

Νεώτεροι Βιολογικοί Παράγοντες
με επέκταση των θεραπευτικών
ενδείξεων: Το παράδειγμα του
Canakinumab στα
Αυτοφλεγμονώδη και την Ουρική
αρθρίτιδα

Ανδρέας Μπούνας

- ↑ Φάσμα νοσημάτων

- Μη – λοιμώδη

- Φλεγμονώδη

- Απαντούν σε ~~IL-1β~~

- Αυτοφλεγμονώδη (auto-inflammatory)

inactive 1L-1β $\xrightarrow[\text{serine pr}]{\text{caspase-1}}$ active 1L-1β

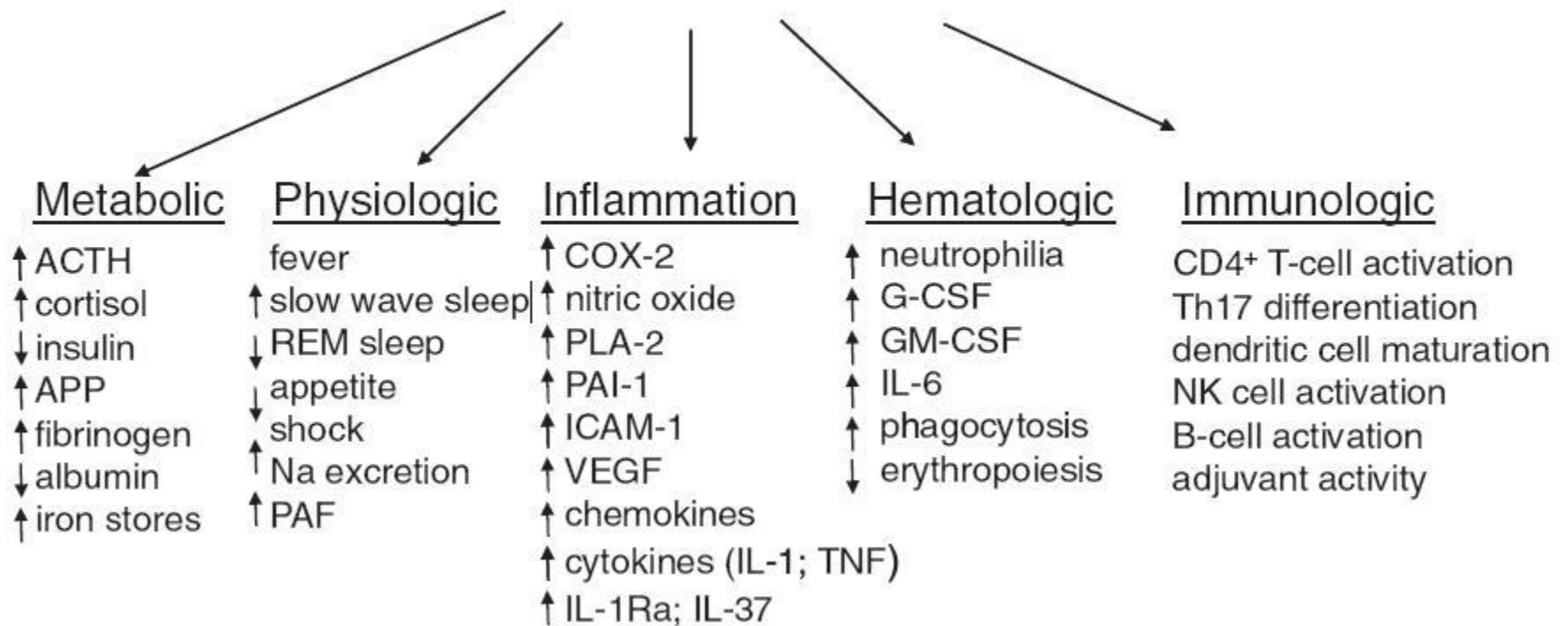
- Ενδογενής (FFA, ↑ γλυκόζη, MSU, C5a, 1L-1β)

- $\uparrow\uparrow 1L-1\beta \Rightarrow$ οξεία φλεγμονή
- αλλά και χρόνια
 - αθηρομάτωση
 - ΣΔ τύπου 2
 - ΟΑ
 - μυέλωμα

1L-1 ... η ιστορία

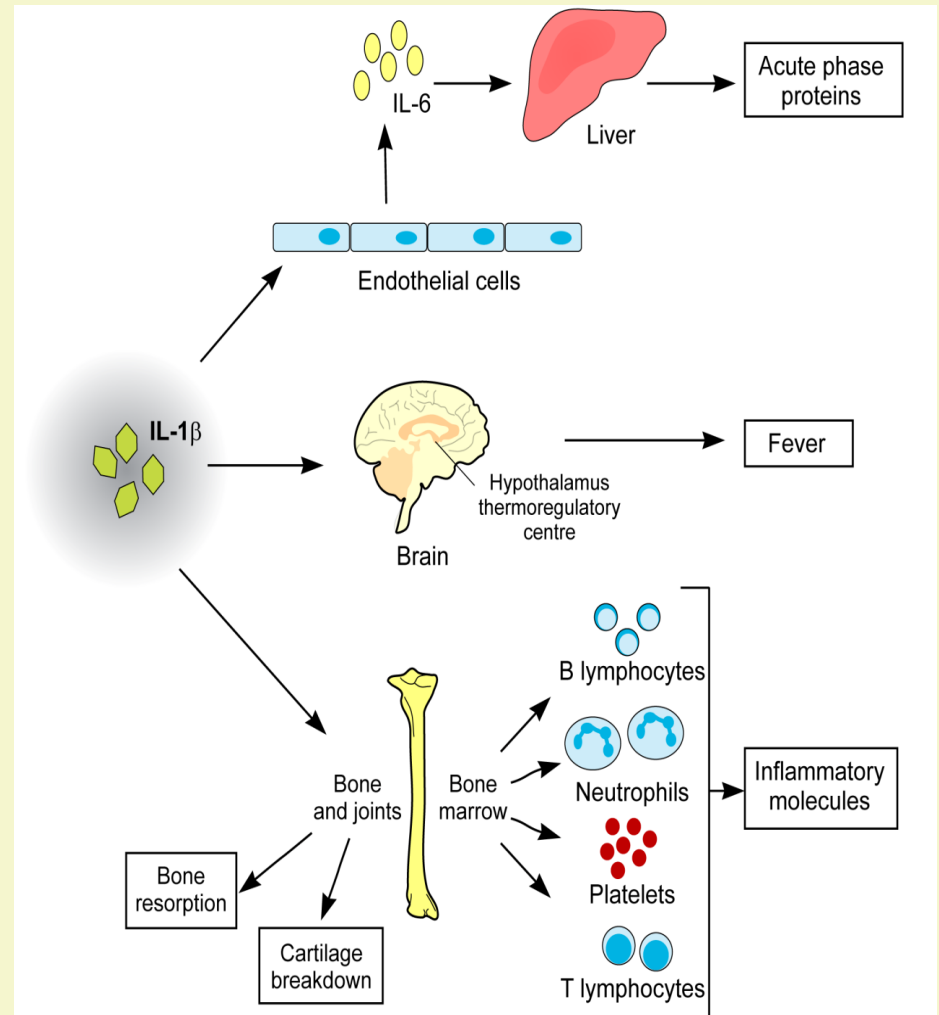
- 1977 “ενδογενές πυρετογόνο”
- 1979 1L-1 .., Dinarello,...
- 1984 Dayer & Oppenheim πολλαπλές δράσεις
- cDNA 1L-1α & 1L-1β (recombinant)
- 1L-1Ra $\xrightarrow{\text{drug}}$ anakinra

Interleukin-1



Επιπλέον δράσεις της IL-1 β

- Εγκέφαλος (υποθάλαμος)
 - Επαγωγή πυρετού και ευαισθητοποίησης στον πόνο
- Οστά
 - Οστική επαναρρόφηση και καταστροφή του χόνδρου
 - Ανοσολογική ενεργοποίηση
 - Έκκριση φλεγμονωδών μορίων
- Ενδοθήλιο
 - Επάγει την έκκριση (IL)-6
 - οδηγεί σε απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης



1L-1 ... η ιστορία

- Anakinra approved → RA
- Anakinra σε ΑΦΝ κ' άλλα νοσήματα
- Rilonasept (διαλυτός υποδοχέας 1L-1)
- Canakinumab, Xoma 052 (human mAbs)

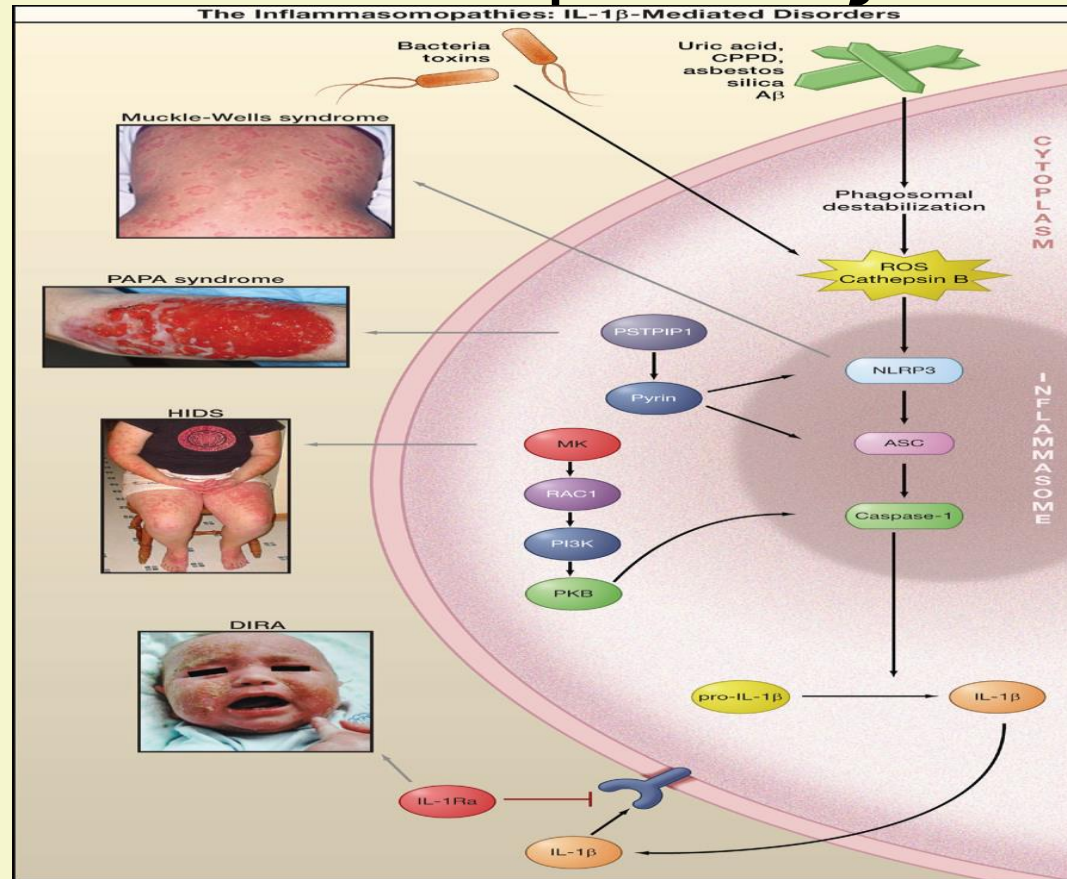
Αυτοφλεγμονή ... η ιστορία

- 1999 TRAPS (διαταραχή p55 TNF-υποδοχέα)

McDermott

- FMF (μετάλλαξη πυρίνης – “pyrin”)
- 2001 Hoffman μετάλλαξη στο FCAS
 - Μετάλλαξη στην cryopyrin (σήμερα NLRP3)
- 2004 Tschopp ... “the inflammasome”

Ορισμένες αυτοφλεγμονώδεις νόσοι προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν



Tschopp, J., Mitochondria: Sovereign of inflammation? *Eur. J. Immunol.* **2011**. 41: 1196–1202.

Μιτοχόνδρια: Άρχοντας της φλεγμονής;

Χαρτογράφηση σχέσης:

Μιτοχονδρία – Μεταβολισμός - Φλεγμονή

A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation

Charles A. Dinarello^{1,2}

¹ Department of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA

² Department of Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

- Αυτοφλεγμονή λόγω ↓ ελέγχου κ' ↑ caspase-1 ?
- Αυτοφλεγμονώδες νόσημα
 - Μη λοιμώδες
 - Γρήγορος και σταθερός έλεγχος νόσου με ~~IL-1β~~

IL-1 “auto” in auto-inflammation

- Στο HIDS μετάλλαξη σε Mevalonic acid
- Άλλες παθήσεις π.χ ΣΔ τύπου 2
- Στα CAPS ποσοστό Pts χωρίς μετάλλαξη
- ... όμως:
 - Κ/ες μονοκυττάρων $\uparrow$ IL-1 β
 - Θεαματική απάντηση σε ~~IL-1 β~~

Table 1 *The spectrum of autoinflammatory diseases*

Classic autoinflammatory diseases

Familial Mediterranean fever

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)^a

Hyper IgD syndrome

Adult and juvenile still's disease

Behçet's disease

Schnitzler's syndrome

TNF receptor-associated periodic syndrome

PAPA syndrome; Blau's syndrome; Sweet's syndrome

Probable autoinflammatory diseases

Urticarial vasculitis

Antisynthetase syndrome

Recurrent idiopathic pericarditis

Relapsing perichondritis

Common diseases treatable by blocking IL-1 β

Urate crystal arthritis (gout)

Type 2 diabetes

Smouldering multiple myeloma

Postmyocardial infarction heart failure

Osteoarthritis

ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

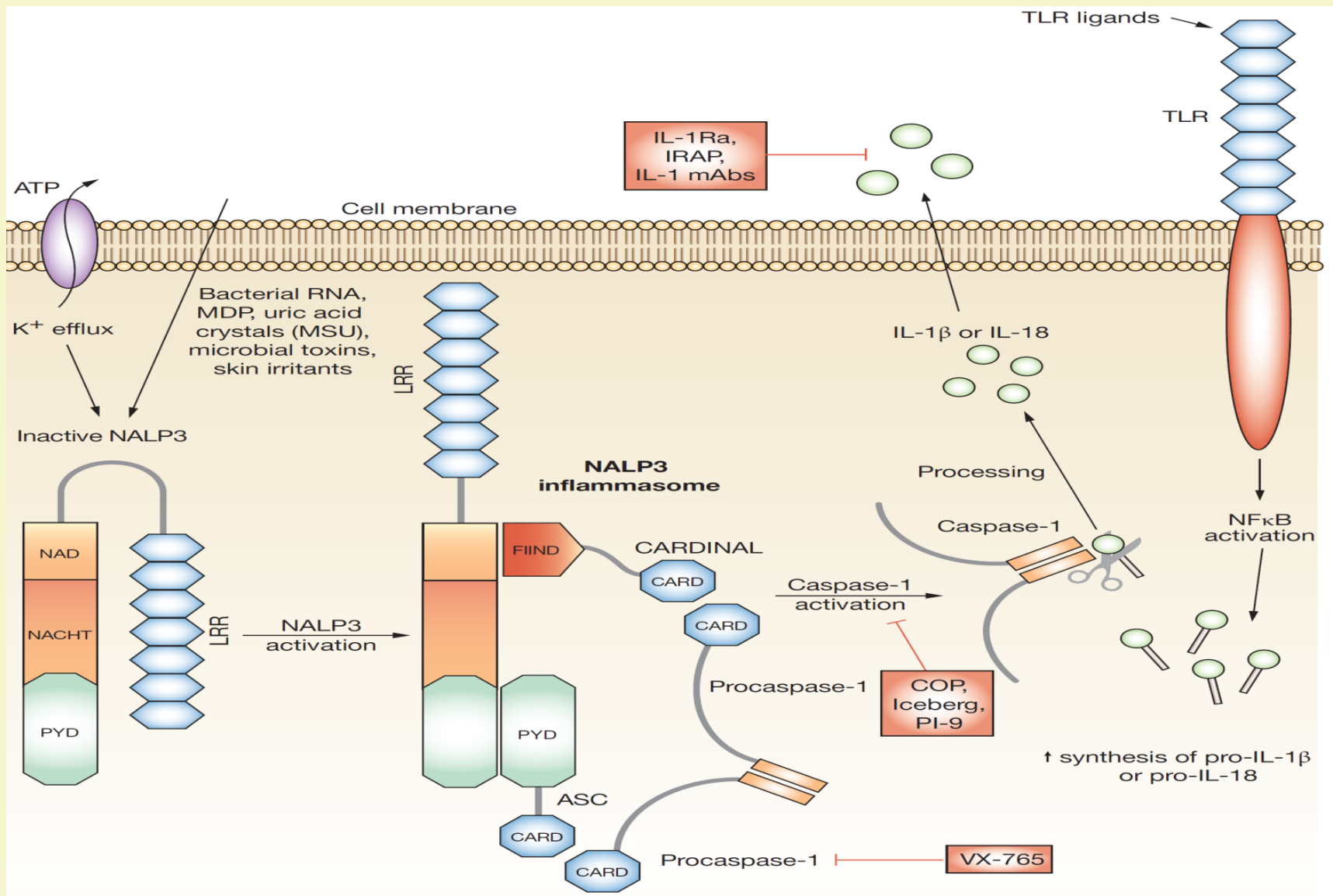
- Φυσική ανοσία (innate immunity)
- Επίκτητη ανοσία (adaptive immunity)

INNATE (ΦΥΣΙΚΗ) IMMUNITY

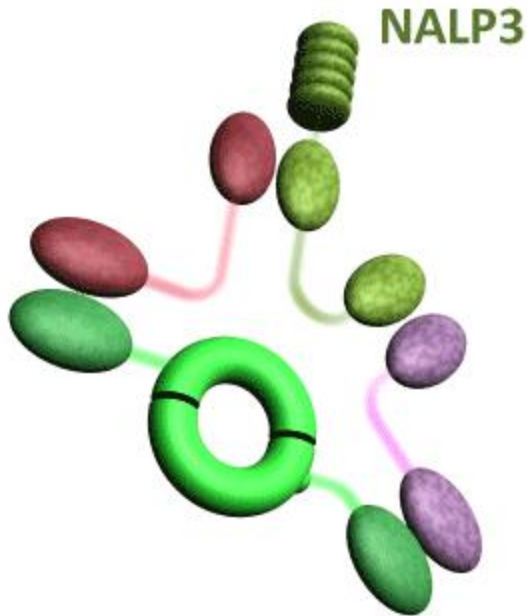
- Πρώτη γραμμή άμυνας
- Αναγνώριση “ξένου” με υποδοχείς
- Δύο κυρίως τύποι υποδοχέων
 - Διαμεμβρανικοί Toll – like receptors (TLRs)
 - Κυτταροπλασματικοί NLRs

- Τρείς οικογένειες NLRs
 - NOD
 - NLRPs η μεγαλύτερη
 - NAIPs

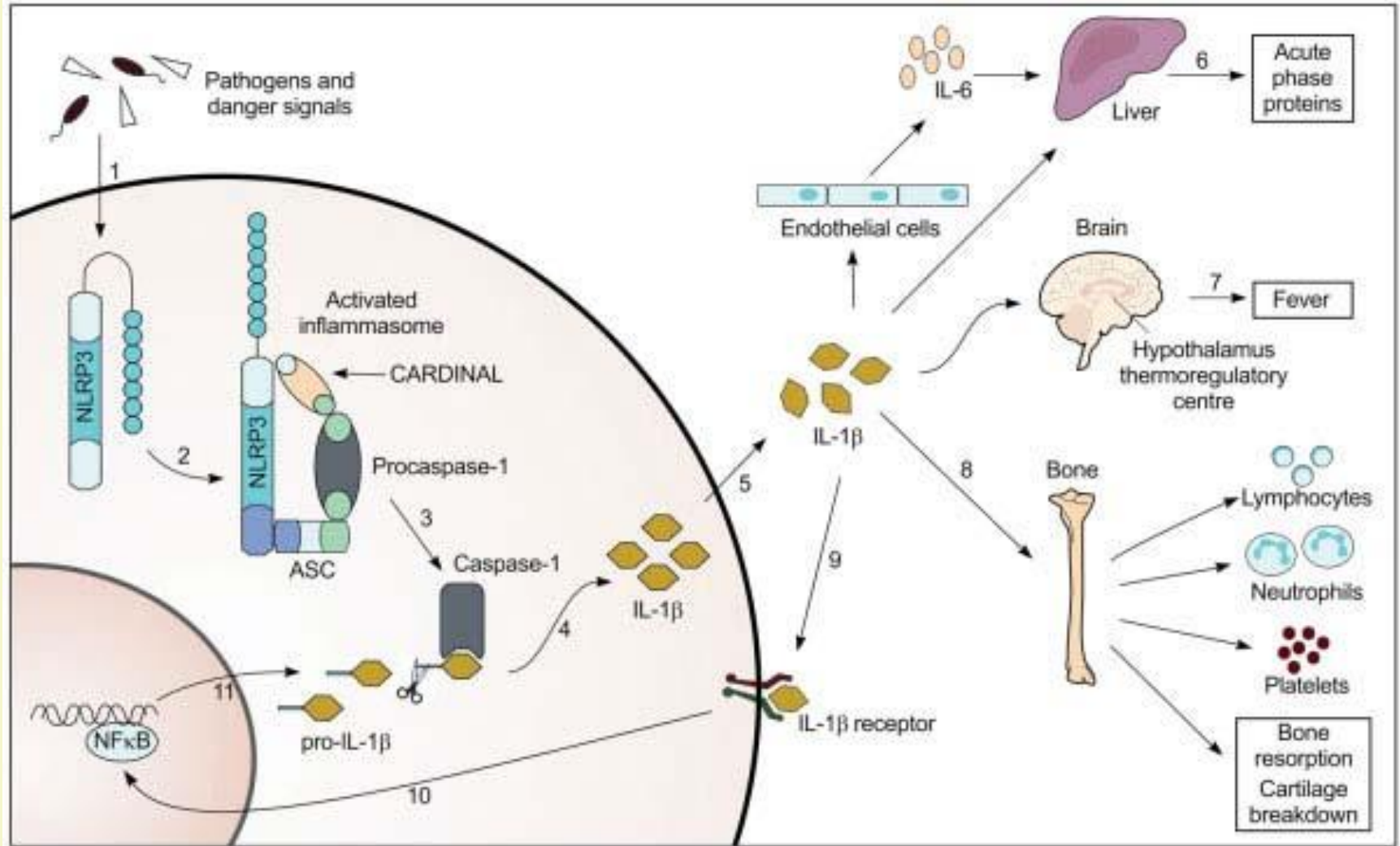
- NLRP1, NLRP2, NLRP3 σχηματίζουν
—————→ το **inflammasome**
- Το inflammasome **ενεργοποιεί** την caspase 1
- Η caspase 1 **μετατρέπει** την pro IL-1β σε IL-1β



κασπάση-1 στο φλεγμονόσωμα της κρυοπυρίνης



- Το φλεγμονόσωμα είναι ένα μεγάλο σύμπλεγμα πρωτεϊνών, με σημαντικότερη την NALP3
- Η ενεργοποίηση της NALP3 από φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου, οδηγεί σε παραγωγή ενεργού κασπάσης-1
- Η κασπάση-1 διασπά την pro-IL-1β στην ώριμη IL-1β
- Η παραγωγή της IL-1β είναι ευαίσθητη και ταχεία

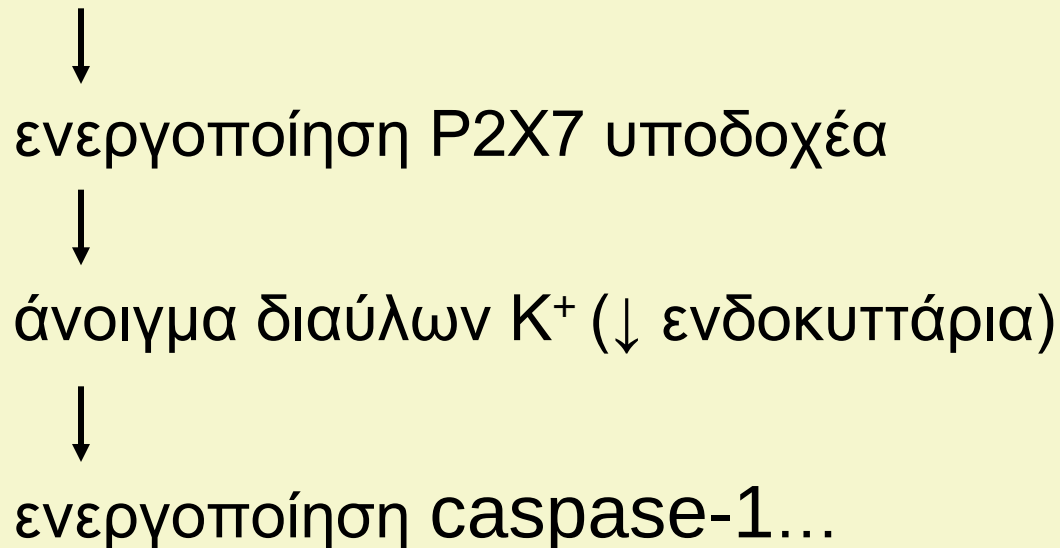


INNATE (ΦΥΣΙΚΗ) IMMUNITY

- Υπάρχουν μηχανισμοί αυτορύθμισης
- Σε ανεξέλεγκτη δραστηριότητα
↓
- Αυτοφλεγμονώδη (autoinflammatory diseases)
- Απουσία T λεμφοκυττάρων κ' αντισωμάτων

Ο ρυθμός παραγωγής – το καθοριστικό βήμα

- Για έκκριση IL-1 β $\rightarrow$ μετάφραση mRNA σε pro IL-1 β
- PBMC (ενεργός caspase-1 αλλά $\downarrow$ IL-1 β)
- Προσθήκη ATP



Ισχαιμία



Κυτταρικός θάνατος



↑ ATP



↑ Caspase-1

- Σε gout

- και καταστροφή ουδετεροφίλων
από κρυστάλλους → ↑ATP

- και υποξία

Άλλα ενδογενή (αυτό) ερεθίσματα

- Κρύσταλλοι MSU
- ↑ συγκεντρώσεις
 - Γλυκόζης
 - Χοληστερίνης
 - FFA

συνήθως δρουν μαζί

IL-1 “auto” in autoinflammation

- Pro IL-1α ενεργός (χωρίς caspase-1)
- Anakinra σε CAPS (CINCA)  ↓caspase-1 mRNA
↓mRNA IL-1β
- Canakinumab σε CAPS ή gout  μακρά ύφεση

Η σύνθεση (translation) pro IL-1 β
απαιτεί **2 σήματα**

διαφορετικά η IL-1 β mRNA ▼ από
ριβοσώματα

- Το **1^ο** πχ C5a → ↑ έκφραση γονιδίου IL-1β
- Το **2^ο** ίχνη IL-1α ή IL-1β → translation

αυτορύθμιση

- Με IL-1Ra
- Decoy receptor IL-RII
- INF_s

- 1983 anti IL-1 χρωματογραφία απομονώθηκε IL-1 στο αρθρικό υγρό gout

induce

- 1983 MSU $\longrightarrow$ IL-1

PBMC

- MSU μόνο ~~$\longrightarrow$~~ $\uparrow$ IL-1

- MSU + endotoxin ή FFA $\longrightarrow$ $\uparrow$ IL-1

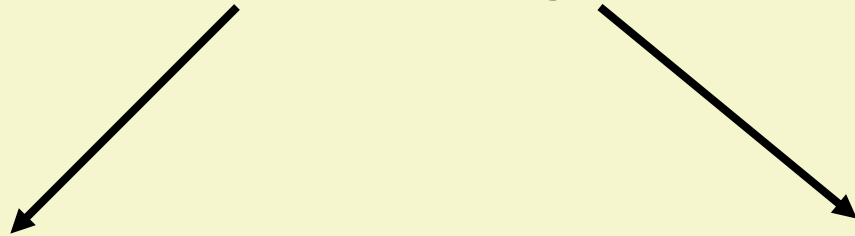
- Knock out Caspase-1

ñ ASC ~~→~~ gout

- Knock out NLRP3 → gout

- ↑ Ουδετερόφιλα κ' gout

- Κυτταρικός θάνατος



↑ ATP → ↑ Caspase-1

PR3 → pro IL-1β > IL-1β

↑ IL-1 $\Rightarrow$ ↑ IL-8 $\Rightarrow$ ↑ ουδετερόφιλα ...

- Σε κλινικές μελέτες → ~~IL-1β~~



{ γρήγορη ↓ πόνου }
{ ↓ κρίσεων gout }

- Σε ανθεκτικούς στην κλασσική αγωγή Pt_s

CAPS: φάσμα νόσου

Οικογενές κρυοεπαγόμενο αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (FCAS)

Κρυοεπαγόμενο

Εξάνθημα

Αρθραλγία

Επιπεφυκίτιδα

Σύνδρομο Muckle–Wells (MWS)

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

NOMID/CINCA

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



ΗΠΙΟ

ΣΟΒΑΡΟ

Συμπτώματα CAPS

Καθημερινά συμπτώματα

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



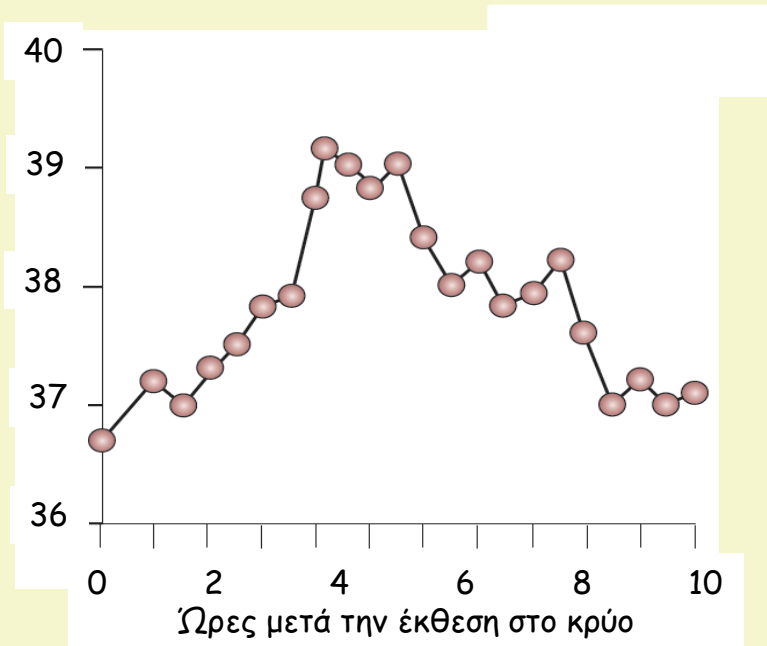
Μακροχρόνιες επιπτώσεις

- 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 πρόωμο θάνατο

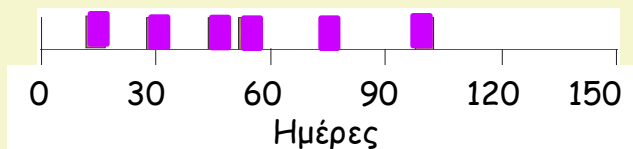


Τύποι πυρετού

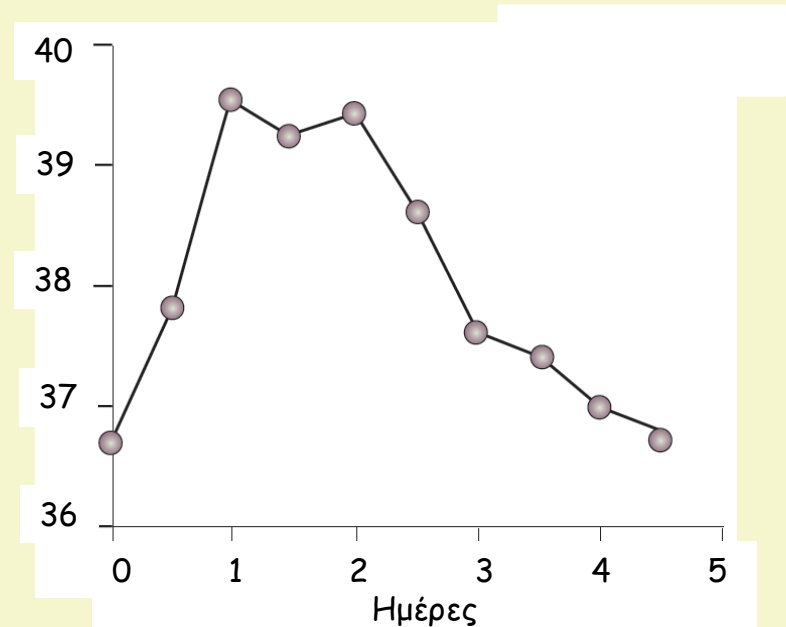
Τύπος πυρετού σε κρίση FCAS



Περιοδικότητα πυρετού σε FCAS



Τύπος πυρετού σε κρίση MWS

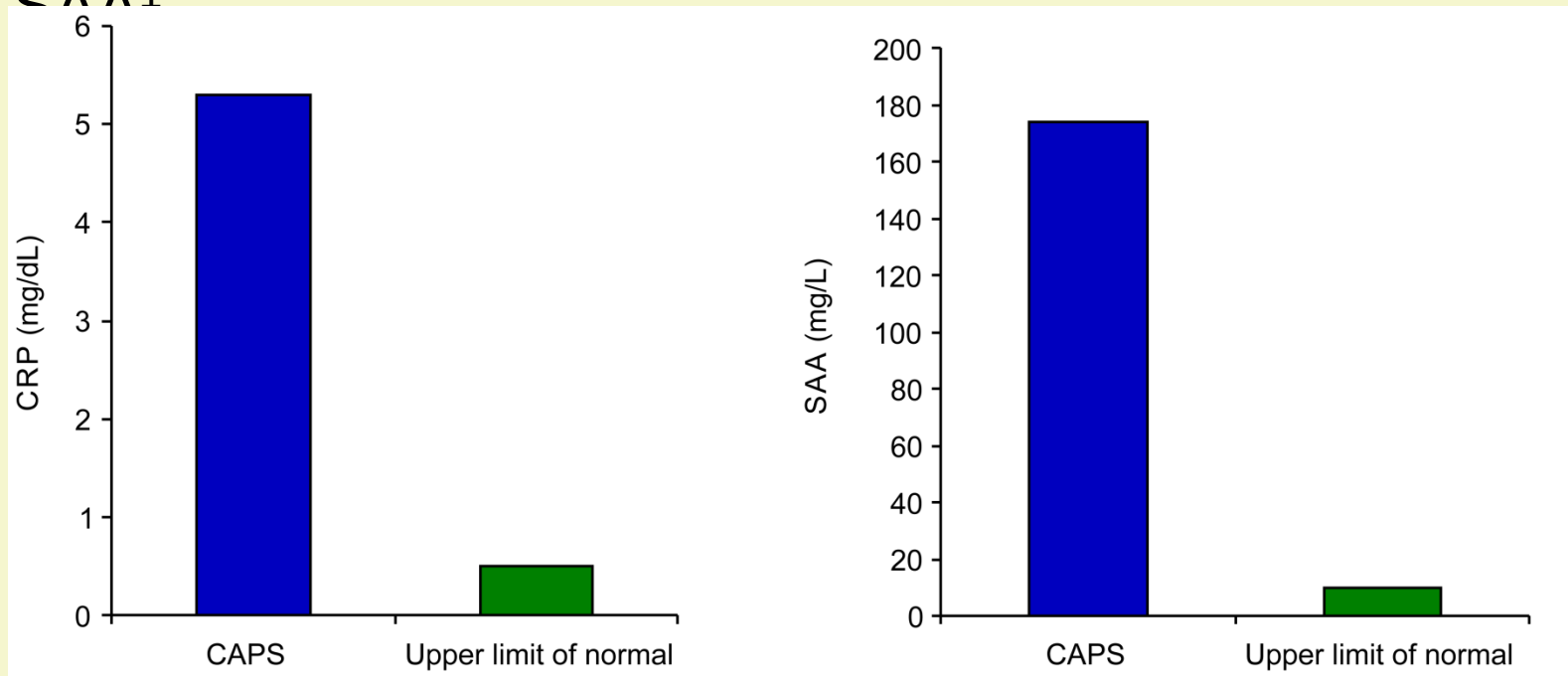


Περιοδικότητα πυρετού σε MWS



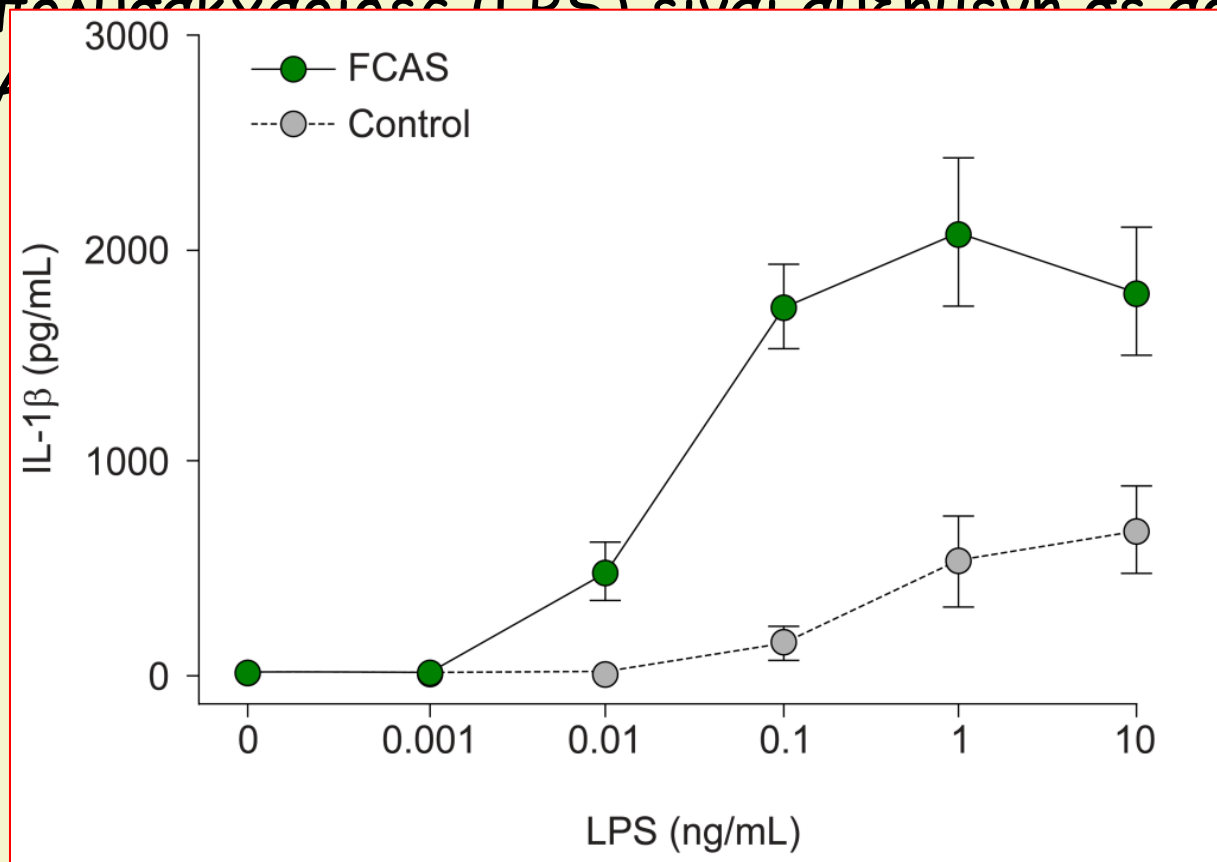
Βιοχημικοί δείκτες που συσχετίζονται με CAPS

- Το CAPS συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP και SAA¹



IL-1 β σε CAPS

- ✓ Η παραγωγή IL-1 β σε ολικό αίμα σε απάντηση σε λιποτενισακχαίτες (LPS) είναι αυξημένη σε ασθενείς με CAPS



Εμπειρική χορήγηση Anakinra

- σε 2 ασθενείς με MWS κ' ↑↑↑ SAA κ' AA αμυλοείδωση (Hawkins 2003)
- ↓↓↓ φλεγμονής κ' SAA κφ σε 3 ημέρες

- Blockade IL-1 β σε CINCA/NOMID

Anakinra 18 Pt_s

Σε 3 ds ύφεση κλινικά

Σε 3 ms σημαντική βελτίωση
εργαστηριακά

Σε 6 ms 6 Pt_s βελτίωση βαρηκοΐας

Hawkins 2006

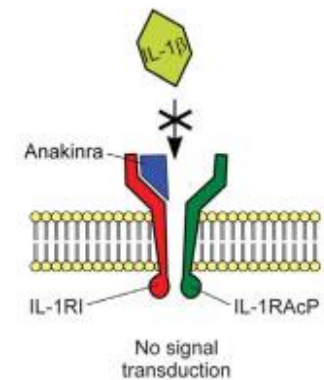
- 4 μελέτες για blockade IL-1 β σε FCAS
- 2 με rilonacept (Hoffman 2008)
- 2 με anakinra

- 2 μελέτες για blockade IL-1 β MWS
canakinumab

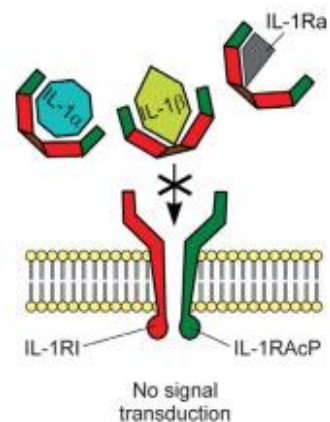
Phase III 35 Pt_s (5 παιδιά – 2 NOMID)

Lachmann 2009

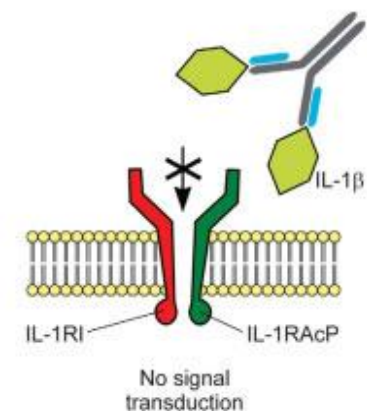
Anakinra



Rilonacept

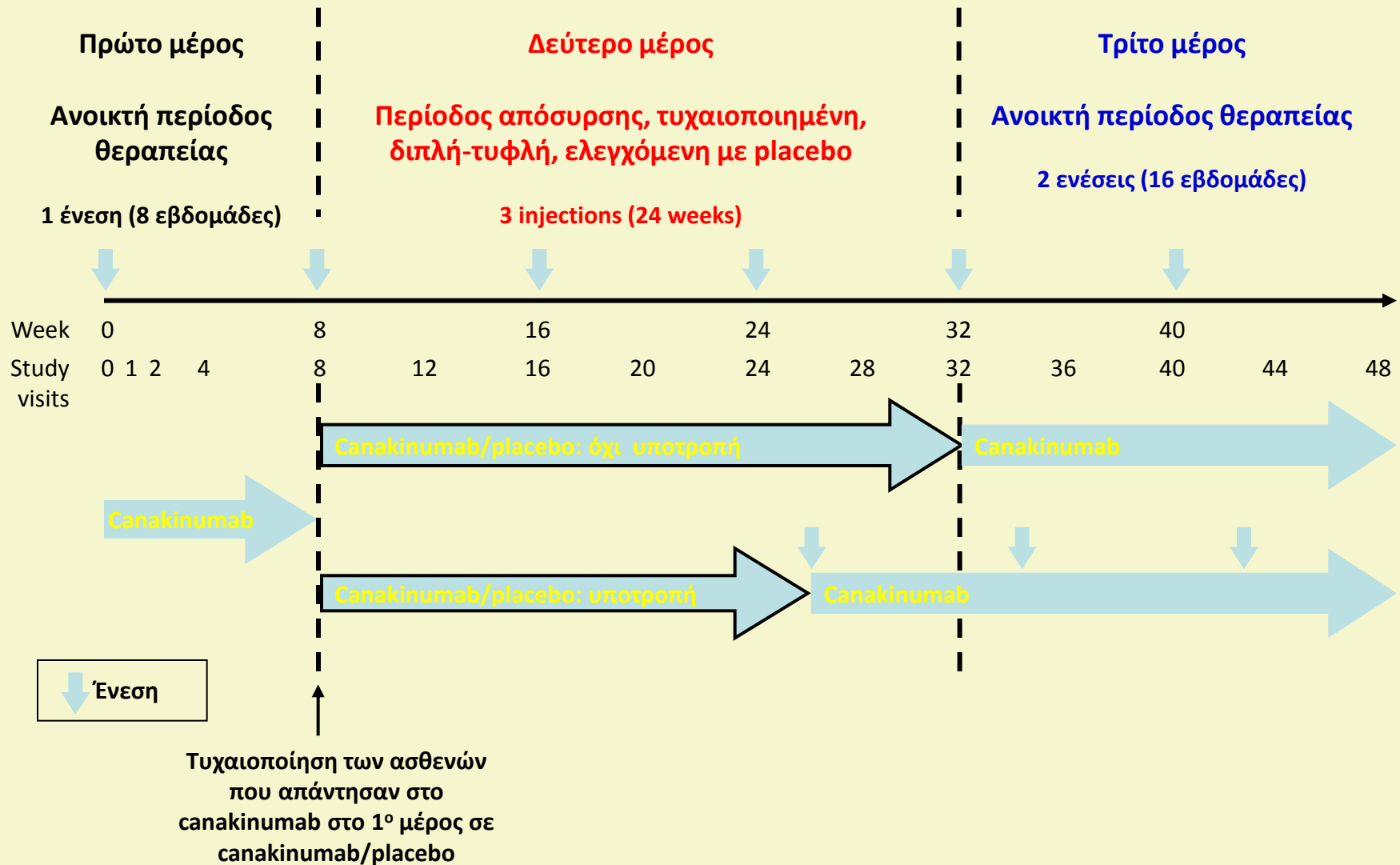


Canakinumab

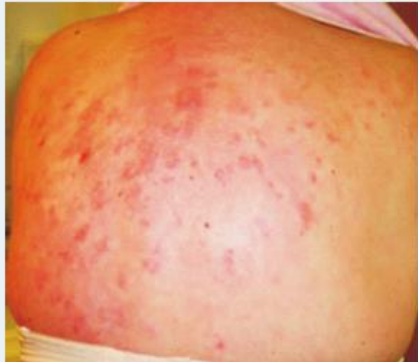


Anti-interleukin-1 (anti-IL-1) therapies studied in patients with autoinflammatory disorders (see refs. 41–43). Top, Anakinra is the recombinant form of the endogenous IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). It mimics IL-1Ra and acts by blocking binding of IL-1 to its receptor. Anakinra has a half-life of 4–6 hours and is administered daily. Middle, Rilonacept is a fusion protein consisting of the extracellular domains of IL-1R type I (IL-1RI) and IL-1R accessory protein (IL-1RAcP) attached to the Fc portion of a human IgG molecule. It prevents binding of IL-1 to its receptor. Rilonacept has a half-life of 8.6 days and is administered weekly. Bottom, Canakinumab is a fully human IgG1 anti-IL-1 monoclonal antibody. It prevents binding of IL-1 to its receptor. Canakinumab has a half-life of 21–28 days and is administered once every 8 weeks for treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome.

Σχεδιασμός της μελέτης φάσης III - D2304



εργαστηριακή απάντηση σε 24 ώρες



1^ο μέρος

- 97% των ασθενών με CAPS πέτυχαν πλήρη απάντηση
- Οι ασθενείς απάντησαν άμεσα σε 24 ώρες-τα συμπτώματα περιορίστηκαν στο ελάχιστο

2^ο μέρος

- Canakinumab group:
100 % κλινική και βιολογική ύφεση στη διπλή-τυφλή φάση των 24 εβδομάδων,
0% υποτροπή
- Placebo group:
81% υποτροπή – μέσο διάστημα για την υποτροπή 100 μέρες

3^ο μέρος

- Η ύφεση διατηρήθηκε για έως 48 εβδομάδες στο 90% των ασθενών που προχώρησαν στο 3^ο μέρος

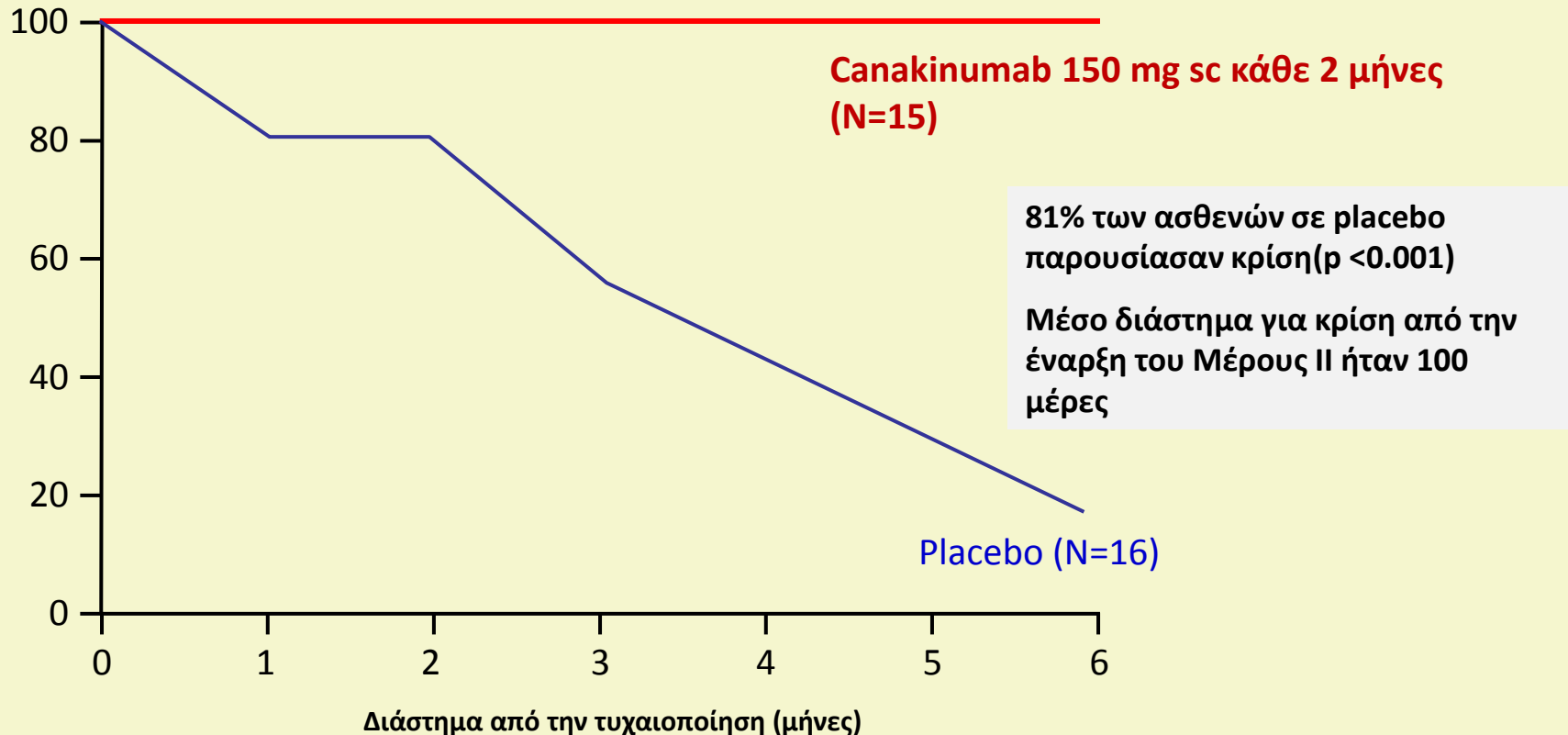
Αμέσως πριν την
πρώτη θεραπεία



24 ώρες μετά την
πρώτη θεραπεία

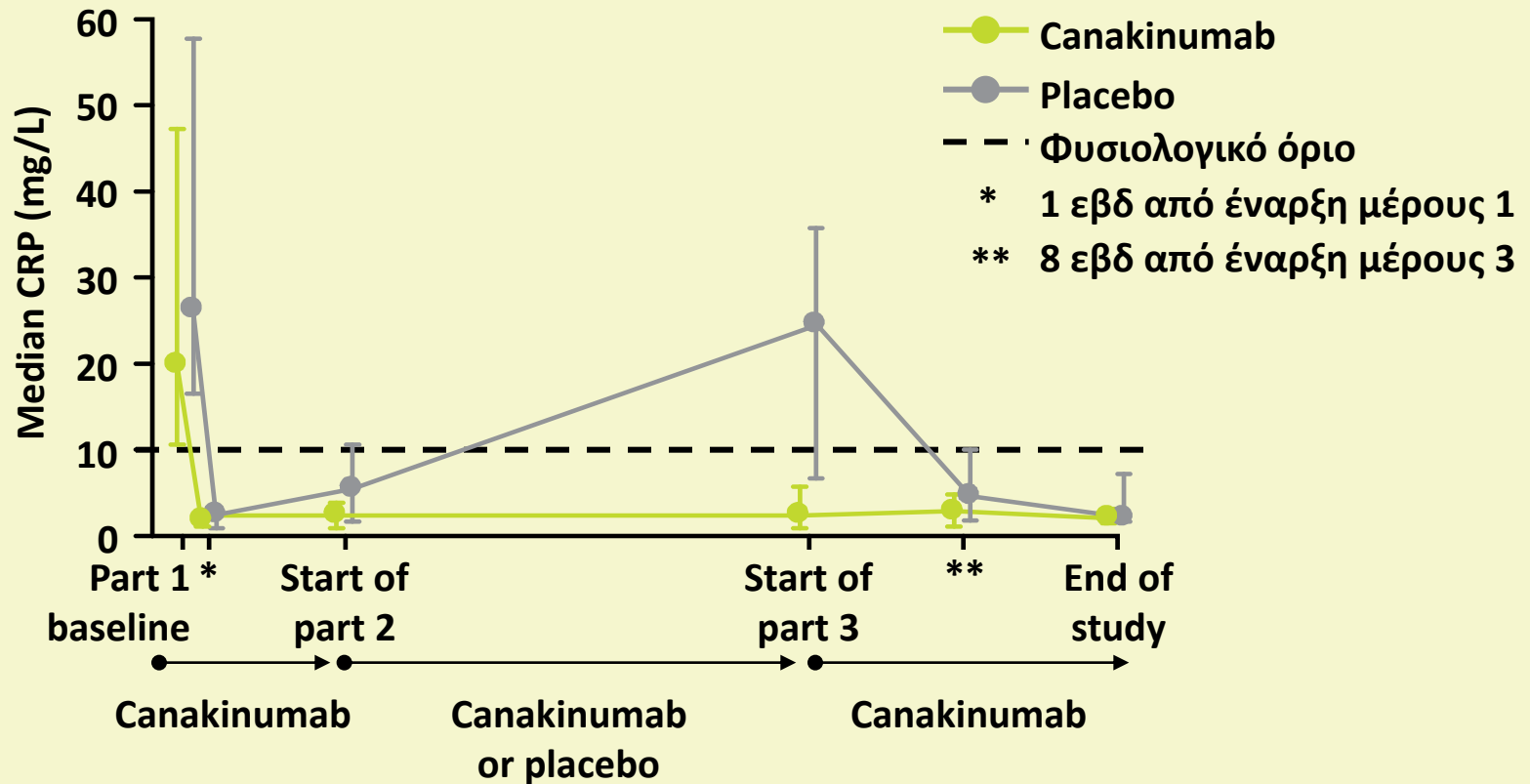
Το Canakinumab επάγει μακροχρόνια ύφεση στο CAPS

Ασθενείς χωρίς εξάρσεις(%)



Καμπύλη Kaplan Meier για την αναλογία των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι από συμπτώματα στο τέλος της δεύτερου μέρους

Επίπεδα CRP κατά την αγωγή με canakinumab



- Τα μέσα επίπεδα SAA του ορού ήσαν επίσης:
 - Στα φυσιολογικά όρια στο τέλος του μέρους 1
 - Παρέμειναν φυσιολογικά κατά την αγωγή με canakinumab
 - Αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια του 2^{ου} μέρους σε ασθενείς που λάμβαναν placebo

Συμπεράσματα της αποτελεσματικότητας του Canakinumab στα CAPS

- Μία δόση του Canakinumab παρέχει ταχεία κλινική και εργαστηριακή απάντηση σε 24 ώρες, στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με CAPS
- Το Canakinumab επάγει διατηρήσιμη ύφεση στα CAPS, με τους ασθενείς να χρειάζονται 1 ένεση κάθε 8 εβδομάδες
- Το Canakinumab επάγει κλινική και διατηρήσιμη κλινική ύφεση στο πλήρες φάσμα των φαινότυπων* στο CAPS, σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν (>4 έτη)

***FCAS, Muckle Wells, NOMID**

Canakinumab στα CAPS- ασφάλεια

- Η μικρή επίπτωση τοπικών αντιδράσεων σε συνδυασμό με το μεσοδιάστημα των 8 εβδομάδων ανά δόση, κάνει το Canakinumab καλά ανεκτό
- Δεν έχουν ανιχνευθεί anti-Canakinumab αντισώματα
- Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο ήταν λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού
- Όλες οι λοιμώξεις απάντησαν στη συνήθη θεραπεία- δεν παρατηρήθηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις

CANAKINUMAB

- Τον Ιούνιο του 2009 ο FDA ενέκρινε το canakinumab για τη θεραπεία του CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome)



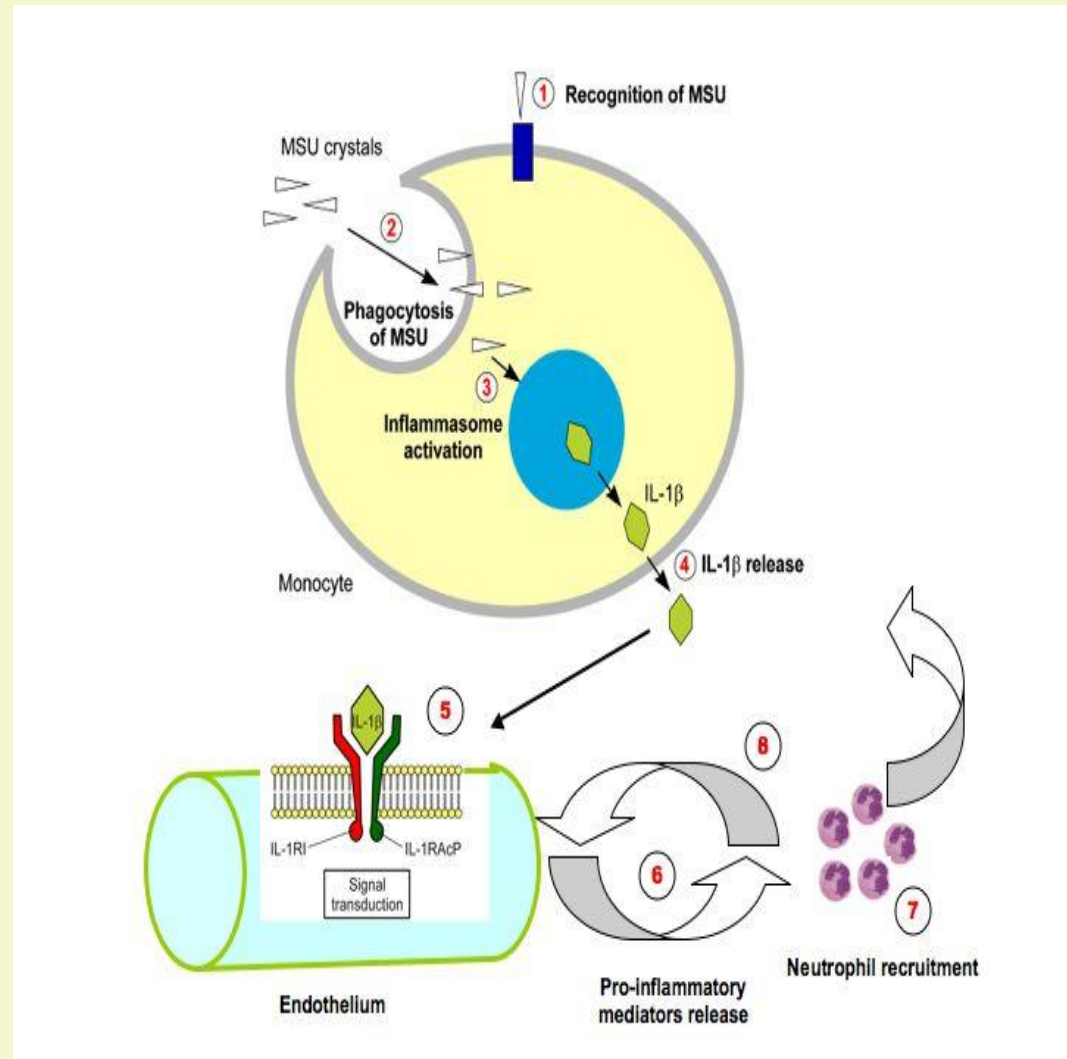
[Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome.](#)

Lachmann HJ et al, N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2416-25.

Ουρική Αρθρίτιδα

Μηχανισμός Φλεγμονής στην ουρική αρθρίτιδα

- 1) Αναγνώριση των κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου από κυτταρικούς υποδοχείς του συστήματος φυσικής ή μη ειδικής ανοσίας (TLR2 και 4)
- 2) Μέσω του σηματοδοτικού μηχανισμού του NF-κΒ παράγεται προ IL-1β
- 3) Πρόσληψη των κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου από φαγοκύτταρα (πχ μακροφάγα)
- 4) Διέγερση του φλεγμονοσώματος NALP3, ενεργοποίηση της κασπάσης 1 και μετατροπή της προ IL-1β σε IL-1β
- 4) Απελευθέρωση IL-1β στην κυκλοφορία
- 5) Ενεργοποίηση καταρράκτη φλεγμονής και επιστράτευση των NEUT



Θεραπευτικοί στόχοι στην Ουρική αρθρίτιδα^{1,2}

- Περιορισμός παρουσίας κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου
 - Επιτυγχάνεται με μείωση των επιπέδων του ουρικού στον ορό < 6 mg/dL με θεραπείες μείωσης του ουρικού οξέος
- Θεραπεία της φλεγμονής που σχετίζεται με την παρουσία των κρυστάλλων του ουρικού μονονατρίου
 - Απαιτείται θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κολχικίνη, στεροειδή
- Πρόληψη εμφάνισης νέων φλεγμονωδών επεισοδίων, ιδιαίτερα κατά την έναρξη αντιυπερουριχαιμικής αγωγής
 - Απαιτείται προφύλαξη με αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κολχικίνη, στεροειδή
- Πρόληψη εμφάνισης τόφων και διαβρώσεων ή μείωση υπαρχόντων τόφων^{3,4}

¹Pascual E, et al. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:122–7; ²Fels E, et al *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:198–202; ³Dalbeth N et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1804-7;

⁴Becker MA et al. *J Rheumatol* 2009;36:1041–8.

Εκκρεμή θεραπευτικά προβλήματα στην ουρική αρθρίτιδα

- Οι καθιερωμένες θεραπείες δεν είναι πάντα αποτελεσματικές ή μπορεί να αντενδείκνυνται
- Οι υποκείμενες συννοσηρότητες συχνά περιορίζουν την επιλογή θεραπείας
- Ανάγκη για άλλη θεραπεία που να αναστέλλει το αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο της GOUT
- Η IL-1β είναι κύριος θεραπευτικός στόχος στην GOUT



**Canakinumab (ACZ885) vs. triamcinolone acetonide
for treatment of acute flares and prevention of recurrent
flares
in gouty arthritis patients
refractory to or contraindicated to NSAIDs and/or
colchicine**

Alexander So¹, Marc De Meulemeester², Talha Shamim³, Andrey
Pikhlak⁴, A. Eftal Yücel⁵, Udayasankar Arulmani⁶, Dominik
Richard⁶, Valda Murphy⁶, Peter Sallstig⁶, Naomi Schlesinger⁷

¹CHU Vaudois, University of Lausanne, Switzerland; ²Gozee, Belgium; ³Heartland
Clinical Research, Omaha, NE, USA; ⁴Moscow State University of Medicine and
Dentistry, Russia; ⁵Başkent University, Ankara, Turkey; ⁶Novartis Pharma AG, Basel,
Switzerland; ⁷UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ,
USA

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

- **Κύρια κριτήρια εισαγωγής**
 - Οξεία κρίση ουρικής τις τελευταίες 5 μέρες
 - Τουλάχιστον μία προηγούμενη κρίση
 - Ένταση άλγους ≥ 50 mm σε 0–100 mm VAS για πόνο
 - Ανθεκτικότητα ή αντένδειξη στα ΜΣΑΦ ή/και κολχικίνη
 - Οι ασθενείς σε θεραπεία μείωσης του ουρικού δεν επιτρέπεται να αλλάξουν δόση κατά τη διάρκεια της μελέτης
- **Κύρια κριτήρια αποκλεισμού**
 - Χρήση ειδικών αναλγητικών εντός καθορισμένου διαστήματος πριν το screening
 - Χρήση των anakinra, rilonacept ή άλλων βιολογικών εντός καθορισμένου διαστήματος πριν την είσοδο στη μελέτη
 - Σοβαρή νεφρική βλάβη
 - Ενεργείς ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

Στόχοι και αξιολογήσεις

- **Κύριος:**

- Να αξιολογηθεί η δόση του canakinumab που επιφέρει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με triamcinolone acetonide 40 mg i.m. στις 72 ώρες μετά την έγχυση, όπως εκτιμάται από αναλογική κλίμακα άλγους από τον ασθενή

- **Δευτερεύοντες:**

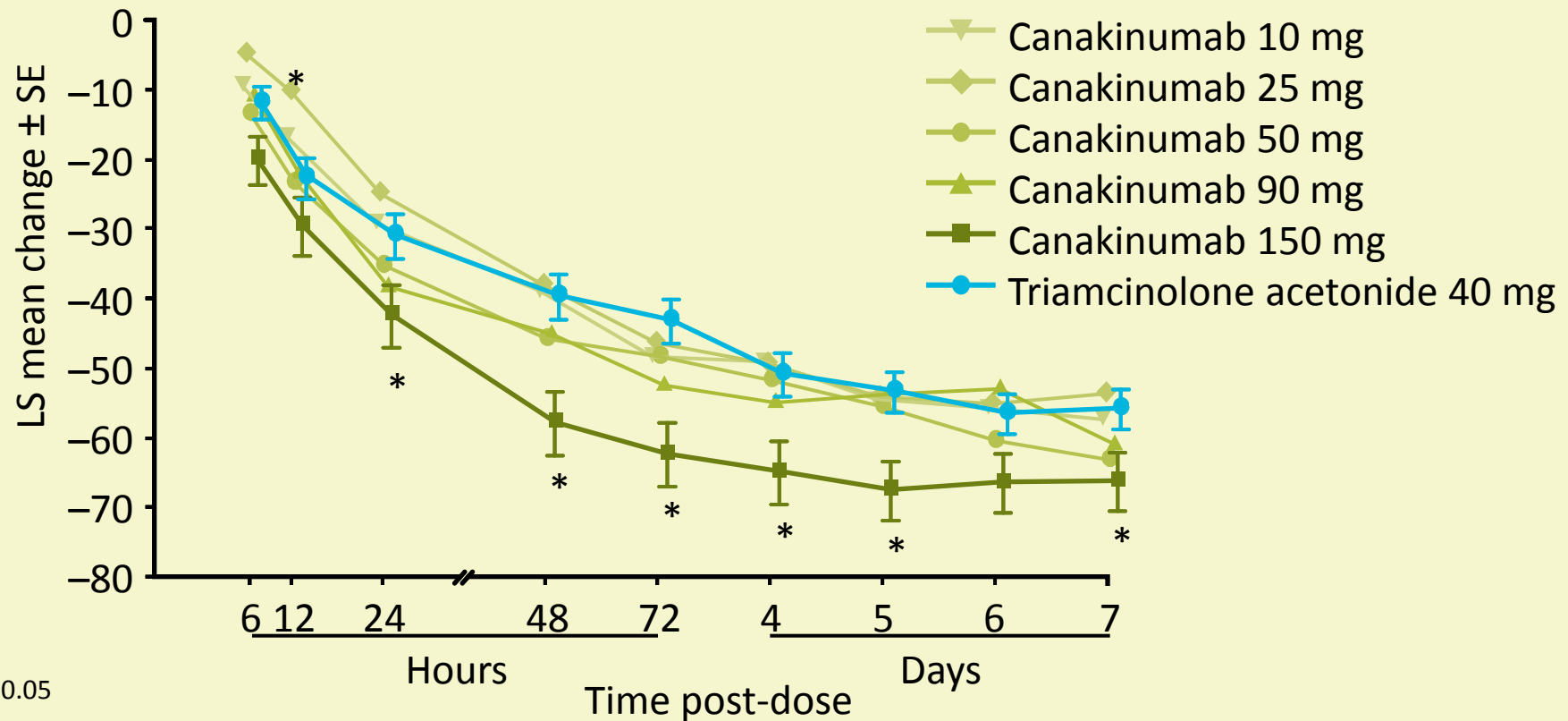
- Διάστημα για μείωση του άλγους κατά 50%
- Διάστημα για επανεμφάνιση κρίσης
- Μεταβλητές ασφάλειας (ΑΕ, ΣΑΕς, τοπικές αντιδράσεις έγχυσης)

- **Εκτίμηση του άλγους:**

- Εκτίμηση του άλγους από τους ασθενείς στην έναρξη και σε κάθε επόμενη επίσκεψη με οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και διακύμανση από τα 0 mm “χωρίς πόνο” έως τα 100 mm “αφόρητος πόνος”

Το Canakinumab 150 mg παρείχε μεγαλύτερη ανακούφιση από το άλγος με ταχύτερη έναρξη έναντι της triamcinolone acetonide

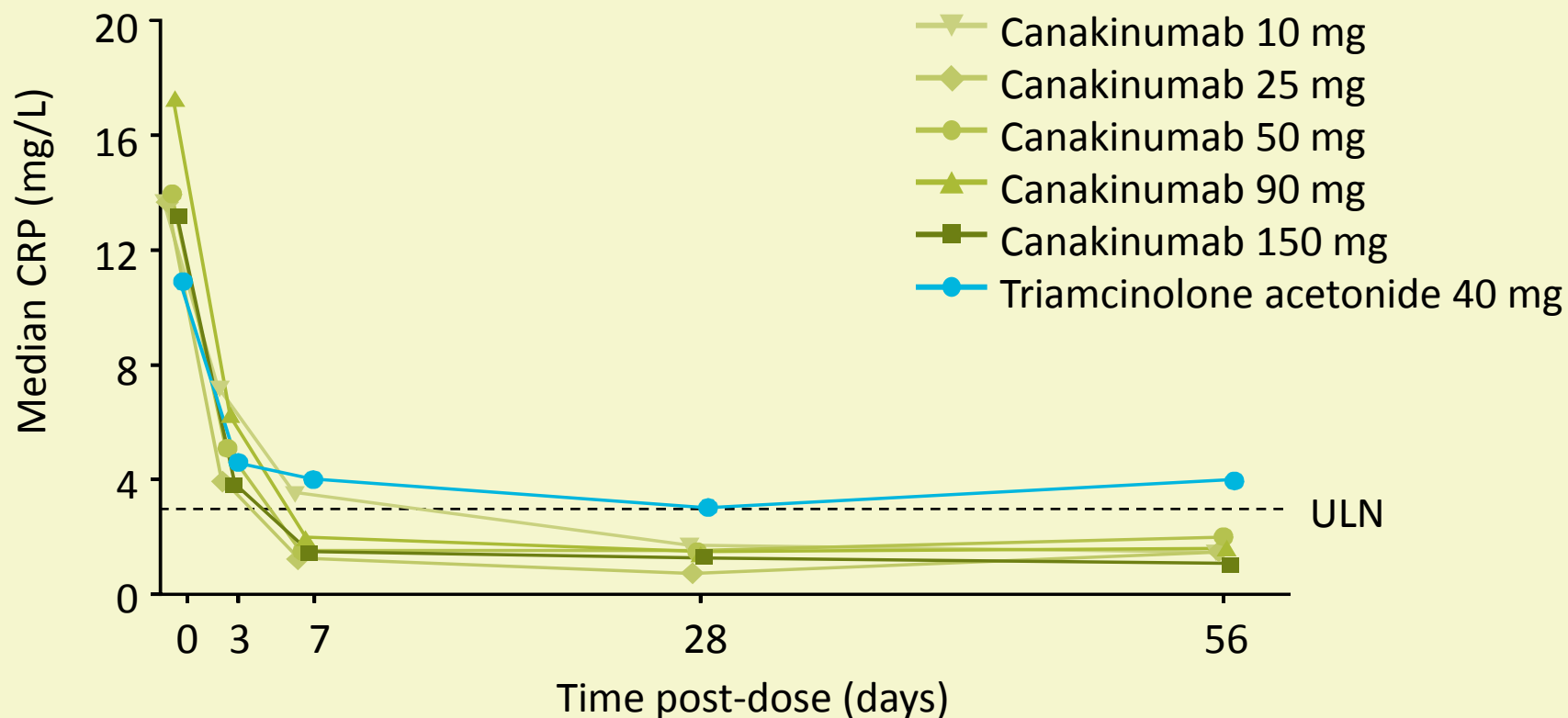
- Στατιστικά σημαντική, δόσοεξαρτώμενη απάντηση στο canakinumab παρατηρήθηκε στις 72 ώρες ($p < 0.05$)



Time	24 h	48 h	72 h	4 d	5 d	6 d	7 d
Canakinumab 150 mg vs TA: Mean difference, mm	-11.5	-18.2	-19.2	-14.1	-14.2	-9.9	-10.5
p value	0.039	0.002	<0.001	0.012	0.007	0.055	0.042

Το canakinumab επανέφερε την CRP σε φυσιολογικά επίπεδα

- Μέχρι την 7^η μέρα η μέση τιμή της CRP ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα στην ομάδα του canakinumab αλλά όχι στην ομάδα της triamcinolone acetonide

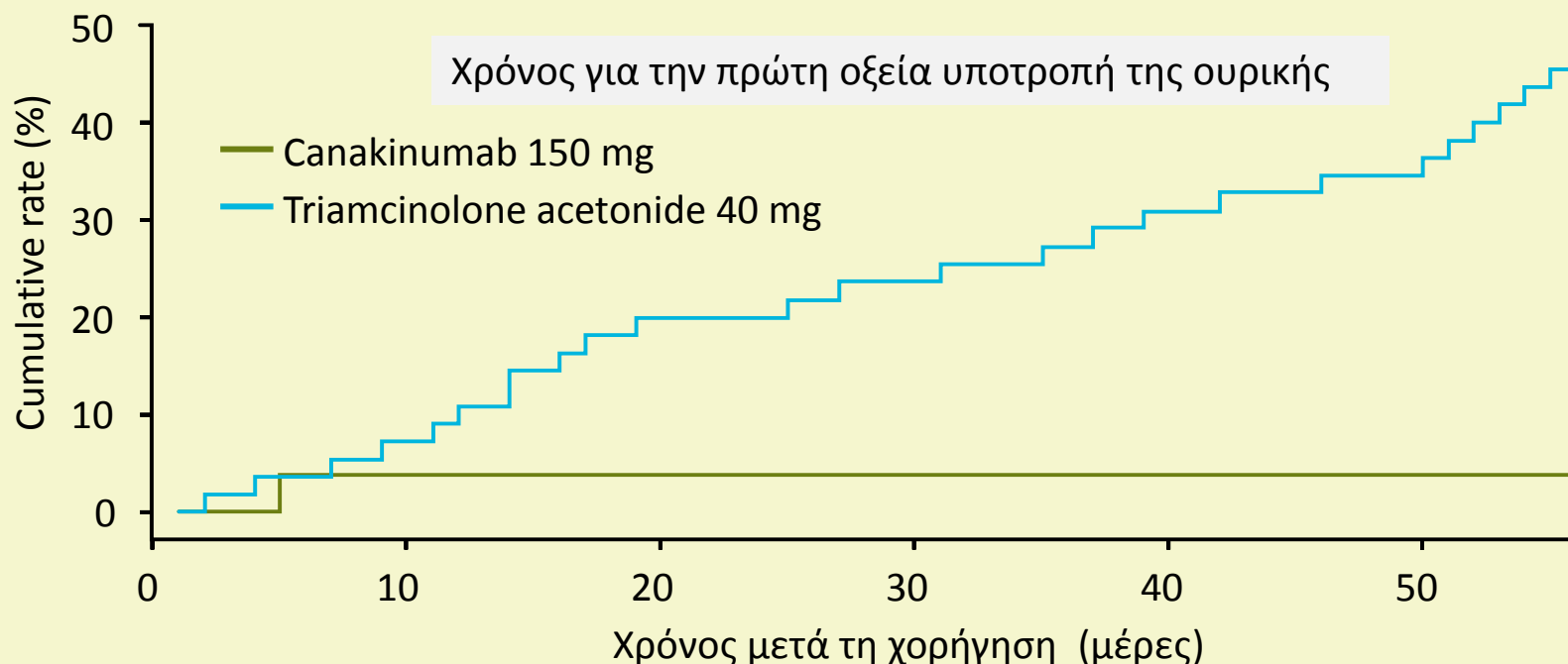


ULN, 3.0 mg/L

CRP, C-reactive protein; ULN, upper limit of normal

Το Canakinumab 150 mg ανέστειλε τις υποτροπιάζουσες κρίσεις

- Το Canakinumab 150 mg μείωσε τις υποτροπιάζουσες κρίσεις κατά 94% vs triamcinolone acetonide για 8 εβδομάδες από τη χορήγηση



	Canakinumab					TA 40 mg (n = 56)
	10 mg (n = 28)	25 mg (n = 29)	50 mg (n = 28)	90 mg (n = 29)	150 mg n = 27)	
Patients with a recurrent flare by week 8, n (%)	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.6)	4 (13.8)	1 (3.7)	25 (45.4)
Hazard ratio (vs TA)	0.07	0.18	0.07	0.25	0.06	-
p value	0.008	0.005	0.008	0.010	0.006	-

Το Canakinumab ήταν καλά ανεκτό

Παράμετρος, n (%)	Canakinumab					TA 40 mg (n = 57)
	10 mg (n = 28)	25 mg (n = 29)	50 mg (n = 29)	90 mg (n = 29)	150 mg n = 28)	
Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)						
Οποιαδήποτε	10 (35.7)	13 (44.8)	15 (51.7)	12 (41.4)	9 (32.1)	24 (42.1)
Λοιμώξεις- ΑΕ	0	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	2 (7.1)	4 (7.0)
Αντίδραση σημείου έγχυσης						
υποδόρια	1 (3.6)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (3.5)
ενδομυϊκή	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (1.8)
Σοβαρές ΑΕ						
Οποιαδήποτε	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0	0	1 (1.8)
Σκωληκοειδίτιδα	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0
Βρογχίτιδα	0	1 (3.4)	0	0	0	0
Στένωση καρωτίδας	0	0	1 (3.4)	0	0	0
Αγγειακή εγκεφαλική διαταραχή	0	0	0	0	0	1 (1.8)

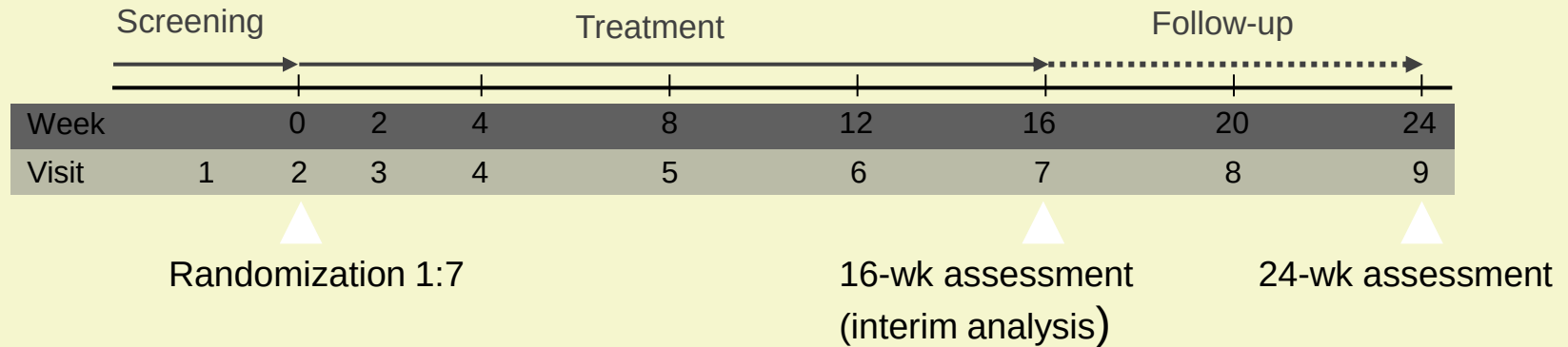
- Οι πιο συχνές ΑΕς ήσαν λοιμώξεις. Η επίπτωση των λοιμώξεων ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων της triamcinolone acetonide και του canakinumab
- Χωρίς διαφορετικό τύπο ΑΕ μεταξύ των ομάδων θεραπείας
- Όλες οι σοβαρές ΑΕ εκτιμήθηκε ότι δεν σχετίζονταν με την αγωγή

Συμπεράσματα

- Το Canakinumab 150 mg παρείχε μεγαλύτερη και ταχύτερη ανακούφιση από τον πόνο συγκριτικά με την triamcinolone acetate σε οξείες κρίσεις σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ανθεκτικούς ή με αντένδειξη στα ΜΣΑΦ ή/και την κολχικίνη
- Το Canakinumab 150 mg ανέστειλε τις κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας κατά 94% συγκριτικά με την triamcinolone acetate σε διάστημα 8 εβδομάδων
- Το Canakinumab ήταν καλά ανεκτό και το 97% των ασθενών δεν είχαν αντίδραση στο σημείο της έγχυσης
- Το Canakinumab στη δόση των 150 mg προκρίθηκε για περαιτέρω μελέτες φάσης III στην ουρική αρθρίτιδα

Efficacy of Canakinumab (ACZ885),
a Fully Human Anti-Interleukin (IL)-1beta Monoclonal
Antibody,
In the Prevention of Flares
in Gout Patients Initiating Allopurinol Therapy

Σχεδιασμός Μελέτης



432 randomized patients initiating allopurinol (≤ 1 mo)

391 (91%) completed

Canakinumab 25 mg sc, d 1 (n=55)

Canakinumab 50 mg sc, d 1 (n=54)

Canakinumab 100 mg sc, d 1 (n=54)

Canakinumab 200 mg sc, d 1 (n=54)

Canakinumab 300 mg sc, d 1 (n=53)

Canakinumab sc q4wk: 50 mg, d 1 and 29; 25 mg, d 57 and 85 (n=54)

Active comparator:
Colchicine 0.5 mg/d for 16 wk (n=108)

- Allopurinol up to 300 mg adjusted for GFR
- Rescue medication with naproxen or prednisolone/prednisone permitted
- Patients from 75 centres in 16 countries
- Enrollment from Nov 2008 to Aug 2009

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

- **Κύρια κριτήρια εισαγωγής:**

- ≥ 2 κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας τον προηγούμενο χρόνο
- Έναρξη θεραπείας μείωσης του ουρικού οξέως με αλλοπουρινόλη (εντός ≤ 1 μήνα πριν την επίσκεψη screening)
- $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$

- **Κύρια κριτήρια αποκλεισμού:**

- Οξεία κρίση ουρικής αρθρίτιδας εντός 2 εβδομάδων από ή κατά τη διάρκεια του screening
- Ιστορικό δυσανεξίας, αλλεργίας ή αντένδειξης σε κολχικίνη ή αλλοπουρινόλη
- Χρήση συγκεκριμένων αναλγητικών σε καθορισμένα διαστήματα πριν το screening
- Σοβαρή νεφρική βλάβη (εκτιμώμενη $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ τους τελευταίους 6 μήνες)
- Ενεργείς ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις

Στόχοι και αξιολογήσεις

- **Κύριος:**

- Να αξιολογηθεί η δόση του canakinumab που επιφέρει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την κολχικίνη 0.5 mg ημερησίως αναφορικά με το μέσο αριθμό κρίσεων σε διάστημα 16 εβδομάδων

- **Δευτερεύοντες:**

- Αριθμός ασθενών με κρίσεις
- Ποσοστό ασθενών με τουλάχιστον 1 κρίση
- Χρονικό διάστημα εμφάνισης 1^{ης} κρίσης
- Επίπεδα CRP
- Ασφάλεια και ανοχή

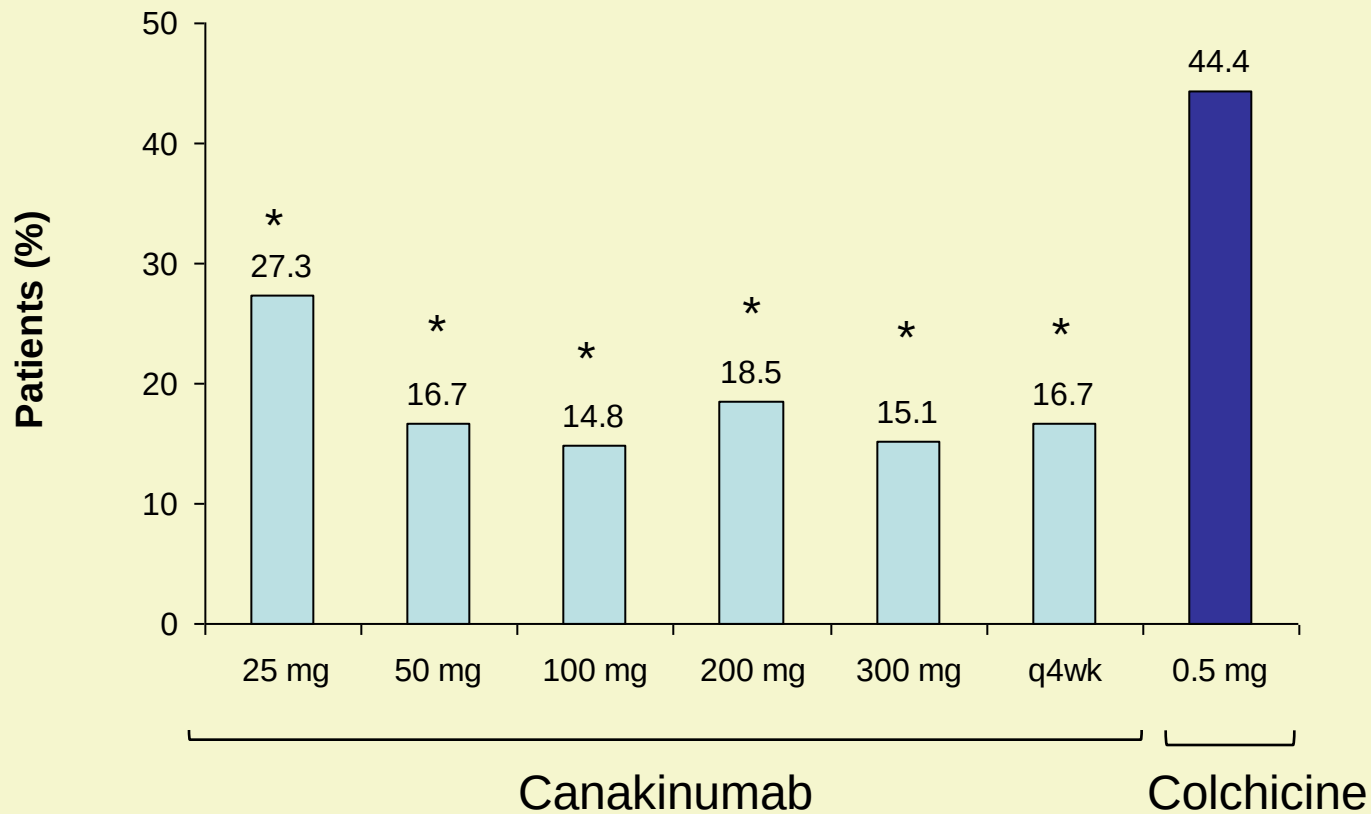
- **Εκτίμηση των κρίσεων:**

- Αναφορές ασθενών σε ημερολόγιο (μέχρι 7 ημέρες)
- Εκτίμηση του άλγους από τους ασθενείς με οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και διακύμανση από τα 0 mm “χωρίς πόνο” έως τα 100 mm “αφόρητος πόνος” και με κλίμακα Likert 5 σημείων

Σύνοψη αποτελεσμάτων

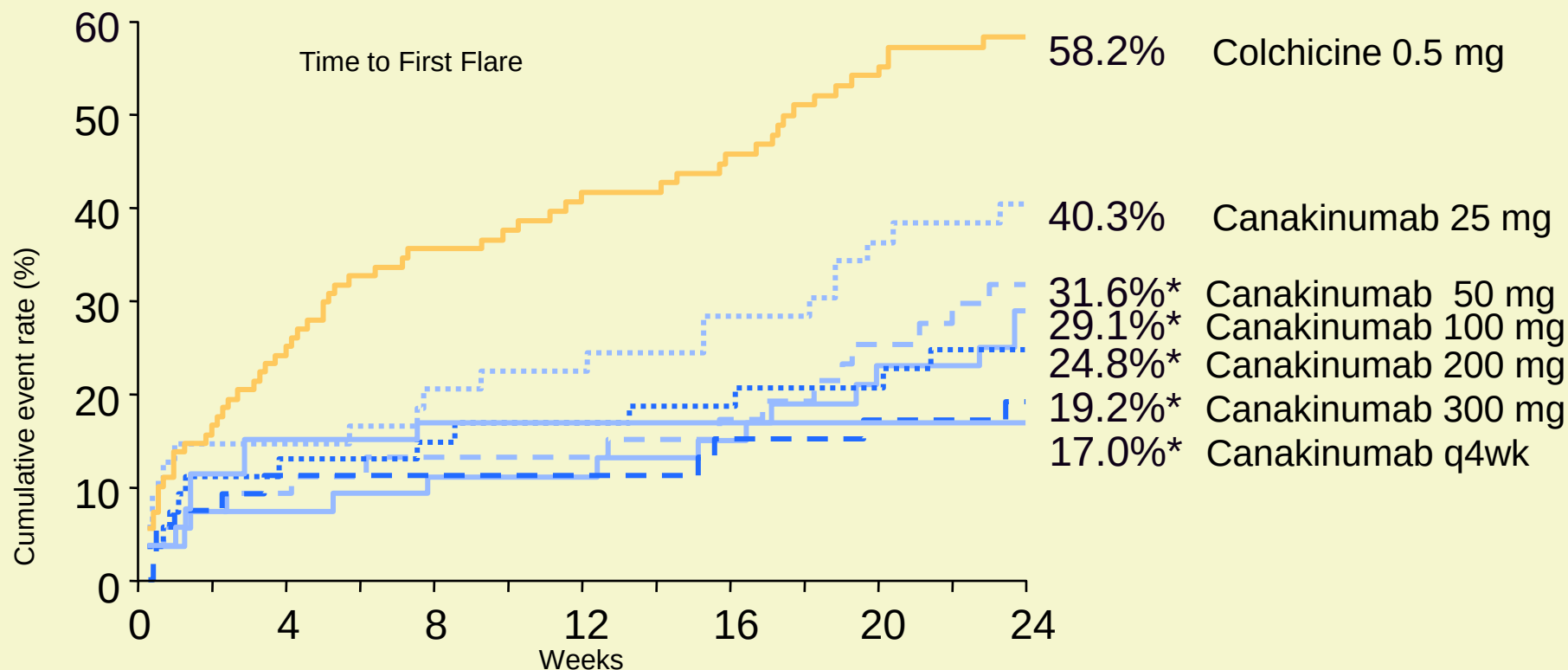
- Το Canakinumab σε δόσεις $\geq 50\text{mg}$ μείωσε σημαντικά τον αριθμό των κρίσεων ανά ασθενή συγκριτικά με την κολχικίνη στα 0.5mg
- Όλες οι δόσεις του canakinumab $\geq 50\text{ mg}$ ήταν αποτελεσματικότερες από την κολχικίνη 0.5mg αναφορικά με τον αριθμό των κρίσεων στις 16 εβδομάδες
- Η αποτελεσματικότητα αυτή δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη
- Ανάμεσα στις μελετώμενες δόσεις του canakinumab δεν αναγνωρίστηκε συγκρίσιμη δόση με την κολχικίνη στα 0.5mg

**Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς
παρουσίασαν ≥ 1 κρίσεις στην ομάδα του Canakinumab
σε σύγκριση με την κολχικίνη σε διάστημα 16 εβδομάδων**



* $P \leq 0.05$ for all canakinumab doses vs colchicine 0.5 mg once daily.
Logistic regression with treatment group, allopurinol dose at baseline and BMI at baseline as covariates.
BMI, body mass index; q4wk, every 4 weeks

Το Canakinumab σε δόσεις $\geq 50\text{mg}$ καθυστέρησε την υποτροπή των κρίσεων συγκριτικά με την κολχικίνη



* $p \leq 0.05$ vs colchicine 0.5 mg once daily; ¹Cox's proportional hazard regression model with treatment group, allopurinol dose at baseline and BMI at baseline as covariates. Figure shows Kaplan-Meier estimates of time to first flare. BMI, body mass index; CI, confidence interval; q4wk, every 4 weeks

Συμπεράσματα

- Μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της προφύλαξης από κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη θεραπείας μείωσης ουρικού οξέως
- Μία ή μηνιαίες δόσεις canakinumab καθυστέρησαν την εμφάνιση κρίσεων σε ασθενείς που άρχισαν θεραπεία μείωσης ουρικού οξέως
- Δόσεις του Canakinumab ≥ 50 mg οδήγησαν σε:
 - Λιγότερες κρίσεις ανά ασθενή συγκριτικά με την κολχικίνη (62% - 72% μείωση σχετικού κινδύνου)
 - Λιγότεροι ασθενείς εμφάνισαν ≥ 1 κρίσεις συγκριτικά με την κολχικίνη
- Παρόμοιο προφίλ ανοχής σε όλα τα δοσολογικά σχήματα του canakinumab
- Οι δόσεις του Canakinumab ≥ 50 mg προκρίθηκαν για περαιτέρω έρευνα σε μελέτες φάσης III για προφύλαξη από κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΦΑΣΕΩΝ II ΚΑΙ III

- ΑΕς είχαν το 52,6% των ασθενών που έλαβαν canakinumab 150 mg έναντι 44,1% των ασθενών που έλαβαν τριαμσινολόνη και 53,7% των ασθενών που έλαβαν κολχικίνη
- Οι περισσότερες ΑΕς ήταν ήπιες προς μέτριες και δεν σχετίζονταν με το φάρμακο ούτε συσχετίζονταν με συγκεκριμένο όργανο
- Οι πιο συχνές ΑΕ ανά όργανο (>10% των ασθενών) ήταν λοιμώξεις (canakinumab 11.9%; ΤΑ 9.1%) και μυοσκελετικές διαταραχές (canakinumab 11.5%; ΤΑ 13.6%)
- Άλλες συχνές ΑΕ ήταν κεφαλαλγία (canakinumab 4.0%; ΤΑ 3.8%) και υπέρταση (canakinumab 4.0%; ΤΑ 3.1%)

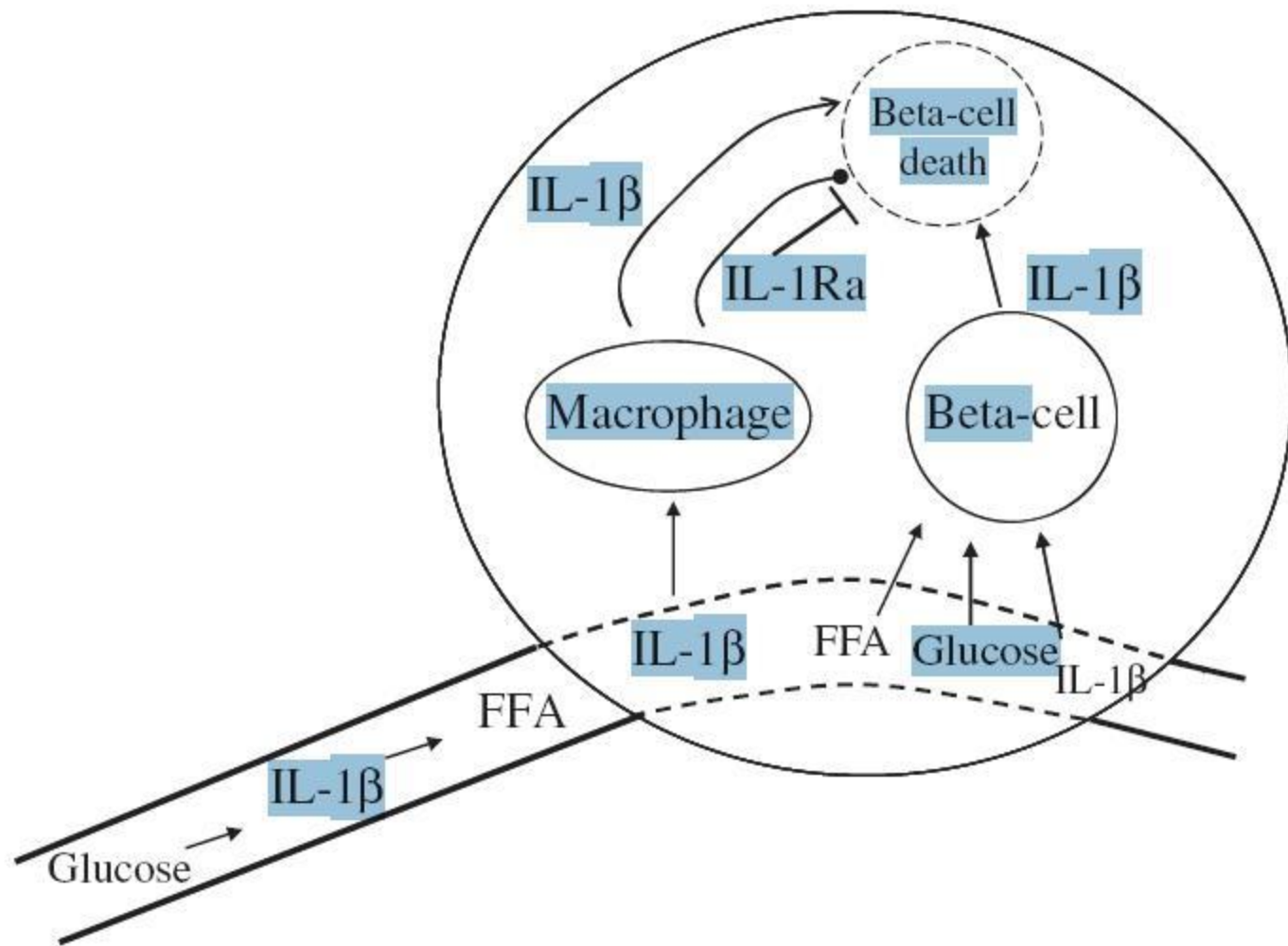
- Σοβαρές ΑΕς εμφανίστηκαν στο 5,1% των ασθενών που έλαβαν canakinumab 150 mg, στο 2,4% των ασθενών που έλαβαν τριαμσινολόνη και στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν κολχικίνη
- Θάνατος σε 1 ασθενή που έλαβε canakinumab (ΑΕΕ), σε 1 ασθενή που έλαβε ΤΑ (πνευμονική εμβολή) και σε 1 που έλαβε κολχικίνη (ΟΕΜ)
- 1 ασθενής που λάμβανε canakinumab διέκοψε την αγωγή λόγω ΑΕ, 1 που λάμβανε ΤΑ και 3 που λάμβαναν κολχικίνη
- Δεν εμφανίστηκαν ευκαιριακές λοιμώξεις
- Οι περισσότεροι ασθενείς (99,1%) δεν εμφάνισαν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Overall Safety Summary (Phase 2 and Phase 3)

Event, n (%)	Canakinumab ≤100 mg n=278	Canakinumab split* 150 mg n=53	Canakinumab 150 mg n=253	Canakinumab ≥200 mg n=107	TA 40 mg n=286	Colchicine n=108
Total patients with any AE	137 (49.3)	31 (58.5)	113 (52.6)	57 (53.3)	126 (44.1)	58 (53.7)
Serious AE	11 (4.0)	1 (1.9)	13 (5.1)	6 (5.6)	7 (2.4)	6 (5.6)
AEs leading to discontinuation	4 (1.4)	0	1 (0.4)	7 (6.5)	1 (0.3)	3 (2.8)
Severe AE	12 (4.3)	0	10 (4.0)	4 (3.7)	10 (3.5)	6 (5.6)
Death	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.9)

IL-1 β και ΣΔ

- 1985 IL-1 β $\longrightarrow$ θάνατος β -κυττάρων
- Και ο ΣΔ τύπου2 χρόνια φλεγμονώδης νόσος
- $\uparrow$ γλυκόζη $\longrightarrow$ στο β κύτταρο $\longrightarrow \uparrow$ IL-1 β
 $\longrightarrow$ θάνατος β -κυττάρων



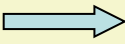
IL-1 β και ΣΔ

- Ο ρόλος των FFA $\longrightarrow$ $\uparrow$ caspase-1 $\longrightarrow$ $\uparrow$ IL-1 β
- Ο ρόλος του amyloid polypeptide $\longrightarrow$ $\uparrow$ NLRP3
 $\longrightarrow$ $\uparrow$ IL-1 β (Alzheimer & ALS)

Η κλινική απόδειξη

- Anakinra σε ΣΔ τύπου2 για 13 wks
- Σε 39 wks
 - ↓HbA1c
 - λιγότερες μονάδες INS (66%)
 - ↓CRP
- Αναγέννηση β-κυττάρων !?
- Και με mAbs

IL-1 β και OEM

- IL-1 β  τοξική για μυοκύτταρα
- αγγειοπλαστική και anakinra για 14 ds
- ECHO $\downarrow$ remodeling
- και μοντέλα ποντικών

IL-1 β και μυέλωμα

- IL-1 β $\longrightarrow$ IL-6 $\longrightarrow$ myeloma cells
- Donovan και συν. σε έρπον (indolent) μυέλωμα
- Anakinra για 6 μήνες
- μετά και δεξαμεθαζόνη 20 mg/wk
- Όχι μετάπτωση σε ΠΜ

IL-1 β

