

Canakinumab (ILARIS)

Θεμιστοκλής Ι. Τεμεκονίδης

Ρευματολόγος-Καβάλα

ΑΥΤΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ(AUTOINFLAMMATORY)

- Cell 1999-McDermott et al
- Κλινικές διαταραχές με επεισόδια φλεγμονής χωρίς υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων ή αντιγονοειδικών T λεμφοκυττάρων

Table 2 Autoinflammatory diseases¹

Familial Mediterranean fever
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)
Muckle-Wells syndrome
Neonatal-onset multi-inflammatory disease (NOMID)
Mevalonic aciduria
Hyper IgD syndrome
Adult-onset Still's disease
Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
Schnitzler's syndrome
Anti-synthetase syndrome
TNF receptor-associated periodic syndrome
Macrophage activation syndrome ²
Behçet's syndrome
Normocomplementemic urticarial vasculitis
Pericarditis
PAPA syndrome
Blau's syndrome
Sweet's syndrome
Urate crystal arthritis (gout)
Type 2 diabetes ³

¹ Responsive primarily to IL-1 blockade.

² IL-18 likely contributes to the macrophage activation syndrome (20).

³ IL-1 blockade with IL-1Ra (17) or anti-IL-1 β monoclonal antibody (18) protects the insulin-producing beta cells. Hyperglycemia stimulates IL-1 β secretion from the beta cell and accounts for the loss of the beta cell mass in type 2 diabetes (109).

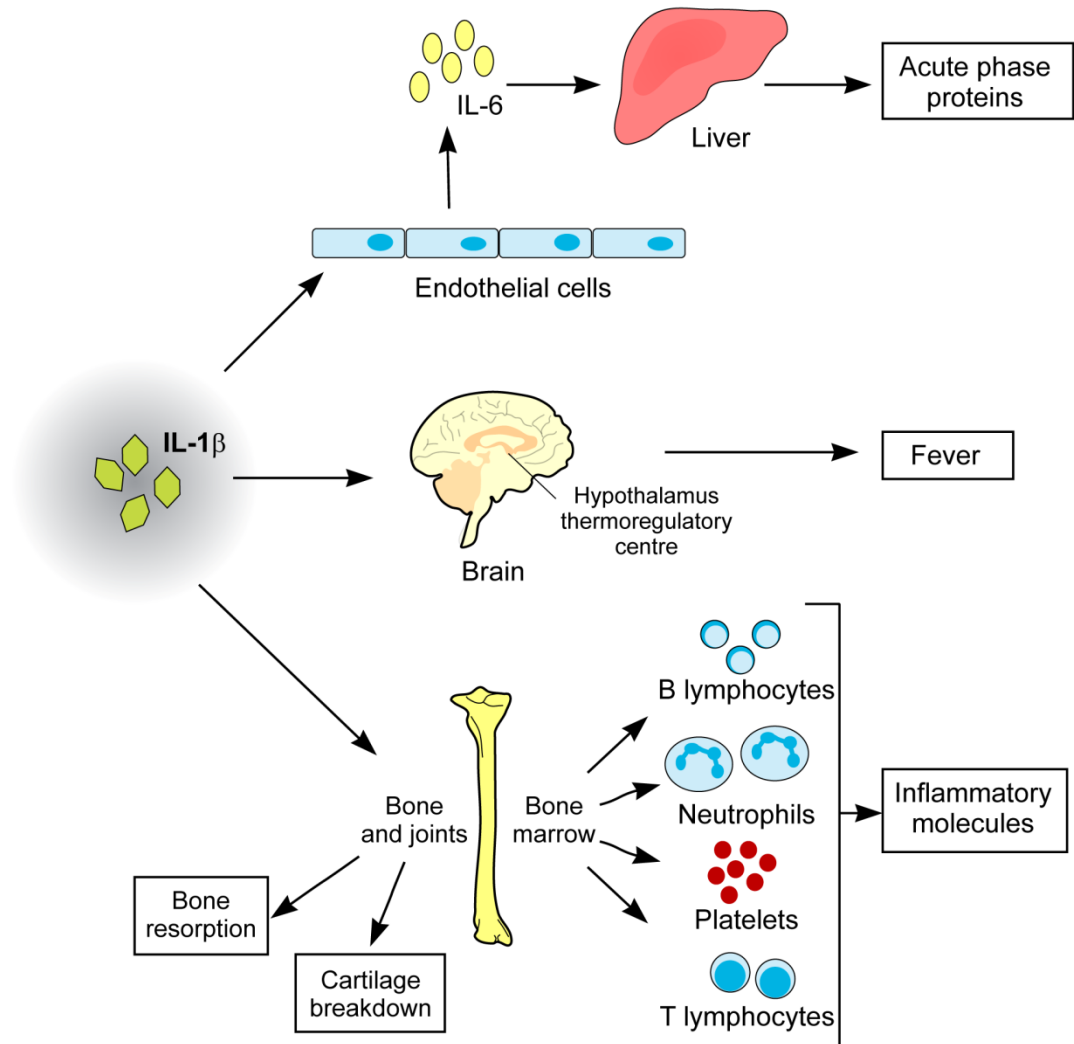
CAPS

(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes)

- Καλύπτουν ένα φάσμα κληρονομικών φλεγμονωδών διαταραχών
- Χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή IL-1β
 - Μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την κρυοπυρίνη (πρωτεΐνη NALP3), ένα συστατικό του πρωτεϊνικού συμπλέγματος (φλεγμονόσωμα) που συμμετέχει στην παραγωγή IL-1β
- Η κληρονομικότητα είναι αυτόσωμη κυρίαρχη
- Κλινικά χαρακτηριστικά:
 - Κνιδωτικό εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, κώφωση, προβλήματα όρασης και αρθρίτιδα
 - Έναρξη σε νεογνική ή βρεφική ηλικία
- Αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
 - Αμυλοειδής-A πρωτεΐνη ορού (SAA)

Δράση IL-1 β

- Εγκέφαλος (υποθάλαμος)
 - Επάγει πυρετό και ευαισθητοποίηση στον πόνο
- Οστά
 - Επάγει την οστική απορρόφηση και διάσπαση του χόνδρου
 - επάγει παραγωγή και ενισχυμένη ενεργοποίηση ανοσοκυττάρων
 - οδηγεί σε απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων
- Ενδοθηλιακά κύτταρα
 - επάγει την απελευθέρωση ιντερλευκίνης (IL)-6
 - οδηγεί σε παραγωγή και απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ



Συμπτώματα CAPS

Καθημερινά συμπτώματα

- Διάχυτο κνιδωτικό εξάνθημα
- Γριπώδη συμπτώματα
- Επιπεφυκίτιδα
- Αναιμία
- Κεφαλαλγίες
- Κόπωση



Μακροχρόνιες επιπτώσεις

- Κώφωση
- Παραμόρφωση των οστών και των αρθρώσεων
- Βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγεί σε απώλεια όρασης
- Αμυλοείδωση ΑΑ που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια και πρόιμο θάνατο



CAPS:

Οικογενές κρυοεπαγόμενο αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (FCAS)

Κρυοεπαγόμενο

Εξάνθημα

Αρθραλγία

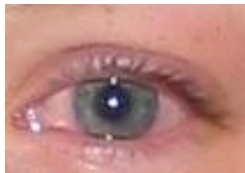
Επιπεφυκίτιδα

Σύνδρομο Muckle-Wells (MWS)

- Κνιδωτικό εξάνθημα
- Προοδευτική κώφωση
- Αμυλοείδωση ΑΑ (στο 25% των ασθενών) που οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια

NOMID/CINCA

- Προϊούσα χρόνια μηνιγγίτιδα
- Κώφωση
- Οπτική και νοητική βλάβη
- Παραμορφωτική αρθρίτιδα



ΗΠΙΟ

ΣΟΒΑΡΟ

Θεραπείες για CAPS

- Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS)
- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών
- DMARD's
- Αντι- TNF-α θεραπείες
- Θεραπείες κατά της IL-1β :
 - Anakinra – ανοικτές μελέτες^{3,5-7}
 - Rilonacept – τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ενήλικους⁸
 - Canakinumab – τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε παιδιά και ενήλικους⁹

¹Farasat S *et al.* 2008; ²Touitou I, Kone-Paut I. 2008; ³Hawkins PN, Lachmann HJ. 2003;

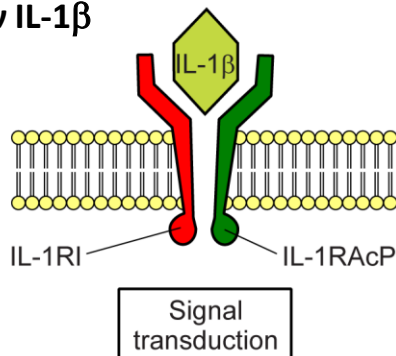
⁴Glaser RL, Goldbach-Mansky R. 2008; ⁵Hoffman HM *et al.* 2004; ⁶Ross JB *et al.* 2008;

⁷Goldbach-Mansky R *et al.* 2006; ⁸Hoffman HM *et al.* 2008; ⁹Lachmann HJ *et al.* 2008

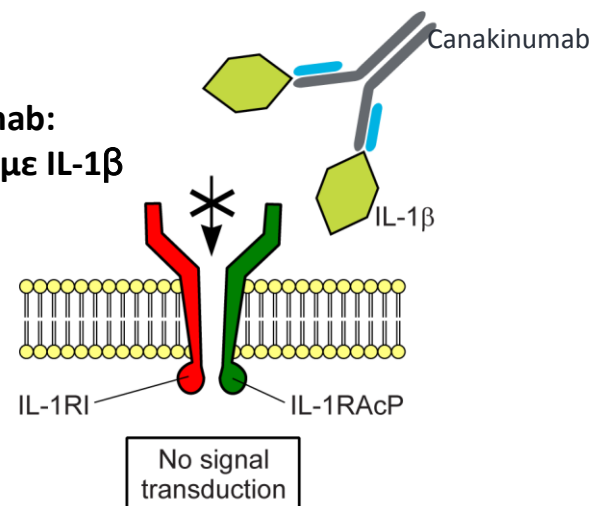
Canakinumab

- Πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της anti-IL-1β¹
- Χρόνος ημιζωής : 21–28 ημέρες,^{1,2}
 - Χορηγείται με υποδόρια ένεση ανά 8 εβδομάδες, 150 mg/ένεση σε ενήλικους³
- Εγκεκριμένο για ασθενείς >4 ετών με CAPS

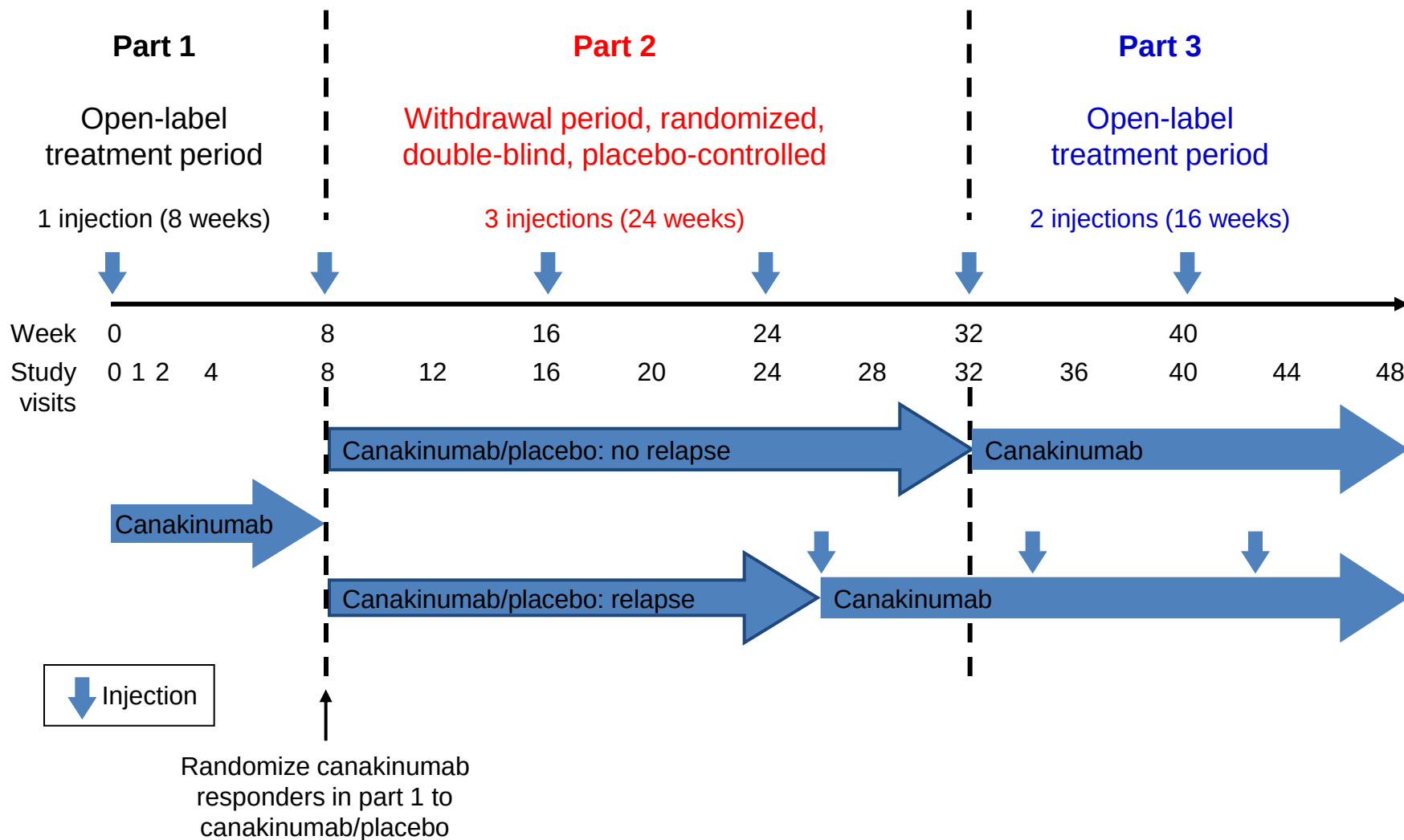
**Φυσιολογική μεταγωγή
σημάτων IL-1β**

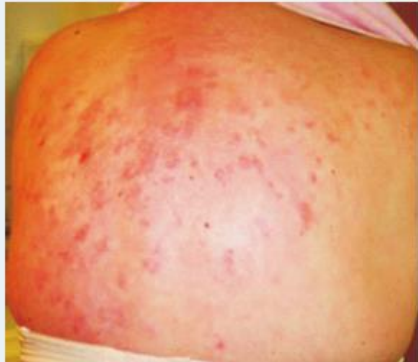


**Canakinumab:
συνδέεται με IL-1β**



Σχεδιασμός μελέτης φάσης III (study - D2304)





Immediately pre first
treatment

Part 1

- 97% of patients with CAPS achieved complete response
- patients responded rapidly within 24 hours-symptoms diminished

Part 2

- **Canakinumab group:**
100 % clinical and biological remission in the 24-week double-blind phase,
0% relapse
- **Placebo group:**
81% relapse – median time to disease relapse 100 days

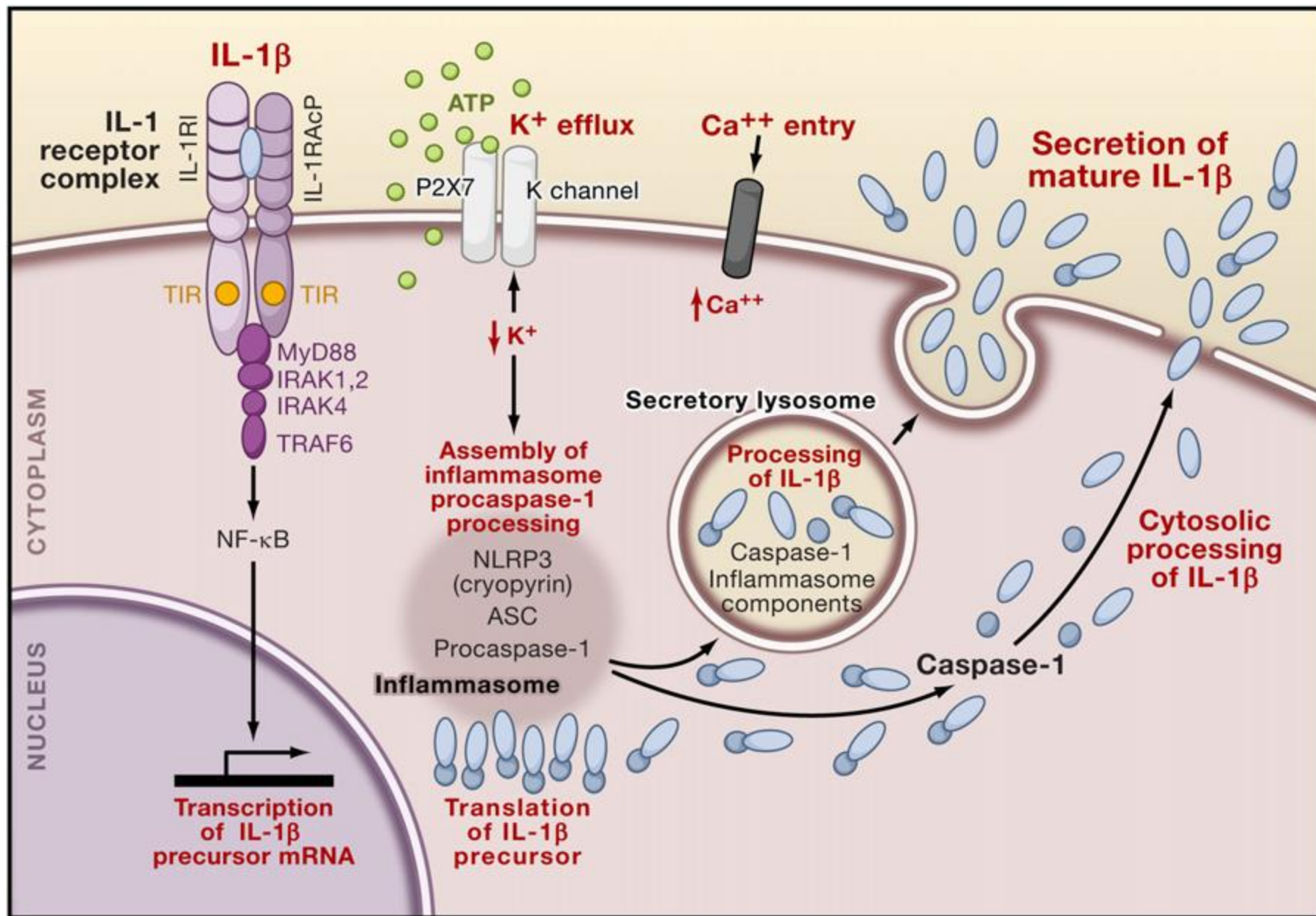
Part 3

- Remissions were sustained for up to 48 weeks in 90% patients who proceeded to part 3



24 hours post treatment

Ευχαριστώ!



Canakinumab provides selective & sustained IL-1 β inhibition

	Targeted IL-1 β blockade (canakinumab)	IL-1 Trap (rilonacept)	IL-1 receptor antagonist (anakinra)
Target	IL-1 β only	IL-1 β , IL-1a, IL-1Ra	IL-1R1
Mode of Action	Antibody, Prevents binding of IL-1 β to its receptor 	Soluble receptor, Prevents binding of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist 	Antagonist, Competes with IL-1 for binding to IL-1 receptor 
Elimination t _{1/2}	3 – 4 weeks	6 days	4 – 6 hours
Dose (CAPS):	Every 2 months	Every week	Every day
Recurrence relapse	Months	Not available	Days
Tolerability profile	ISR <14%* of patients	ISR 48% of patients	ISR 71% of patients

CAPS – Cypropyrin Associated Periodic Syndrome

ISR: injection site reaction , *in phase III study, Placebo- controlled study part, total increase in ISR compared to placebo < 7 %
 Arcalyst[®] (rilonacept) Prescribing Information, 2006; Kineret (anakinra) Prescribing Information, 2008 Novartis data on file.