de necrosis tumoral, como el adalimumab, el etanercept y el infliximab, han supuesto un cambio extraordinario en el abordaje del paciente con Ps. Su marcada eficacia y un buen perfil de seguridad les han hecho imprescindibles en el manejo correcto de la enfermedad. Sin embargo, aun con ello, y sin restarles el enorme mérito alcanzado, siguen existiendo diversos aspectos susceptibles de mejora. La falta de eficacia en algunos casos, la pérdida de efectividad con el tiempo en pacientes que inicialmente se controlaban adecuadamente, la ausencia de ajuste de la dosis por peso con el etanercept o el adalimumab, que da lugar a diferencias de eficacia en casos extremos, la incomodidad en la administración en algunos casos (vía intravenosa y necesidad de hospital de día en el caso del infliximab; administración subcutánea dos veces a la semana, al inicio, y semanal, posteriormente, en el caso de etanercept; subcutánea cada dos semanas de adalimumab) o los efectos adversos de clase como la aparición *de novo* o agravamiento de enfermedades desmielinizantes, de la insuficiencia cardíaca moderada-grave o la posible reactivación de enfermedades granulomatosas, con la tuberculosis a la cabeza, siguen siendo un hándicap en el manejo óptimo de nuestros pacientes.

La reciente aparición del ustekinumab (UST) en el arsenal terapéutico ha supuesto un paso adelante en la buena

dirección, y ha venido a cubrir algunas de las limitaciones anteriormente expuestas. Su desarrollo, como el primero en su clase de los agentes antiinterleucina (IL)-12/IL-23, representa un ejemplo de diseño y desarrollo racional de medicamentos, llevando la investigación traslacional a la práctica clínica. Sin duda, representa una nueva clase de agentes inmunomoduladores cuyos efectos farmacológicos se restringen a vías inmunológicas muy específicas. Su rápida acción, gran eficacia, acción sostenida en el tiempo, perfil de seguridad y pauta de administración que facilitan el cumplimiento terapéutico hacen del UST una valiosa opción terapéutica y un avance cualitativo en el manejo del paciente con Ps con un importante impacto beneficioso en su calidad de vida. Estas propiedades llevaron a la autorización de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos el 16 de enero de 2009. Actualmente, el UST está indicado en el "tratamiento de la Ps en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato y psoralenos y luz ultravioleta A". La posología recomendada consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas. En pacientes con un peso corporal mayor de 100 kg, se recomienda que tanto la dosis inicial como a las cuatro semanas, y posteriormente cada doce semanas, sea de 90 mg⁴.

No obstante, el recorrido del UST probablemente no finalice en la Ps. Con base en que estudios en animales y humanos han establecido una relación patogénica entre las IL-12/IL-23 y otras enfermedades como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la diabetes tipo 1, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la cirrosis biliar primaria, la esclerosis múltiple, la sarcoidosis..., es posible aventurar futuras indicaciones. De hecho, ya se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad de Crohn⁵ y artritis psoriásica⁶ con resultados muy prometedores. Por el contrario, los efectos obtenidos en la esclerosis múltiple no han resultado los esperados^{7,8}. Actualmente, se están desarrollando estudios en sarcoidosis. Con certeza, nuevos estudios determinarán el papel real del UST en estas enfermedades.

Casi tres años desde la aprobación de la indicación en la Ps del UST y un importante volumen de información en relación con este fármaco justifican sobradamente la elaboración de esta monografía. Su objetivo es una puesta al día del conocimiento que disponemos sobre UST en el momento actual. Para ello, contamos con la colaboración de un grupo de expertos con amplia experiencia en el tema que desarrollan. Inicialmente, se revisa la estructura química del UST, su farmacocinética e inmunogenicidad. En un segundo capítulo, se desarrollan las bases inmunológicas que justifican un mecanismo de acción innovador y el efecto del UST sobre el sistema inmune. En tercer lugar, se repasan los datos disponibles sobre la eficacia a corto y largo plazo, obtenida fundamentalmente de los estudios pivotaes, así como se comenta el primer y único estudio hasta el momento que analiza comparativamente dos agentes biológicos (estudio ACCEPT) en el tratamiento de la Ps moderada-grave. También se analizan los datos disponibles de los registros. A continuación, se expone de forma por-

menorizada toda la información disponible en relación con la seguridad de fármaco: las infecciones, las neoplasias, la enfermedad cardiovascular, así como el manejo del UST en situaciones especiales, pero reales en la práctica clínica habitual, como el embarazo, las vacunaciones o la cirugía. El siguiente capítulo tiene una orientación sumamente práctica por cuanto señala el manejo práctico del UST en la Ps. De una manera muy didáctica, se comenta la selección del paciente, el cribado previo al uso del UST, su posología y régimen terapéutico, las necesidades de intensificación o desintensificación del tratamiento modificando la dosis o el intervalo de administración, la transición entre medicamentos de sistémico convencional o biológico al UST y, por último, aspectos relacionados con la terapia combinada. En el último capítulo, se comentan otras posibles indicaciones, fuera de indicación aprobada, dermatológicas y no dermatológicas, en las que el UST ha demostrado ser también eficaz. El conjunto de la monografía es muy completo, de alta calidad y fácil lectura. No cabe duda de que esta monografía aporta un mejor conocimiento del UST, de su uso racional y, por tanto, contribuye a un mejor manejo terapéutico de nuestros pacientes, principal objetivo de nuestra labor profesional.

Estructura química de ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano formado por 1.326 aminoácidos. Está constituido por dos cadenas pesadas y ligeras idénticas unidas por puentes covalentes disulfuro e interacciones no covalentes cadena pesada-cadena pesada y cadena pesada-cadena ligera. Su peso molecular aproximado es de 148.600 daltons (fig. 1).

Se obtuvo utilizando ratones transgénicos que expresaban IgG1 humana, desarrollados por Medarex (previamente GenPharm, Princeton, NJ), creando así una molécula con propiedades biológicas similares a las IgG1 humanas endógenas y baja inmunogenicidad^{9,10}, lo que permite una buena tolerancia. Los ratones fueron inmunizados con IL-12 humana. A este proceso le siguió la realización de fusiones

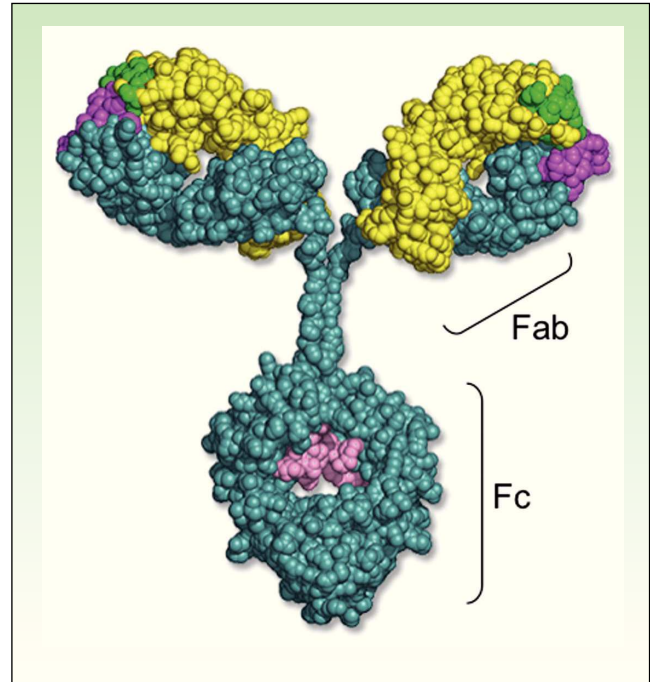


Figura 1. Ustekinumab. Anticuerpo monoclonal humano. Fragmentos Fc y Fab.

de hibridoma en la que se emplearon bazo de ratones. Tras la inmunización y fusiones de hibridoma se obtuvieron once cultivos monoclonales productores de IgG humana específica de IL-12. Con base en la capacidad de unión a la IL-12 y su neutralización, se seleccionó uno de estos clones. Centocor asignó la nomenclatura interna CNTO 1275 a este anticuerpo. Posteriormente, se le llamó por el nombre genérico "ustekinumab"¹¹.

Ustekinumab se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40, común a las IL-12/IL-23, citocinas que intervienen de forma destacada en los mecanismos fisiopatológicos de la Ps (fig. 2). Con ello, inhibe la activi-

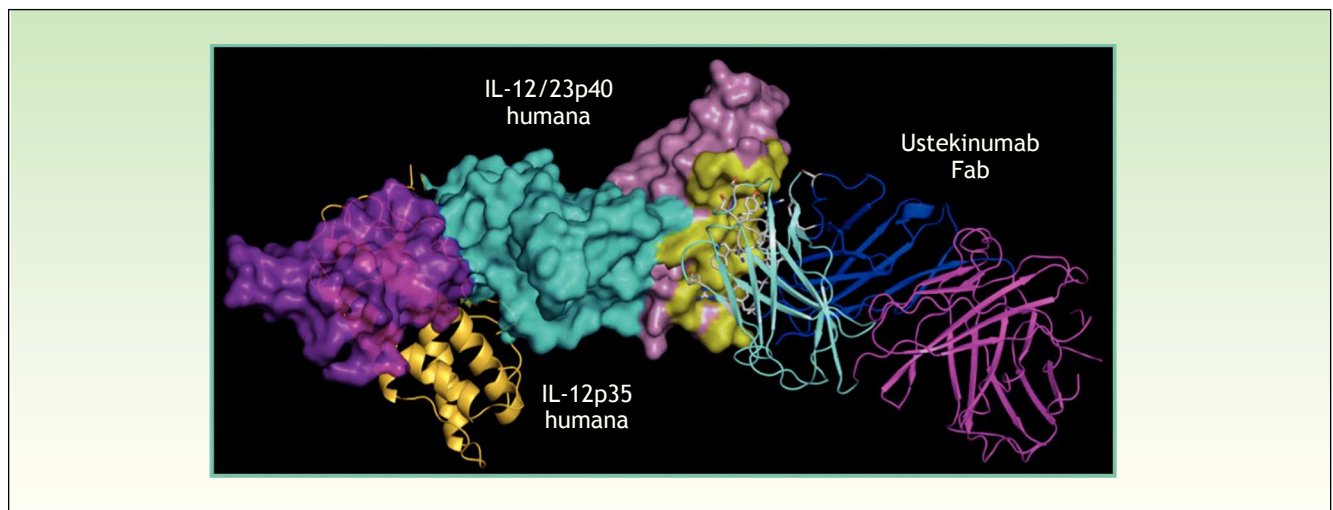


Figura 2. Interacción molecular entre ustekinumab e IL-12/23p40.

dad biológica de estas IL al impedir la unión de ambas al receptor IL-12R β 1 expresado en la superficie de las células inmunes (principalmente, células T y NK). El resultado de todo ello es el bloqueo de la señal mediada por IL-12 e IL-23, necesaria para la diferenciación y expansión de las poblaciones Th1 y Th17. UST no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente ligadas a los receptores IL-12R β 1 en la superficie celular. De esta manera, es poco probable que UST contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos sobre la célula que porta los receptores⁴. El papel de las IL-12 e IL-23 en la patogenia de otras patologías permite aventurar nuevas indicaciones en un futuro próximo.

Farmacocinética de ustekinumab

Sus propiedades farmacocinéticas son similares a las de una IgG1 humana endógena. Asimismo, los perfiles farmacocinéticos son comparables en los pacientes con las diferentes enfermedades dermatológicas, reumatológicas, gastrointestinales y neurológicas estudiadas^{5,6,8,12,13}.

Absorción

En estudios llevados a cabo en sujetos sanos, se ha podido comprobar que la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima es de 8,5 días tras una sola administración subcutánea de 90 mg. Por otra parte, la mediana de los valores de concentración sérica máxima de UST tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 o 90 mg a pacientes con Ps resulta semejante a la observada en los sujetos sanos⁴.

La biodisponibilidad absoluta de UST tras una sola administración subcutánea de 0,27-22,7 mg/kg es del 57,2% (24,3-95%) en los pacientes con Ps¹⁴. La media de los valores del área bajo la curva es de 90,8-832,3 μ gd/ml¹⁵.

Distribución y metabolismo

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal tras una única administración intravenosa a pacientes con Ps es de 57 a 83 ml/kg. Actualmente, no se conoce con exactitud cuál es la vía metabólica de UST⁴.

Eliminación

La eliminación es lenta, pero similar a la de las inmunoglobulinas naturales. Se dispone de los siguientes datos⁴:

- La mediana del aclaramiento (CL) sistémico tras una sola administración intravenosa a pacientes con Ps oscila entre 1,99 y 2,34 ml/kg/día.
- La mediana de la semivida de UST fue aproximadamente de tres semanas en los pacientes con Ps, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de Ps. Se cree que se debe al efecto del receptor Fc neonatal que participa en un mecanismo común de eliminación de inmunoglobulinas que protege sus proteínas de la degradación lisosomal^{11,16}.
- En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente y el volumen de distribución aparente fueron

de 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con Ps. El sexo no influyó en el aclaramiento aparente de UST. El análisis mostró la tendencia hacia un aumento del aclaramiento de UST en los pacientes con anticuerpos positivos frente a este fármaco.

Sin duda, estas propiedades permiten un régimen terapéutico que facilita su cumplimiento, lo cual supone un importante avance en el manejo terapéutico de los pacientes con Ps.

Linealidad entre dosis. Dosis única frente a dosis múltiples

Se ha demostrado que la exposición sistémica a UST (concentración máxima y área bajo la curva) aumenta de manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola administración intravenosa entre 0,09 y 4,5 mg/kg, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 a 240 mg en pacientes con Ps⁴.

Por otra parte, los perfiles de concentración sérica-tiempo de UST son, en general, predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. Tras la administración inicial de dosis subcutáneas de UST en las semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada doce semanas, se alcanzan concentraciones séricas en estado de equilibrio hacia la semana 28. La mediana de la concentración mínima en estado de equilibrio es de 0,21 μ g/ml a 0,26 μ g/ml (45 mg) y de 0,47 μ g/ml a 0,49 μ g/ml (90 mg). No se ha observado acumulación aparente en la concentración sérica de UST con el tiempo, tras su administración subcutánea cada doce semanas⁴.

Efectos del peso en la farmacocinética

Se ha comprobado que el peso corporal es la covariable más significativa que afecta al aclaramiento de UST. La mediana del aclaramiento aparente en los pacientes con peso > 100 kg es aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso \leq 100 kg. La mediana del volumen de distribución aparente de los pacientes con peso > 100 kg es aproximadamente un 37% mayor que el de los enfermos con peso \leq 100 kg. Además, las medianas de las concentraciones séricas de UST en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (\leq 100 kg) del grupo de 45 mg⁴.

Estos datos se correlacionan con lo observado clínicamente. Lebwohl et al analizaron el impacto del peso en la eficacia y seguridad de UST en pacientes con Ps incluidos en dos ensayos clínicos fase III (PHOENIX 1 y 2) que recibieron dosis de 45 o 90 mg. Basándose en el análisis de incrementos cada 10 kg, observaron que el corte en 100 kg es el más adecuado para diferenciar respuestas dependiendo de la dosis. La seguridad no fue influida por el peso. Por el contrario, las concentraciones séricas sí se veían influidas por la dosis empleada de UST, con concentraciones menores en pacientes de menor peso. Por ello, concluyeron que la dosificación de UST basada en el peso es apropiada en el tratamiento de pacientes con Ps¹⁷.

Poblaciones especiales

En la actualidad, no se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por otra parte, aunque no se han realizado ensayos clínicos específicos en pacientes de edad avanzada, se considera que en esta población no es necesario un ajuste de dosis. También se ha podido observar que la farmacocinética, en general, es similar entre pacientes con Ps asiáticos y no asiáticos⁴.

Interacciones

Analizando en los estudios pivotaes fase III las interacciones farmacológicas de UST con los 28 fármacos concomitantes prescritos con más frecuencia, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno), hipoglucemiantes orales (metformina), antilipemiantes (atorvastatina), diuréticos (hidroclorotiazida), levotiroxina o la vacuna de la gripe, se ha podido comprobar que no existen cambios aparentes en el aclaramiento de UST^{18,19}. Además, en un análisis farmacocinético poblacional no se han encontrado indicios de que el tabaco o el alcohol afecten a la farmacocinética de UST⁴.

Inmunogenicidad

Es bien conocido que en la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales intervienen numerosos factores, como la predisposición genética, la naturaleza de la enfermedad, los tratamientos concomitantes, el número de aminoácidos no humanos en la molécula, la vía y frecuencia de administración del fármaco, así como la duración del tratamiento.

En el caso de UST, la inmunogenicidad ha sido analizada en aproximadamente 2.500 pacientes en tres ensayos clínicos fase III en Ps²⁰⁻²². En los tres ensayos, la incidencia global de anticuerpos anti-UST (entre 3,1 y 5,4%) fue similar a la observada en los estudios fase I y fase II realizados previamente con UST en Ps, esclerosis múltiple y Crohn^{5,6,8,23,24}. Generalmente, se encuentran a títulos bajos (66,2% con títulos \leq 1:80) y la mayoría son capaces de neutralizar el UST¹¹. La incidencia de anticuerpos anti-UST era mayor en asociación con la dosis menor (45 mg, incidencia del 6,5%) que con la dosis mayor (90 mg, incidencia del 3,9%).

Aunque no se ha observado una relación entre la aparición de anticuerpos y las reacciones en el lugar de la inyección o reacciones de hipersensibilidad, parece ser que los pacientes con anticuerpos anti-UST tienden a tener concentraciones séricas del fármaco más bajas, un aclaramiento farmacológico más rápido y una menor eficacia clínica. Sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no anula completamente sus efectos terapéuticos y, por tanto, no imposibilita la respuesta clínica. Pese a todo, se trata de cifras menores que las observadas con otros fármacos biológicos ya aprobados para su uso en Ps, incluidas las moléculas completamente humanas. Se cree que este hecho es debido a las mejoras en las tecnologías de fabricación y formulación,

que han conseguido reducir los niveles de componentes de anticuerpos monoclonales agregados o desnaturalizados que son más inmunogénicos que la proteína original¹¹.

Conflicto de intereses

Esteban Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias, con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Amgen, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel, Celgene.

Puntos clave

- El desarrollo del UST como el primero en su clase de los agentes anti-IL-12/IL-23 representa un ejemplo de diseño y desarrollo racional de medicamentos, llevando la investigación traslacional a la práctica clínica.
- La Agencia Europea de Medicamentos autorizó, en enero de 2009, el uso de UST para el “tratamiento de la Ps en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato y psoralenos y luz ultravioleta A”.
- Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano.
- Ustekinumab se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 común a las IL-12 e IL-23, inhibiendo así su actividad biológica.
- La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) es de 8,5 días tras una sola administración subcutánea de 90 mg.
- La biodisponibilidad absoluta de UST tras una sola administración subcutánea es del 57,2%.
- La mediana de la semivida de UST es de aproximadamente tres semanas en los pacientes con Ps (intervalo de 15 a 32 días).
- El peso corporal es la covariable más significativa que afecta al aclaramiento de UST.
- No existen cambios aparentes en el aclaramiento de UST al evaluar la interacción medicamentosa con los fármacos prescritos con más frecuencia.
- La incidencia global de anticuerpos anti-UST oscila entre el 3,1 y el 5,4%. Generalmente, se encuentran a títulos bajos.
- No se ha observado una relación entre la aparición de anticuerpos anti-UST y las reacciones en el lugar de inyección o reacciones de hipersensibilidad.
- Los pacientes con anticuerpos anti-UST tienden a tener concentraciones séricas del fármaco más bajas, un aclaramiento farmacológico más rápido y menor eficacia clínica. Sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no anula completamente sus efectos terapéuticos y, por tanto, no imposibilita la respuesta clínica.

Bibliografía

- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:136-9.
- Ustekinumab SPC. (Acceso en Ago 2011). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-Pl-en.pdf>
- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-40.
- Kasper LH, Everitt D, Leist TP, Ryan KA, Mascelli MA, Johnson K, et al; Multiple Sclerosis Investigators. A phase I trial of an interleukin-12/23 monoclonal antibody in relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1671-8.
- Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
- Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T, Hudson DV, Harding F, Bernhard SL, et al. High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996;14:845-51.
- Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H, et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1222:30-9.
- Benson JM, Sachs CW, Treacy G, Zhou H, Pendley CE, Brodmerkel CM, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011;29:615-24.
- Zhu Y, Hu C, Lu M, Liao S, Marini JC, Yohrling J, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:162-75.
- Zhu YW, Mendelsohn A, Pendley C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:830-46.
- Reich K. Ustekinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2009;4:443-53.
- Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1081-92.
- Ghetie V, Ward ES. Transcytosis and catabolism of antibody. *Immunol Res*. 2002;25:97-113.
- Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:571-9.
- Zhou H. Population-based assessments of clinical drug-drug interactions: qualitative indices or quantitative measures? *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1268-89.
- Zhou H, Davis HM. Risk-based strategy for the assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions for therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2009;14:891-8.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.
- Griffiths CE, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-28.
- Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004;123:1037-44.
- Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;356:580-92.