

«Προσεγγίζοντας θεραπευτικά την Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα - Η Ελληνική εμπειρία»



Ευαγγελία Καταξάκη MD,MSc,PhD
Ρευματολόγος
Δ/τρια ΕΣΥ



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΕΛΕΥΣΙΝΑΣ "ΘΡΙΑΣΙΟ"

Το φάσμα των Σπονδυλαρθρίτιδων

- Κοινά κλινικά, ακτινολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά
- Συσχετισμός με HLA-B27



Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

- Η αξονική ΣπΑ
 - προσβάλλει νέους άνδρες και γυναίκες στην πιο παραγωγική τους ηλικία
 - συχνά υπο-διαγιγνώσκεται για χρόνια
- Οι ασθενείς με μη ακτινολογική αξονική ΣπΑ έχουν παρόμοια σημεία και συμπτώματα με τους ασθενείς με ΑΣ
- ASAS κριτήρια συμβάλλουν στην πρώιμη αναγνώριση ασθενών (MRI) με ΜΗ Ακτινολογική Αξονική ΣπΑ

Κριτήρια ταξινόμησης ASAS για αξονική ΣΠΑ

Ασθενείς με οσφυαλγία ≥ 3 μήνες και
ηλικία έναρξης συμπτωμάτων < 45 ετών

Ιερολαγονίτιδα
(απεικονιστικά)
και
 ≥ 1 εκδήλωση ΣΠΑ

ή

HLA-B27 και
 ≥ 2 άλλες
εκδηλώσεις
ΣΠΑ

Εκδηλώσεις ΣΠΑ

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- Αρθρίτιδα
- Ενθεσίτιδα (τένοντα)
- Ραγοειδίτιδα
- Δακτυλίτιδα
- Ψωρίαση
- Νόσος Crohn/Κολίτιδα
- Καλή ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ
- HLA-B27
- Υψηλές τιμές CRP

Ευαισθησία: 79.5%, Ειδικότητα: 83.3%; n=975

Ασθενείς με περιφερικές εκδηλώσεις

Αρθρίτιδα ή ενθεσοπάθεια ή
δακτυλίτιδα
και

≥ 1 εκδήλωση ΣΠΑ

- Ραγοειδίτιδα
- Ψωρίαση
- Νόσος Crohn/Κολίτιδα
- Προηγούμενη λοίμωξη
- HLA-B27
- Ιερολαγονίτιδα (απεικονιστικά)

ή

≥ 2 άλλες εκδηλώσεις ΣΠΑ

- Αρθρίτιδα
- Ενθεσοπάθεια
- Δακτυλίτιδα
- Φλεγμ. οσφυαλγία (ιστορικό)
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ

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

Η Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα 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?

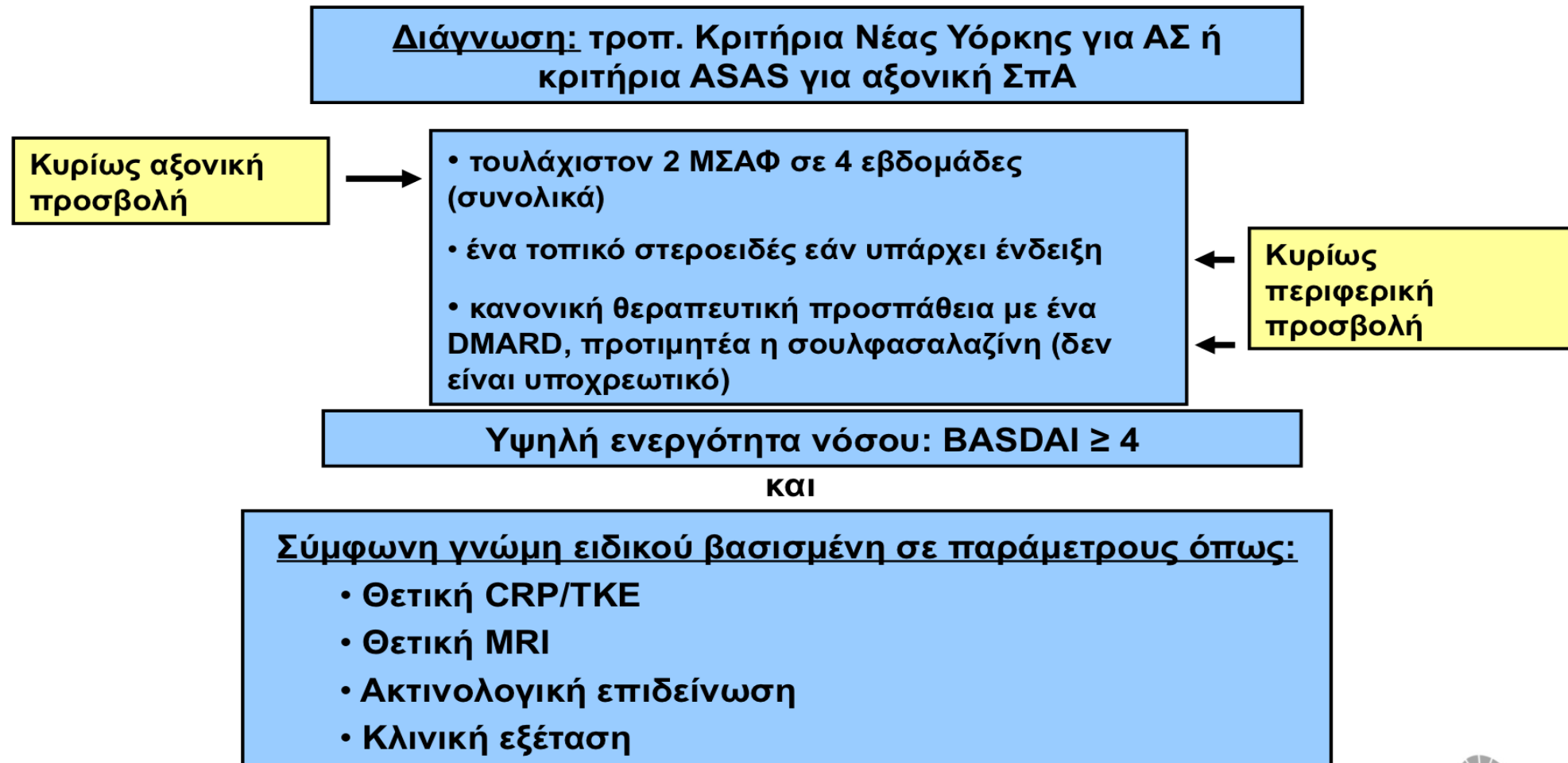
Έως και το 40% των ασθενών με ΑΣ δεν ανταποκρίνονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία στην αντί-TNF θεραπεία⁸⁻¹¹ ή εμφανίζουν σταδιακή μείωση της αποτελεσματικότητας με το πέρασμα του χρόνου¹²

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;

Κατευθύνσεις ASAS/EULAR για τη θεραπεία της ΑΣ



Συστάσεις ASAS για τη θεραπεία ασθενών με ΑΣ με αντι-TNF α



Διαθέσιμες Θεραπείες για την ΑΣ

ΜΣΑΦ
Σουλφασαλαζίνη
Μεθοτρεξάτη
Κορτικοστεροειδή

Βιολογικές Θεραπείες			
Κατηγορία	Στόχος	Όνομα Ουσίας (Εμπορική Ονομασία)	Μοριακή Δομή
Αναστολέας TNF	TNF	Αδαλιμουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
Αναστολέας TNF	TNF	Ετανερσέπτη	Πρωτεΐνη σύντηξης υποδοχέων
Αναστολέας TNF	TNF	Γκολιμουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
Αναστολέας TNF	TNF	Ινφλιξιμάμπη	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα
Αναστολέας TNF	TNF	Certolizumab pegol	Ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα
Αναστολέας IL-17A	IL-17A	Σεκουκινουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο mAb

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

Περιστατικό 1ο

Άνδρας 40 ετών

- Περιφερική ολιγοαρθρίτιδας (γόνατο) απο έτους
- Αγωγή περιοδικά με ΜΣΑΦ χωρίς αποτέλεσμα

1η επίσκεψη σε Ρευματολόγο 2013

Αρθρίτιδα γόνατος και ΠΔΚ

ΤΚΕ: 49mm – CRP: 9mg/l (κφ<5mg/l) RF (-)

- **MTX 15 mg/week**
- **Prezolon 10mg**
- Καλή ανταπόκριση



2^η επίσκεψη σε Ρευματολόγο 5^{ος} 2015

- Ύδραρθρο AP γόνατος
- Ενδαρθρική έγχυση Celestone Chr. → βελτίωση

Αναφέρει επίσης απο 2μήνου

- Επεισόδια φλεγμονώδους οσφυαλγίας
- Πρωινή δυσκαμψία > 1^η από μηνός

Περαιτέρω έλεγχος (MRI + HLA)

HLA-B27 (+)

MRI: Απουσία ενεργού Ιερολαγονίτιδας

Υποτροπιάζοντες ύδραρθροι AP γόνατος
(παρακεντήσεις/εγχύσεις κορτικοστεροειδών)

6 /2015

Έναρξη βιολογικού παράγοντα **Etanercept 50 + MTX 10mg/w**



- **9/2016**

οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα

MRI: ενεργός ιερολαγονίτιδα αρ.



- **10/ 2016**

Αλλαγή θεραπείας: **Adalimumab 40 mg + MTX15 mg/w**

- **2 / 2017**

Υποτροπή ύδραρθου αρ. γόνατος (παρακέντηση/εγχυση κορτικοστεροειδών)

Ενθεσίτιδα Αχιλλείου από διμήνουν

Χορήγηση **Prezolon 10mg**

TKE: 38mm

CRP: 20mg/l

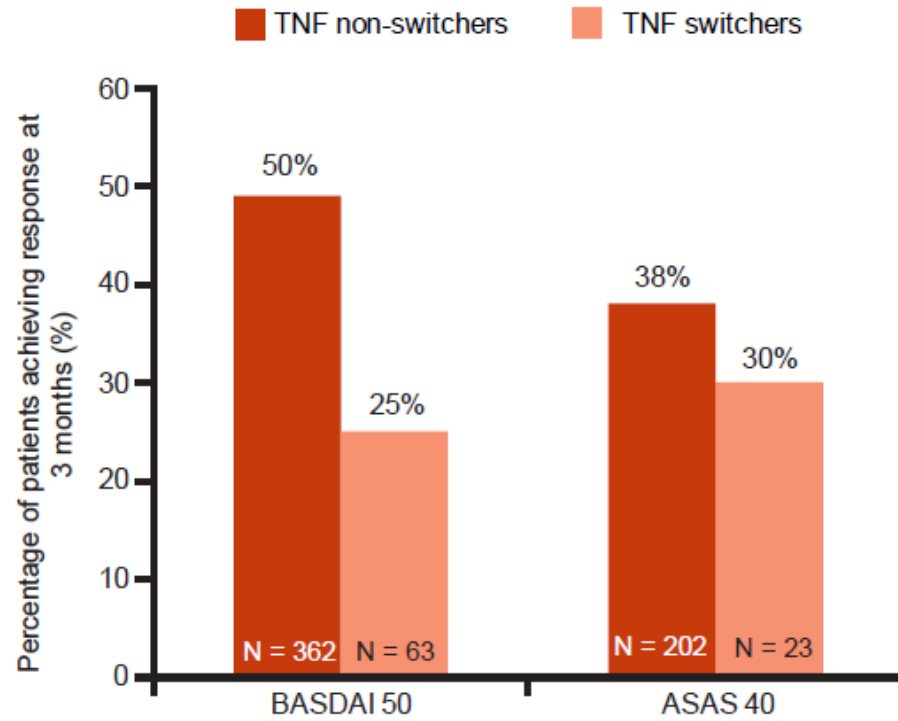


- **4 / 2017**

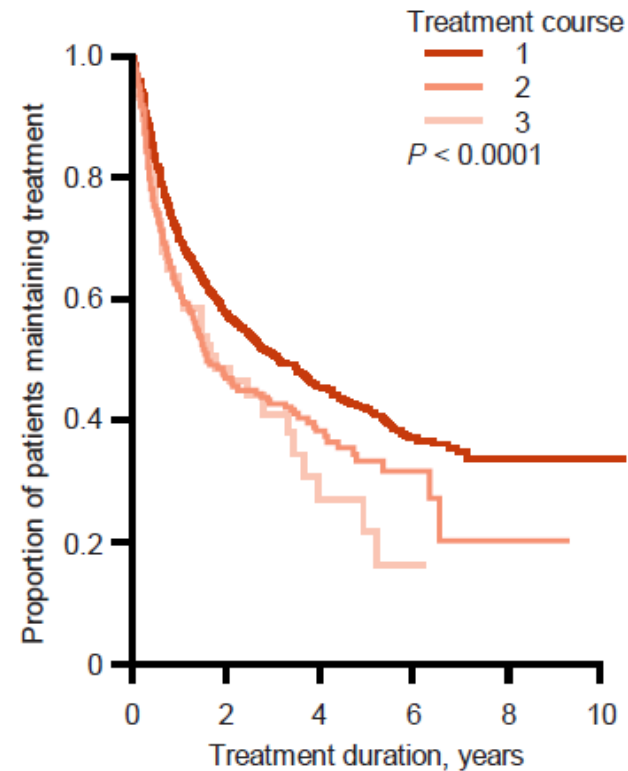
Έναρξη : **Secukinumab 150mg + MTX 15mg**

Η αλλαγή θεραπείας (αντι-TNFs) οδηγεί σε μειωμένα ποσοστά ανταπόκρισης και παραμονής σε αυτήν.

Results from the NOR-DMARD Register¹



Results from the DANBIO Registry²



- Number-Needed-to-Treat:
 - 1.7 (treatment course 1)
 - 2.4 (treatment course 2)
 - 3.0 (treatment course 3)

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

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



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis

Atul Deodhar, MD^{a,*}, David Yu, MD^b^a Oregon Health & Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Rd, Portland, OR 97299^b Ronald Reagan UCLA Medical Center, Los Angeles, CA

Ασθενείς που δεν απάντησαν αρχικά στον 1ο TNFa inh είχαν χαμηλή ανταπόκριση και στους επόμενους

Drug survival rates in switching studies in ankylosing spondylitis or axial spondyloarthritis

Study	Drug 1 ^a survival	Drug 2 survival	Drug 3 survival
Glintborg et al. [11] DANBIO registry	58% at 2 years	47% at 2 years	49% at 2 years
Heinonen et al. [8]	75% at 2 years	72% at 2 years	NR
Lie et al. [5] NOR-DMARD registry	65% at 2 years	60% at 2 years	NR
Fabbroni et al. [22]	70% at 33.7 months	85% at 6 months	NR
Dadoun et al. [23]	65% at 1 year	60% at 1 year	NR

Not shown is that drug survival rate depends upon the reason for switching. Patients with a lack of response to the first TNF inhibitor are unlikely to respond to a second TNF inhibitor, while patients with a loss of response or intolerance to the first TNF inhibitor are more likely to respond to a second TNF inhibitor [6].

NOR-DMARD, Norwegian Disease-Modifying Antirheumatic Drug; NR, not reported; TNF, tumor necrosis factor.

^a Drug 1 indicates patients were previously biologic-naïve.

Recommendation

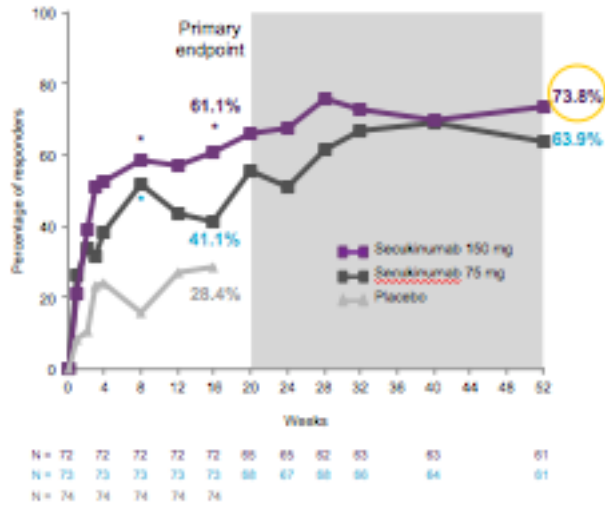
2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis

ASAS/EULAR 2016 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ VI

“...If TNFi therapy fails, switching to another TNFi or an anti-IL-17 therapy should be considered

- With the advent of a second class of bDMARDs available, there is a potential choice after failure of TNFi therapy. *Data suggest that a second TNFi (after failure of the first TNFi) can still be efficacious, although the level of efficacy may be lower than with the first TNFi.*
- *IL-17i therapy has proven efficacy in patients who had failed a TNFi but this was also less than in TNFi-naïve patients.*
- ***In patients with a primary nonresponse to the first TNFi, it may be more rational to switch to another class of drugs, that is, an IL-17i.***
- However, before doing so, it is important to reconsider if the indication for the start of the first TNFi was indeed correct. Rather than drug failure, primary failure can also be the consequence of an incorrect diagnosis, in which no clinical efficacy can be expected.... “

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

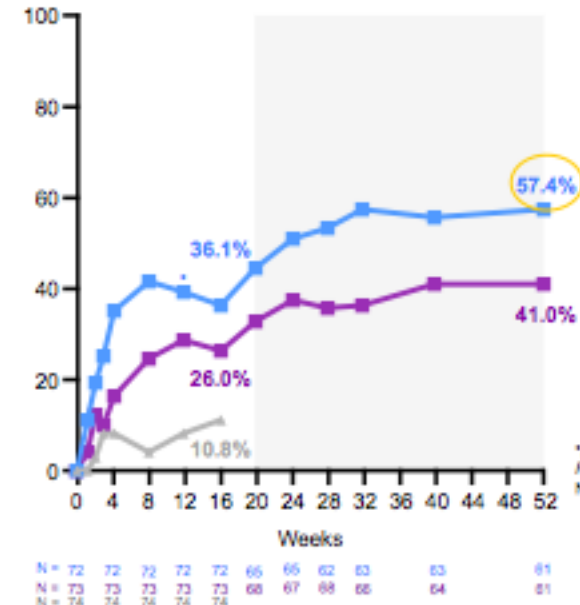
*P < 0.0001; †P < 0.001; ‡P < 0.01; §P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing). Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16. Where shown, observed data highlighted in grey box.

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

Το secukinumab είχε καλή, αυξανόμενη και παρατεταμένη ανταπόκριση σε ασθενείς με ΑΣ anti-TNFα-IR

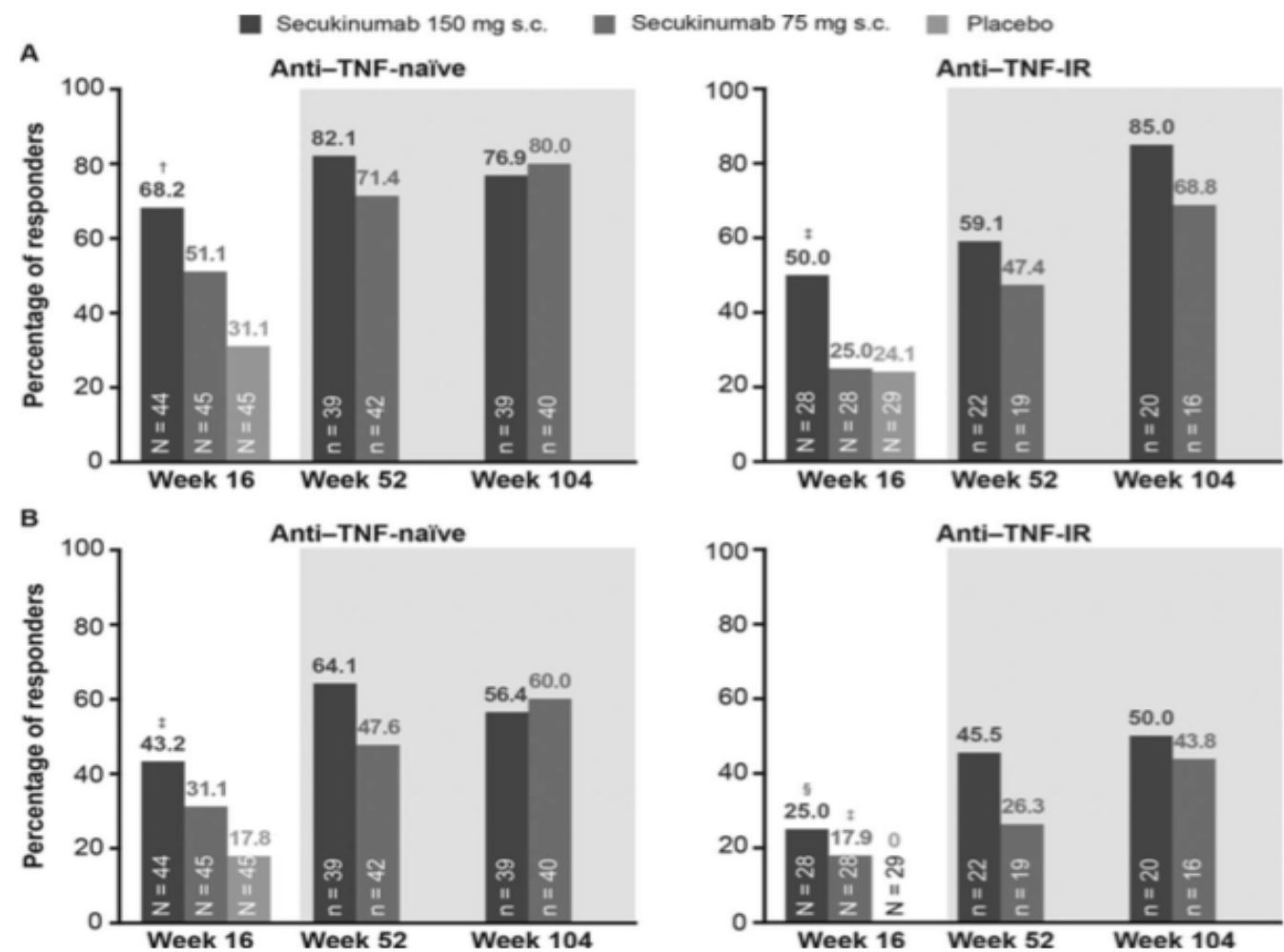
Switching TNFa σε IL-17A στην ΑΣ

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.

Παραμονή στη θεραπεία στα 2 έτη σε ΑΣ



Εφάμιλλη ανταπόκριση σε
ναïνε ασθενείς με τους TNFa

Καλύτερη ανταπόκριση μετά
τον 1ο TNFa σε IR ασθενείς

Κλινική βελτίωση με το Secukinumab σε Anti-TNF-IR ασθενείς στις εβδομάδες 52 & 156

➤ παρατηρήθηκε σε όλους τους δείκτες παρατήρησης ανεξάρτητα της χορήγησης anti-TNF

Variable	Week	Anti-TNF-IR	
		Secukinumab 150 mg	Secukinumab 75 mg
<u>BASDAI, mean change ± SD (n)</u>	52	<u>-3.0 ± 2.1 (33)</u>	-1.8 ± 2.5 (28)
	156	<u>-3.1 ± 2.5 (28)</u>	-1.9 ± 2.2 (24)
ASAS 5/6 , % responders (n)	52	42.4 (33)	32.1 (28)
	156	50.0 (28)	29.2 (24)
<u>SF-36 PCS, mean change ± SD (n)</u>	52	<u>6.9 ± 8.1 (33)</u>	4.3 ± 8.4 (25)
	156	<u>7.4 ± 9.7 (27)</u>	4.4 ± 5.5 (21)
ASAS partial remission, % patients (n)	52	18.2 (33)	10.7 (28)
	156	28.6 (28)	8.3 (24)
Observed data through Week 156 n, number of patients in the treatment group with evaluation; SD, standard deviation			



Περιστατικό 2ο

Ανδρας (ΜΓ) 44 ετων

- Εναρξη συμπτωμάτων σε ηλικία 25 έτων

Συμπτώματα

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- αλγος αρ.ισχίου με δυσκολία βάδισης
- Αναφέρει συχνές επισκέψεις σε ορθοπεδικούς

Αγωγή

ΜΣΑΦ με ηπια βελτίωση των συμπτωμάτων



- **1^η επίσκεψη σε Ρευματολόγο 2005**
- α/α ΟΜΣΣ: συνδεσμοφύτα, οστεοποίηση του προσθίου επιμήκους συνδέσμου.
- MRI: αμφοτερόπλευρη Ιερολαγονίτιδα



- Προγραμματισμός για αντι-TNF
Mantoux +
2005- 2013 (8 χρόνια) infiximab

- **2013- 2015**

Διακοπή θεραπείας (ανασφάλιστος)

Λήψη μόνο ΜΣΑΦ

- **2/2016**

Υποτροπιάζοντα επεισόδια Ραχιαλγίας- οσφυαλγίας (φλεγμονώδους τύπου)

Πρωινή δυσκαμψία 2 h

Έναρξη βιολογικού παράγοντα : **Etanercept 50/week**



- **9/2016**

Αύξηση δεικτών φλεγμονής (3 μήνες)

- Άλγος δεξιάς Ιερολαγονίου
- Αρθραλγίες γονάτων, ΠΔΚ
- Εντοπισμένη ευαισθησία στη μεσότητα της ΘΜΣΣ.

- Ενεργότητα της νόσου από περιφερικές αρθρώσεις, ιερολαγονίτιδα και ενθεσίτιδα της ΣΣ.

BASDAI : 6

- Αλλαγή βιολογικού παράγοντα.

- Έναρξη **SECUKINUMAB 150 mg** τον 10^ο/2016.

Πότε πρέπει η θεραπεία με αντι-TNF α να συνεχίζεται/διακόπτεται σε ασθενείς με ΑΣ;

Το αποτέλεσμα θα πρέπει να αξιολογείται
μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες θεραπείας



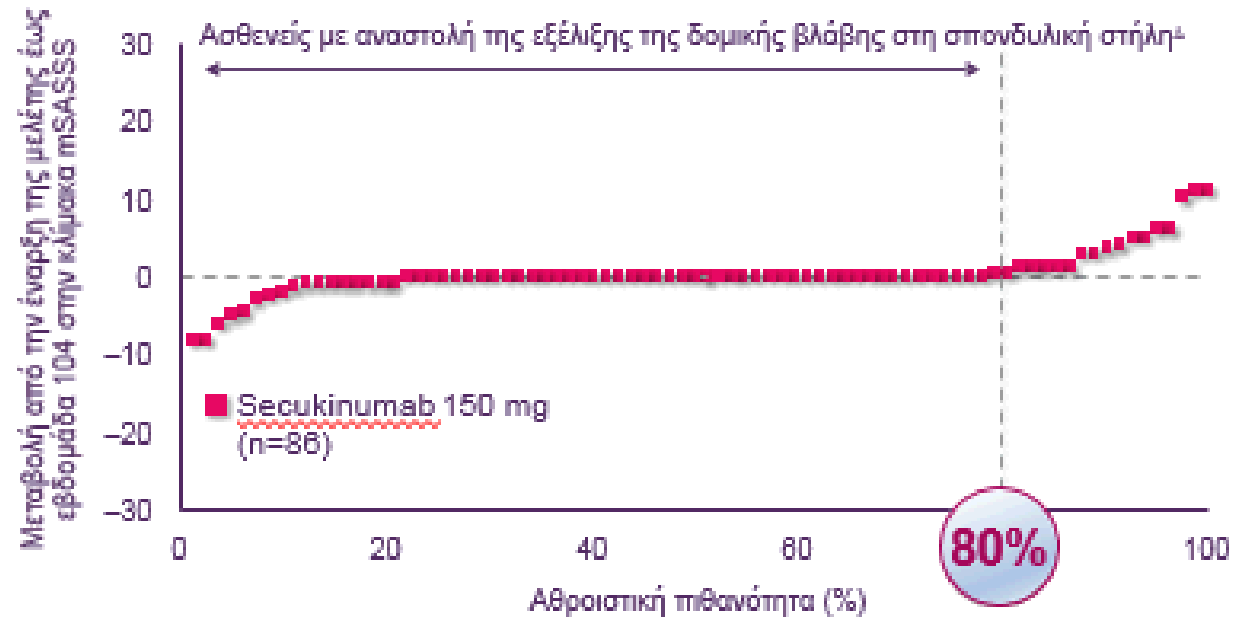
Βελτίωση BASDAI $\geq 50\%$
ή
Βελτίωση BASDAI ≥ 2 (0-10)

και

Σύμφωνη
γνώμη ειδικού

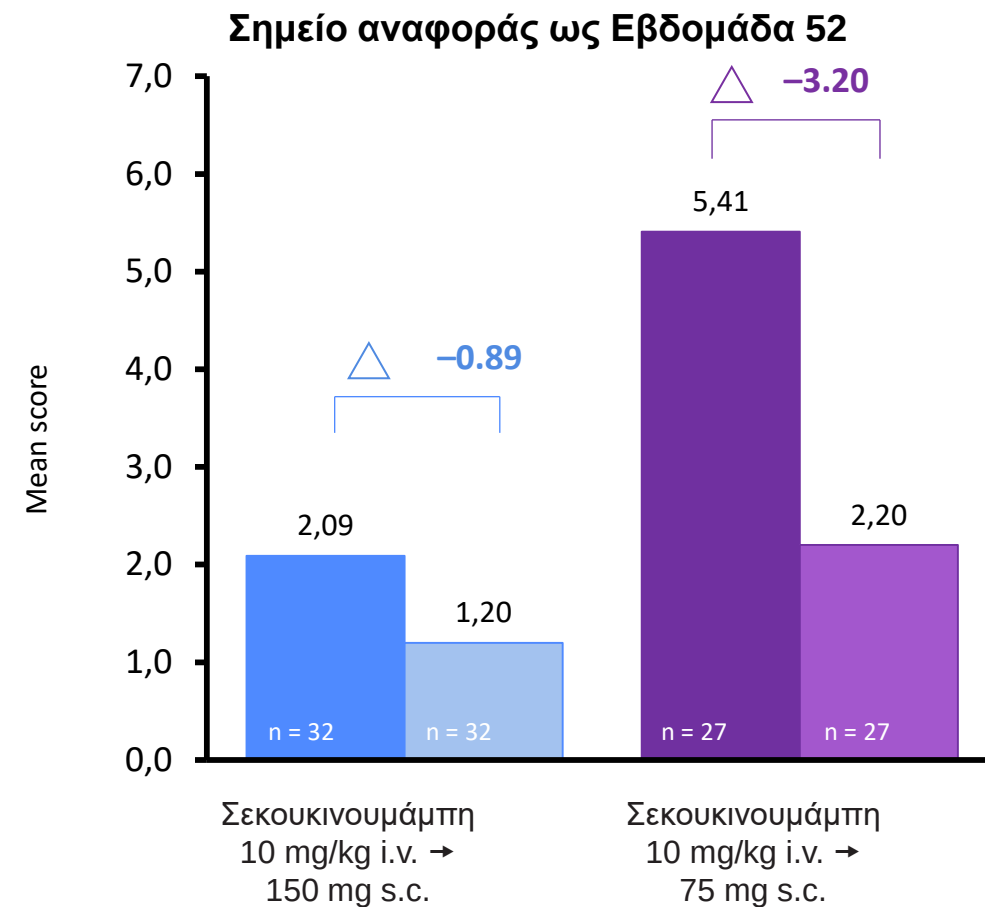
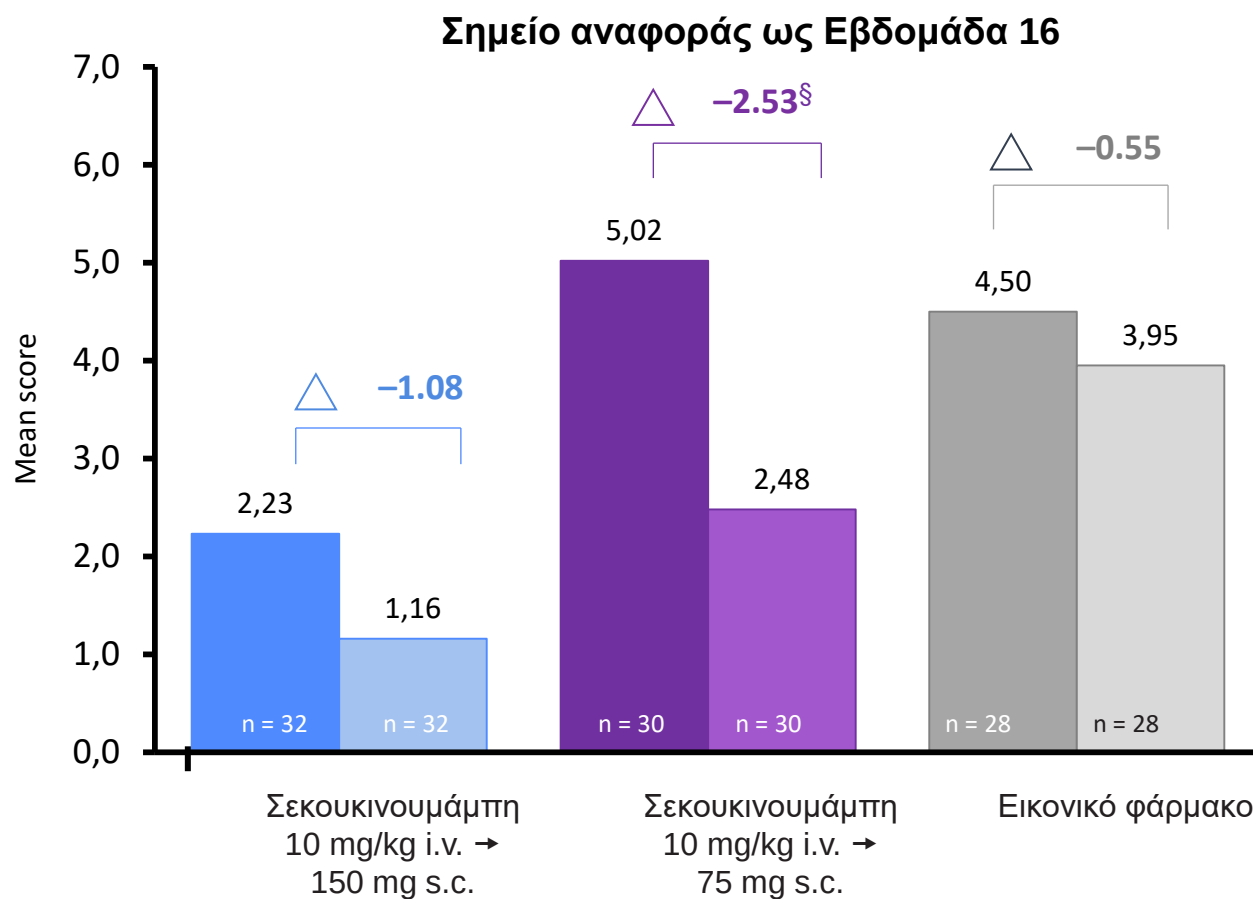


80% των ασθενών με **Secukinumab** παρουσιάζουν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης της δομικής βλάβης στη σπονδυλική στήλη στα **2 έτη θεραπείας**



MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη μείωσε την φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης

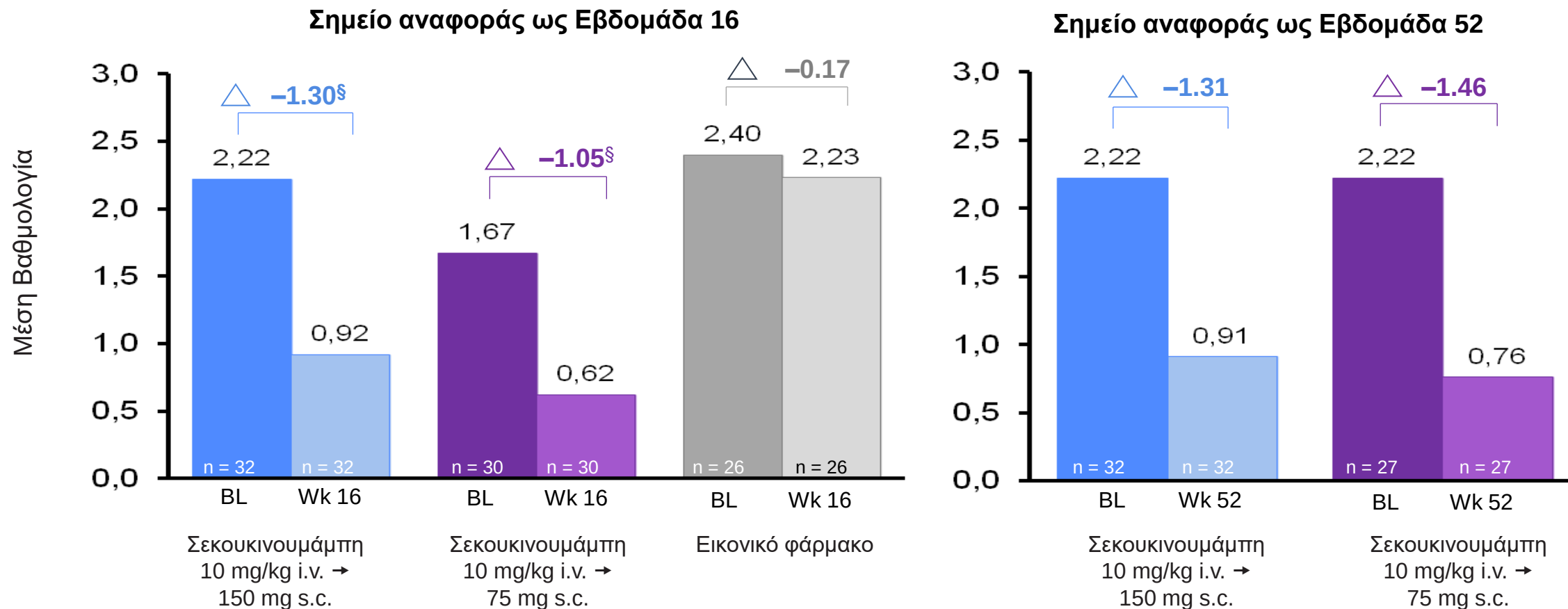
Βαθμολογία Σπονδυλικής Στήλης Berlin



- [§] $P < 0.01$ 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

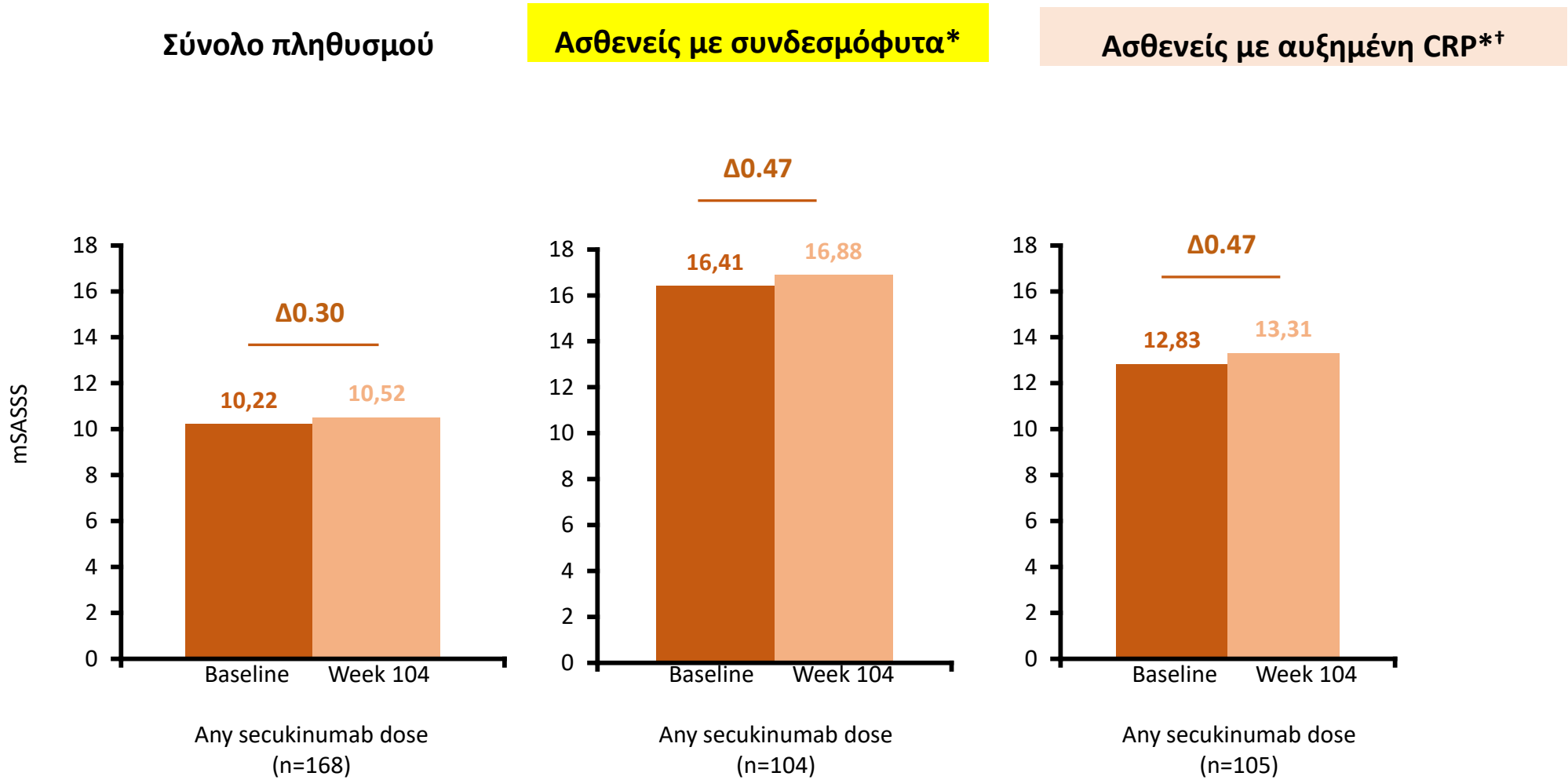
MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη μείωσε την φλεγμονή της ιερολαγόνιας άρθρωσης

Συνολική Βαθμολογία Οιδήματος Ιερολαγόνιας Άρθρωσης 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

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



Data from X-ray completers. mSASSS score range: 0–72.
*Patients with these characteristics at baseline; †Elevated CRP defined as >5 mg/L.

2/2017

βελτίωση των συμπτωμάτων

- Πρωινή δυσκαμψία 15'.
- Αρνητικοί δείκτες φλεγμονής

- BASDAI : 4

Παραμονή σε *SECUKINUMAB*

Περιστατικό 3ο

- Γυναίκα 29 ετών

Παραπομπή απο ορθοπεδικούς

- Αρθραλγίες, ραχιαλγία, πόνο στους γλουτούς και δυσκαμψία απο έτους
- Βελτίωση με ΜΣΑΦ

1^η επίσκεψη 12 / 2013

- Εργαστηριακός έλεγχος :ΤΚΕ: 46mm – CRP: 8mg/l
- RF (-) ANA (-)
- HLA-B27 (+)
- MRI ιερολαγονίων: ενεργό ιερολαγονίτιδα



1/2014 - 4/2014

- Έναρξη βιολογικού παράγοντα : **Adalimumab 40 mg**
- Βελτίωση των συμπτωμάτων
- Εξάνθημα το σημείο της ένεσης - διαρροϊκές κενώσεις (3-4 ημέρες μετά την ένεση)
Κολονοσκόπηση (-)

5/2014

Αλλαγή βιολογικού παράγοντα → **Golimumab 50mg/m**

- **4/2017**

Το τελευταίο **2μηνο** αναφέρει:

Κόπωση, αρθραλγίες, πρωινή δυσκαμψία περίπου 1h

Διαταραχή ύπνου - Καταθλιπτική διάθεση

Καθημερινή χρήση ΜΣΑΦ

BASDAI : 6

- Αλλαγή βιολογικού παράγοντα.
- Έναρξη **SECUKINUMAB 150 mg** τον 4^ο/2017



- **6/2017 αναφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων**
 - Πρωινή δυσκαμψία < 1/2h
 - χωρίς διαταραχές ύπνου.
 - Χρησιμοποιεί ΜΣΑΦ 1-2 φορές την εβδομάδα.

- **9/2017**
 - Απουσία πρωινής δυσκαμψίας.
 - Αρνητικοί δείκτες φλεγμονής.
 - Βελτίωση της διάθεσης

BASDAI : 2

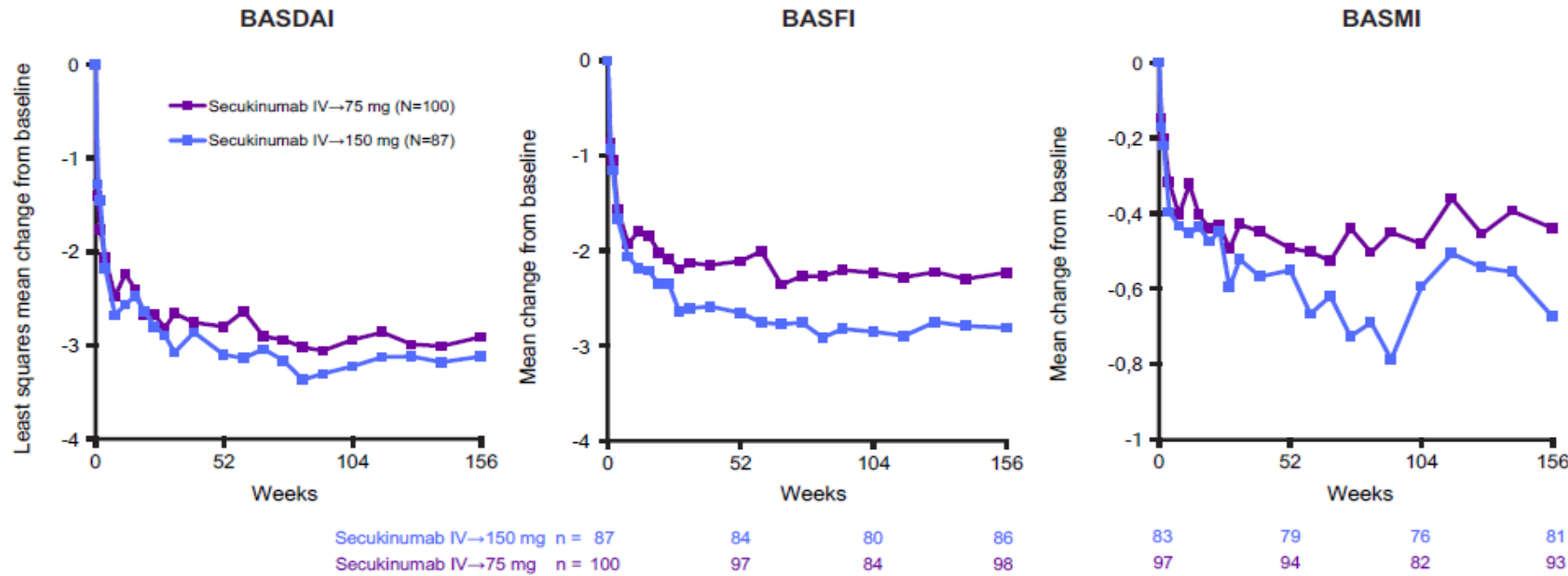
- Παραμονή σε **SECUKINUMAB**



Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial

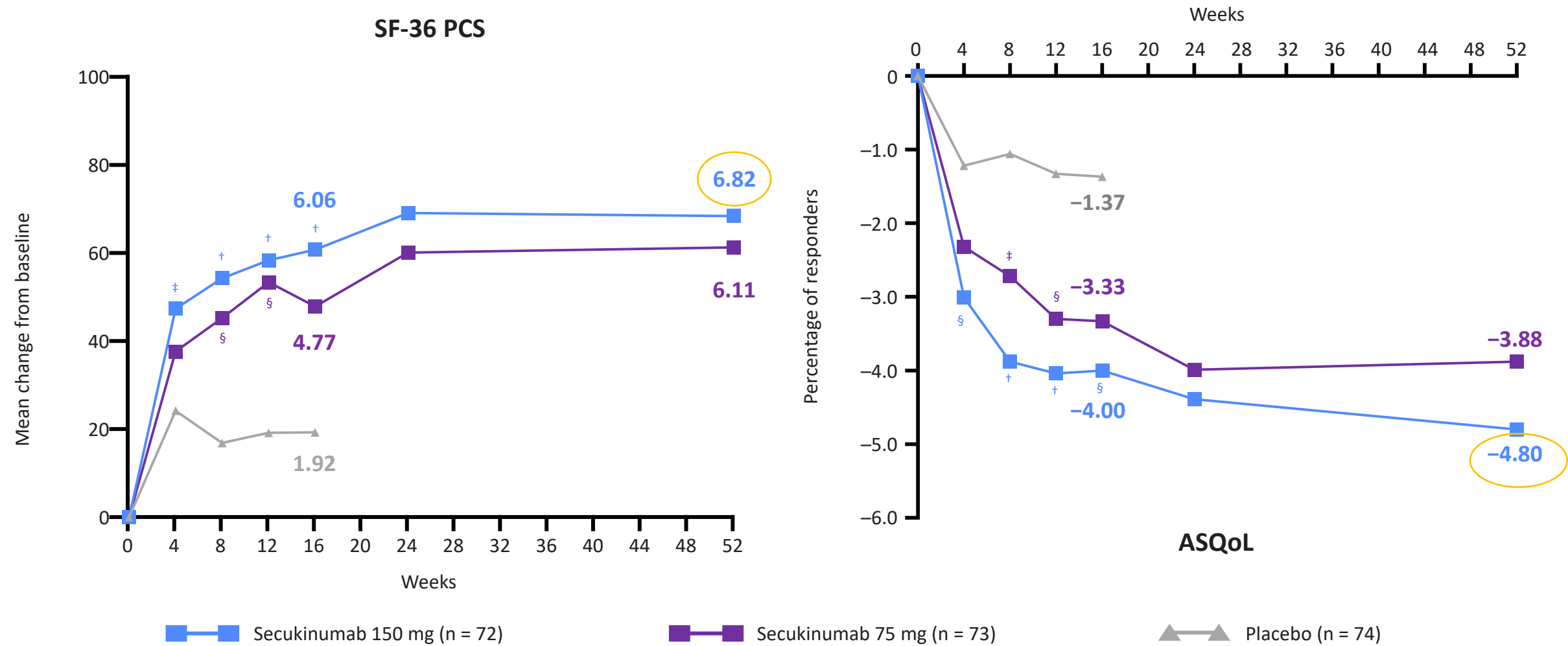
X. Baraliakos¹, A.J. Kivitz², A.A. Deodhar³, J. Braun¹, J.C. Wei⁴, E.M. Delicha⁵, Z. Talloczy⁶, B. Porter⁶, for the MEASURE 1 study group

Sustained improvements in BASDAI, BASFI, and BASMI through 3 years (MEASURE 1)



Mixed population of TNF-naïve and TNF-IR patients
 BASDAI is presented as least square mean change from baseline (mixed-model for repeated measures);
 BASFI and BASMI are presented as mean change from baseline (observed)
 n, number of patients assessed

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

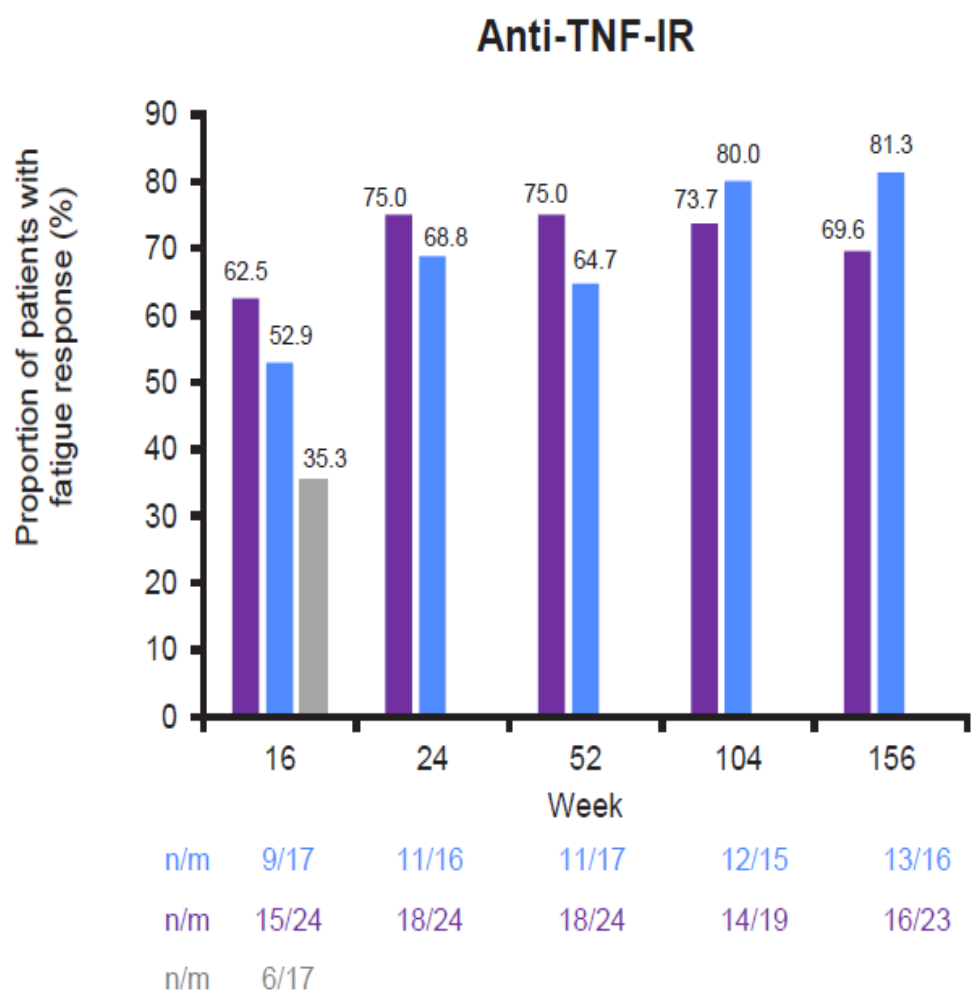
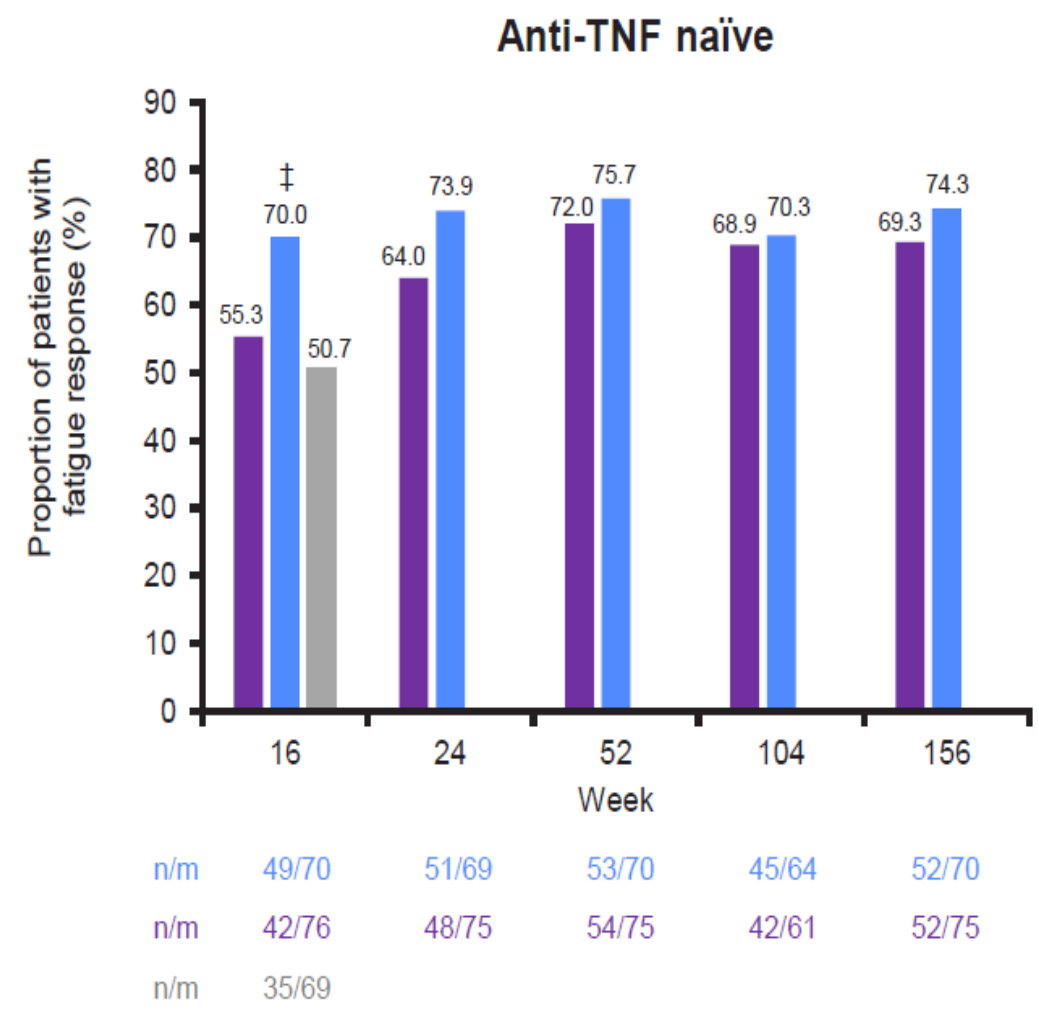


• * $P < 0.001$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo
P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing.
Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 52

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

στη σωματική λειτουργία, την ποιότητα ζωής

Παρατεταμένη ανταπόκριση στην κόπωση: Αποτελέσματα 3ετίας, MEASURE 1



[‡]P < 0.05 versus placebo; Data presented as observed
n, number of responders; m, total number of subjects in treatment group with evaluation
Fatigue response defined as an increase from baseline of ≥4 points in FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) score.

Περιστατικό 4ο

Άντρας 35 ετών, Ρωσοπόντιος.

Οδηγός.

Οσφυαλγία από 25 ετών.

Πατέρας με Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα
Αδελφή ΙΦΝΕ

- Συχνή χρήση ΜΣΑΦ με μικρή ανακούφιση.

12 / 2016

- Ύγραρθος αρ γόνατος.
- Δεκατική πυρετική κίνηση.
- Οσφυαλγία με πρωινή δυσκαμψία 1 ώρας.
- CRP : 25 mg/dl

MRI: ιερολαγονίτιδα αρ.

- Μεθοτρεξάτη 15 mg/wk και p.o. Στεροειδή για 2 μήνες.



- **4 / 2017 :**
 - Βελτίωση της αρθρίτιδας στο γόνατο.
 - Παραμένει η πρωινή οσφυαλγία και η δυσκολία στη βάρδιαση.
 - **BASDAI : 5,3**
 - **CRP : 12 mg/dl**
- **Αποφασίστηκε η έναρξη βιολογικού παράγοντα.**
 - Mantoux : 15 mm
 - Αγωγή για latent-TB.
 - HBsAg (+)
 - Αντιική αγωγή απο ηπατολόγο
 - HBV-DNA : Μη ανιχνεύσιμο.
 - SGOT/SGPT : κφ
- Έναρξη **SECUKINUMAB 150 mg**

Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections

Michael Kammüller¹ et al.

Clinical & Translational Immunology (2017) 6, e152; doi:10.1038/cti.2017.34
Official journal of the Australasian Society for Immunology Inc.
www.nature.com/cti

Table 1 Subjects with a medical history of tuberculosis or LTBI showed no reactivation of tuberculosis during secukinumab treatment across five clinical studies

<i>Treatment</i>	<i>Subjects</i>		<i>Anti-tuberculosis medication</i>	<i>Secukinumab (mg)^a</i>	<i>Median duration of secukinumab treatment (days)</i>	<i>Active tuberculosis</i>
Quantiferon tested positive	107	52	Yes	150	364	0
		55	Yes	300	364	0
Quantiferon tested negative	25	14	No	150	362	0
		11	No	300	363	0

Abbreviation: LTBI, latent tuberculosis infection.
^aSubjects received secukinumab 300 or 150 mg subcutaneously at weeks 0, 1, 2 and 3, and then every 4 weeks starting from week 4.

Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections

Michael Kammüller¹ et al.

Clinical & Translational Immunology (2017) 6, e152; doi:10.1038/cti.2017.34
Official journal of the Australasian Society for Immunology Inc.
www.nature.com/cti

Table 2 Subjects in phase 3 secukinumab trials diagnosed with LTBI in screening and on anti-tuberculosis therapy concurrently show no serious adverse liver events

<i>Newly occurring or worsening liver enzyme abnormality</i>	<i>Any secukinumab dose (n = 105), n/m (%)</i>
ALT > 5 × ULN	3/104 (2.9)
ALT > 8 × ULN	1/104 (1.0)
ALT > 10 × ULN	0/104 (0.0)
ALT > 20 × ULN	0/104 (0.0)
AST > 5 × ULN	2/103 (1.9)
AST > 8 × ULN	0/103 (0.0)
AST > 10 × ULN	0/103 (0.0)
AST > 20 × ULN	0/103 (0.0)
TBL > 1.5 × ULN	2/103 (1.9)
TBL > 2 × ULN	1/104 (1.0)
TBL > 3 × ULN	0/104 (0.0)

Abbreviations: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; LTBI, latent tuberculosis infection; *m*, number of subjects at risk for an abnormality with non-missing value at baseline and post baseline; *n*, number of subjects who meet the designated criteria; TBL, total bilirubin; ULN, upper limit of normal

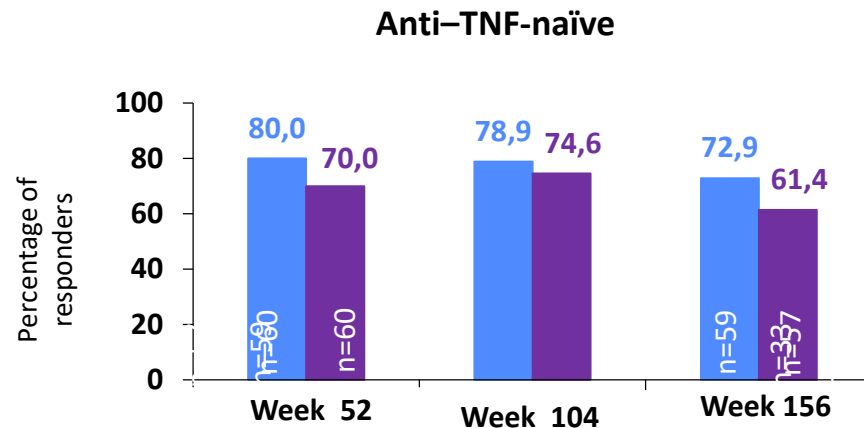
- **7/ 2017**

- BASDAI : 2
- CRP : <0,5 mg/dl

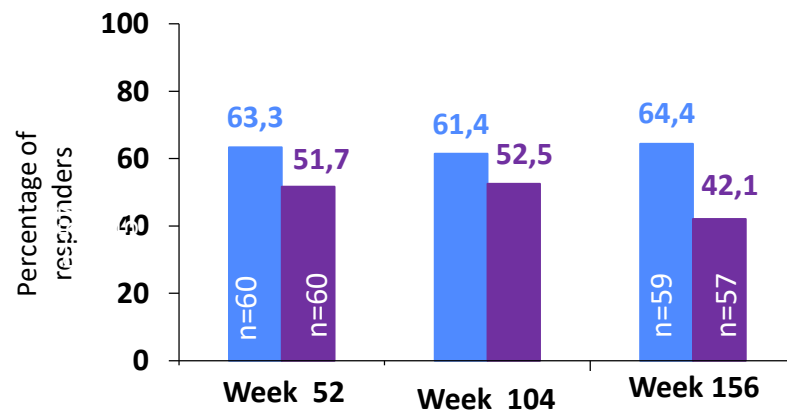
- Χωρίς σημεία ενεργού ΑΣ από τον αξονικό σκελετό και τις περιφερικές αρθρώσεις.
- Φυσιολογική ηπατική βιολογία.
- Απουσία λοιμώξεων.
- Χωρίς εκδηλώσεις από το έντερο.

Ανταπόκριση κατά ASAS20 & ASAS40 σε Anti-TNF-naïve ασθενείς τις εβδομάδες 16, 104 & 156

ASAS20



ASAS40



64,4% στα 3 έτη

Observed data through Week 156
n, number of patients in the treatment group with evaluation

Προφίλ ασφαλείας Secukinumab στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα



Secukinumab Demonstrates Consistent Safety over Long-Term Exposure (up to 3 Years) in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Three Phase 3 Trials

A Deodhar, X Baraliakos, H Marzo-Ortega, J Sieper, M Andersson, B Porter, T Fox

- Secukinumab, a fully human monoclonal antibody that selectively neutralises interleukin-17A, provided rapid and sustained improvements in the signs and symptoms of AS¹
- Secukinumab has shown a consistent safety profile with no unexpected safety finding to date across multiple studies and indications¹⁻⁴
- Here, we report long-term (up to 3 years) pooled safety and tolerability data for secukinumab in AS (data cut-off: 25 June 2016)

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

αποτελέσματα 3 ετών

3 κλινικές μελέτες

MEASURE 1, 2 & 3

794 ασθενείς

Συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας:

MEASURE 1, MEASURE 2 και MEASURE 3 κλινικές μελέτες

- 7 θάνατοι αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με secukinumab:
 - Κανένας εκ των οποίων δεν κρίθηκε από τον ερευνητή ότι συνδέεται με την υπό μελέτη φαρμακευτική αγωγή

	Entire Safety Period
Criterion	Any secukinumab N = 794
Total exposure, patient-years	2841.3
Minimum–maximum exposure (days)	8–1464
Death, n (%) ^a	7 (0.5)
EAIR per 100 Patient-years (95% CI)	
Any AE	162.0 (152.9,171.5)
Any SAE	7.9 (6.8, 9.0)
Frequent AEs ¹	
Nasopharyngitis	12.8 (11.4, 14.3)
Headache	4.5 (3.7, 5.3)
Upper respiratory tract infections	11.0 (9.7, 12.4)
Arthralgia	3.9 (3.2, 4.7)
AEs of Special Interest	
Serious infections	1.7 (1.2, 2.2)
<i>Candida</i> infections	1.7 (1.3, 2.3)
Inflammatory Bowel Disease	0.4 (0.2, 0.7)
Crohn’s disease	0.1 (0.0, 0.3)
Ulcerative disease	0.1 (0.0, 0.3)

¹Adverse events in the secukinumab group that occurred with an EAIR >5.0 during the entire treatment period in either of the pooled groups.
N, number of patients in the analysis; AE, adverse event; EAIR, exposure adjusted incidence rate per 100 patient-years; SD, standard deviation

Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis:

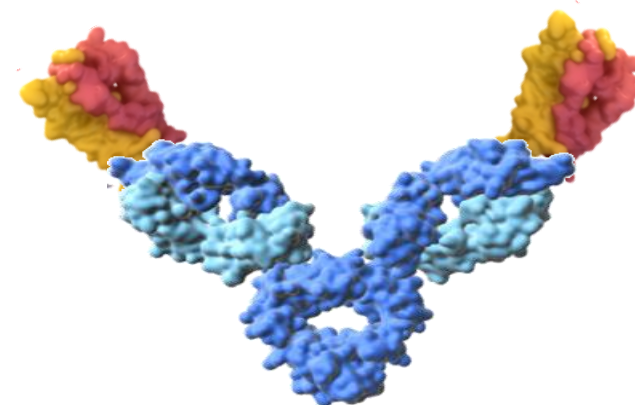
3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial

X. Baraliakos¹, A.J. Kivitz², A.A. Deodhar³, J. Braun¹, J.C. Wei⁴, E.M. Delicha⁵,
Z. Talloczy⁶, B. Porter⁶, for the MEASURE 1 study group

- Το Secukinumab 150 mg παρείχε σταθερή αποτελεσματικότητα σε σημεία, συμπτώματα και φυσική λειτουργία σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε διάστημα 3 ετών θεραπείας.
- Από τα 371 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, 290 ολοκλήρωσαν τη μελέτη 2 ετών. 274 (94,5%) αυτών των ατόμων συμφώνησαν να ενταχθούν στην τριετή μελέτη επέκτασης.
- 260 στους 274 ασθενείς (94,9%) ολοκλήρωσαν τις 156 εβδομάδες θεραπείας με secukinumab (δηλ. Κατά το έτος 1 της μελέτης επέκτασης), αντανακλώντας το υψηλό ποσοστό παραμονής των ασθενών στη μελέτη

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