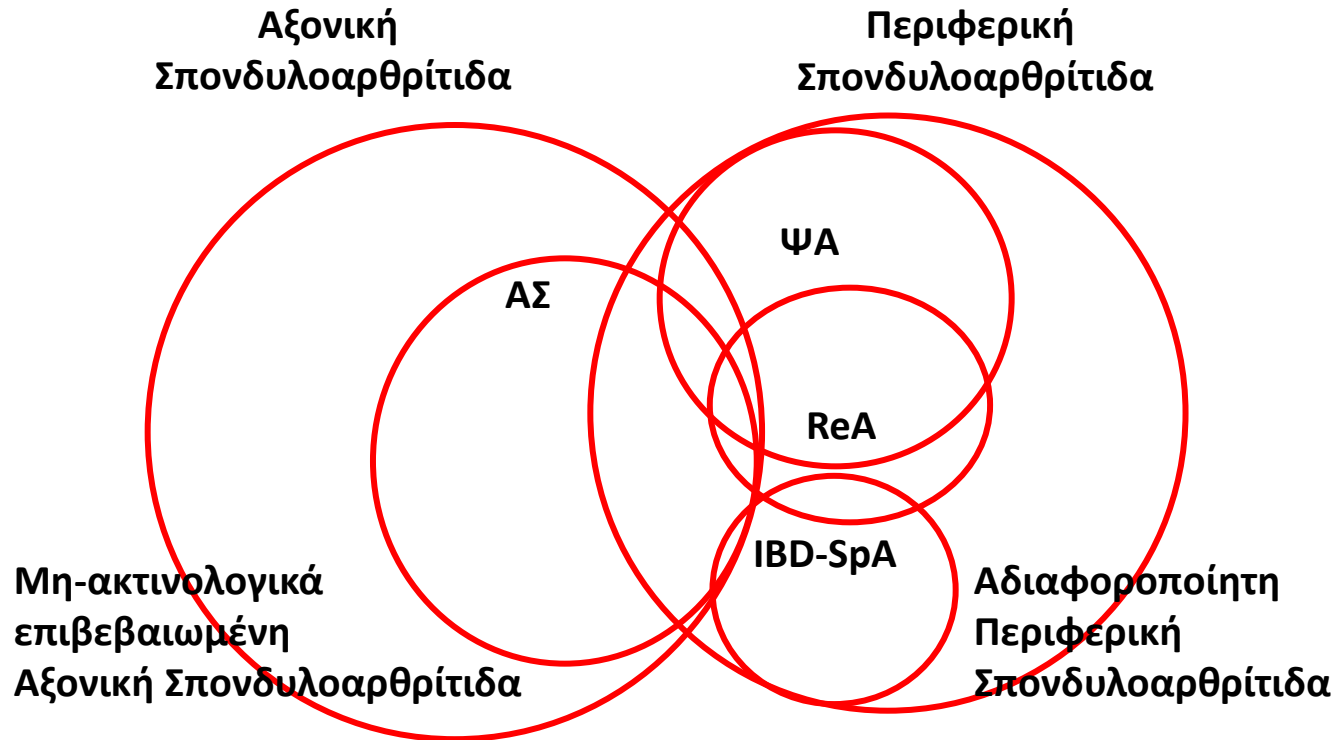


Αναστολή της IL-17A: Χαρτογραφώντας από την αρχή την Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Δρ Πηνελόπη Κωνσταντοπούλου
Ρευματολόγος
ΓΝΑ "Γ. Γεννηματάς"

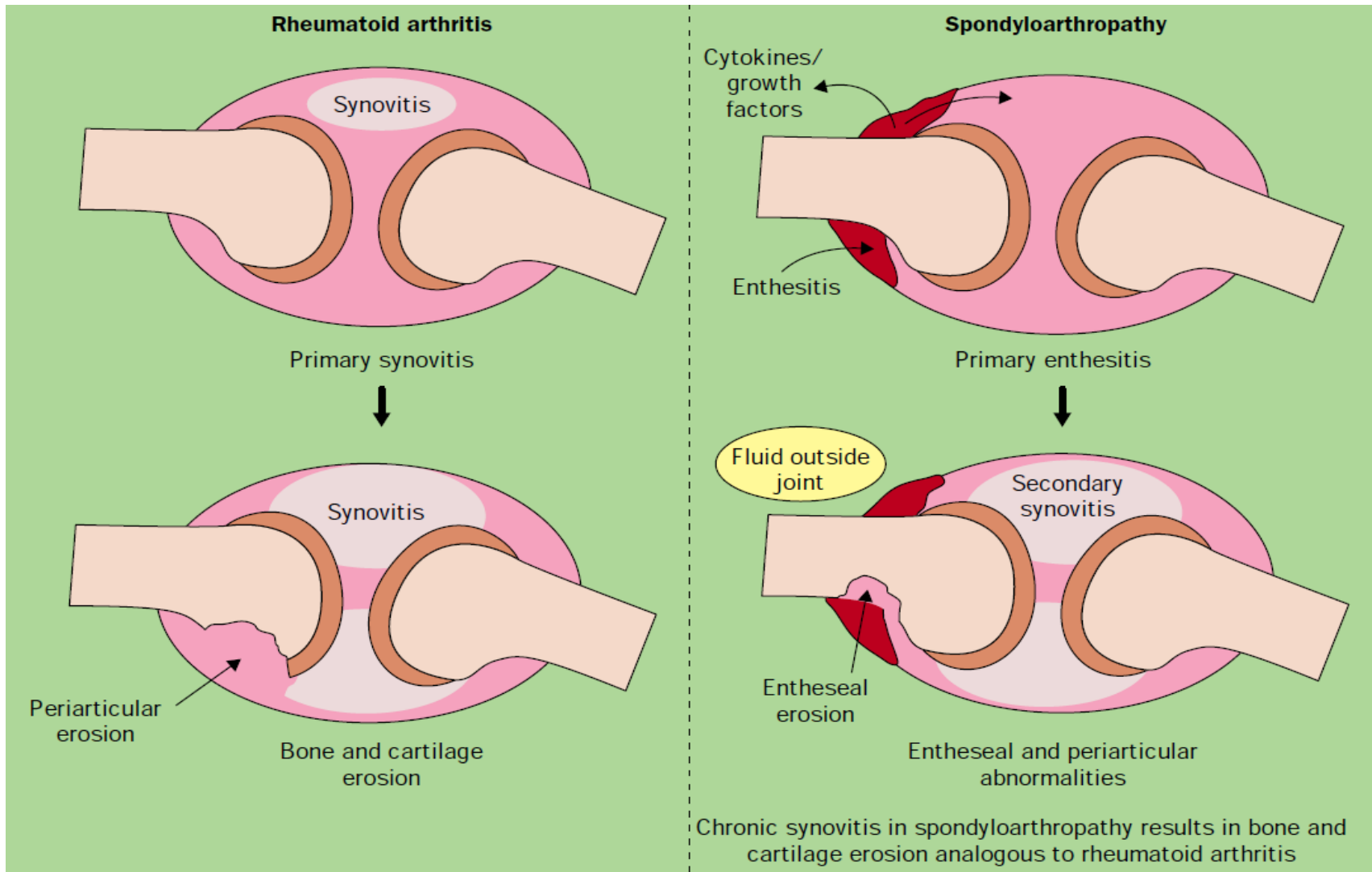
Το φάσμα των Σπονδυλοαρθριτιδών



ReA, reactive arthritis.

Raychaudhuri S, Deodar A. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-133.

Ο κομβικός ρόλος της ενθεσίτιδας στις Σπονδυλαρθροπάθειες



Διαφορές ανάμεσα σε ΣΠΑ και ΡΑ

Spondyloarthritis

- Disease driven primarily by autoinflammatory process at enthesis sites
- HLA-B27+ is a genetic marker of predisposition
- Structural Damage characterized by both bone erosion and proliferation
- Inflammation, bone erosion and osteoproliferation are mediated by overexpression of IL17a

Rheumatoid Arthritis

- Autoimmune disease affecting the synovial membrane
- Rheumatoid factor RF+ is a genetic marker of predisposition
- Structural Damage characterized by bone erosion only
- TNF α is a key mediator of inflammation and bone and cartilage erosion in RA

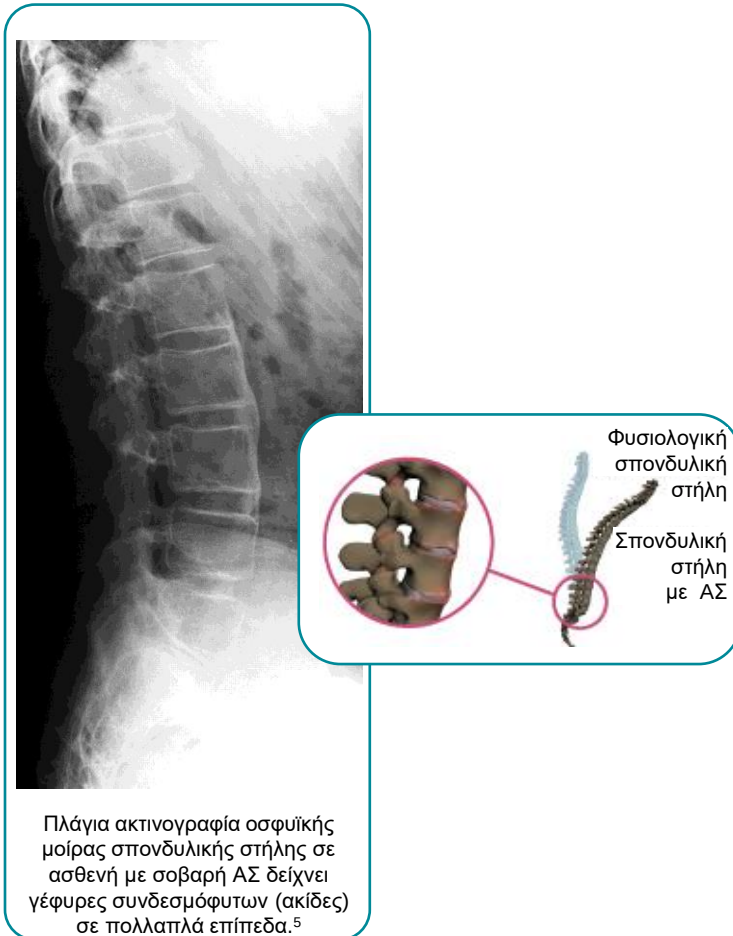
1. Miceli-Richard spondyloarthritis? Joint Bone Spine. 2015 Dec;82(6):402-5
2. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, Verhoye M, Van der Linden A, Achten R, Lories RJ, Elewaut D. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. Ann Rheum Dis. 2014 Feb;73(2):437-45
3. Yoo IS, Lee JH, Song ST, Kim JH, Lee HJ, Kang SW. T-helper 17 cells: the driving force of psoriasis and psoriatic arthritis. Int J Rheum Dis. 2012 Dec;15(6):531-7
4. Yeremenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? Arthritis Res Ther. 2011 Jun 24;13(3):115

1. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The synovium in rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J. 2011;5:107-14
2. Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, Nakazawa F, Uzuki M, Sawai T, Yonezawa T, Saeki Y, Panayi GS, Pitzalis C, Kimura T. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. Rheumatology (Oxford). 2002 Mar;41(3):329-37

Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα Χαρακτηρίζεται από Χρόνια Φλεγμονή της Σπονδυλικής Στήλης που προκαλεί αναπηρία

Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ)

- Μακροχρόνια νόσος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων μεταξύ σπονδύλων και των αρθρώσεων μεταξύ σπονδυλικής στήλης και πυέλου¹
- Τελικά προκαλεί τη σύντηξη των προσβεβλημένων σπονδύλων¹
- Στα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνεται η φλεγμονή, η δομική βλάβη και η οστεογένεση²
- Έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και στην ψυχολογική ευεξία³
- Πιθανότατα σχετίζεται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες⁴
- Εμφάνιση της νόσου στην πρώιμη ενήλικη ζωή
 - Συνήθως μεταξύ 17 και 35 ετών
- Προσβάλλονται κυρίως άνδρες ηλικίας <45 ετών
 - ~3♂: 1♀



Προσφορά κλινικού σχεδίου: <http://www.drugs.com/health-guide/ankylosing-spondylitis.html>.

1. Spondylitis Association of America. Ankylosing Spondylitis. Available at: <http://www.spondylitis.org/about/as.aspx>. Accessed on 8 November 2011; 2. Maksymowych W. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:75-81; 3. Sieper J et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:iii8-iii18; 4. El-Gabalawy H et al. *J Rheumatol*. 2010;37(Suppl 85):2-10; 5. Jang JH et al. *Radiology*. 2011;258:192-198.

Κύριοι στόχοι στη θεραπεία της ΑΣ

1. Έλεγχος των συμπτωμάτων και της φλεγμονής
2. Πρόληψη της εξέλιξης δομικών βλαβών
3. Διατήρηση λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής
4. Πρόληψη μακροπρόθεσμων συνεπειών της νόσου
5. Έλεγχος συννοσηροτήτων

Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές

Παραδοσιακές θεραπείες

(ΜΣΑΦ, Σουλφασαλαζίνη, Μεθοτρεξάτη, Κορτικοστεροειδή)

Βιολογικοί παράγοντες

(anti-TNF α , anti-IL17A)

* Σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις ASAS κρίνεται απαραίτητη η άσκηση και η φυσιοθεραπεία

Διαθέσιμες Θεραπείες για την ΑΣ

Παραδοσιακές

ΜΣΑΦ

Σουλφασαλαζίνη

Μεθοτρεξάτη

Κορτικοστεροειδή

Βιολογικές Θεραπείες

Κατηγορία	Στόχος	Όνομα Ουσίας (Εμπορική Ονομασία)	Μοριακή Δομή	Χορηγός/ Εταιρεία
Αναστολέας TNF	TNF	Αδαλιμουμάμπη (Humira®)	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	Abbott
Αναστολέας TNF	TNF	Ετανερσέπτη (Enbrel®)	Πρωτεΐνη σύντηξης υποδοχέων	Pfizer
Αναστολέας TNF	TNF	Γκολιμουμάμπη (Simponi®)	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	MSD
Αναστολέας TNF	TNF	Ινφλιξιμάμπη (Remicade®)	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα	MSD
Αναστολέας TNF	TNF	Certolizumab pegol (Cimzia)	Ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα	UCB Pharma
Αναστολέας IL-17A	IL-17A	Σεκουκινουμάμπη (Cosentyx)	Πλήρως ανθρώπινο mAb	Novartis

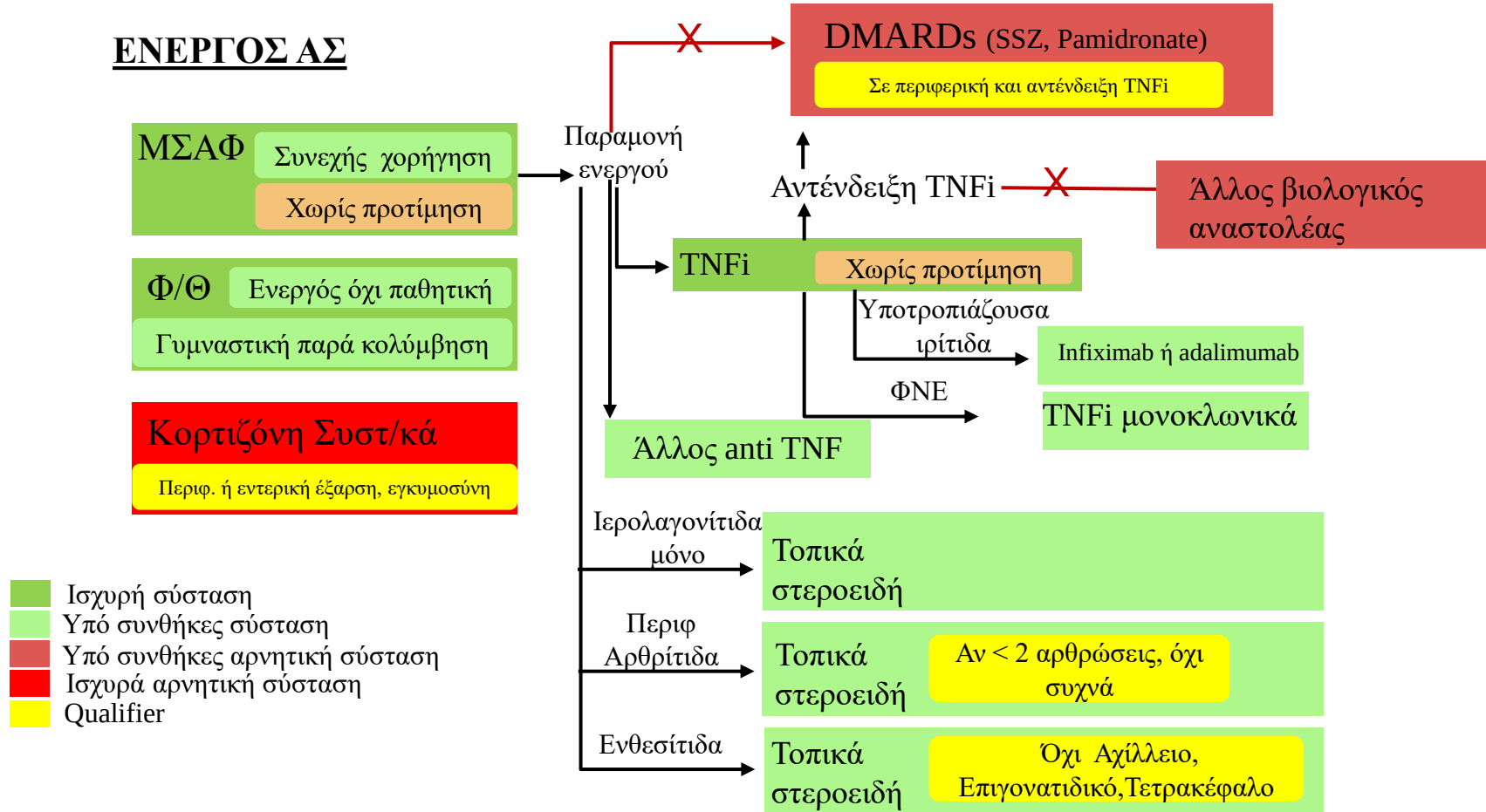
- MoA, μηχανισμός δράσης, ΜΣΑΦ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Κατευθύνσεις ASAS/EULAR για τη θεραπεία της ΑΣ

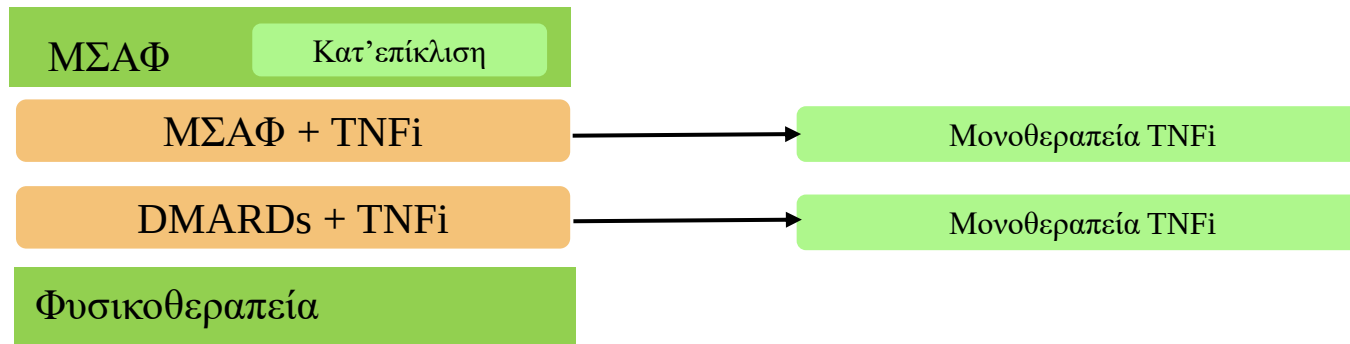


Συστάσεις ACR 2015

ΕΝΕΡΓΟΣ ΑΣ



ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΣ



ΑΣ και:

Προχωρημένη αρθρίτιδα ισχίου

Αρθροπλαστική

Βαριά κύφωση

Επανορθωτική οστεοτομία

Επιλογή κέντρου

Οξεία ιρίτιδα

Θεραπεία από Οφθαλμίατρο

Υποτροπιάζουσα ιρίτιδα

Τοπικά κορτικοειδή
Infiximab ή adalimumab

ΦΝΕ

Anti TNF μονοκλωνικά

Δεν προτιμώνται ΜΣΑΦ

- Ισχυρή σύσταση
- Υπό συνθήκες σύσταση
- Υπό συνθήκες αρνητική σύσταση
- Ισχυρά αρνητική σύσταση
- Qualifier

Η ΑΣ σχετίζεται με υψηλό φορτίο νόσου

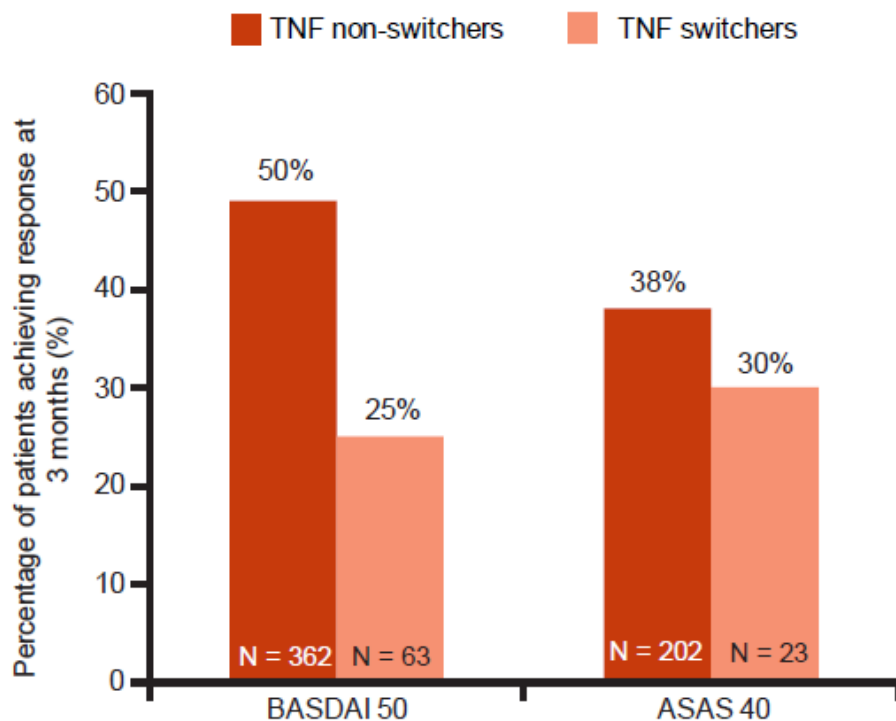
- Η ΑΣ σχετίζεται με σημαντική επίδραση
 - i. στην ποιότητα ζωής¹⁻⁷
 - ii. στην παραγωγικότητα και ¹⁻⁷
 - iii. στο κόστος υγείας¹⁻⁷
- Υπάρχει ανάγκη για νέες θεραπευτικές επιλογές στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα?

Έως και το 40% των ασθενών με ΑΣ δεν ανταποκρίνονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία στην αντί-TNF θεραπεία ⁸⁻¹¹ ή εμφανίζουν σταδιακή μείωση της αποτελεσματικότητας με το πέρασμα του χρόνου¹²

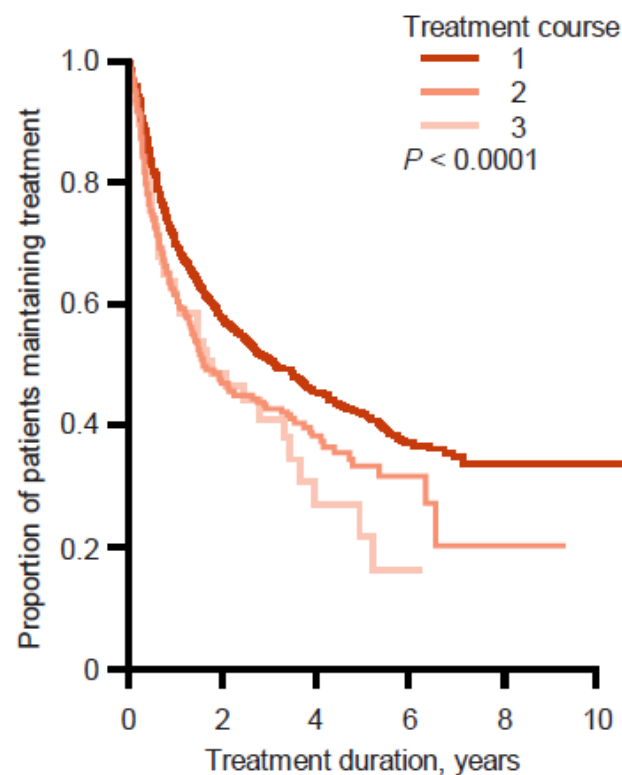
1. Sieper J et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8-iii18; 2. El-Gabalawy H, et al. *J Rheumatol* 2010;37(Suppl 85):2–10; 3. Maksymowych W. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:75–81; 4. Malinowski KP, Kawalec P. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15:285–300; 5. Rafia R, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:246–53; 6. Boonen A, van der Linden SM. *J Rheumatol*. 2006;33(Suppl 78):4-11; 7. Franke LC et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(Suppl 55): S118-S123; 8. Davis Jr et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230–6; 9. van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91; 10. van der Heijde D, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922–9; 11. Landewé R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:39–47; 12. Chang C, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:588–98; 28;

Αλλάζοντας τους αντι-TNFs οδηγούμαστε σε χαμηλή ανταπόκριση

Results from the NOR-DMARD Register¹



Results from the DANBIO Registry²

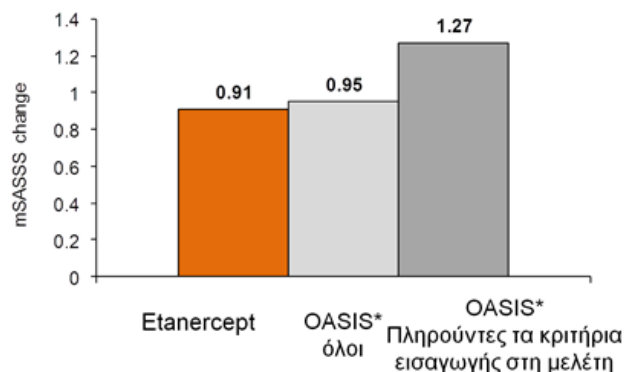


1. Lie E, et al. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:157-63

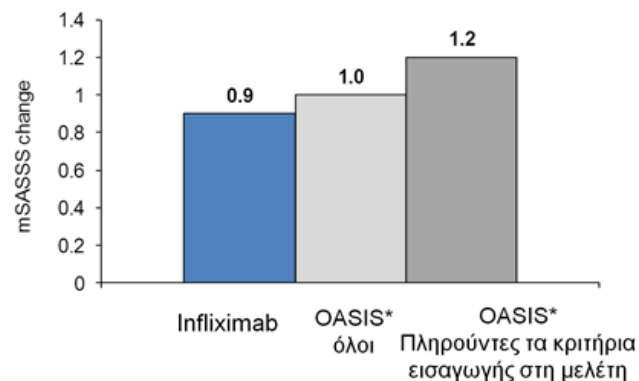
2. Glinborg B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1149-53

Η θεραπεία με αντι-TNF δε σταματά την ακτινολογική επιδείνωση μετά από 2 χρόνια με ΑΣ

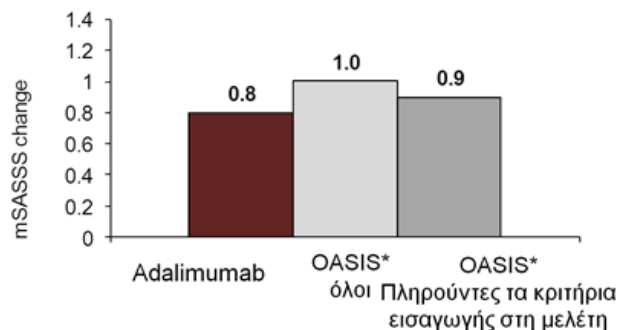
Etanercept¹



Infliximab²



Adalimumab³

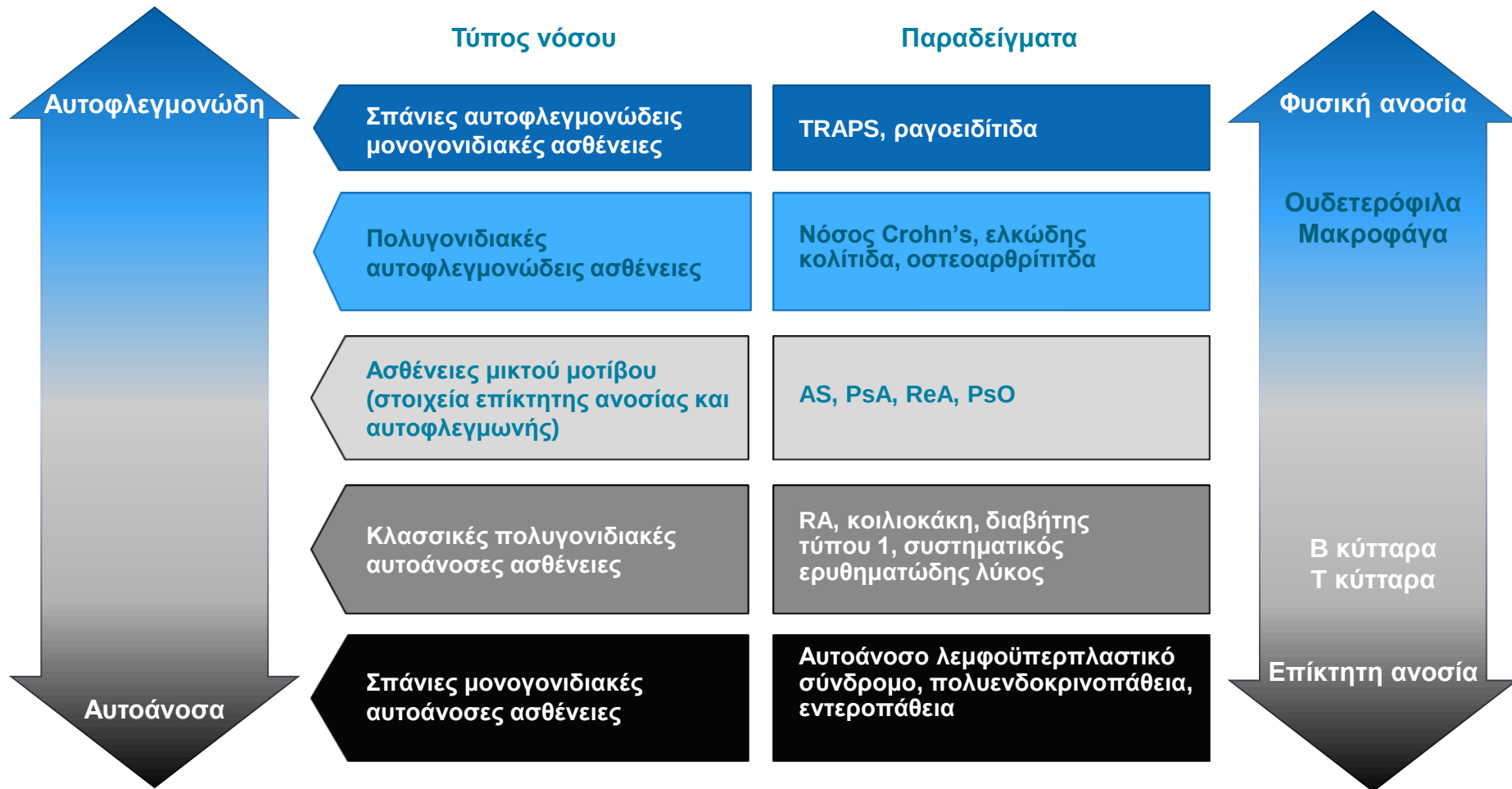


*OASIS=ιστορική ομάδα μαρτύρων με ΑΣ χωρίς θεραπεία με αντι-TNF για 2 χρόνια
Τιμή p για όλες τις συγκρίσεις στατιστικά μη σημαντική.

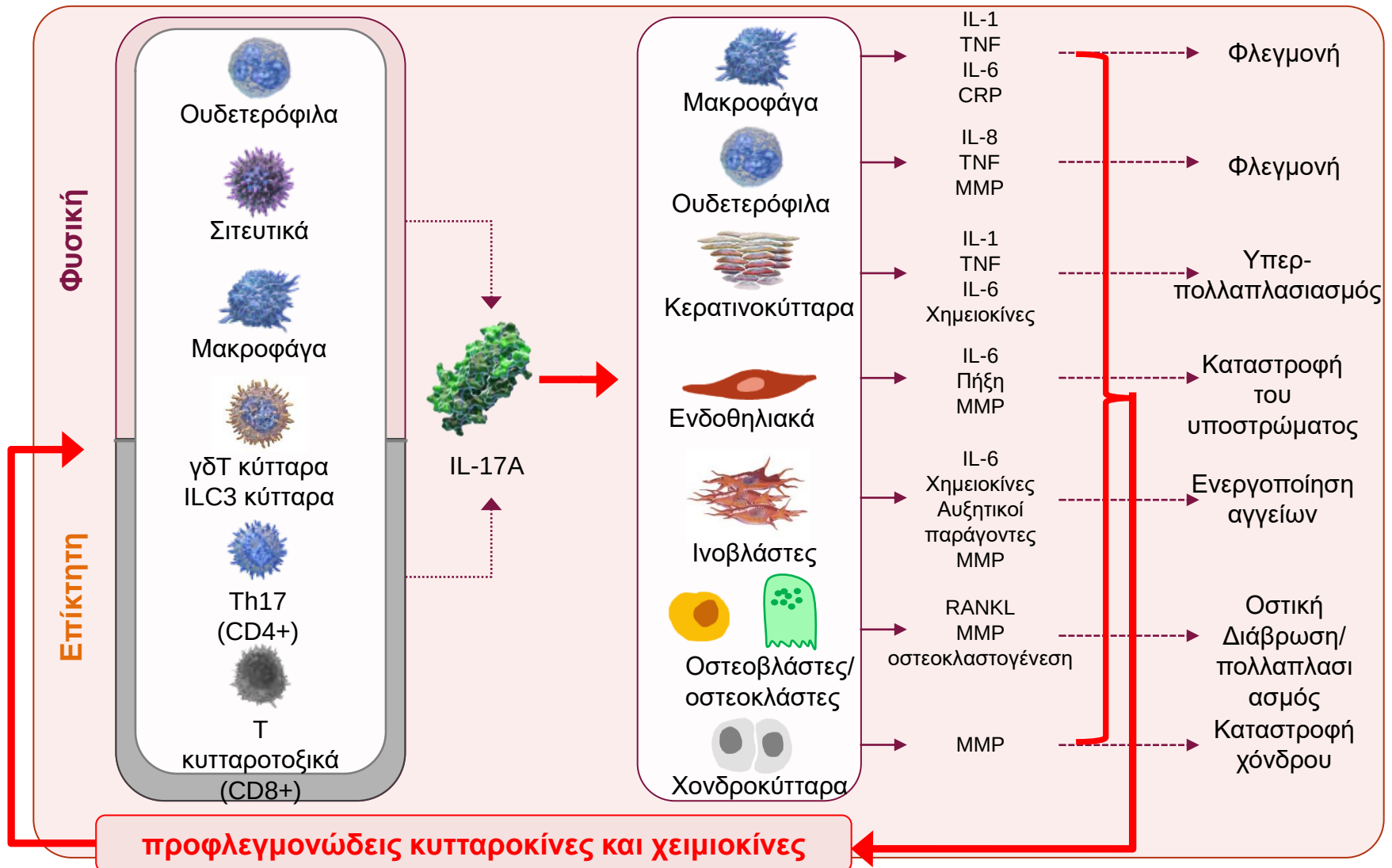
1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2008;58:1324-31
2. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2008;58:3063-70
3. van der Heijde D et al. Arthritis Res Ther 2009;11:R127



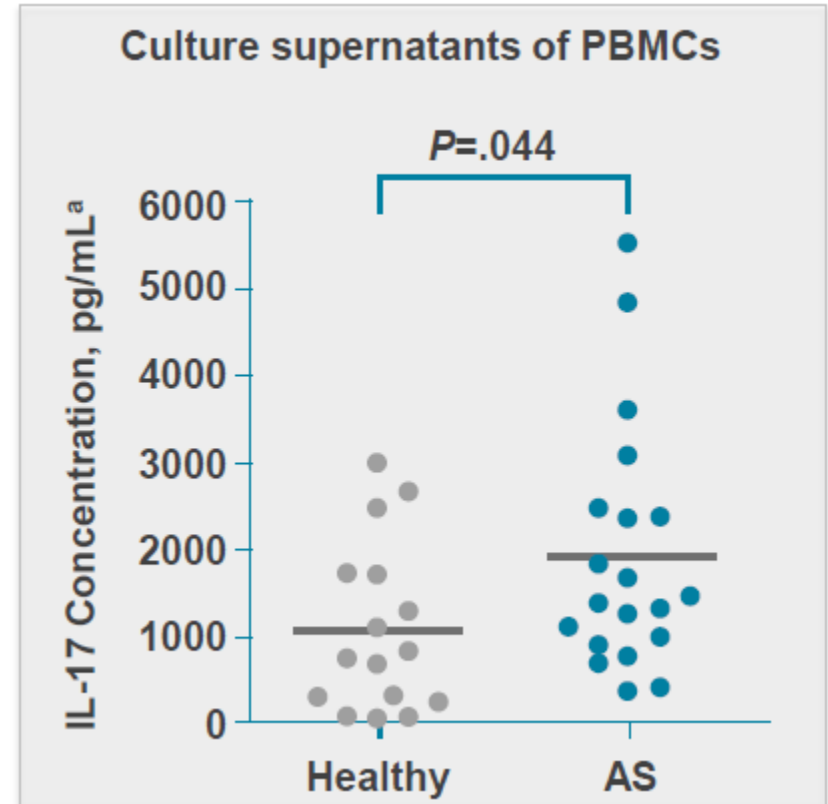
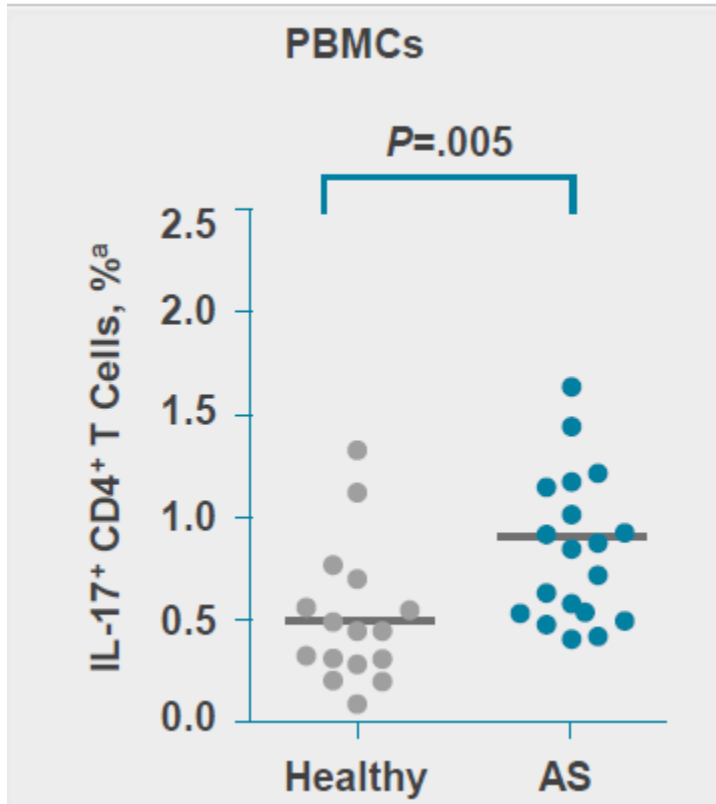
Η φυσική & επίκτητη ανοσία συνεισφέρουν στην παθογένεση των ΣΠΑ



Η IL-17A παίζει σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή στις σπονδυλαρθρίτιδες



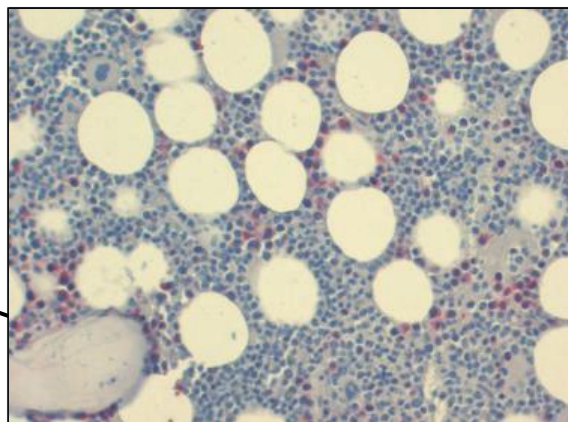
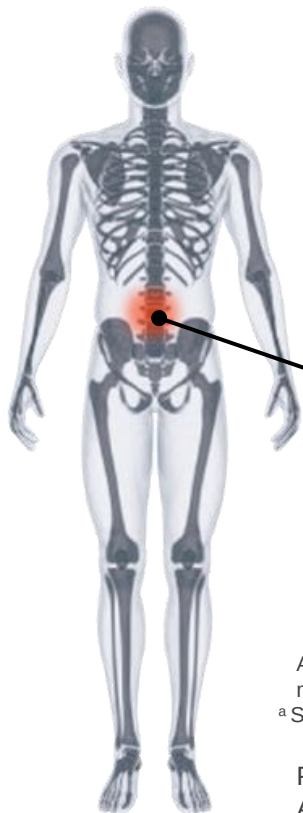
Αυξημένα επίπεδα κυττάρων που εκφράζουν IL-17 στους ασθενείς με ΑΣ



Circles represent values for individual AS patients or healthy donors, while horizontal lines represent mean values.

Shen et al. Shen H et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1647-1656.

Οι αρθρώσεις ασθενών με ΑΣ είναι εμπλουτισμένες με κύτταρα που παράγουν IL-17

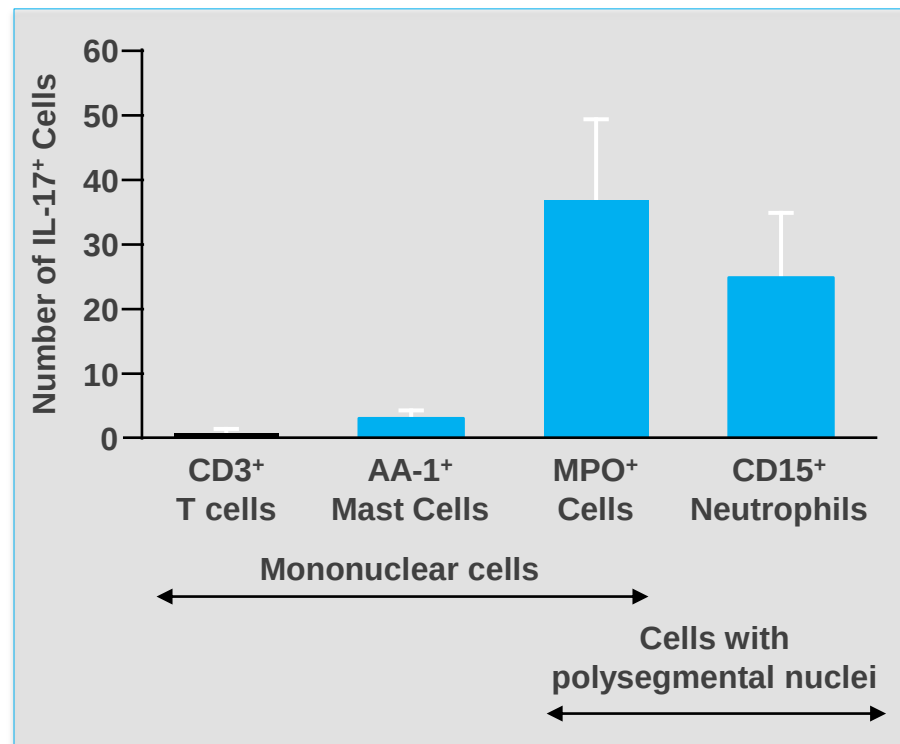


IL-17⁺ cells in the facet joint of a patient with AS^a

AA-1, anti-mast cell tryptase antibody; MPO, myeloperoxidase.

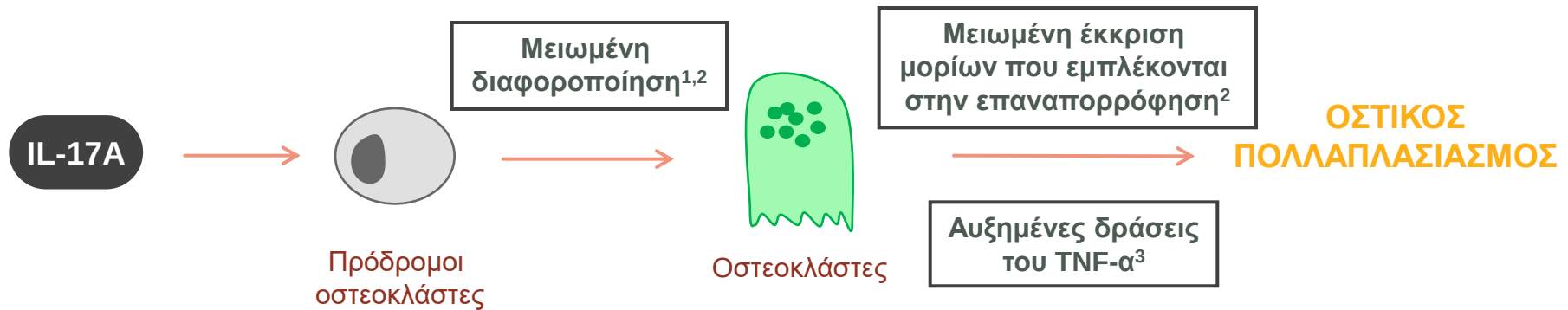
^a Staining with IL-17A antibody.

Permission granted from Appel et al.
Appel H et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R95.



Η ανάλυση IL-17⁺ κυττάρων στις σπονδυλικές αρθρώσεις ασθενών με ΑΣ έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις πρόδρομων μυελοειδών κυττάρων (MPO⁺) και ουδετερόφιλων (CD15⁺) που εκφράζουν IL-17

Το σηματοδοτικό μονοπάτι της IL-17A είναι κρίσιμο για την οστική ανάπτυξη στην ΑΣ



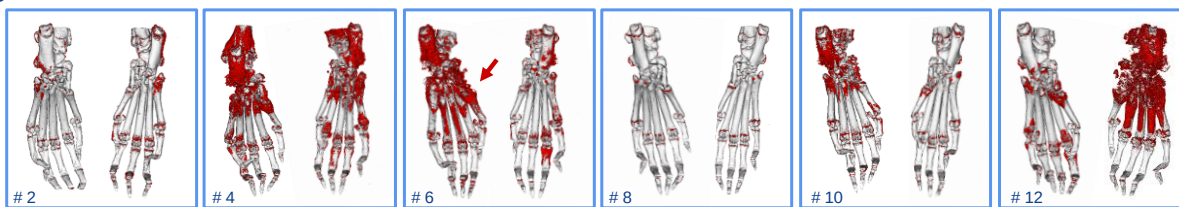
1. Balani D, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65:436–46; 2. Kitami S, et al. *Biochimie.* 2010;92:398–404;
3. Osta B, et al. *Front Immunol.* 2014;5:425; 4. Louie GH, Ward MM. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:145–50

Η φυσική ιστορία της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας χαρακτηρίζεται από σχηματισμό νέου οστού στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και στη σπονδυλική στήλη⁴

Η θεραπεία με αντι-IL-17A οδήγησε στη μείωση δημιουργίας νέου οστού σε ένα καθιερωμένο μοντέλο αρουραίου για ΣΠΑ

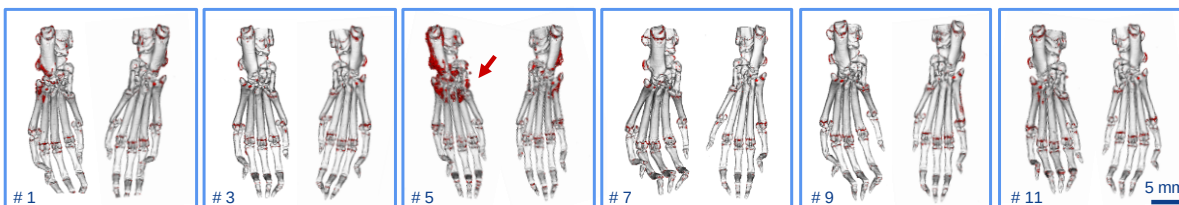
Micro-CT

IgG2a

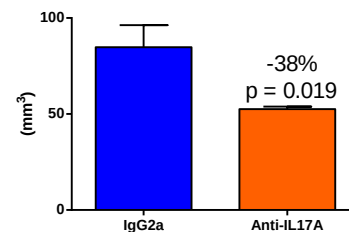


Anti-IL17A

Low density newly formed bone (400-750 mg HA/ccm)



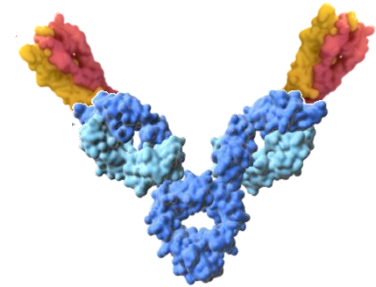
Mean low density total bone volume per foot
(400-750 mgHA/ccm)



Significantly less new bone formation in anti-IL-17A treated rats.

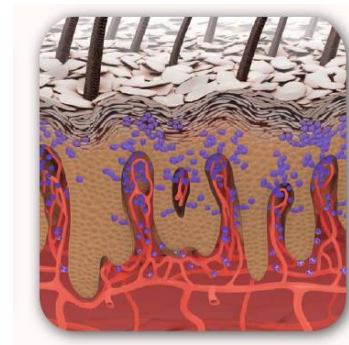
Secukinumab: ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-17A

- Το μονοπάτι της IL-23/ IL-17 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο
- Μακρά ημιζωή πλάσματος: 3-4 εβδομάδες
- Δεσμεύει εκλεκτικά και εξουδετερώνει τη δράση της IL-17A
- Δεσμεύοντας την IL-17A το secukinumab δρα εμποδίζοντας τη δράση φλεγμονογόνων παραγόντων
- Ο πρώτος αναστολέας της IL-17A που έχει λάβει έγκριση για ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, Ψωριασική Αρθρίτιδα & Αγκυλοποιητική Σπονδυλαθρίτιδα



Secukinumab

Δεσμεύει την IL-17A στους ιστούς αναστέλλοντας την ιστική βλάβη



**ψωρίαση
(δέρμα)**



**αρθρίτιδες
(αρθρώσεις)**

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών **MEASURE:**

Αξιολόγηση της Σεκουκινουμάμπης στην ΑΣ

2013				2014				2015				2016			
Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4

MEASURE 1 (F2305) – N = 371

i.v. έφοδος (10 mg/kg) →

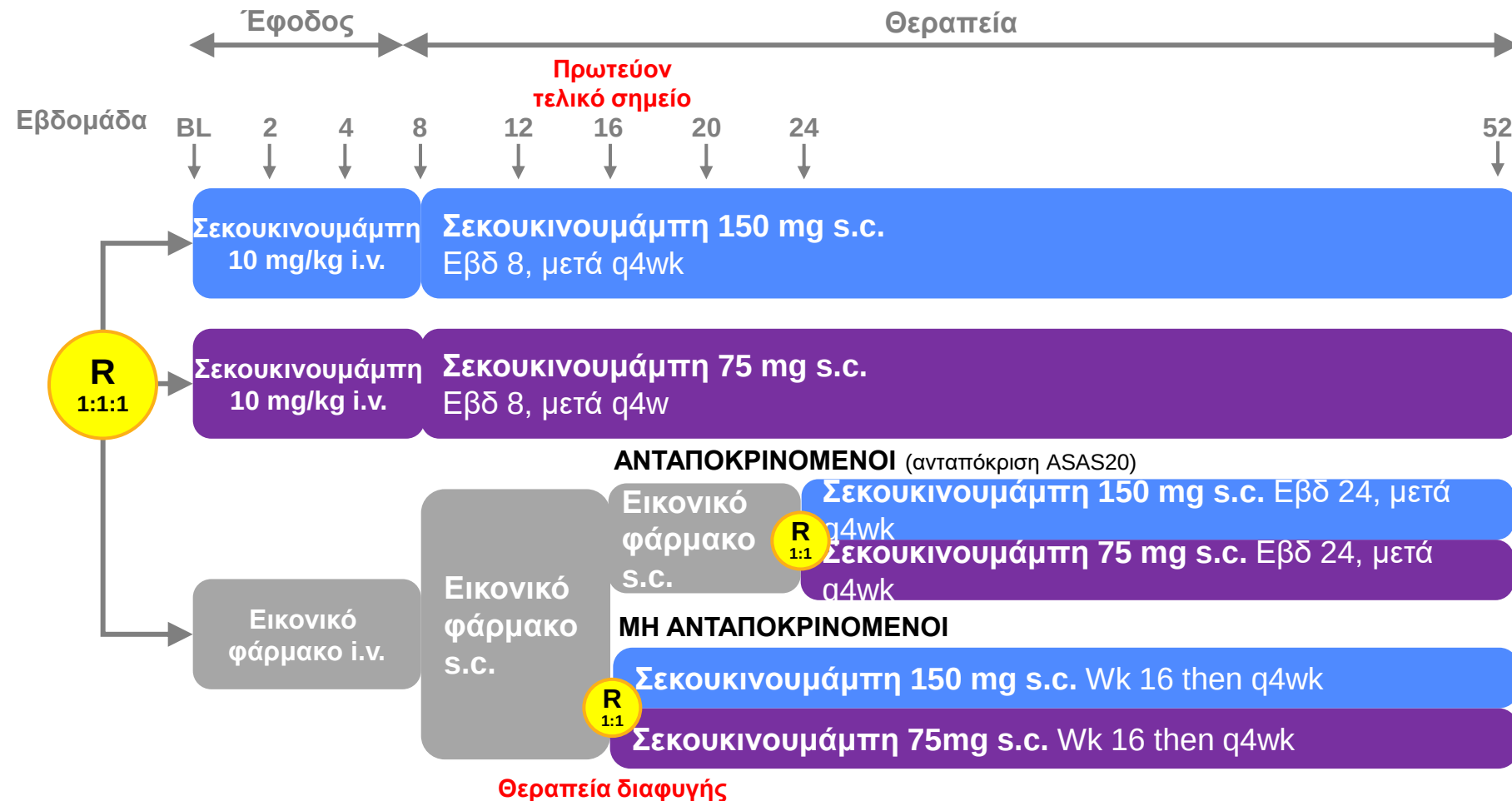
s.c. δοσολογία συντήρησης (75 or 150 mg)

Μελέτη Επέκτασης

MEASURE 2 (F2310)* – N = 219

s.c. έφοδος (75 or 150 mg) → s.c. δοσολογία συντήρησης (75 or 150 mg)

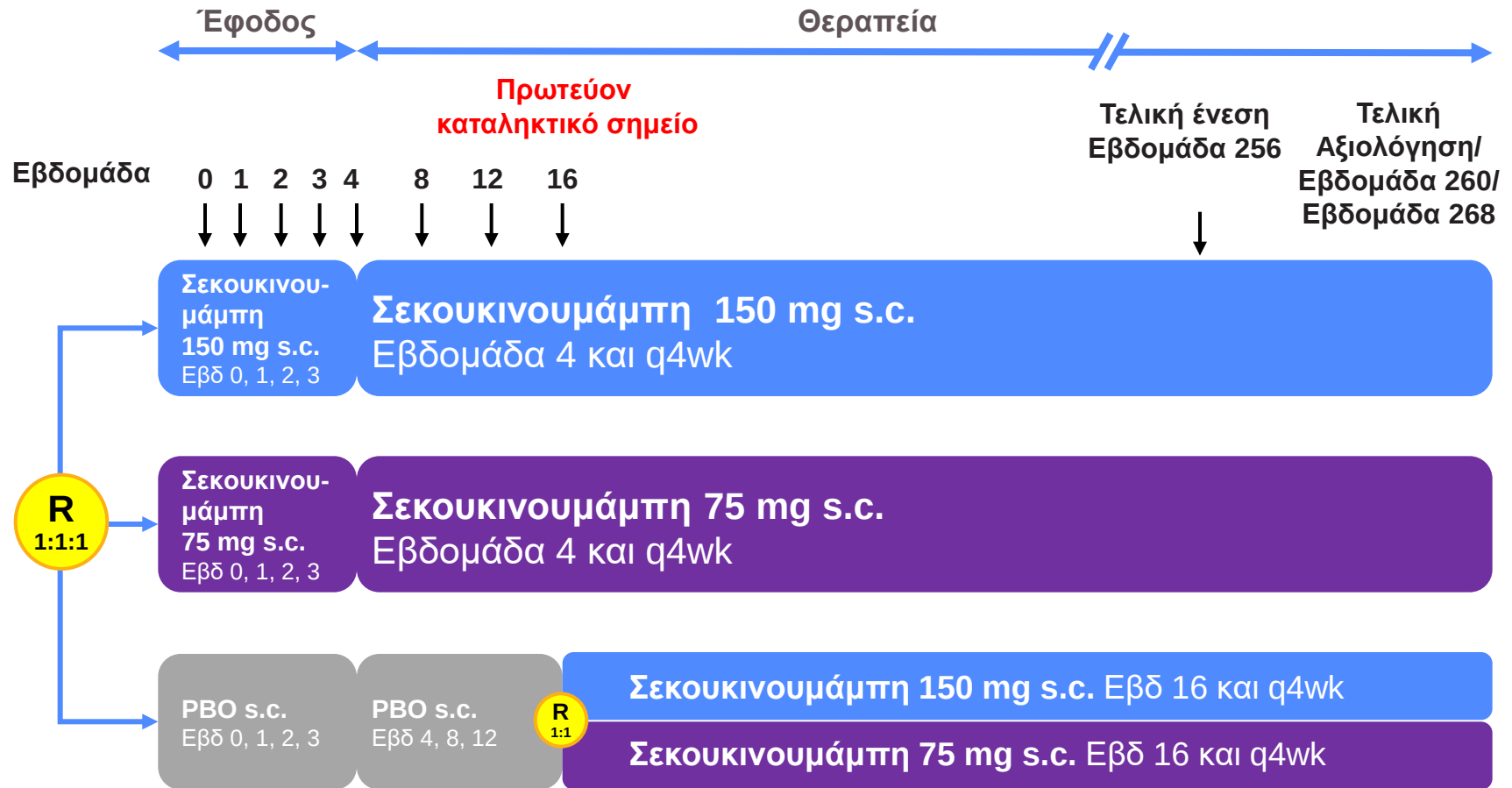
MEASURE 1 – Σχεδιασμός Μελέτης



Baeten D & Sieper J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με το αν τα άτομα δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό λήψης αντι-TNF ή είχαν ιστορικό δυσανεξίας ή ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην αντι-TNF θεραπεία. ASAS, Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης της Σπονδυλαρθρίτιδας, ASAS20, 20% βελτίωση των κριτηρίων ASAS, BL, σημείο αναφοράς, i.v., ενδοφλεβίως, q4wk, κάθε 4 εβδομάδες R, τυχαιοποίηση, s.c., υποδόριως, TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκων, Εβδ, εβδομάδα

MEASURE 2 – Σχεδιασμός Μελέτης



Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων

	MEASURE 1			MEASURE 2		
Χαρακτηριστικό σημείου αναφοράς	Σεκουκινου- μάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (n = 125)	Σεκουκινου- μάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (n = 124)	Εικονικό φάρμακο (n = 122)	Σεκουκινου- μάμπη 150 mg (n = 72)	Σεκουκινου- μάμπη 75 mg (n = 73)	Εικονικό φάρμακο (n = 74)
Μέση ηλικία, έτη	40.1	42.3	43.1	41.9	44.4	43.6
Άρρεν φύλο, %	67.2	71.0	69.7	63.9	69.9	75.7
Συνολική οσφυαλγία (0–100 mm), μέση τιμή	64.0	61.7	66.7	66.2	64.9	69.2
Συνολική βαθμολογία BASDAI, μέση τιμή	6.4	6.1	6.5	6.59	6.58	6.77
hsCRP, (mg/L), διάμεση	7.4	9.2	7.9	7.50	5.70	8.30
Χρόνος από τη διάγνωση της AS (έτη), μέσος	6.5	7.9	8.3	6.98	5.27	6.39
Θετικό HLA-B27, %	68.8	79.8	73.8	79.2	72.6	78.4
Χωρίς ιστορικό αντι-TNF, %	73.6	72.6	73.0	62.5	61.6	60.8
Λήψη μεθοτρεξάτης, %	13.6	17.7	13.1	11.1	12.3	12.2
Λήψη σουλφασαλαζίνης, %	33.6	32.3	34.4	13.9	16.4	12.2

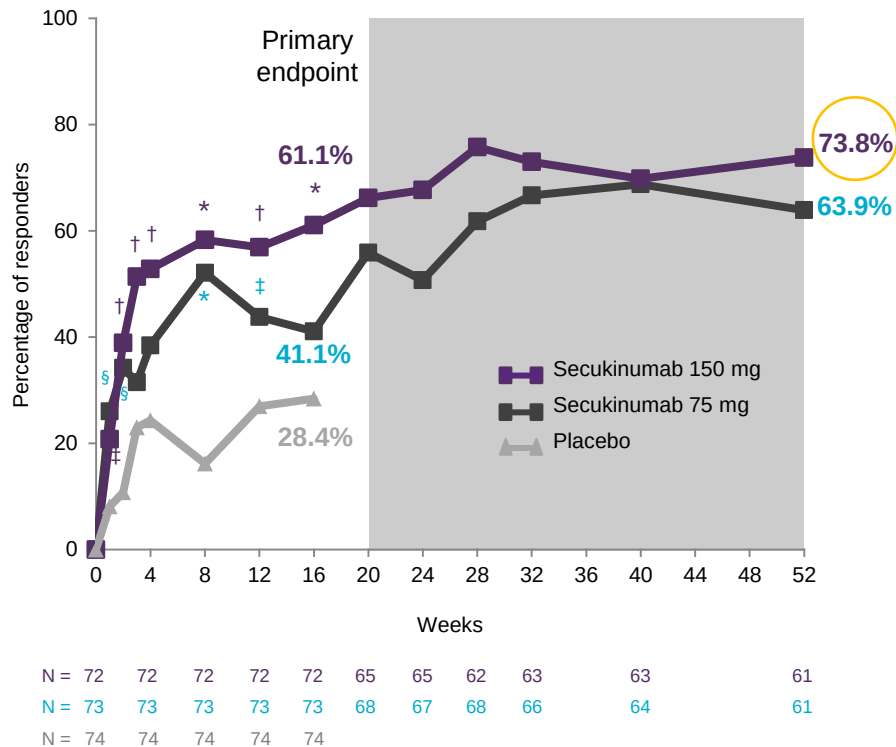
Καταληκτικά Σημεία Μελέτης (MEASURE 1 και MEASURE 2)

- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ανταπόκριση ASAS20 την Εβδομάδα 16
- Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 16 περιλάμβαναν:
 - ASAS40
 - hsCRP
 - ASAS5/6
 - BASDAI
 - SF-36 PCS
 - ASQoL
 - Μερική ύφεση ASAS
 - Ασφάλεια
- MEASURE 1: διερευνητική υπομελέτη MRI
- Οι αναλύσεις υποομάδων με βάση το ιστορικό λήψης αντι-TNF είχαν προκαθοριστεί*
- Το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αναλύθηκαν με βάση μια προκαθορισμένη ιεράρχηση για να ληφθεί υπόψη η πολλαπλότητα των ελέγχων

Baeten D & Sieper J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.

*Περιλαμβάνει άτομα που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNF ουσίες (αντι-TNF-IR). ASAS40, 40% βελτίωση των κριτηρίων ASAS, ASQoL, ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI, δείκτης Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, hsCRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, SF-36 PCS, σύνοψη short-form 36 σωματικού τμήματος

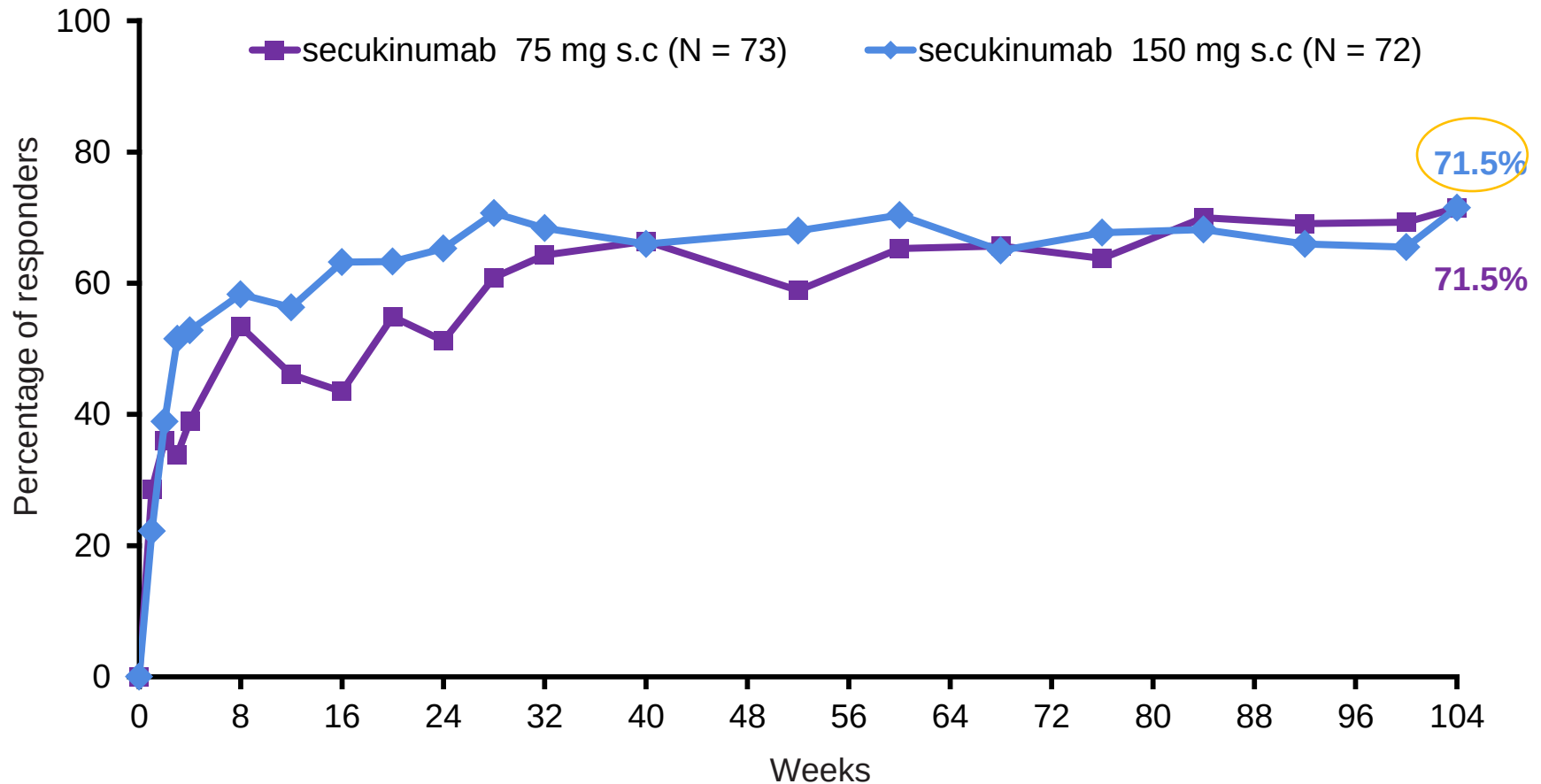
MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS20)



- πληθυσμός ασθενών
 - 2/3 TNF-naïve
 - 1/3 TNF-IR
- ταχεία έναρξη
- παρατεταμένη ανταπόκριση
- υψηλά ποσοστά διατήρησης
- υψηλά ποσοστά παραμονής

*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing). Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16. Where shown, observed data highlighted in grey box

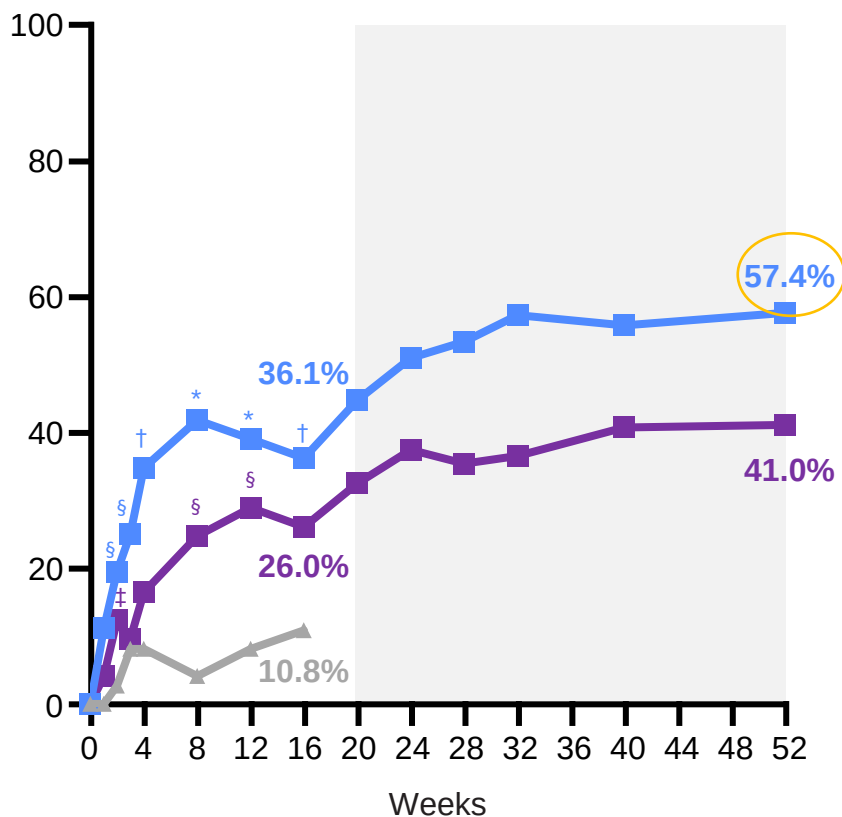
Η απάντηση ASAS20 διατηρείται μέχρι τα δύο έτη



Data presented after MI through Week 104

N, number of randomised subjects

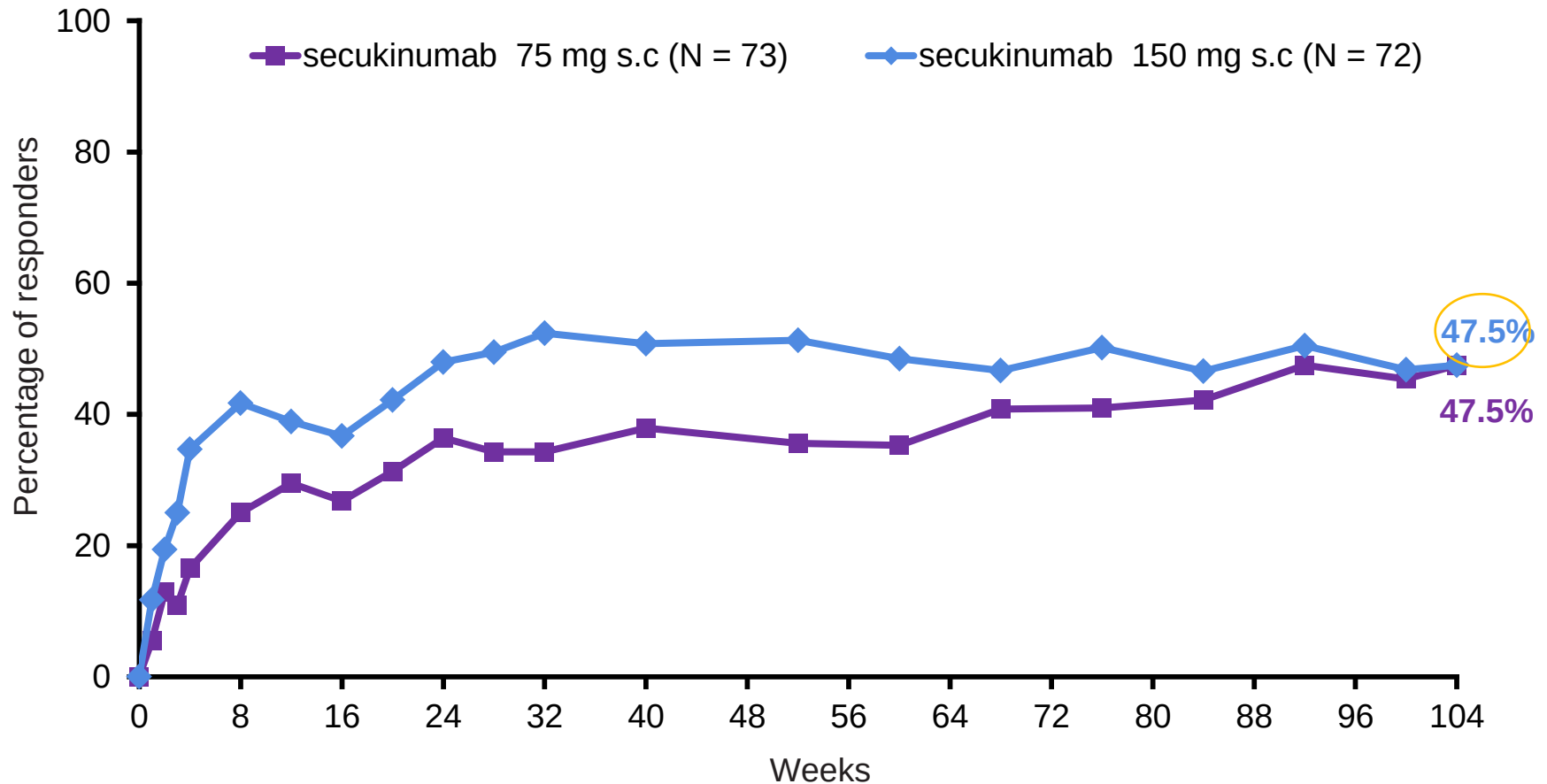
MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS40)



* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo.
 P -values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing
 NRI, Nonresponder imputation; ASAS40, 40% improvement in ASAS criteria

N = 72	72	72	72	72	65	65	62	63	63	61
N = 73	73	73	73	73	68	67	68	66	64	61
N = 74	74	74	74	74	74					

Η απάντηση ASAS40 διατηρείται μέχρι τα δύο έτη

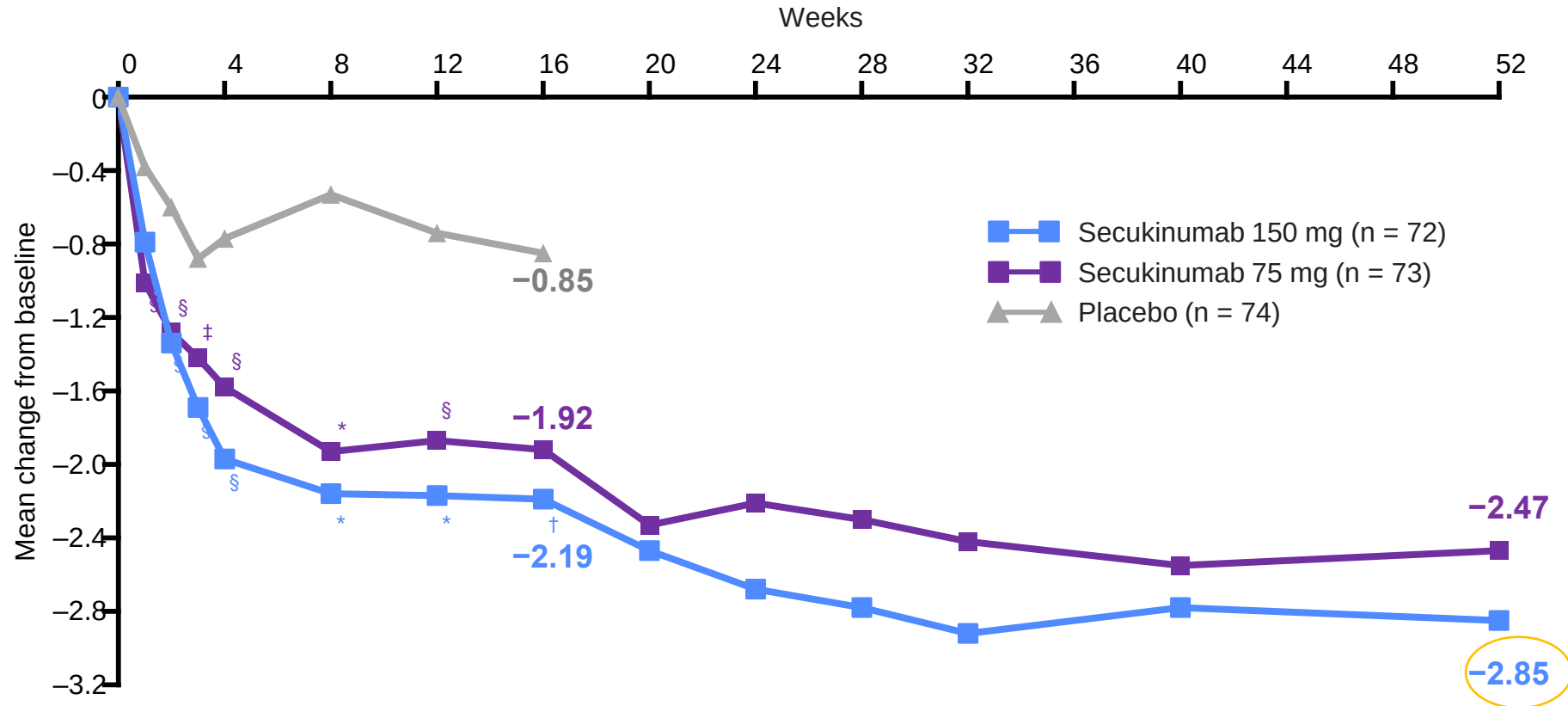


Data presented after MI through Week 104

N, number of randomised subjects

Ortega HM, et al *EULAR*. 2016: Poster # SAT0396

MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του **BASDAI** η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

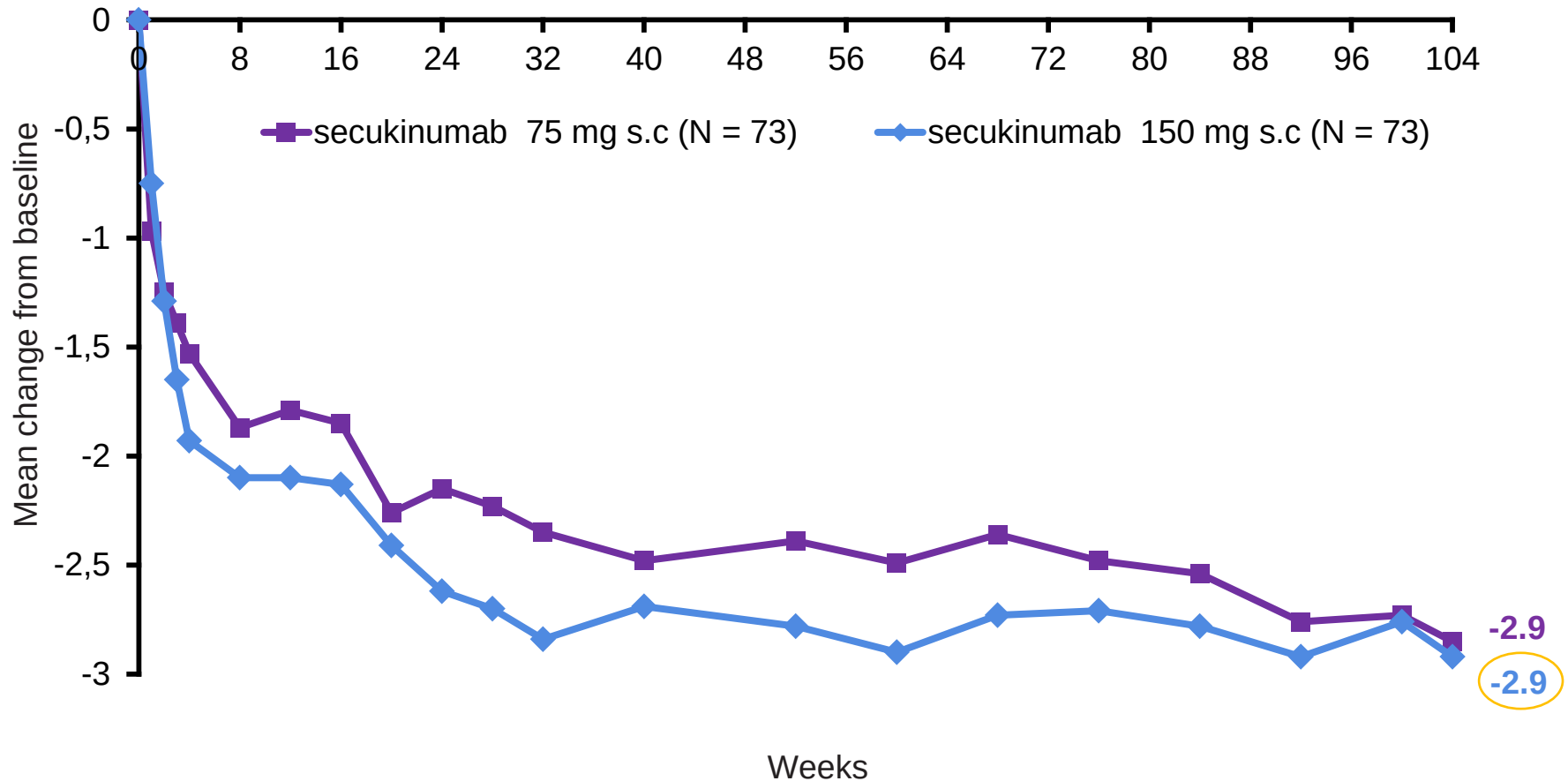


* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo.

P -values at Week 16 adjusted for multiplicity

Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 52.

Η βελτίωση του **BASDAI** διατηρείται μέχρι τα δύο έτη



LS mean change using MMRM through Week 104

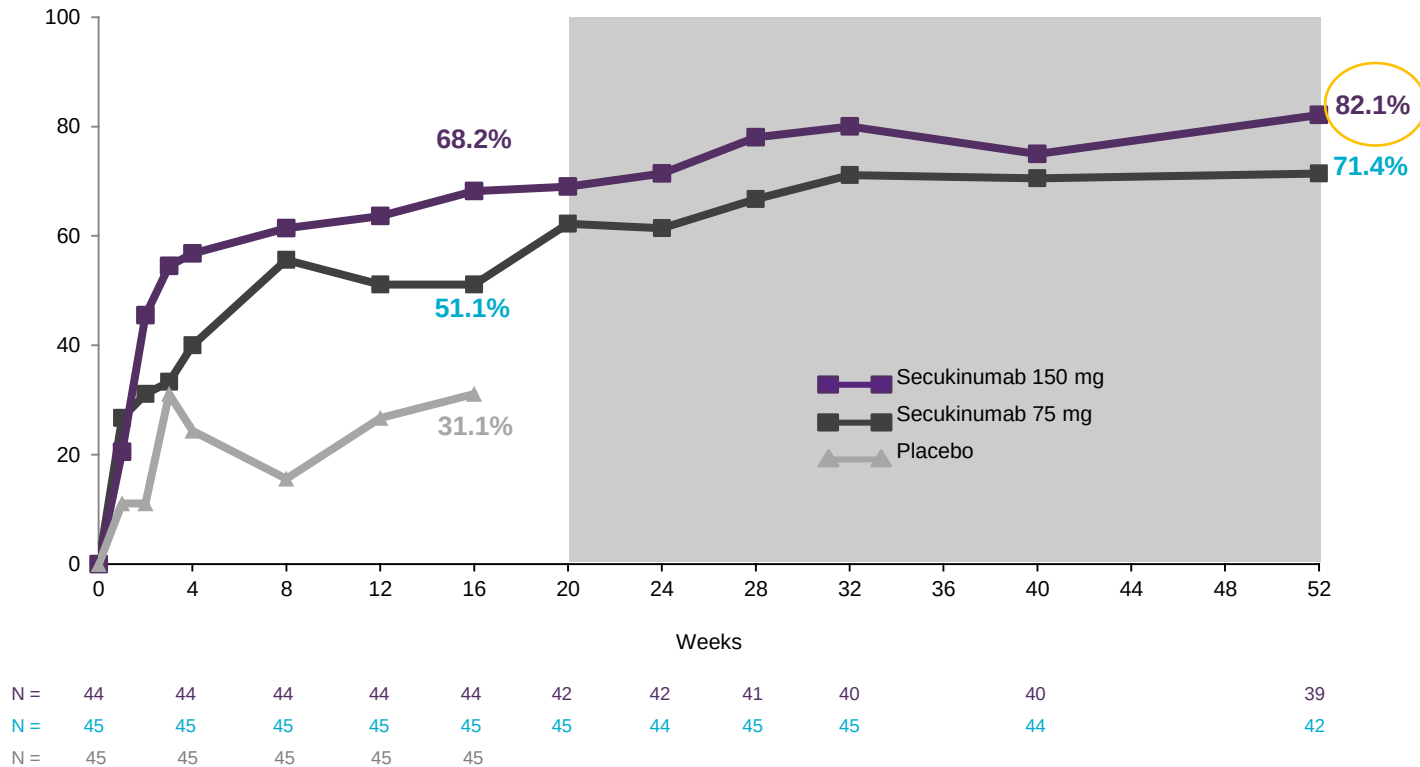
LS, least squares; N, number of randomised subjects

Ortega HM, et al *EULAR*. 2016: Poster # SAT0396

MEASURE 2:

**Το Secukinumab δείχνει θεραπευτικό
όφελος στους ασθενείς που δεν έχουν
λάβει προηγούμενη aTNF θεραπεία**

MEASURE 2: 80% ασθενών εμφανίζουν άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS20)

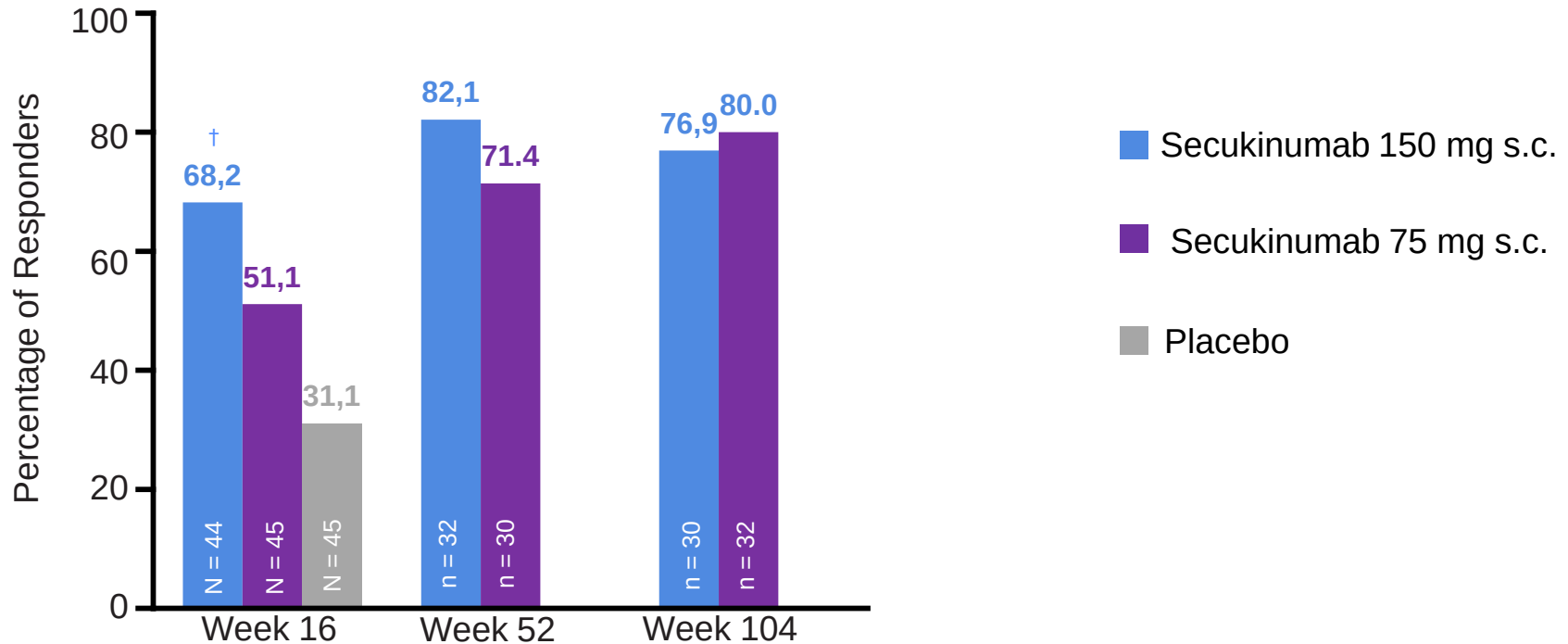


- *P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.
Where shown, observed data highlighted in grey box

Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-5

Η απάντηση **ASAS20** διατηρείται μέχρι τα δύο έτη

Anti-TNF-naïve

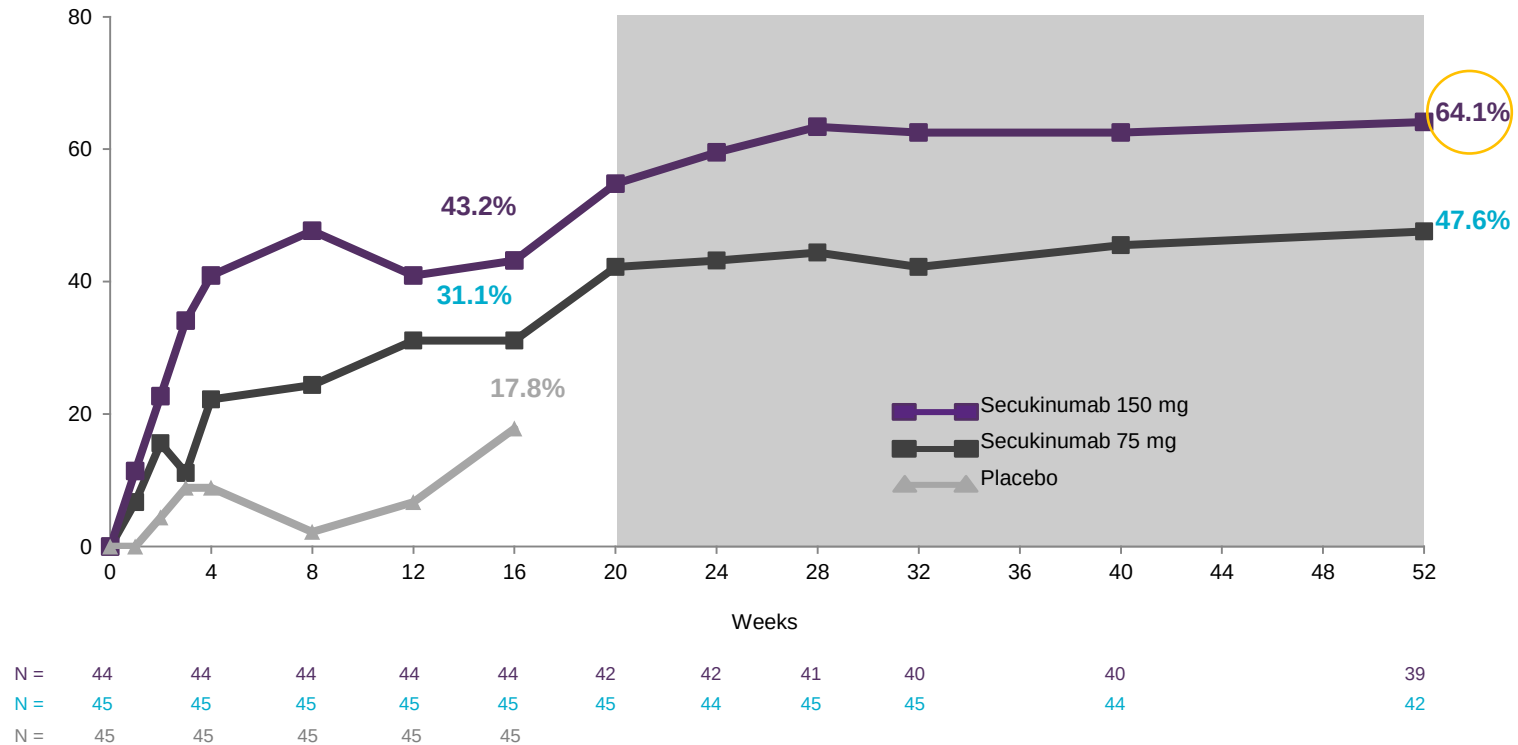


[†] $P < 0.001$; [‡] $P < 0.05$ versus placebo at Week 16

Missing data were imputed as non-responses at Week 16 (NRI). Observed data are shown at Weeks 52 and 104

N, number of subjects randomised; n, number of subjects who are ASAS20 responders

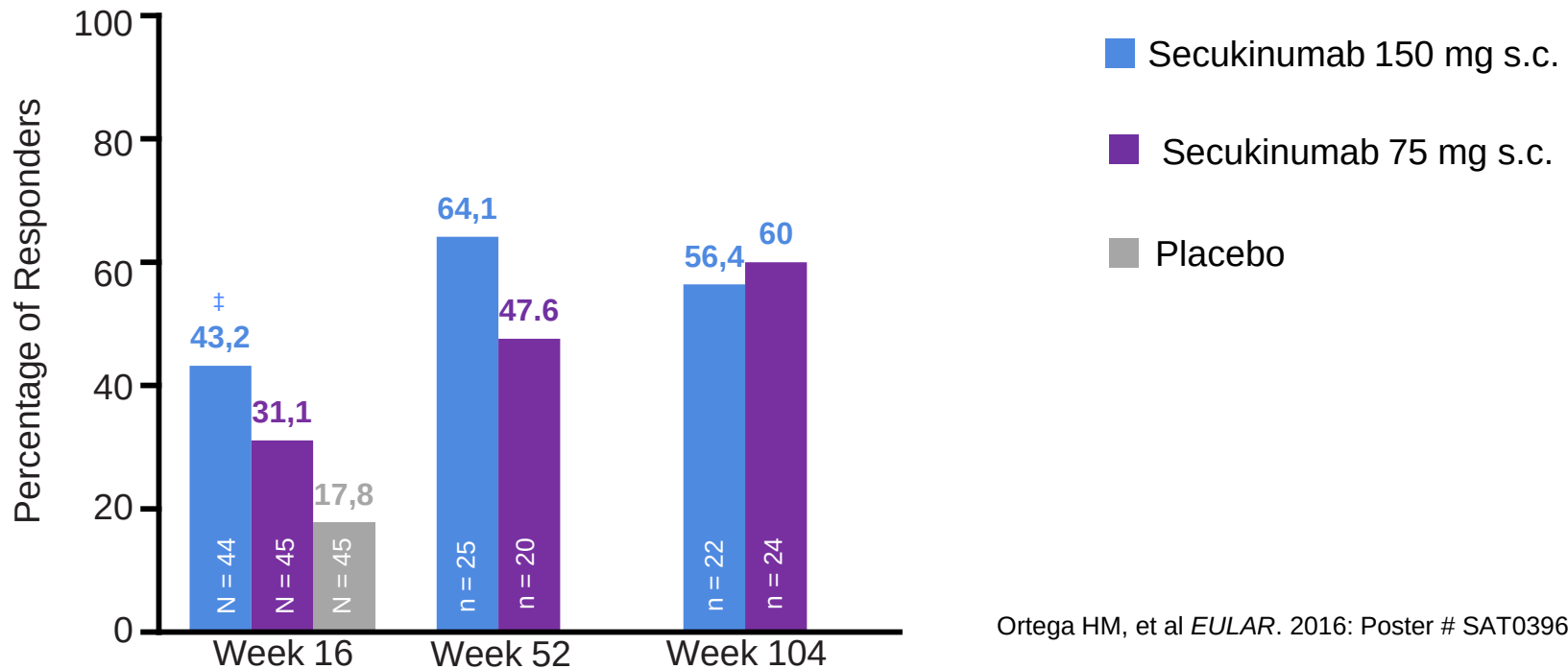
MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS40)



- *P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.
Where shown, observed data highlighted in grey box

Η απάντηση ASAS40 διατηρείται μέχρι τα δύο έτη

Anti-TNF-naïve



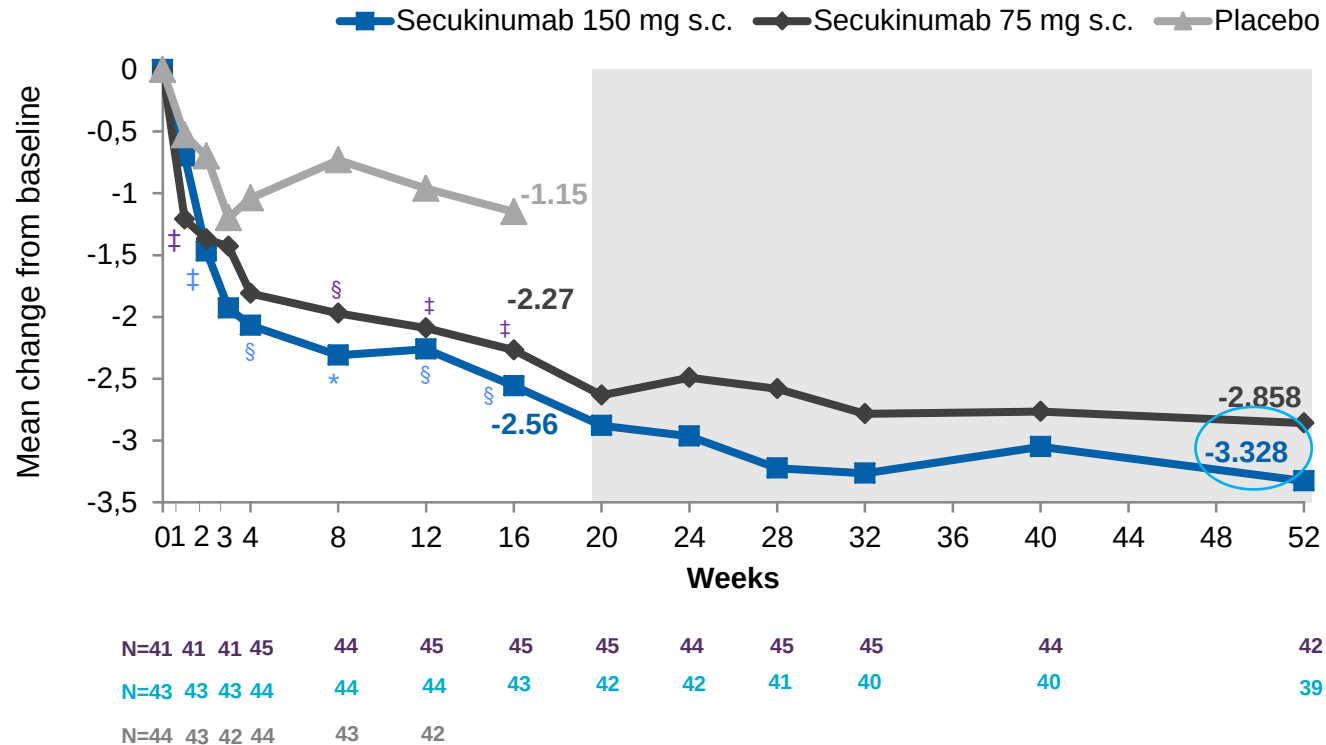
Ortega HM, et al *EULAR*. 2016: Poster # SAT0396

§ $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo at Week 16

Missing data were imputed as non-responses at Week 16 (NRI). Observed data are shown at Weeks 52 and 104

N, number of subjects randomised; n, number of subjects who are ASAS40 responders

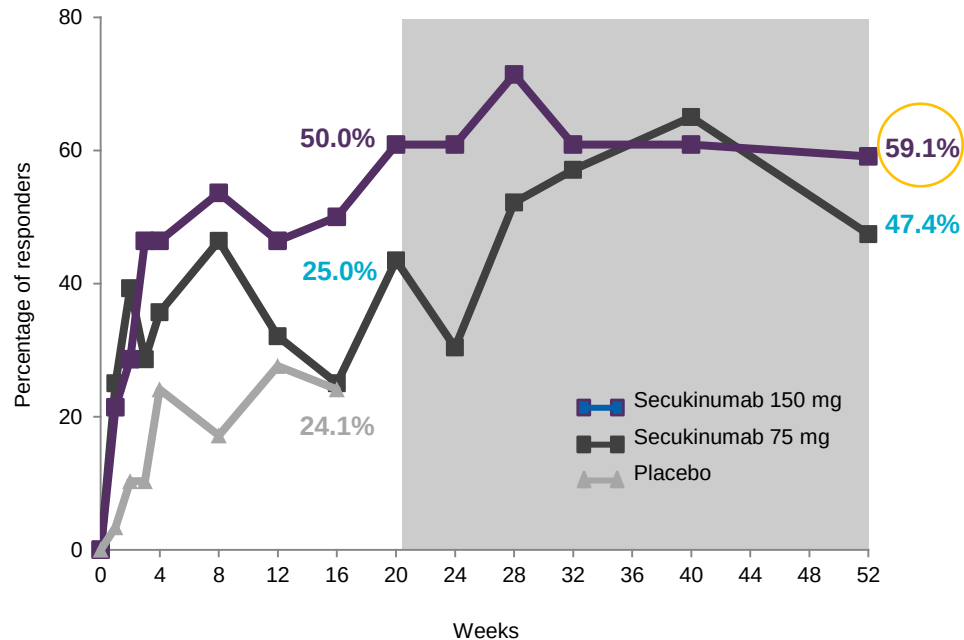
MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του **BASDAI** η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



- * $P < 0.0001$; § $P < 0.01$; † $P < 0.05$ versus placebo. MMRM data up to Week 16 and observed data from Week 20–52 (grey shaded area)

**Το Secukinumab δείχνει
θεραπευτικό όφελος και στους
ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν
στην προηγούμενη αTNF θεραπεία**

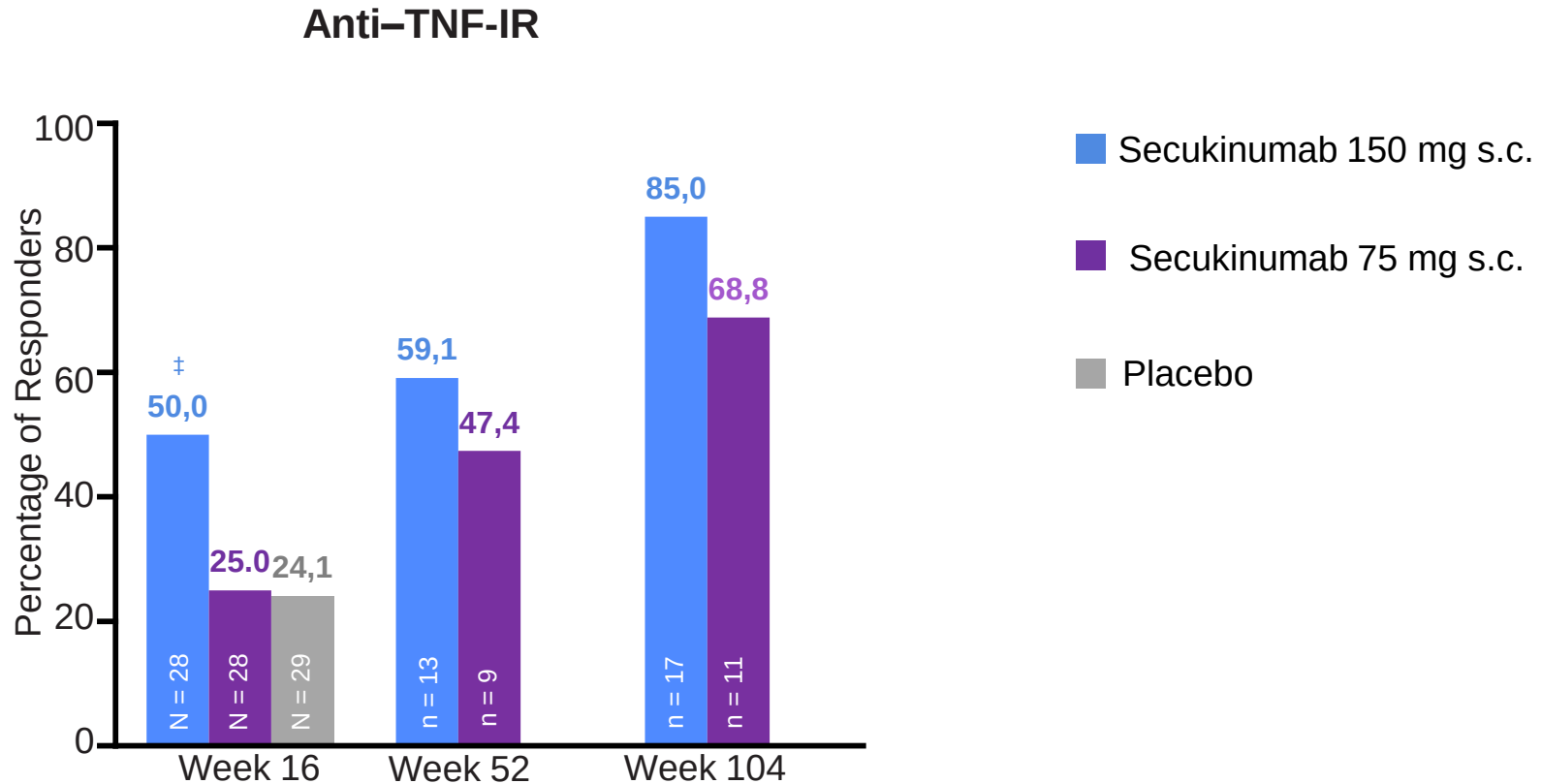
MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS20)



N =	28	28	28	28	28	23	23	21	23	23	22
N =	28	28	28	28	28	23	23	23	20	20	19
N =	29	29	29	29	29						

- *P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; #P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing). Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16. Where shown, observed data highlighted in grey box

Η απάντηση ASAS20 διατηρείται μέχρι τα δύο έτη



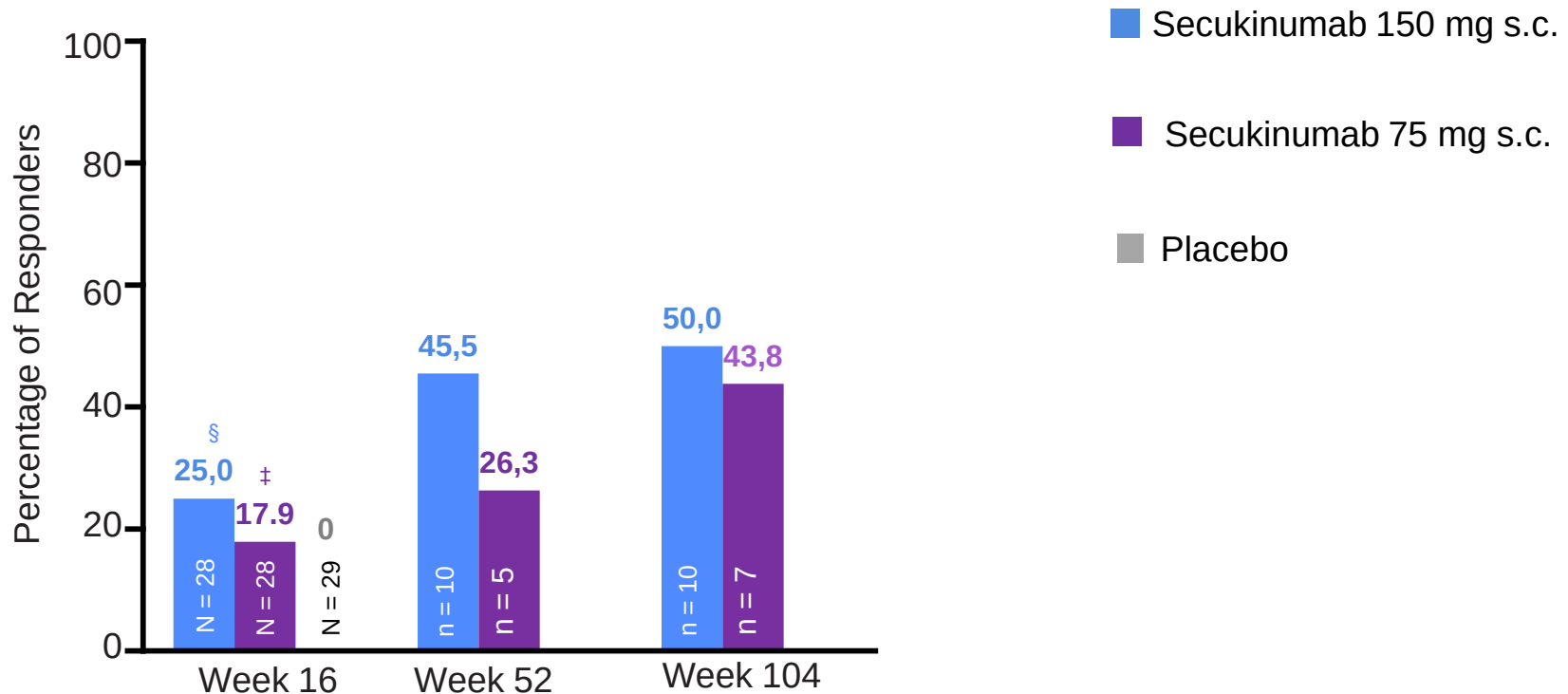
[†] $P < 0.001$; [‡] $P < 0.05$ versus placebo at Week 16

Missing data were imputed as non-responses at Week 16 (NRI). Observed data are shown at Weeks 52 and 104

N, number of subjects randomised; n, number of subjects who are ASAS20 responders

Η απάντηση ASAS40 διατηρείται μέχρι τα δύο έτη

Anti-TNF-IR

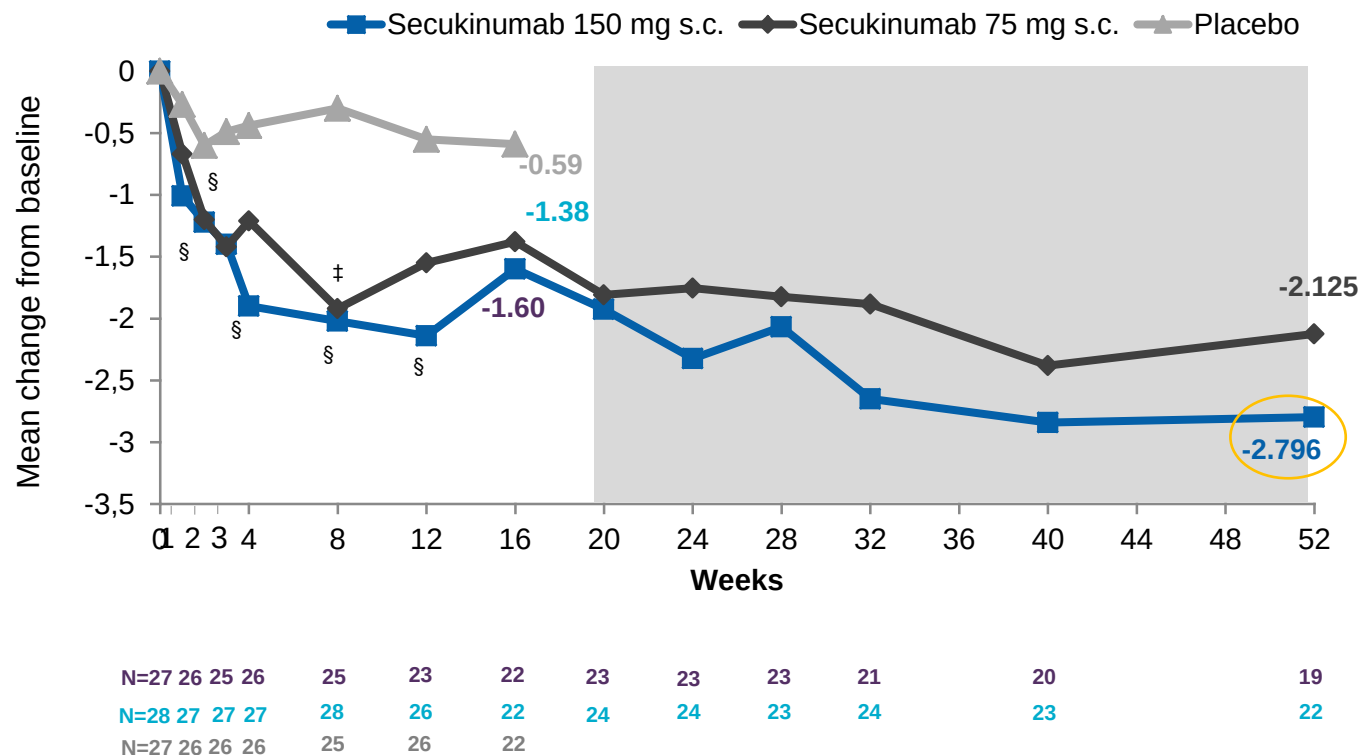


§ $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo at Week 16

Missing data were imputed as non-responses at Week 16 (NRI). Observed data are shown at Weeks 52 and 104

N, number of subjects randomised; n, number of subjects who are ASAS40 responders

MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του BASDAI η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



Baeten D, et al. *N Engl J Med.* 2015;372:26

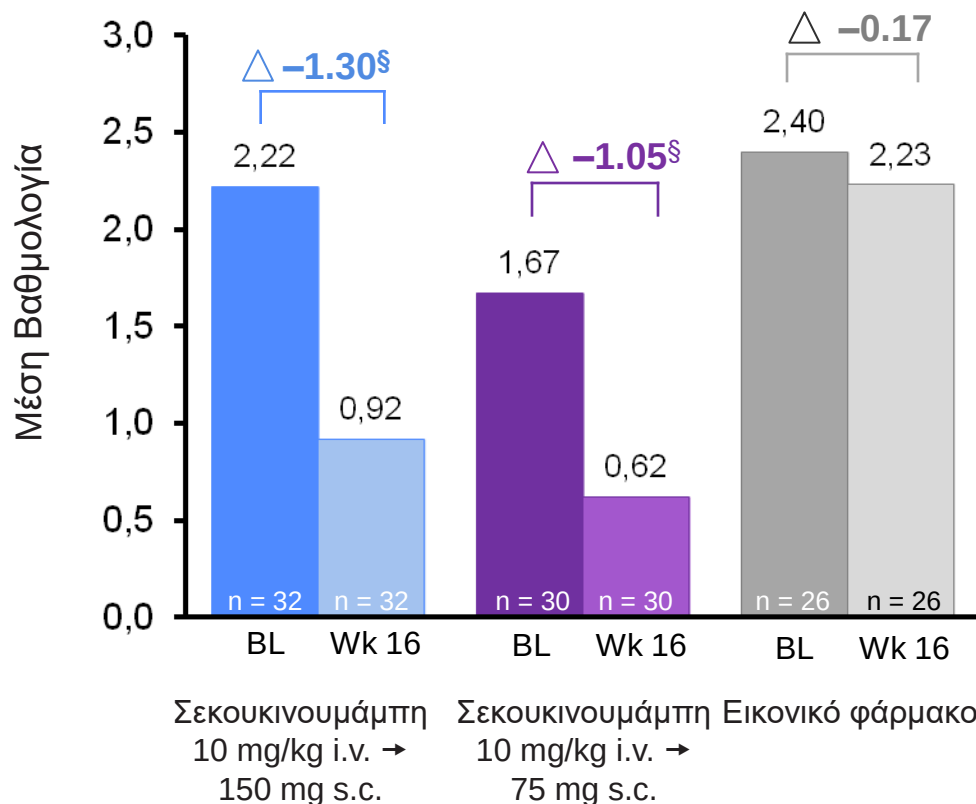
- *P < 0.0001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 versus placebo. MMRM data up to Week 16 and observed data from Week 20–52 (grey shaded area)

**Το Secukinumab
αναστέλλει την
ακτινολογική εξέλιξη της
νόσου και βελτιώνει την
ποιότητα ζωής**

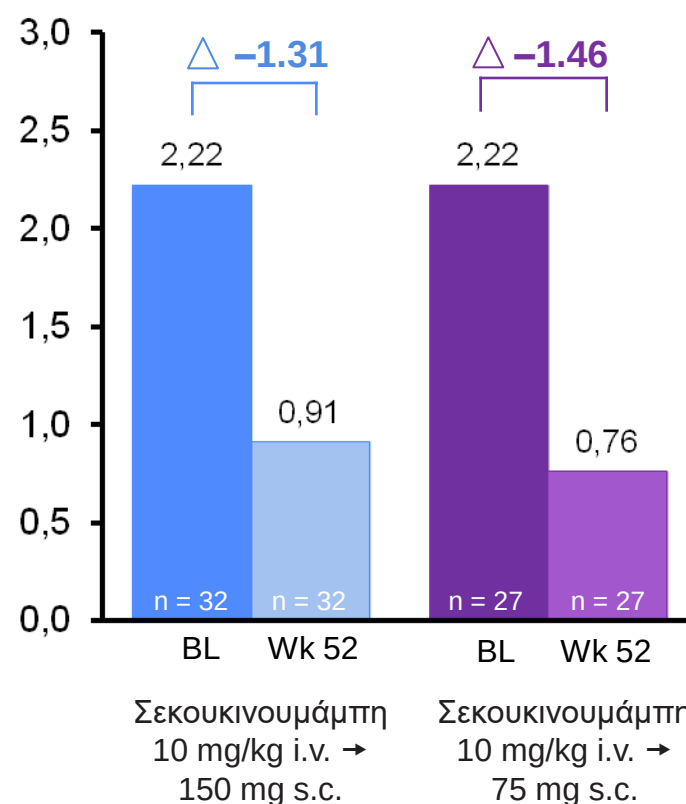
MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη μείωσε την φλεγμονή της ιερολαγόνιας άρθρωσης

Συνολική Βαθμολογία Οιδήματος Ιερολαγόνιας Άρθρωσης Berlin

Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 16



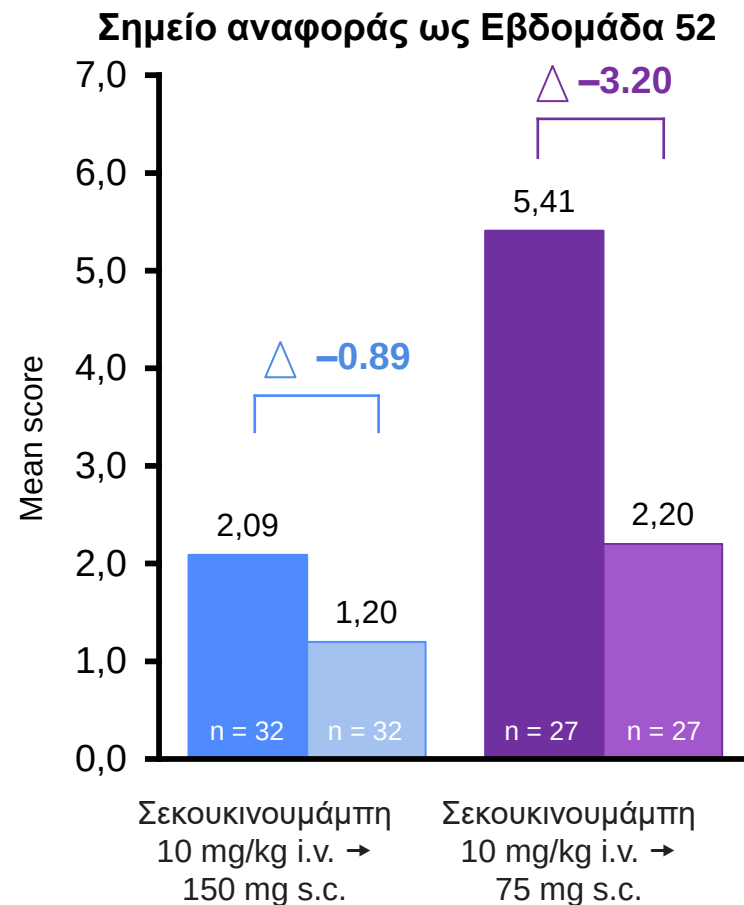
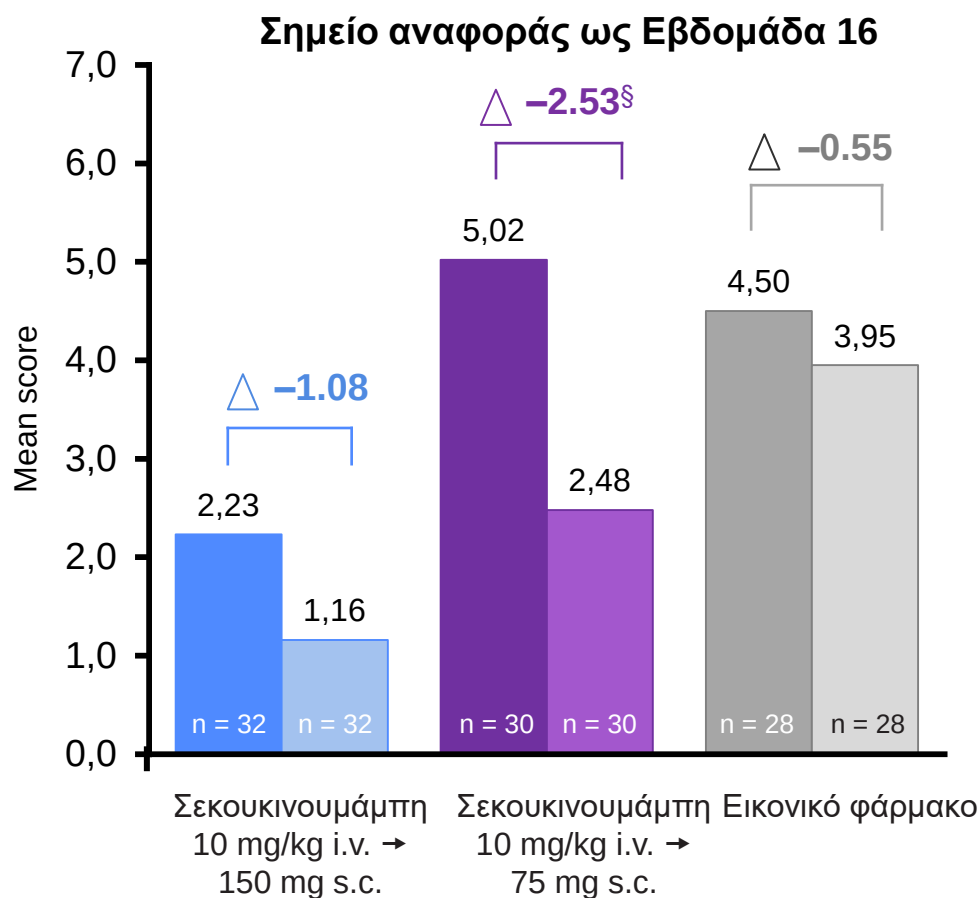
Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 52



- [§]P < 0.01 έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16 με χρήση μη παραμετρικού μοντέλου ANCOVA.
- Παρατηρηθέντα δεδομένα παρουσιάζονται την Εβδομάδα 52. Τα δεδομένα προέρχονται από υποομάδα ατόμων χωρίς ιστορικό αντι-TNF που είχαν ελεγχθεί με MRI
- Δ, μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς ως την Εβδομάδα 16 / 52

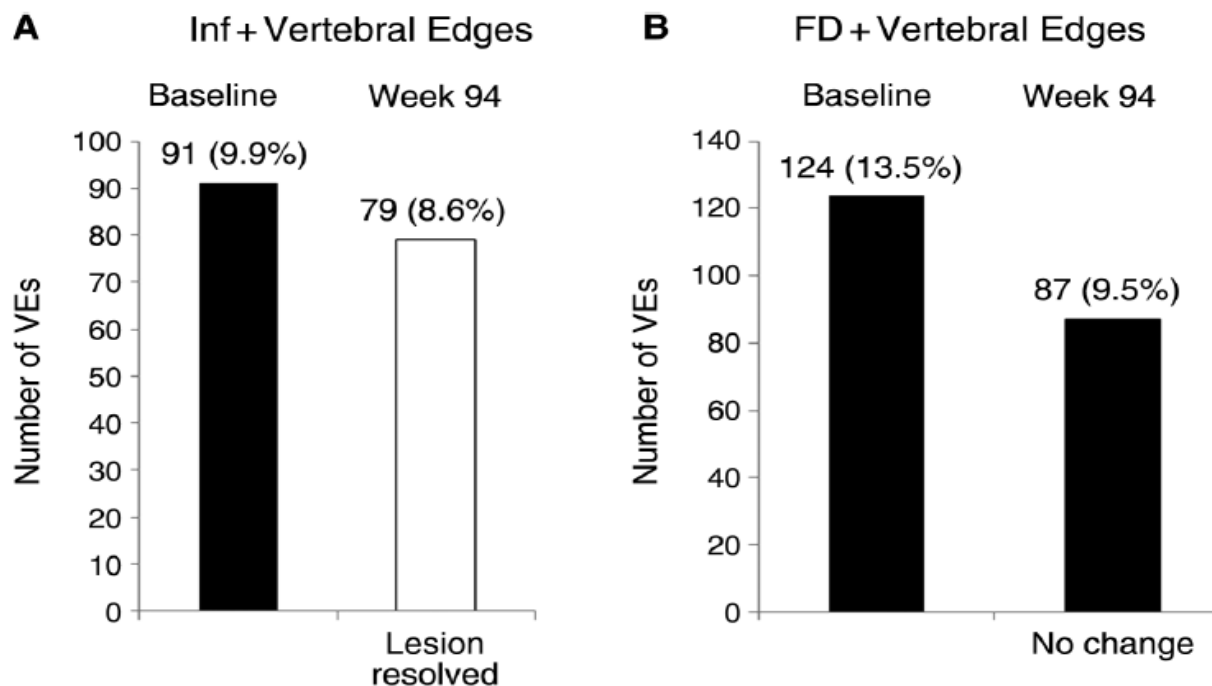
MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη μείωσε την φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης

Βαθμολογία Σπονδυλικής Στήλης Berlin



- §P < 0.01 έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16 με χρήση μη παραμετρικού μοντέλου ANCOVA.
- Παρατηρηθέντα δεδομένα παρουσιάζονται την Εβδομάδα 52. Τα δεδομένα προέρχονται από υποομάδα ατόμων χωρίς ιστορικό αντι-TNF που είχαν ελεγχθεί με MRI
- Δ, μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς ως την Εβδομάδα 16 / 52

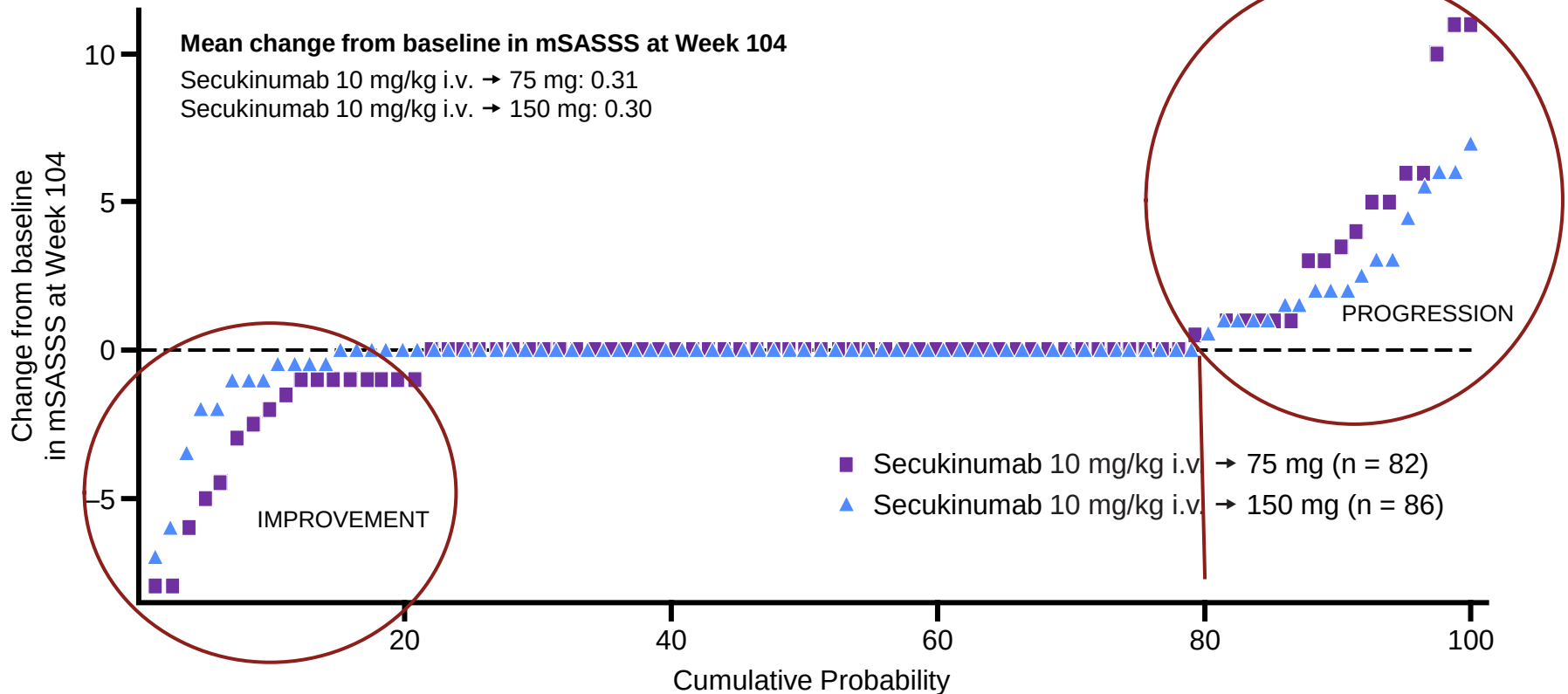
MRI ευρήματα στη ΣΣ ασθενών με ΑΣ μετά από θεραπεία με Secukinumab



Lesions category and number (n) of VEs at baseline	Number (n) of VEs at Week 94 by baseline lesion category			
	Inf- and FD-	Inf+ and FD-	Inf- and FD+	Inf+ and FD+
Inf- and FD- (n = 726)	678	17	30	1
Inf+ and FD- (n = 70)	52	10	8	0
Inf- and FD+ (n = 103)	30	1	70	2
Inf+ and FD+ (n = 21)	6	0	13	2

MEASURE 1: ~80% των ασθενών δεν εμφάνισαν εξέλιξη της δομικής βλάβης στην σπονδυλική στήλη έως την εβδομάδα 104

Έως και το 80% των ασθενών που έλαβαν secukinumab δεν παρουσίασαν αύξηση στην mSASSS βαθμολογία για πάνω από 2 χρόνια



Baseline mSASSS score: Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg: 10.84;
secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg: 9.63
Data from subjects with x-rays at baseline and Week 104
(x-ray completers; observed data)

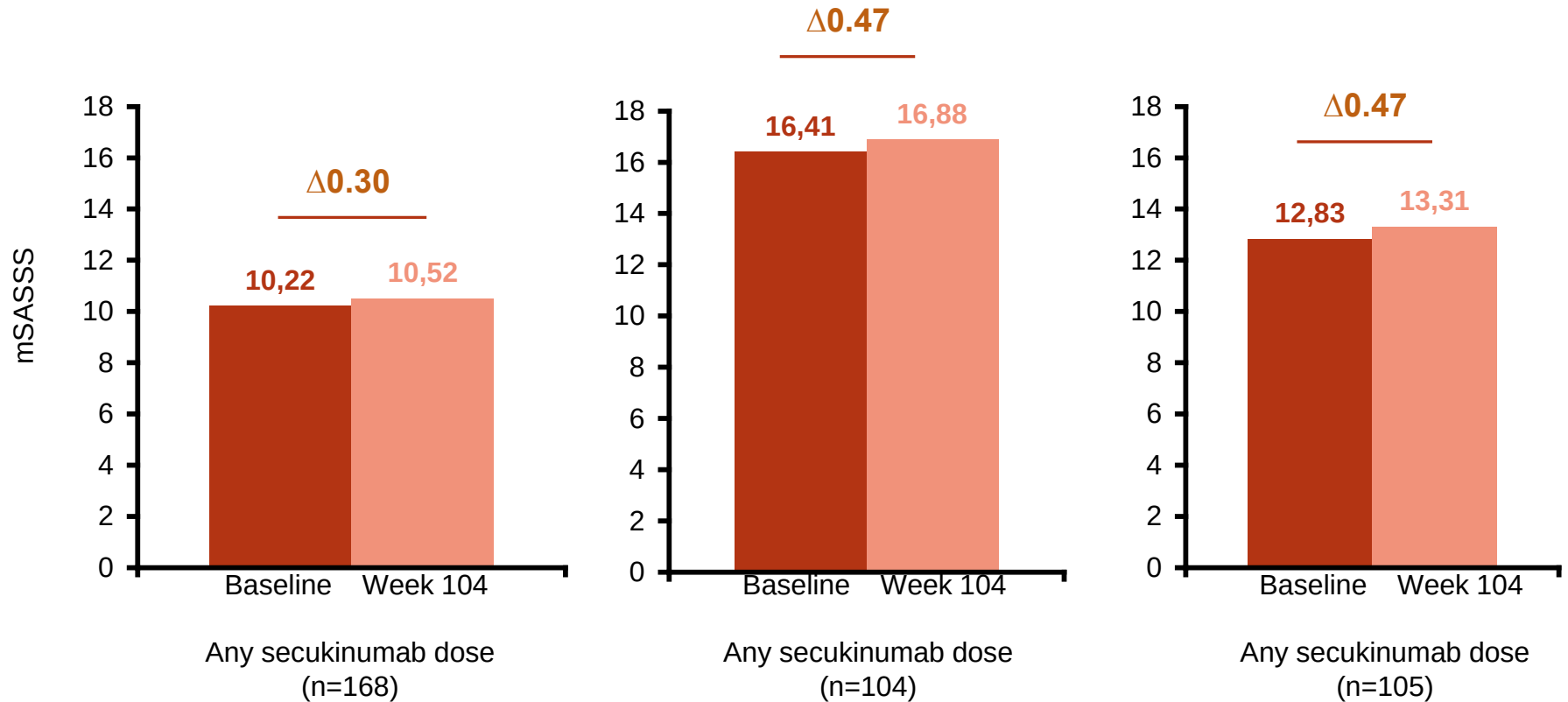
Baraliakos X, et al. Late-breaking abstract 6L: American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, November 2015, San Francisco, USA.

MEASURE 1: Καμία μεταβολή στο mSASSS στα 2 έτη ακόμα και στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο

Σύνολο πληθυσμού

Ασθενείς με συνδεσμοφύτα*

Ασθενείς με αυξημένη CRP*†



Data from X-ray completers. mSASSS score range: 0–72.

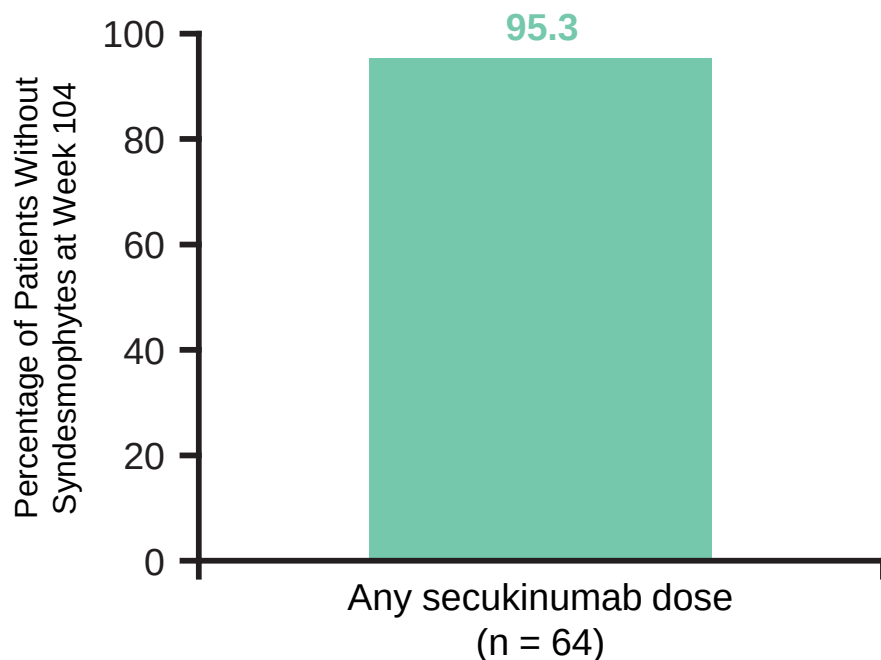
*Patients with these characteristics at baseline; †Elevated CRP defined as >5 mg/L.

Baraliakos X, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67 (suppl10). ACR 2015 LB6L.

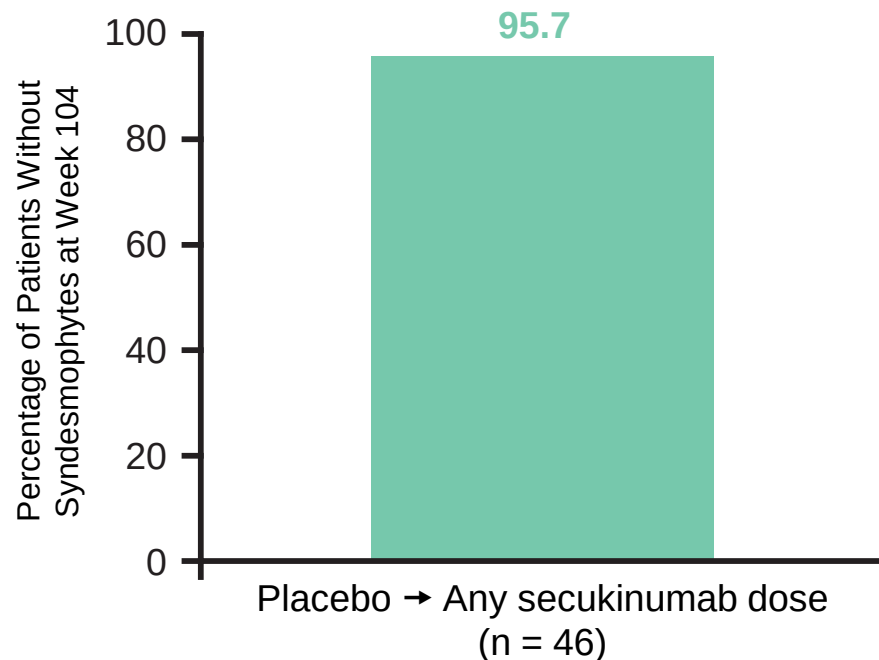
Οι ασθενείς χωρίς συνδεσμόφυτα παρέμειναν στην ίδια κατάσταση στα δύο έτη

Observed Data

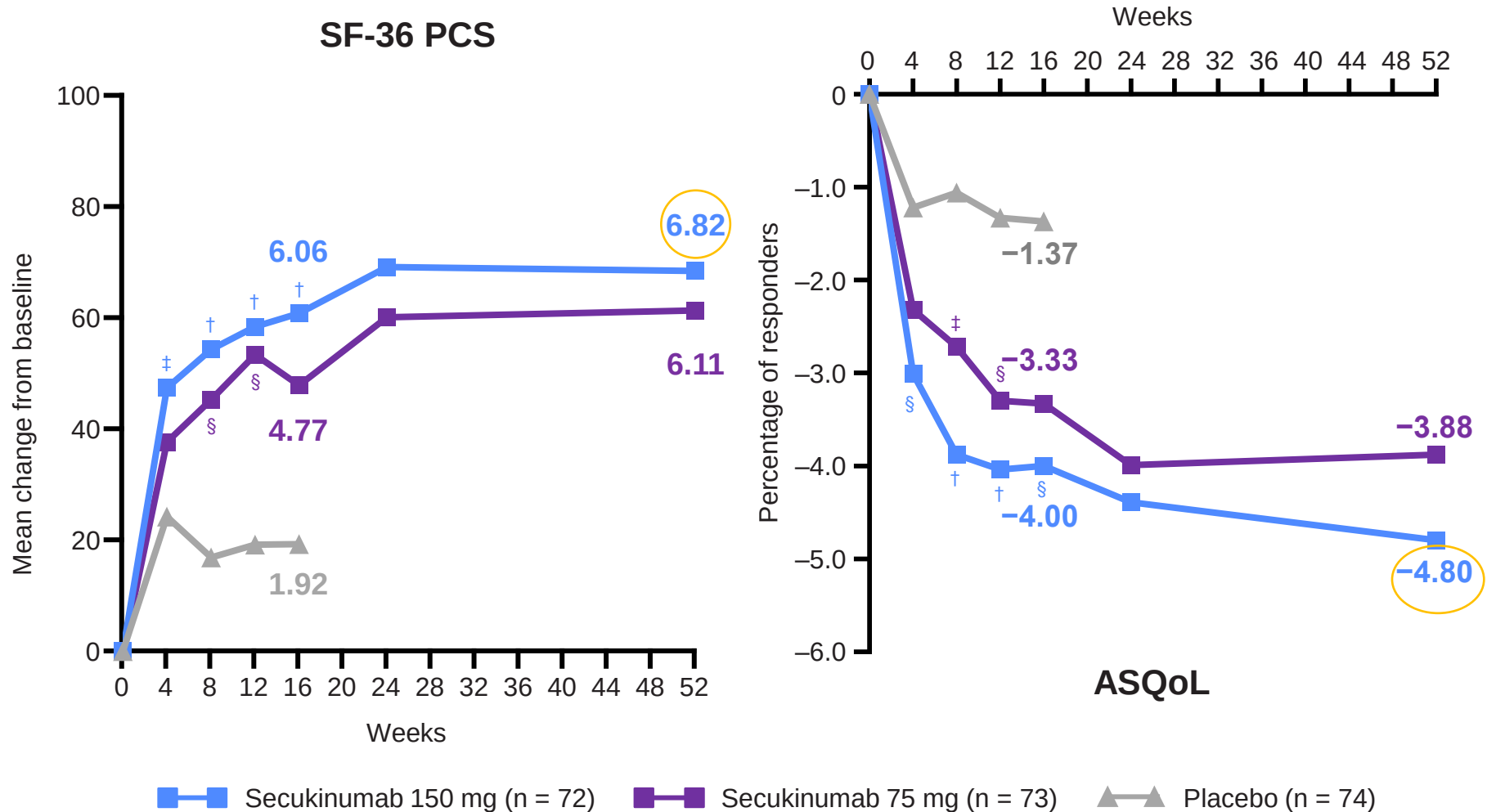
Randomised to Secukinumab



Placebo-switchers



MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του SF-36 PCS και ASQoL



- † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo
 P -values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing.
 Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 52

Baeten D & Sieper J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.

Συμπεράσματα από τις μελέτες MEASURE στην ΑΣ

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών στην ΑΣ έδειξαν ότι πρόκειται για ένα νέο μονοπάτι με σημαντικές διαφορές:

- ❖ άμεσα από την πρώτη εβδομάδα οι οποίες διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 104
- ❖ στη σωματική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, τις μετρήσεις φλεγμονής, τα δομικά χαρακτηριστικά
- ❖ τόσο σε πληθυσμούς χωρίς ιστορικό λήψης αντι-TNF όσο και σε πληθυσμούς αντι-TNF-IR

➤Περίπου το 80% των ατόμων που λάμβαναν σεκουκινουμάμπη δεν παρουσίασαν αύξηση στον δείκτη mSASSS έως τα 2 έτη

**Δεδομένα ασφάλειας
από τις μελέτες
MEASURE**

Ασφάλεια σε όλη τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς

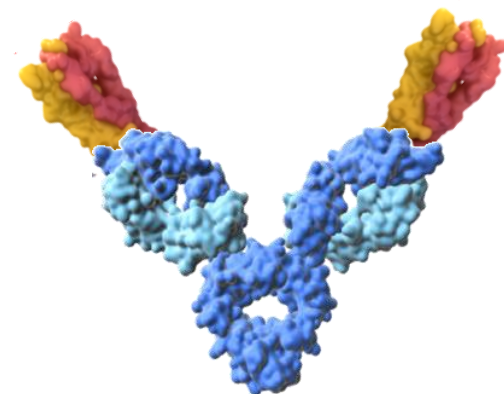
	Περίοδος Ελέγχου με Εικονικό Φάρμακο: 16 Εβδομάδες		Συνολική Περίοδος Ασφάλειας
Variable	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 394	Εικονικό φάρμακο N = 196	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 571 ^a
Μέση έκθεση, ημέρες (SD)	112 (14.3)	109 (22.6)	442 (143)
Ελάχ–μεγ έκθεση, ημέρες	8–195	1–176	8–757
Θάνατοι, n (%)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΣ, n (%)	11 (2.8)	10 (5.1)	27 (4.7)
	No. of Events (%)		No. of Events, n (EAIR per 100 pt–yrs)
Οποιοδήποτε ΑΣ	259 (65.7)	115 (58.7)	466 (206.8)
Οποιοδήποτε ΣΑΣ	13 (3.3)	8 (4.1)	25 (7.9)
Πιο συχνά ΑΣ^b			
Ρινοφαρυγγίτιδα	44 (11.2)	12 (6.1)	107 (17.9)
Διάρροια	12 (3.0)	7 (3.6)	53 (8.1)
Κεφαλαλγία	26 (6.6)	13 (6.6)	53 (8.3)
ΑΣ Ειδικού ενδιαφέροντος			
Νόσος Crohn's	2 (0.5)	0	5 (0.7)
Λοιμώξεις	121 (30.7)	35 (17.9)	298 (68.8)
<i>Candida</i>	2 (0.5)	0	6 (0.9)
MACE (adjudicated)	1 (0.3)	0	3 (0.4)
Ουδετεροπενία	10 (2.5)	1 (0.5)	27 (4.1)
Κακοήθειες ή αδιευκρίνιστοι όγκοι	1 (0.3)	1 (0.5)	4 (0.6)

Ανοσογονικότητα: Αντισώματα κατά της σεκουκινουμάμπης που προέκυψαν στη διάρκεια της θεραπείας ανιχνεύθηκαν σε 2 (0.3%) ασθενείς, χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας ή ΑΣ

Entire safety reporting period was from baseline until Week 52 visit of last patient in each study. EAIR, exposure-adjusted incidence rate. ^aIncludes patients from the placebo group re-randomized to secukinumab treatment. ^bEvents occurring in ≥5.0% of patients in the 'any secukinumab' group through Week 16 or events with an EAIR of ≥8.0 per 100 patient-years in the any 'secukinumab group' during the entire safety reporting period.

Secukinumab

- Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-17A
- $t_{1/2}$: 3-4 εβδομάδες (~27 ημ.)
- Υποδόρια χορήγηση
- Έγκριση για:



Secukinumab

	Δόση φόρτισης	Δόση συντήρησης
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	150 mg SC 0-1-2-3-4 εβδ.	150 mg SC ανά μήνα
Ψωρίαση	300 mg (150 mg 2x1) SC 0-1-2-3-4 εβδ.	300 mg (150 mg 2x1) SC ανά μήνα
Ψωριασική αρθρίτιδα		
TNFi-naïve	150 mg SC 0-1-2-3-4 εβδ.	150 mg SC ανά μήνα
TNFi-IR (ΨΑ) Μέτρια-σοβαρή Ψωρίαση	300 mg (150 mg 2x1) SC 0-1-2-3-4 εβδ.	300 mg (150 mg 2x1) SC ανά μήνα

...και η προσωπική εμπειρία

- **Θήλυ 48 ετών με διάγνωση ΑΣ από το 1992**
- **Χαμηλή φλεγμονώδης οσφυαλγία από 4ετίας**
- **Γοναλγία χωρίς σημεία φλεγμονής**
- **Schober: 12 cm**
- **Ro λεκάνης- ισχίων (1992): ιερολαγονίτιδα άμφω**
- **HLA B27: (+)**
- **Δείκτες φλεγμονής: (-)**

...και η προσωπική εμπειρία

- **1992-1997 : ινδομεθακίνη + σουλφασαλαζίνη**
- **Ro λεκάνης- ισχίων (1997): ιερολαγονίτιδα άμφω και αρθρίτιδα ισχίων Αρ>Δε**
- **1997 : MTX + ινδομεθακίνη**
- **1998: διακοπή MTX λόγω μη ανταπόκρισης και ανεπιθύμητων ενεργειών**
- **2002 : κολονοσκόπηση λόγω διαρροιών (μη ειδικές αλλοιώσεις βλεννογόνου παχέος εντέρου συμβατή με λοιμώδη κολίτιδα)**

...και η προσωπική εμπειρία

- **2003: ενθεσίτιδα αχιλλείου**
- **Σύσταση για έναρξη anti-TNFα: άρνηση ασθενούς**
- **2006: μείωση θωρακικής έκπτυξης**
- **Ro ΘΟΜΣΣ: συνδεσμόφυτα ΟΜΣΣ**
- **Συνεχής άρνηση ασθενούς για έναρξη anti-TNFα**
- **μόνο ινδομεθακίνη**

...και η προσωπική εμπειρία

- 2009: adalimumab + ινδομεθακίνη
- 12/2014: φλεγμονώδης οσφυαλγία με βραδυνή αφύπνιση και πρωινή δυσκαμψία 3 ωρών
- 01/2015: αλλαγή σε etanercept + ινδομεθακίνη
- 2^η ένεση: κεφαλαλγία με Α.Π και αιμωδίες προσώπου και κάτω άκρων
- Διακοπή etanercept
- 04/2015: certolizumab pegol + ινδομεθακίνη

...και η προσωπική εμπειρία

- 04/2016: secucinumab λόγω εμμονής της συμπτωματολογίας και αδυναμίας διακοπής της ινδομεθακίνης
- 06/2016: καμία ανάγκη για ΜΣΑΦ
- 10/2016: καμία συμπτωματολογία

ευχαριστώ