

Στοχεύοντας στο κατάλληλο μονοπάτι
στις **ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ** : από τα
πειραματικά στοιχεία στα κλινικά
δεδομένα



ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

- Ετερογενείς εκδηλώσεις
- 0.5 – 1.5 % (επιπολασμός)

Curr Opin Rheum 2014

Το φάσμα των Σπονδυλοαρθρίτιδων (ΣΠΑ)



Οξεία αρθρίτιδα δεξιού γόνατος σε ασθενή με περιφερική ΣΠΑ



Ενθεσοπάθεια (Κατάφυση του Αχίλλειου τένοντα στην δεξιά πτέρνα)



Δακτυλίτιδα



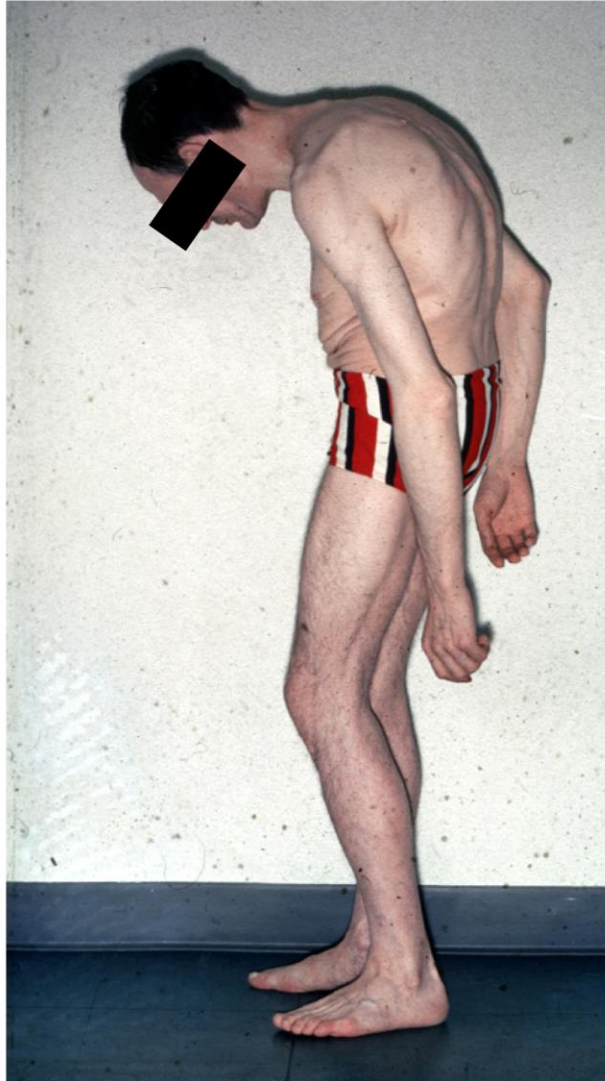
* Ψωριασικές πλάκες

Συγκάμψεις γονάτων και ισχίων σε ασθενή με προχωρημένη ΑΣ



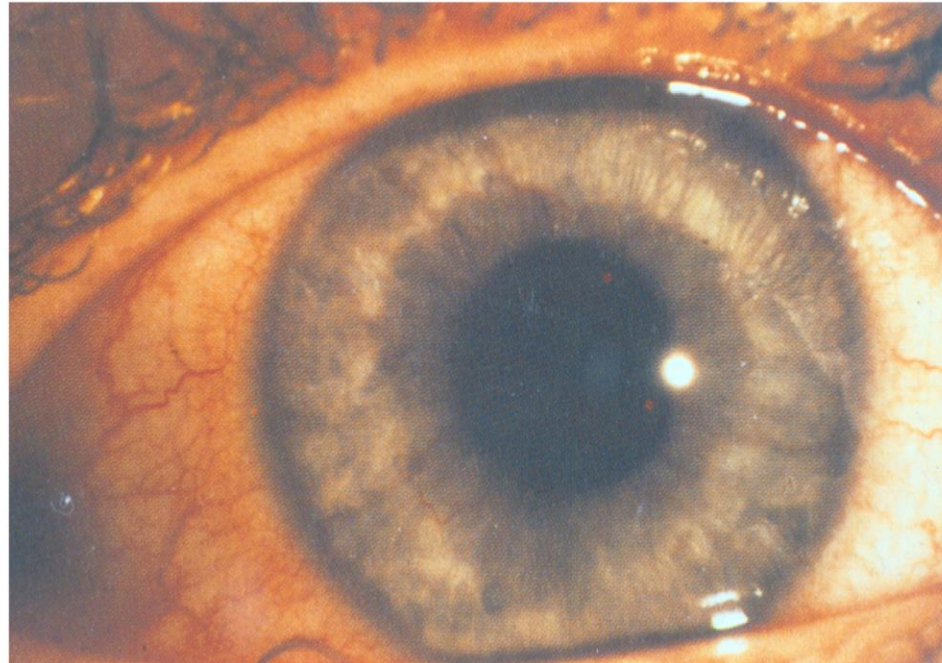
ΑΣ τελικού σταδίου με βαριά κύφωση της ΑΜΣΣ και ΘΜΣΣ

Ανικανότητα να κοιτάξει προς τα
εμπρός κατά τη βάδιση
(«δεν μπορεί να δει τον ήλιο»)



Οφθαλμοί: οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα στις Σπονδυλοαρθρίτιδες

- Οξεία εισβολή
- Ετερόπλευρη
- Πρόσθια
- Αυτόματη ύφεση
- Υποτροπιάζουσα
- Συσχετιζόμενη με HLA B27



Ψωρίαση



Τυπική ψωρίαση με λεπιδώδεις βλατίδες και πλάκες

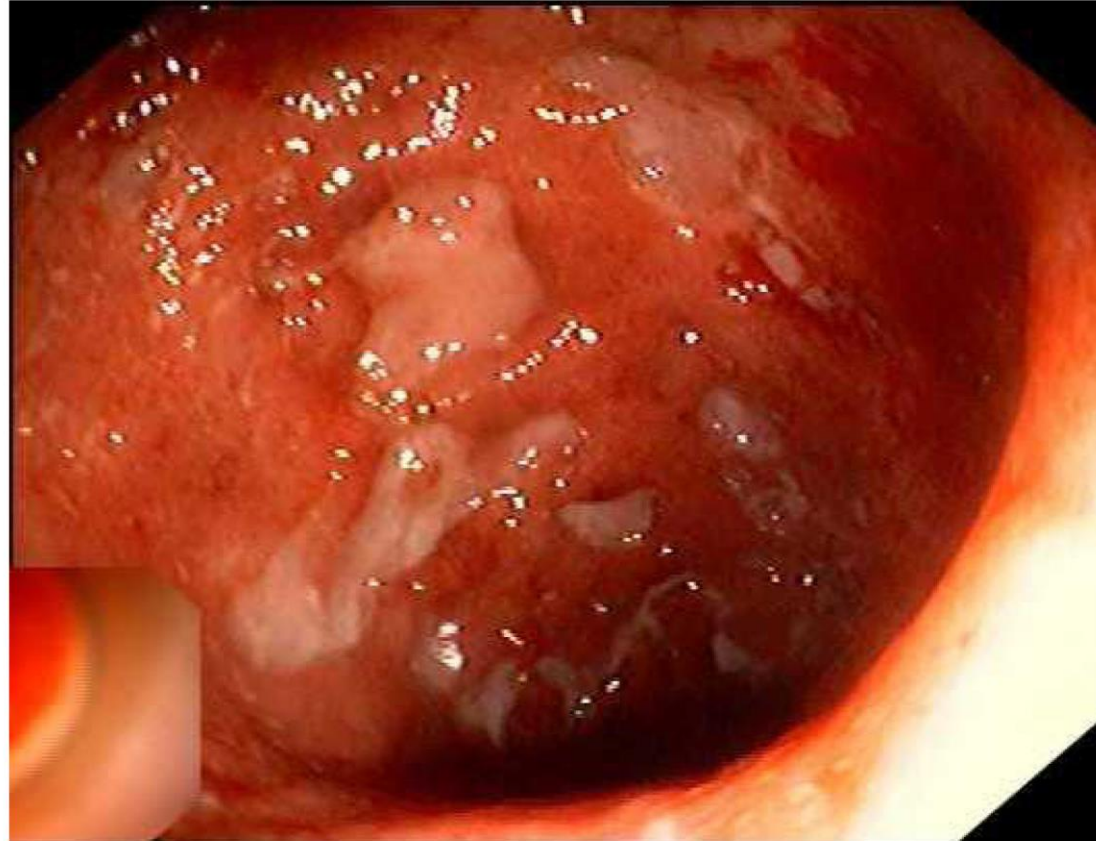
Βλεννορραγική κερατοδερμία



Μετρίου προς σημαντικού βαθμού αλλοιώσεις ονύχων σε ασθενή με ψωρίαση



Χαρακτηριστικές εντερικές βλάβες στη νόσο του Crohn



Βλάβες νόσου Crohn στο παχύ έντερο με βαθιές εξελκώσεις
και ενδιάμεσα νησίδες αναγεννώμενου βλεννογόνου

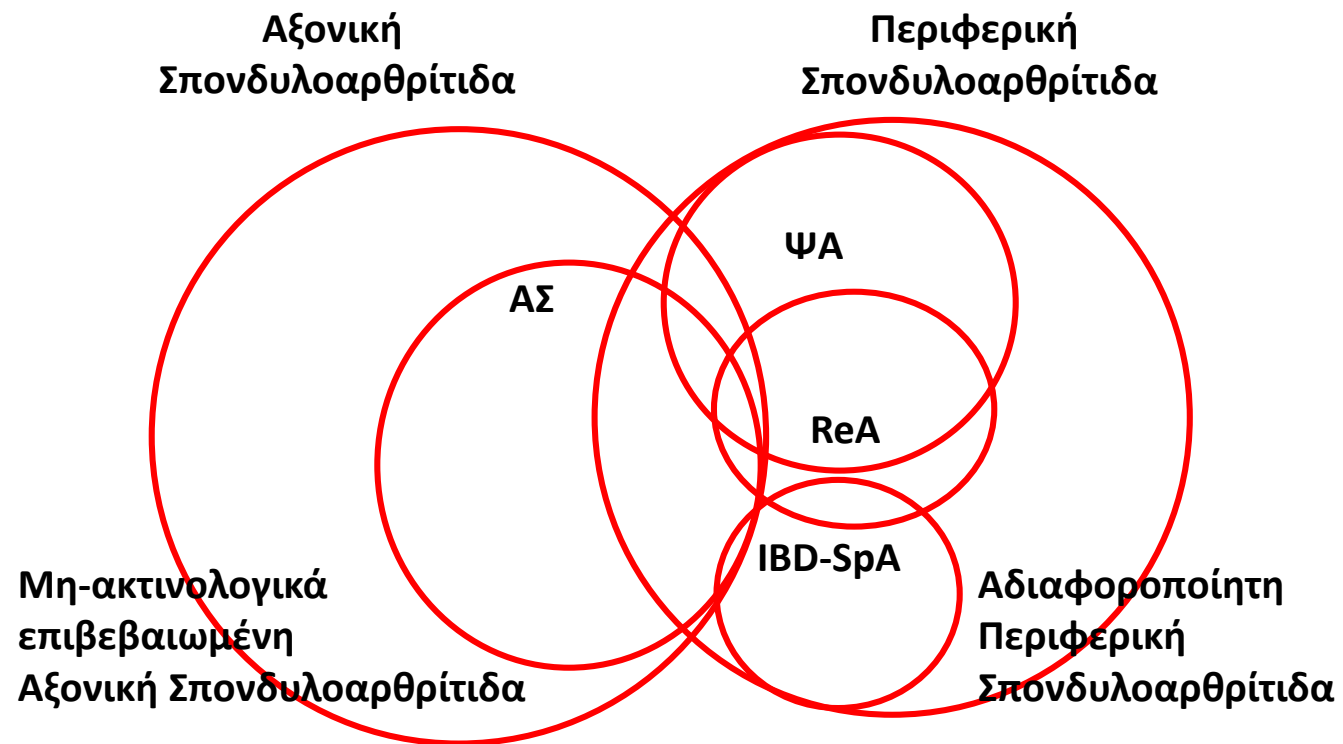
ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

- HLA B27
- ΜΣΑΦ
- Γυμναστική
- κολύμπι

ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

- Αναστολείς - TNF
- MRI
- nr-axSpA (αξΣπΑ-χαε)

Το φάσμα των Σπονδυλοαρθριτιδών



ReA, reactive arthritis.

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

Αναστολείς – TNF σε ΣΠΑ

- 40% μη ανταπόκριση
- Ικανό ποσοστό υποτροπών
- Αναστολή σχηματισμού νέου οστού ?

Curr Opin Rheum 2014

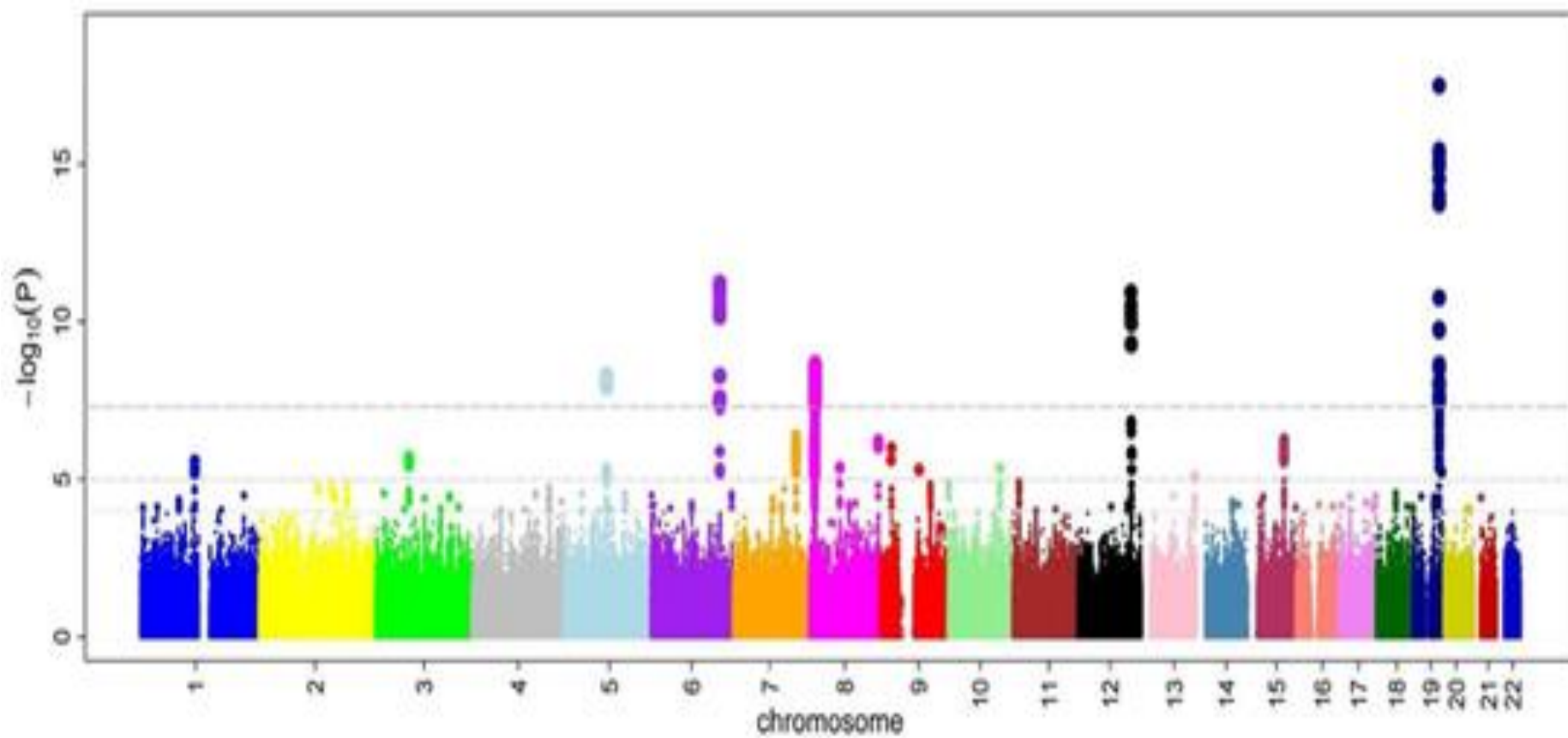
ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

- Ανάγκη για επιπλέον σκευάσματα !
- Δεν απέδωσαν
 - anakinra
 - tocilizumab
 - rituximab
 - abatacept

IL-23 / IL-17



GWAS



GWAS

- ***IL-23R*** rs11209026 (Arg138Gln) ...προστασία από ΑΣ

=> μείωση φωσφορυλίωσης STAT3

=> διαταραχή παραγωγής **IL-17**

Nat Genet 2007

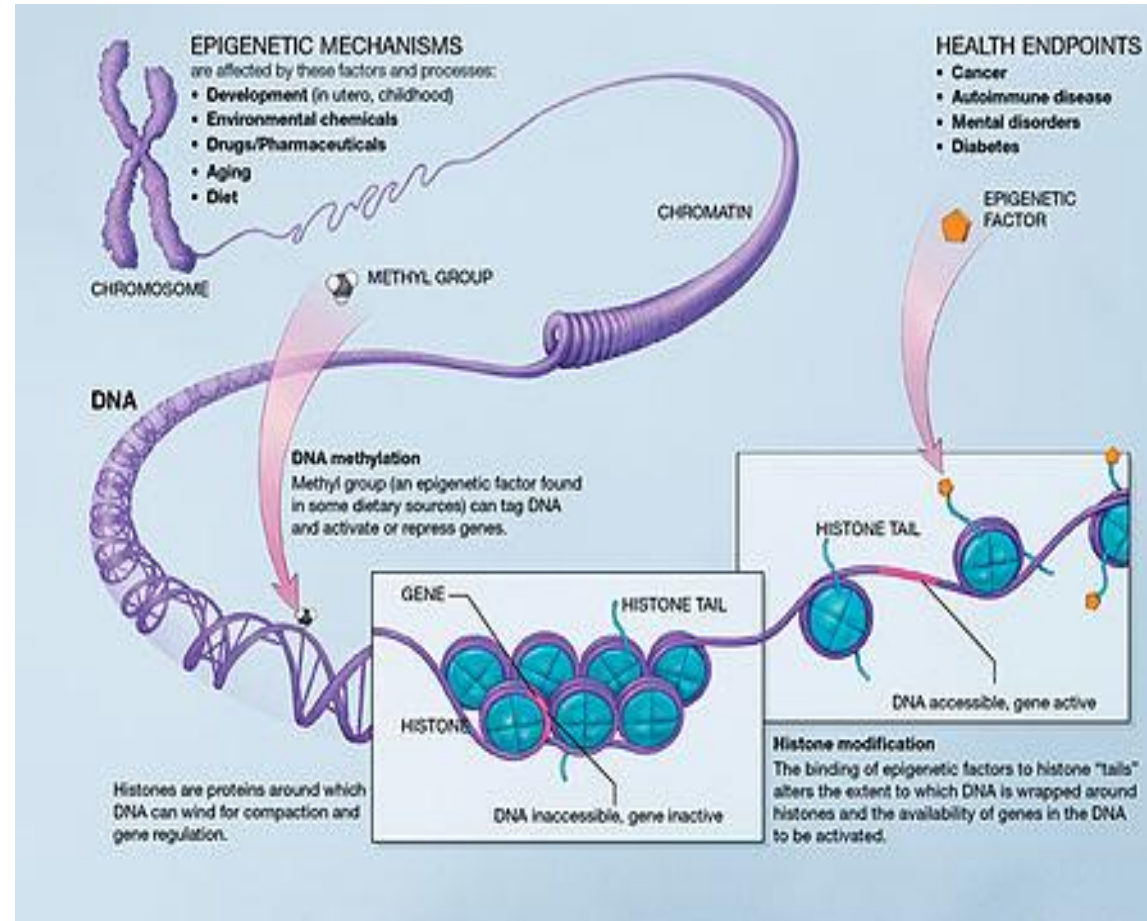
Curr Opin Rheum 2016

Genetics.....in IL-23/IL-17 pathway

- *IL-6R*
- *IL-12B*
- *IL-27*
- *CARD9*
- *TYK2*

συσχέτιση με ΑΣ !

Epigenetics...



Epigenetics...(integrative genomics approach)

- **Th17** cell-specific epigenetic signature

σε.... AS, PsA, IBD

Uddin M, et al. Sci Rep 2015

Farh KK, et al. Nature 2015

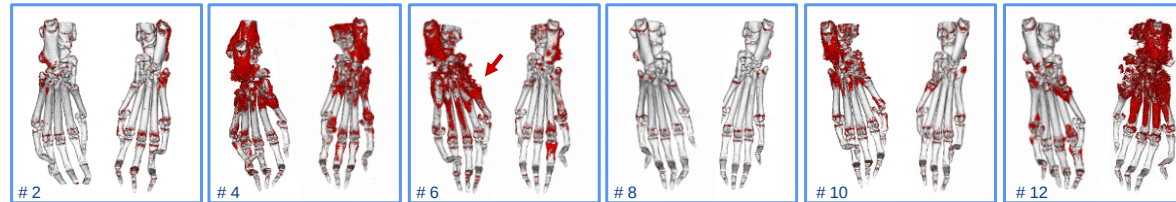
Animal studies (PGISp-mouse)

- IL-23/IL-17 & enthesitis !
- IL-23 inflammation => overproduction IL-17 & IL-22 => new bone formation (AS like)
- Όχι παράλληλα...
- **anti - IL-17**(SKG male mice) =>
=>...ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ από αγκύλωση!!!

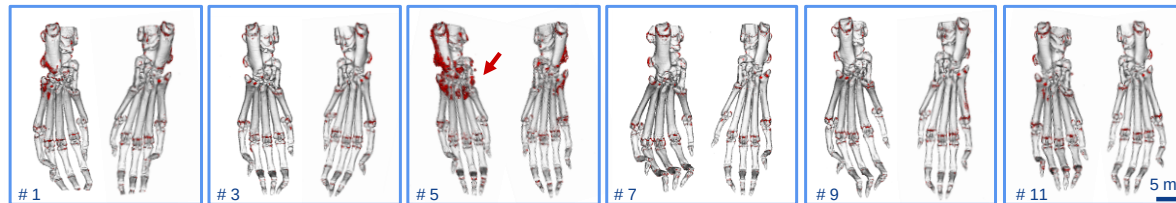
Η θεραπεία με αντι-IL-17A οδήγησε στη μείωση δημιουργίας νέου οστού σε μοντέλο αρουραίου με ΣΠΑ

Micro-CT

IgG2a

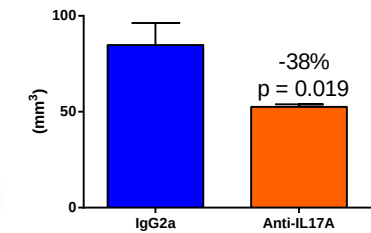


Anti-IL17A



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.

Animal studies

- **IL-23 – deficient mice =>**

=> OXI EAE

OXI collagen induced arthriits !!!

In vitro models

- misfolding HLA-B27 =>...overproduction ...IL-23 => ...IL-17
- AS macrophages =>..... overproductionIL-23

Arthritis Rheum 2012

Human expression studies (peripheral blood)

- Σε περιφερικό αίμα ασθενών με ΑΣ ...
...αυξημένα Th17 cells
- Monocyte- derived DCs (AS) => ...more IL-23 από ότι ασθενών με RA

- Σε περιφερικό αίμα ασθενών με ΑΣ....
.....αυξημένα επίπεδα

Th22

γδ T cells

& (σε ορό & αρθρικό υμένα)

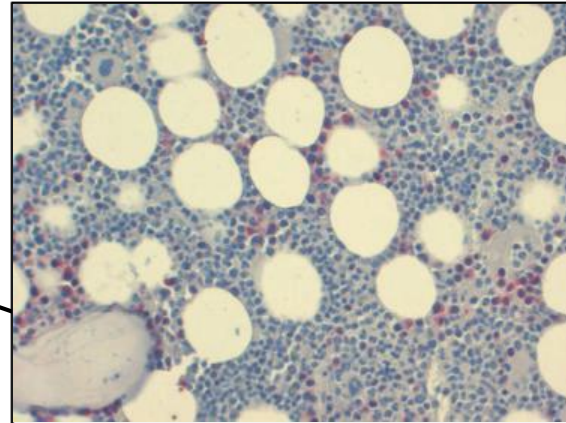
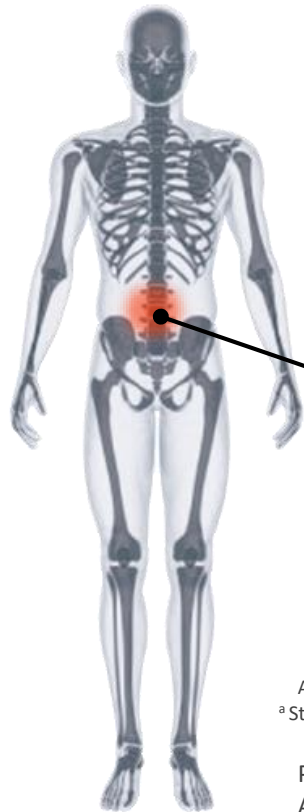
IL-17

IL-23

Human (target tissues)

- Increased **IL-23 in gut**in SpA
- Specifically **increased Mast cells** : κύρια πηγή **IL-17** σε αρθρικό υμένα (SpA, PsA)

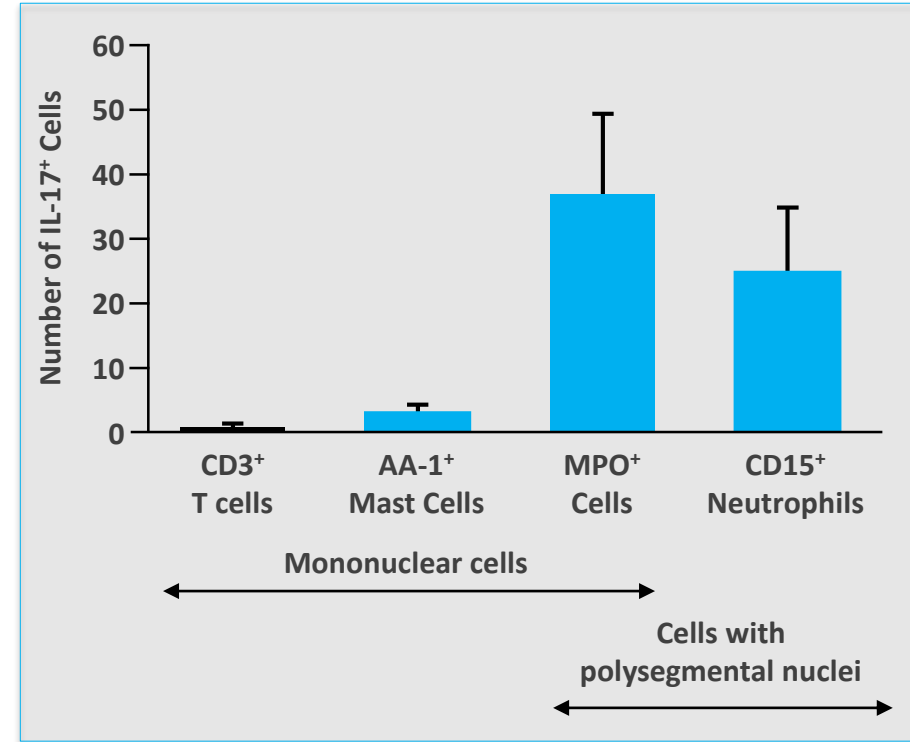
Οι σπονδυλικές αρθρώσεις ασθενών με ΑΣ περιέχουν κύτταρα που παράγουν IL-17



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.

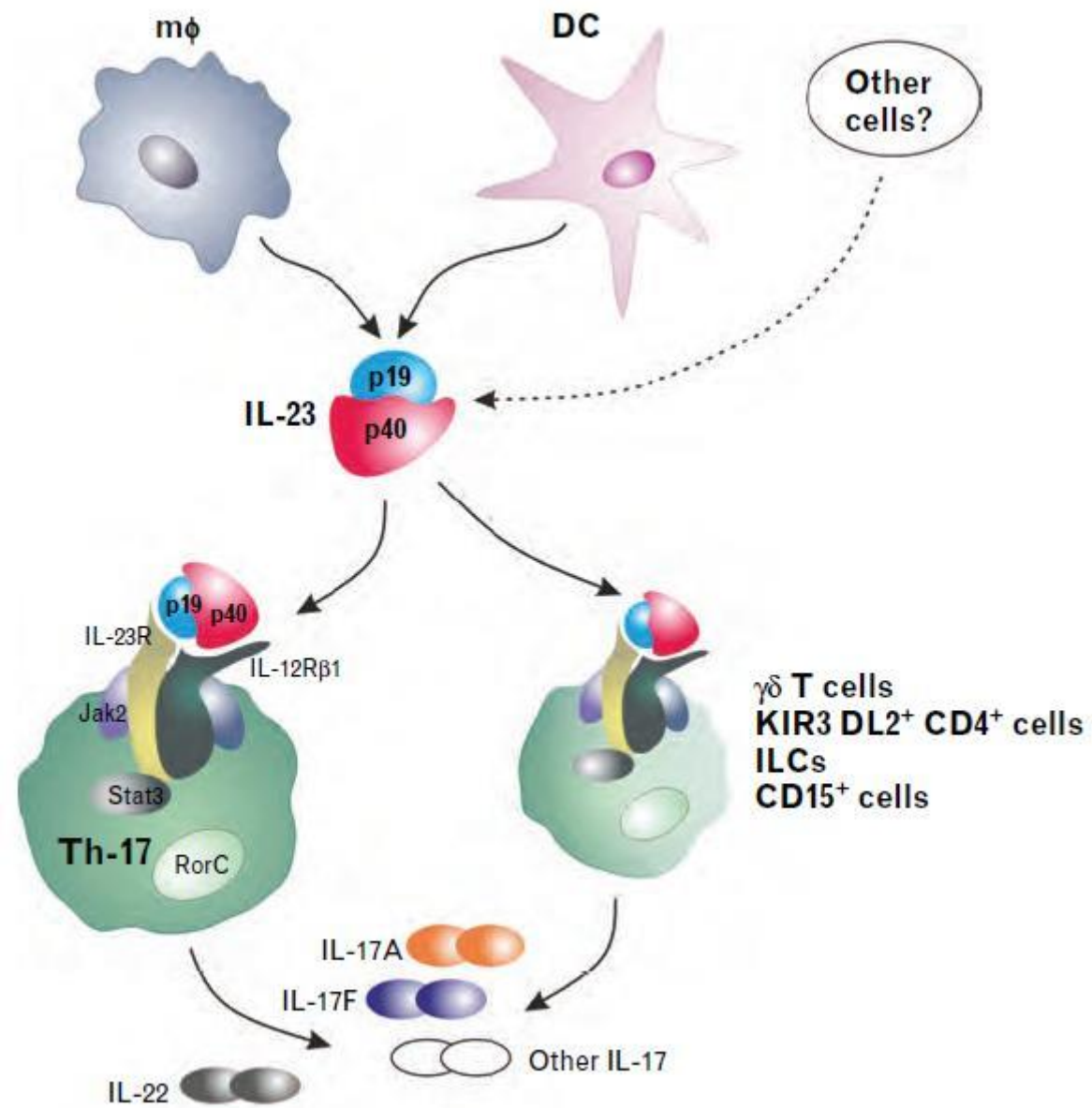


Η ανάλυση IL-17⁺ κυττάρων στις σπονδυλικές αρθρώσεις (facet joints) ασθενών με ΑΣ έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις πρόδρομων μυελοειδών κυττάρων (MPO⁺) και ουδετερόφιλων (CD15⁺) που εκφράζουν IL-17

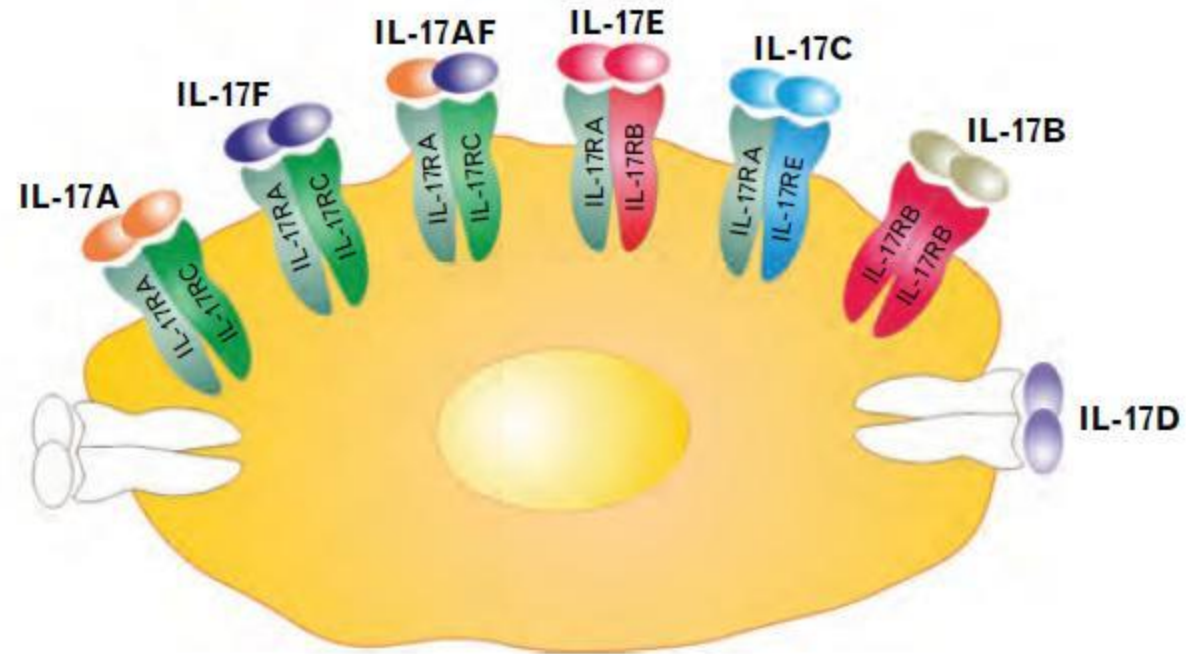
SpA

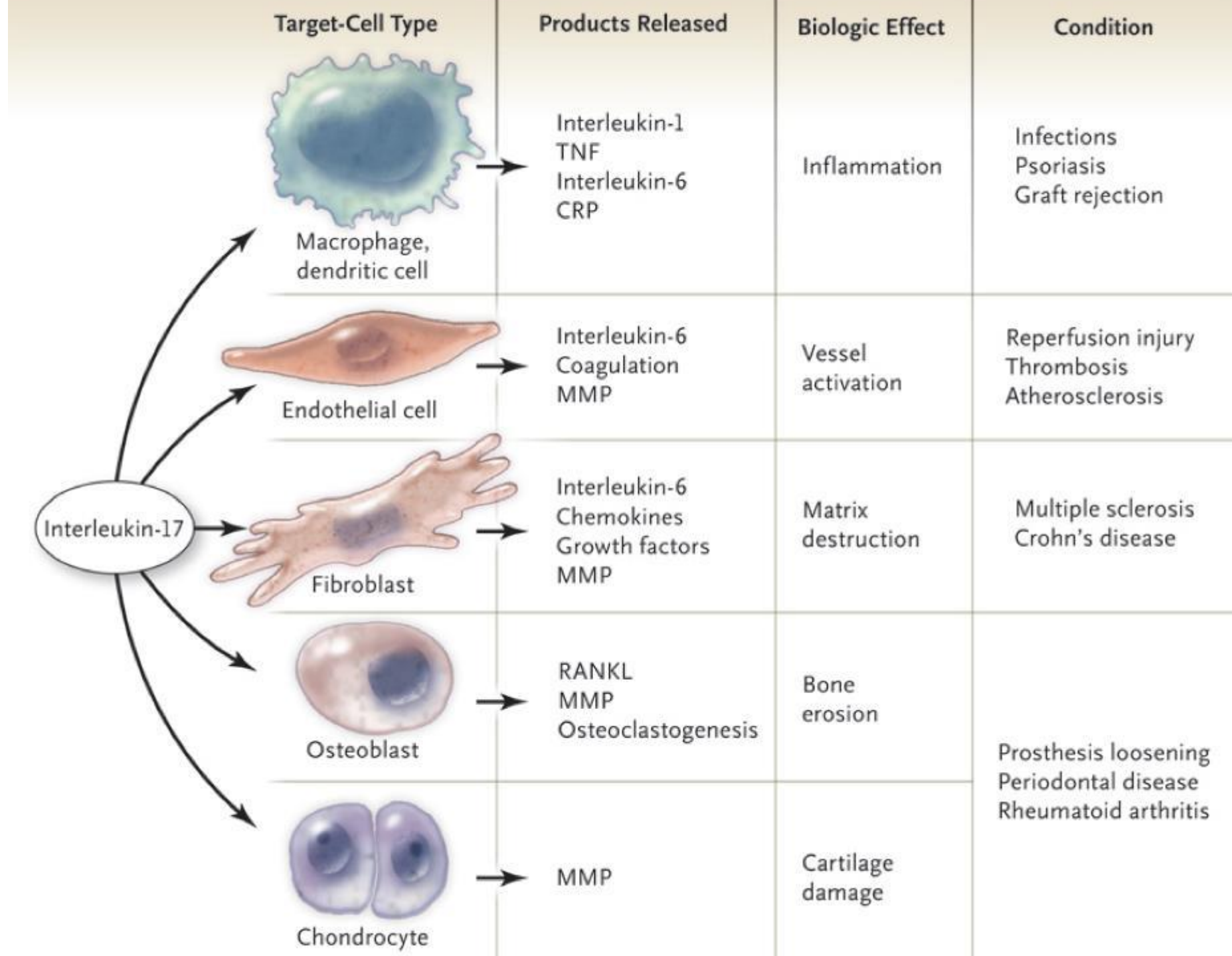
&

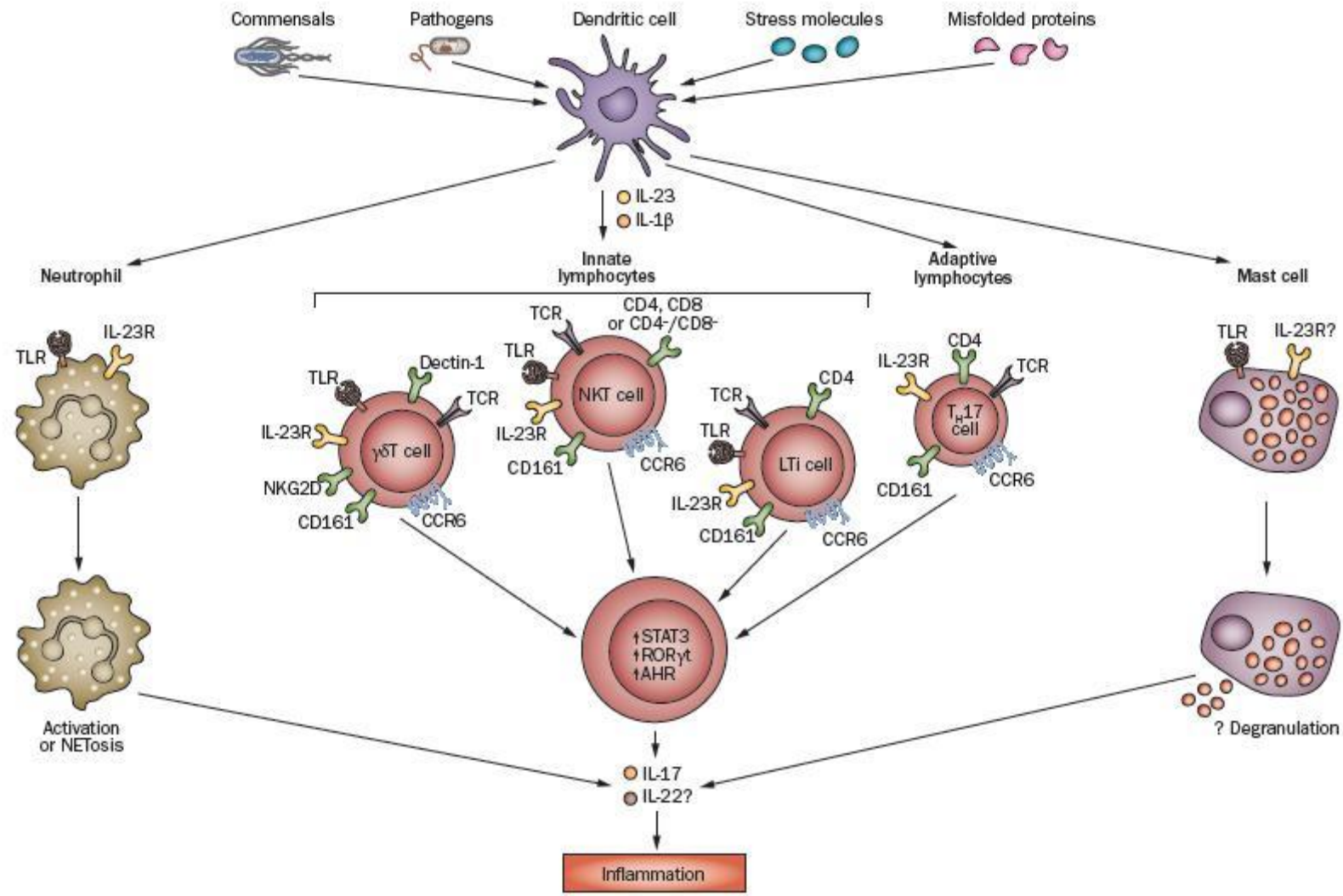
IL-23 / IL-17 axis

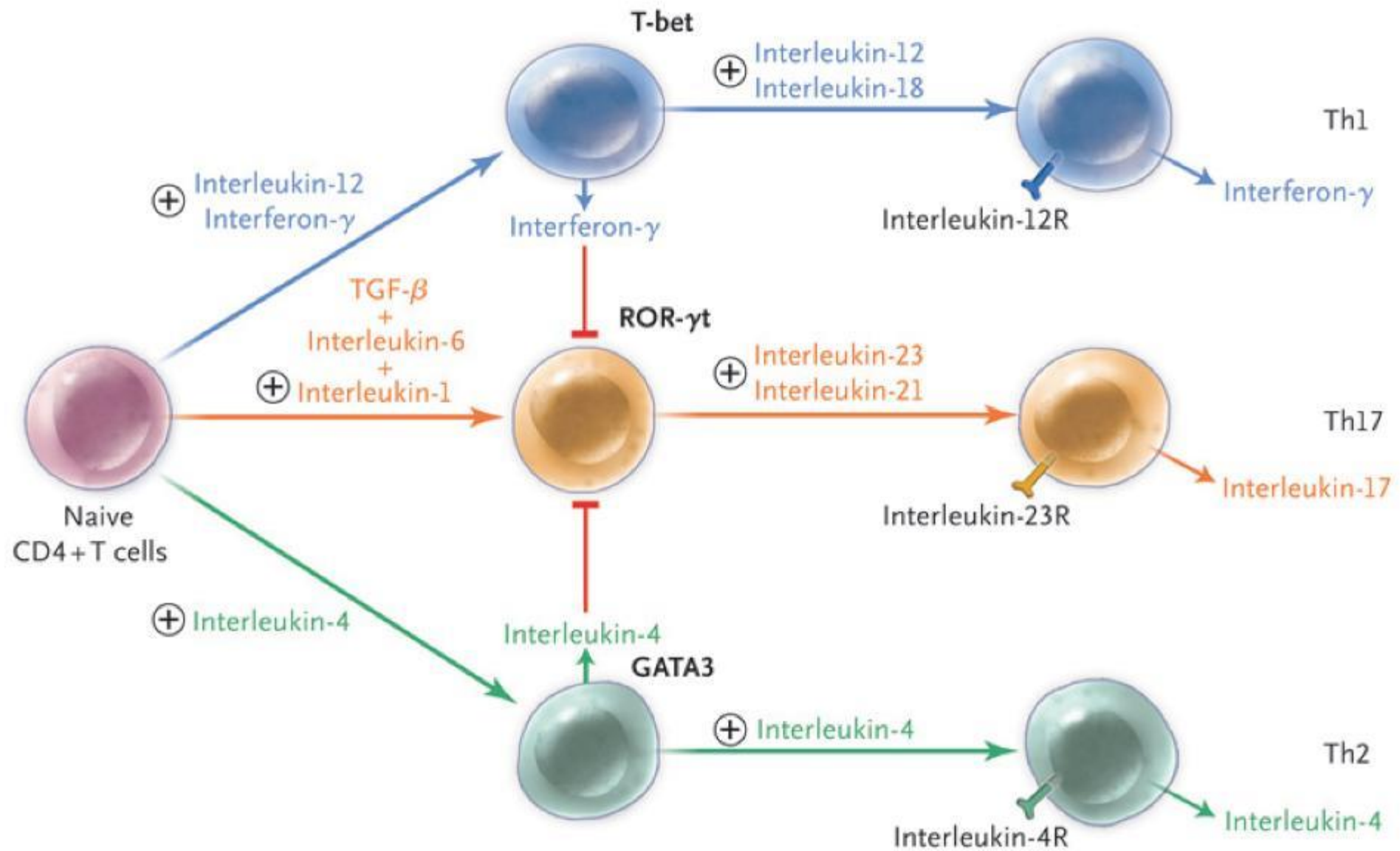


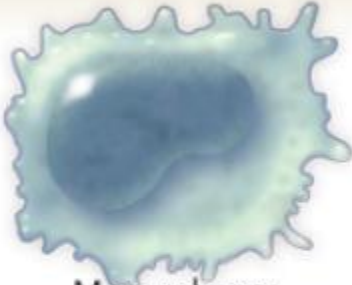
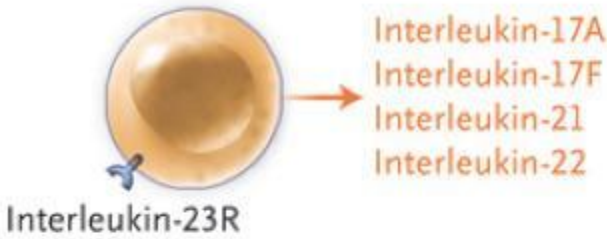
IL-17

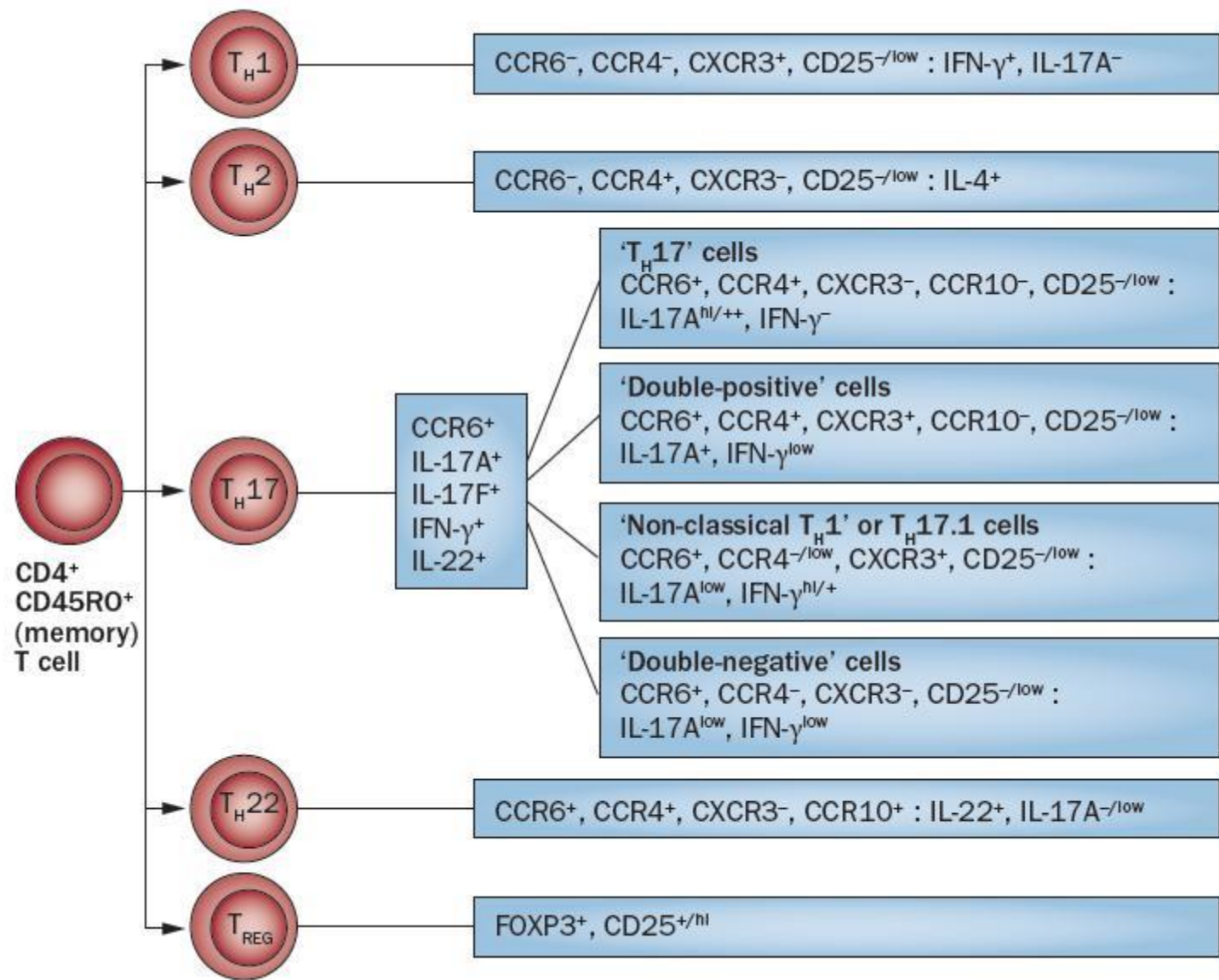


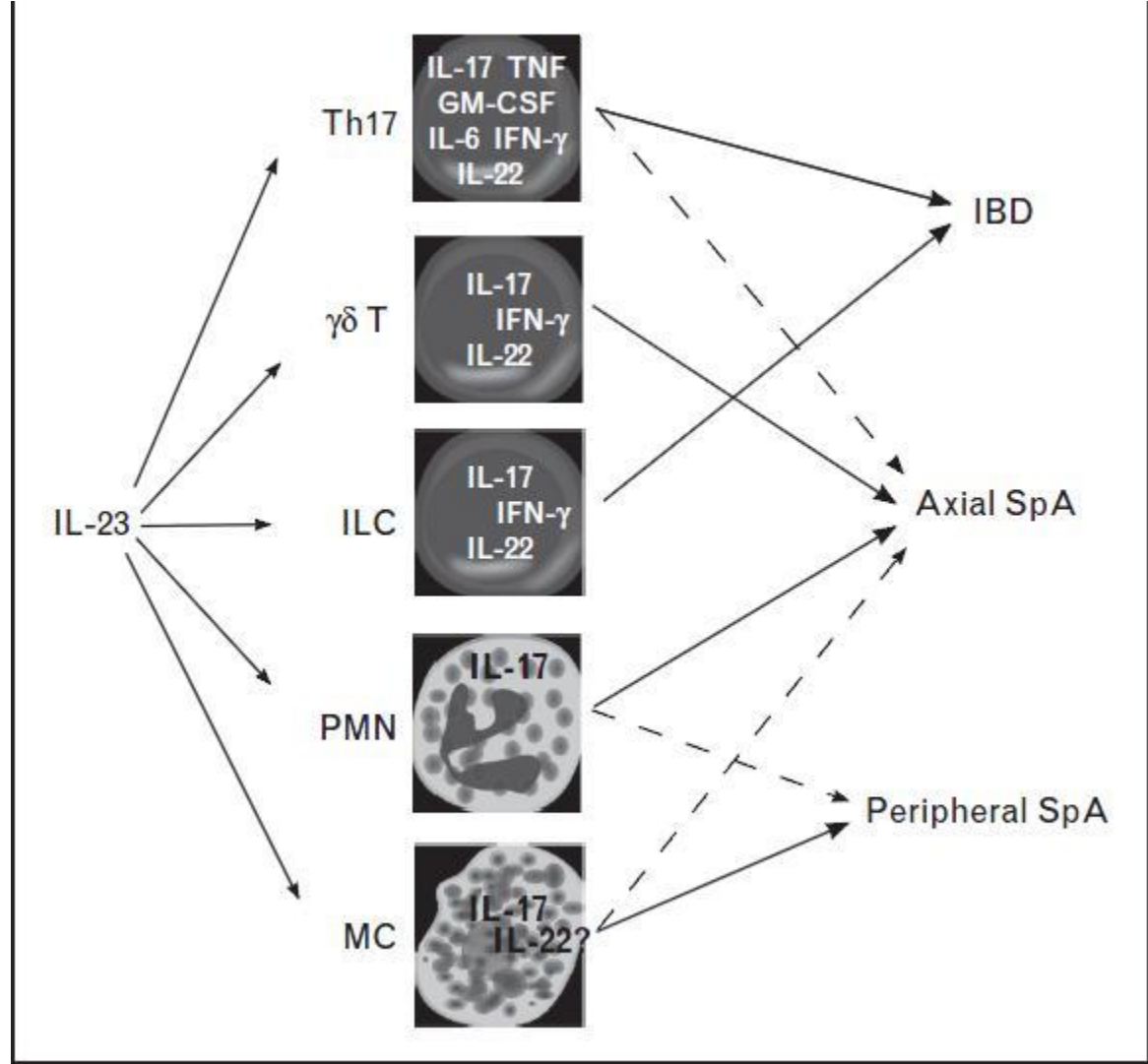




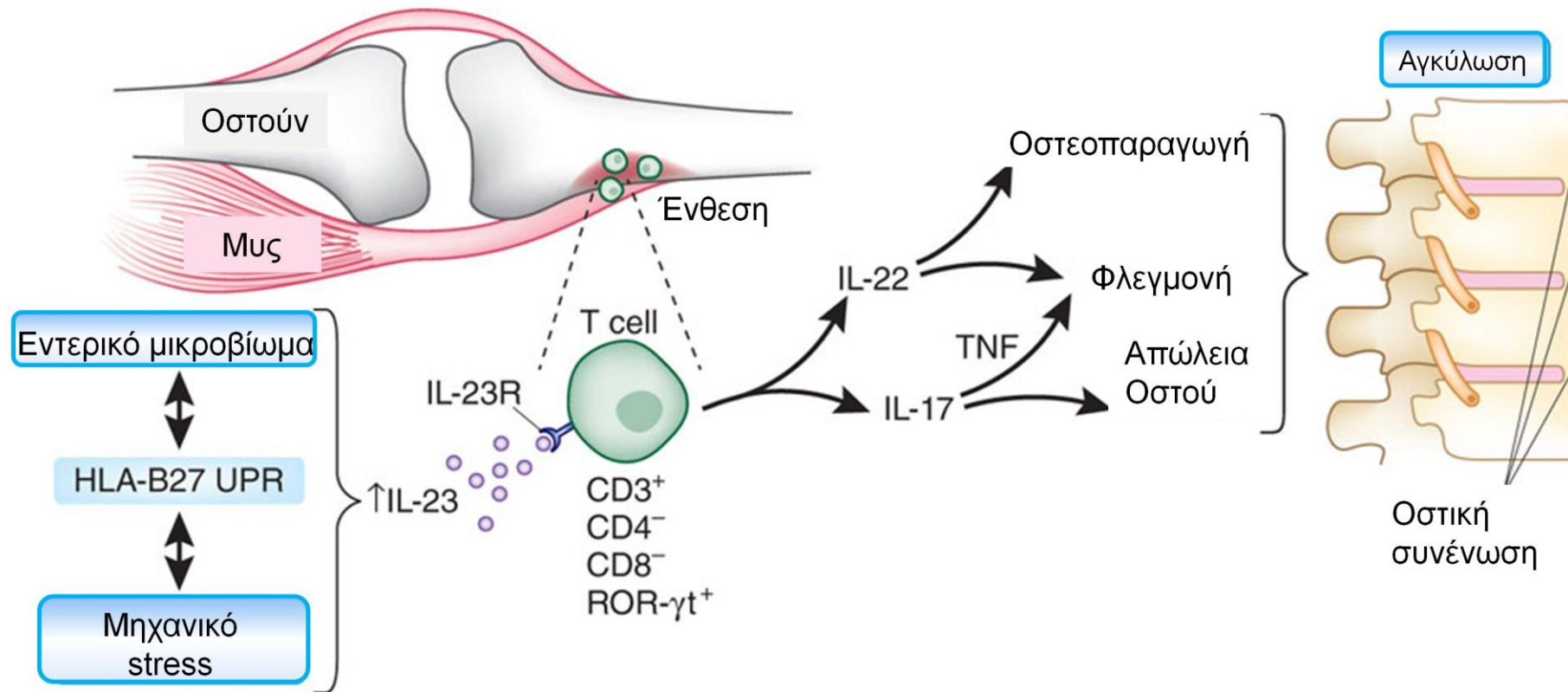


Th Group	Cell Products	Cell Target	Infectious Agents
Th1	 Interleukin-12R Interferon-γ Interleukin-2	 Macrophages Dendritic cells	Intracellular bacteria Fungi Viruses
Th17	 Interleukin-23R Interleukin-17A Interleukin-17F Interleukin-21 Interleukin-22	 Neutrophils	Extracellular bacteria Fungi
Th2	 Interleukin-4R Interleukin-4 Interleukin-13 Interleukin-5	 Eosinophils Basophils	Parasites

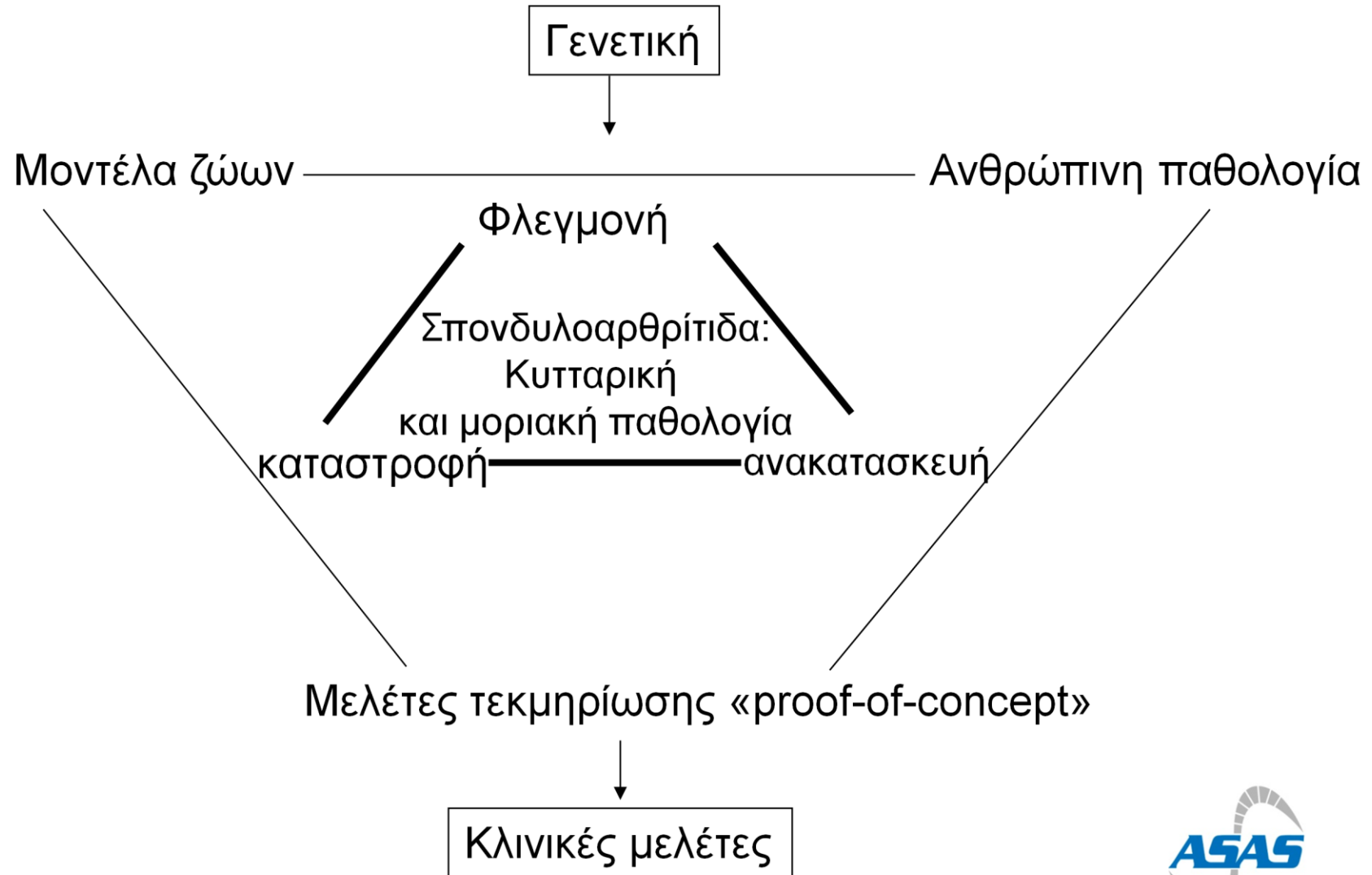


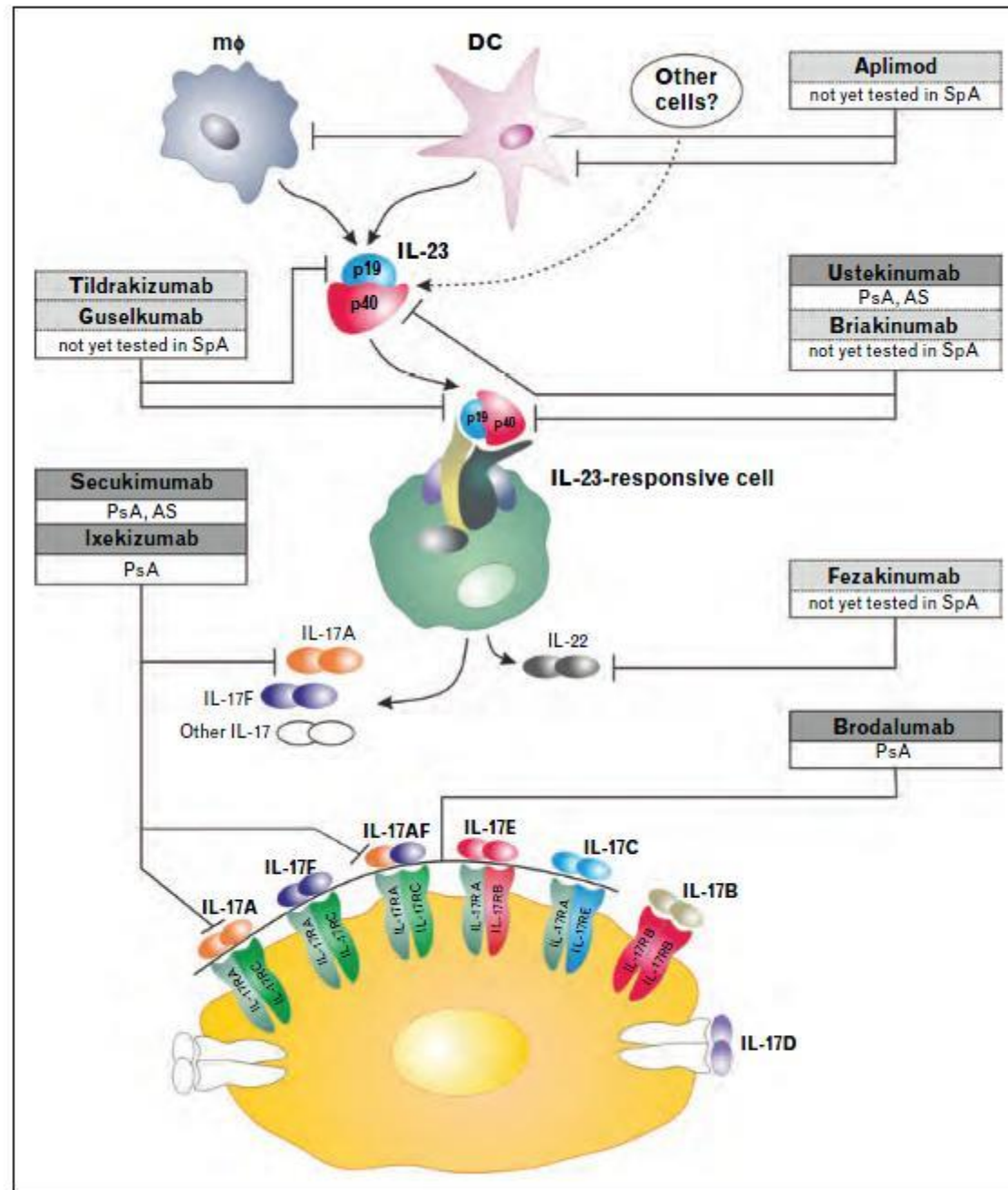


IL-23 και T κύτταρα των ενθέσεων προάγουν ενθεσίτιδα και οστεοπαραγωγή στη σπονδυλαρθρίτιδα

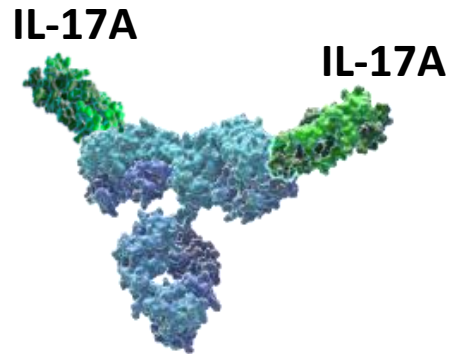


Σπονδυλοαρθρίτιδα (ΣΠΑ): Κυτταρική και μοριακή παθολογία





Secukinumab – ο πρώτος εγκεκριμένος αναστολέας της IL-17A



Secukinumab
(bound to IL-17A
cytokine)

Δεσμεύει και αναστέλλει τη δράση της IL-17A ανεξάρτητα της κυτταρικής πηγής της

Υψηλή Εκλεκτικότητα

Πλήρως ανθρώπινο IgG1/κ μονοκλωνικό αντίσωμα με υψηλή εκλεκτικότητα και συγγένεια με την ανθρώπινη IL-17A

Χρόνος ημίσειας ζωής

~ 27 ημέρες

ORIGINAL ARTICLE

Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis

Dominique Baeten, M.D., Joachim Sieper, M.D., Jürgen Braun, M.D.,
Xenofon Baraliakos, M.D., Maxime Dougados, M.D., Paul Emery, F.R.C.P.,
Atul Deodhar, M.D., Brian Porter, M.D., Ph.D., M.P.H., Ruvie Martin, Ph.D.,
Mats Andersson, M.Sc., Shephard Mpofu, M.D., and Hanno B. Richards, M.D.,
for the MEASURE 1 and MEASURE 2 Study Groups*

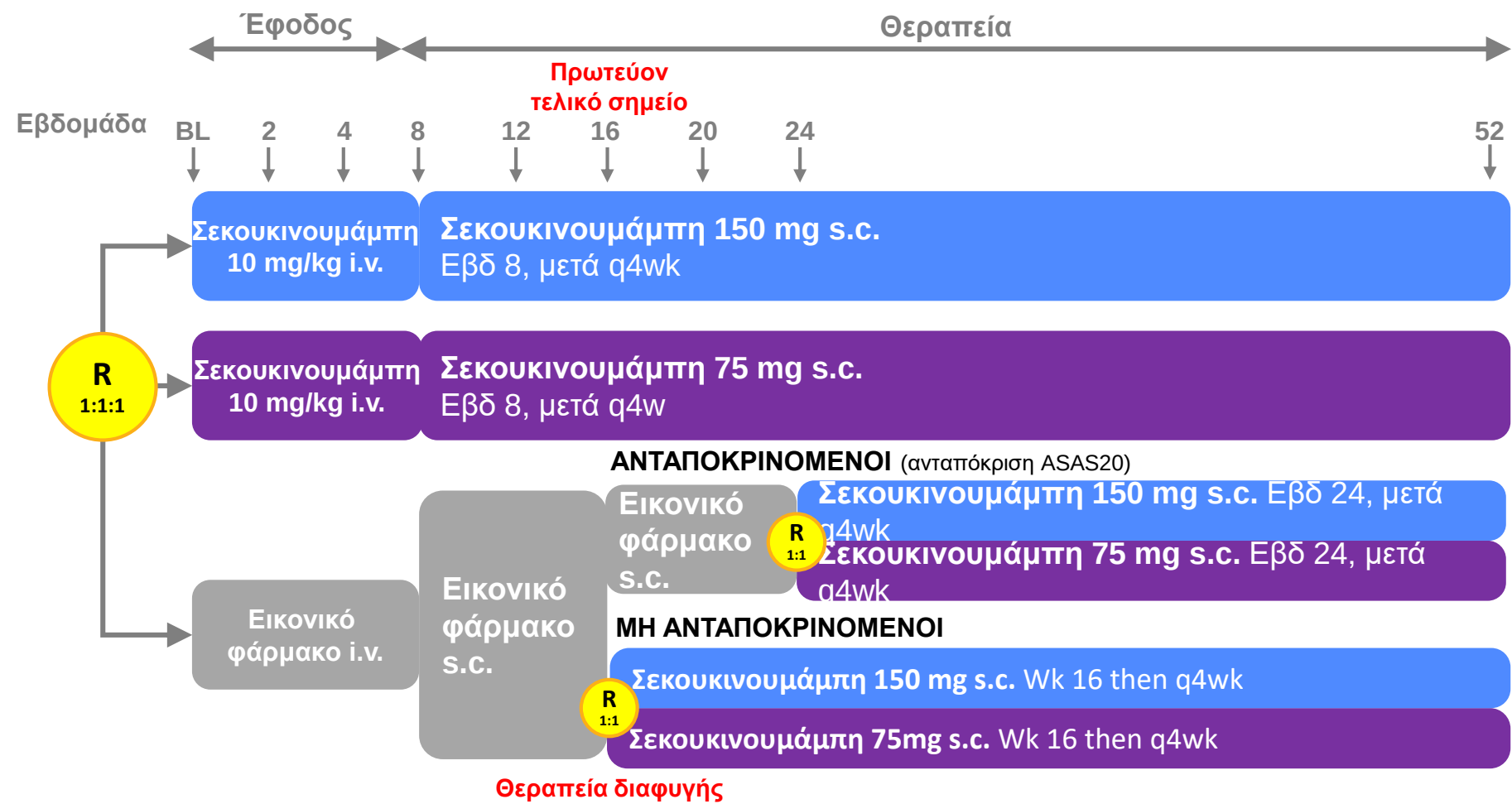
ABSTRACT

BACKGROUND

Uni-
).B.);
erlin
biet.

Secukinumab is an anti-interleukin-17A monoclonal antibody that has been shown to control the symptoms of ankylosing spondylitis in a phase 2 trial. We conducted two phase 3 trials of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis.

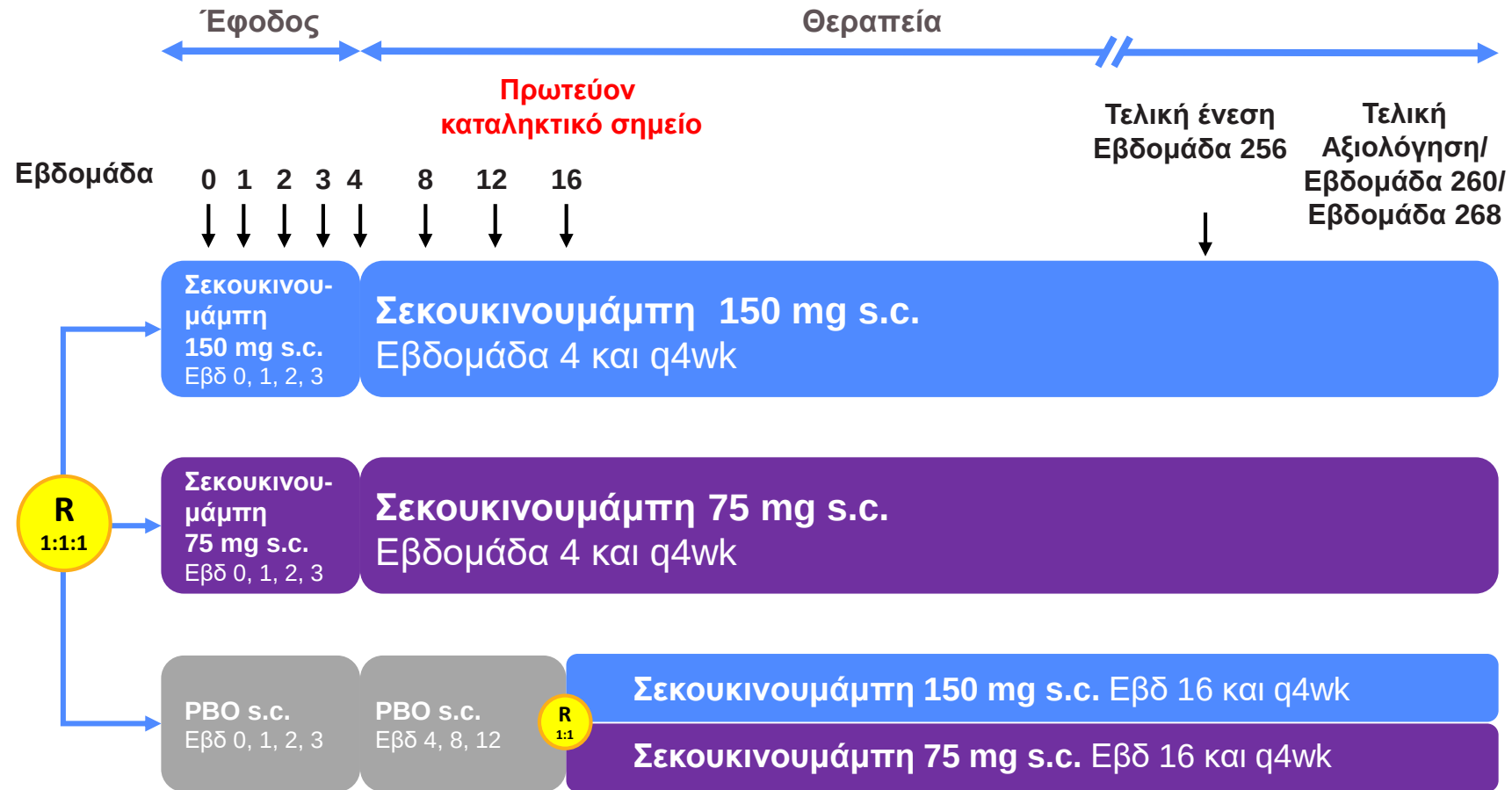
MEASURE 1 – Σχεδιασμός Μελέτης



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

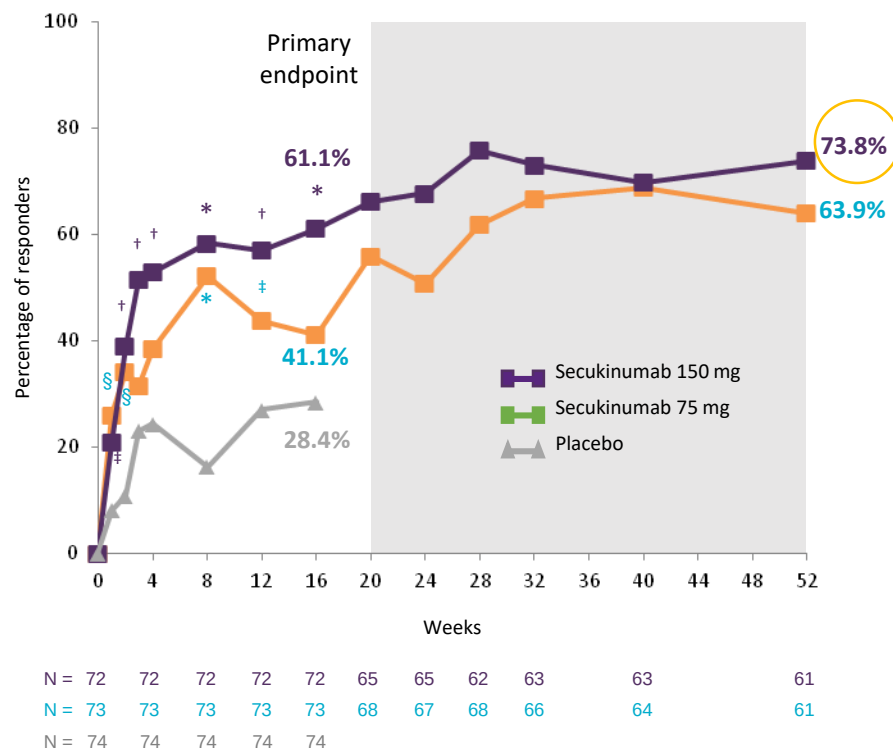
MEASURE 2 – Σχεδιασμός Μελέτης



PRIMARY END POINT (MEASURE 1)

- 61% 150 mg
- 60% 75 mg
- 29% placebo

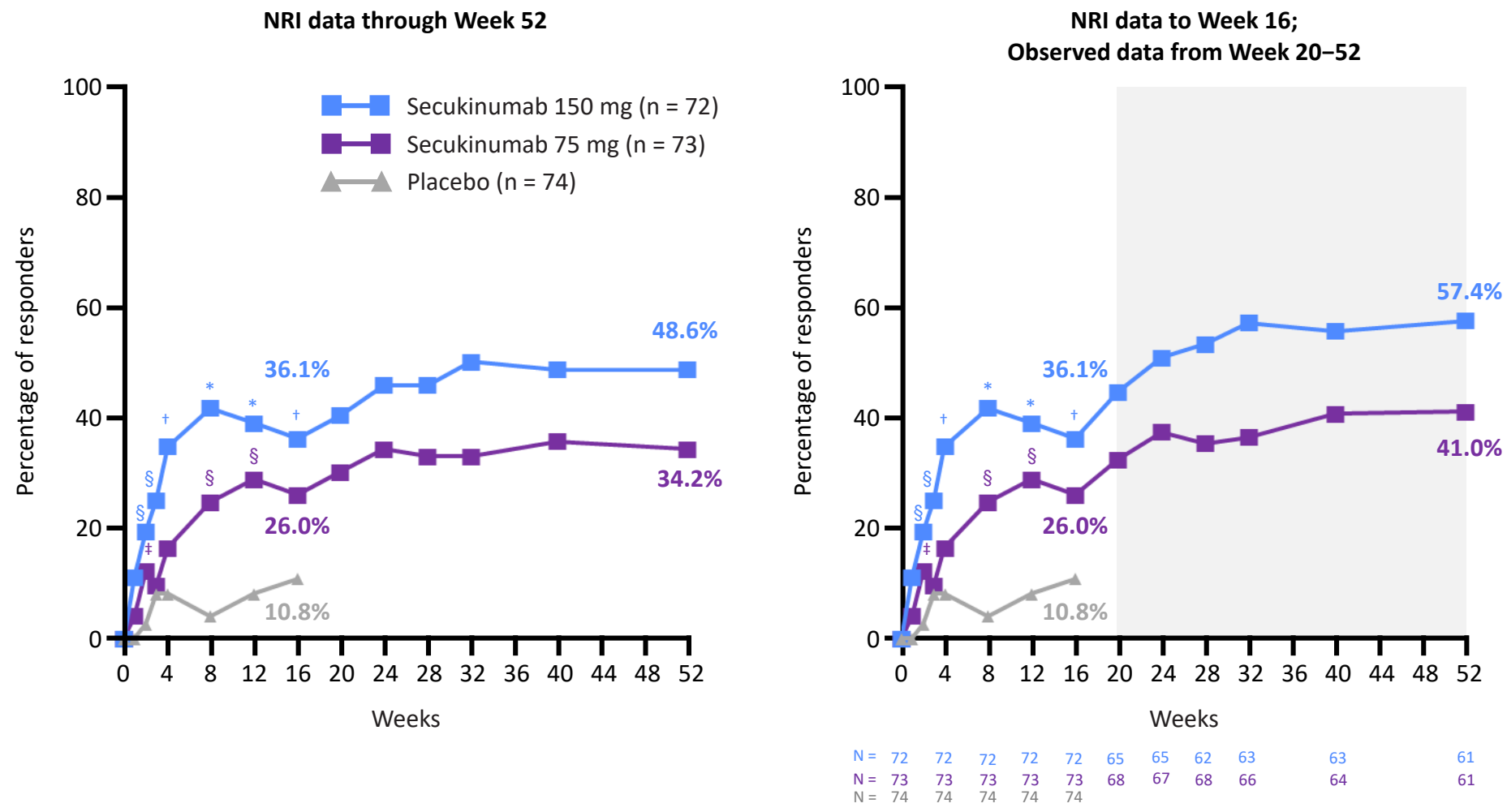
MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS20)



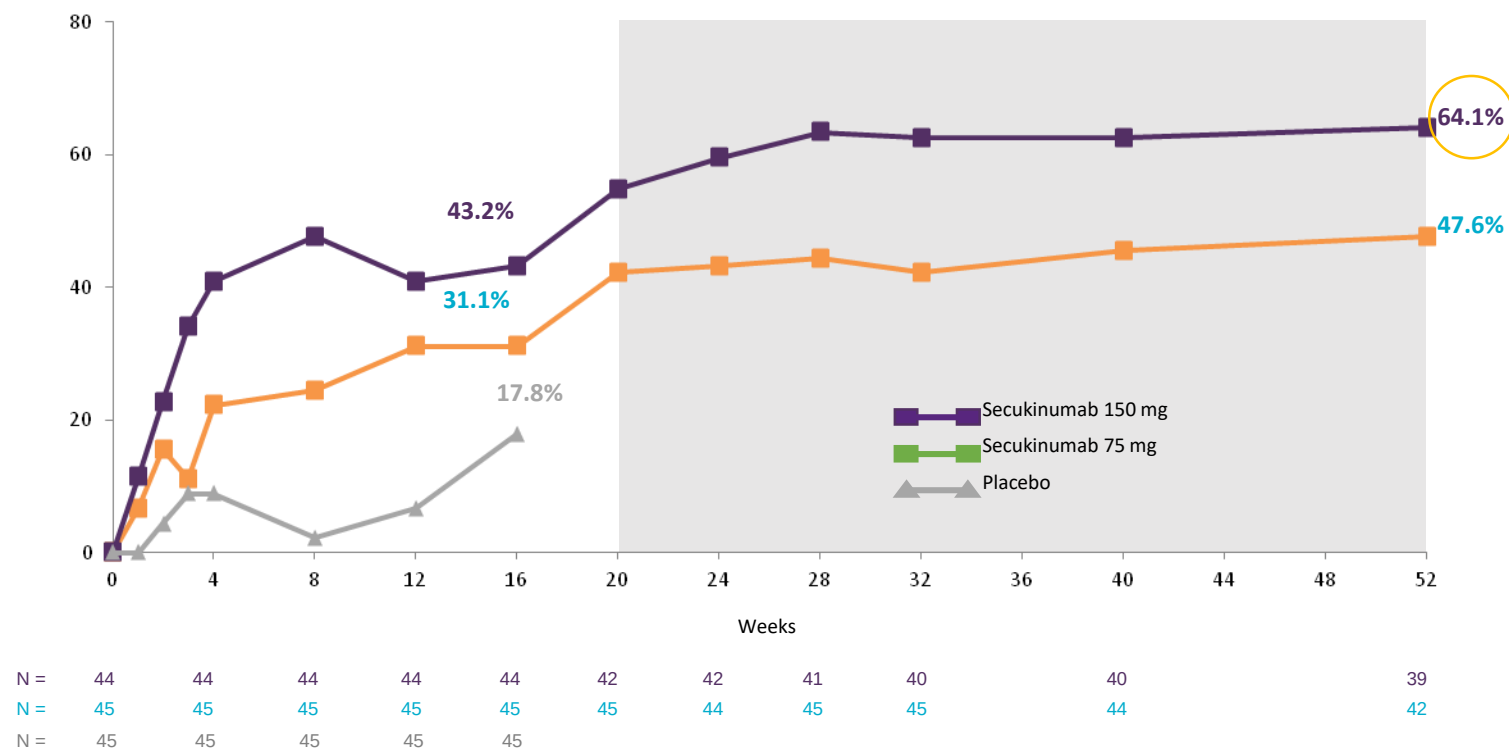
- πληθυσμός ασθενών
 - 2/3 TNF-naïve
 - 1/3 TNF-IR
- ταχεία έναρξη
- παρατεταμένη ανταπόκριση
- υψηλά ποσοστά διατήρησης
- υψηλά ποσοστά παραμονής

*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

MEASURE 2: Rapid, Significant, and Sustained Improvements in ASAS40 Responses with Secukinumab 150 mg (Overall Population)

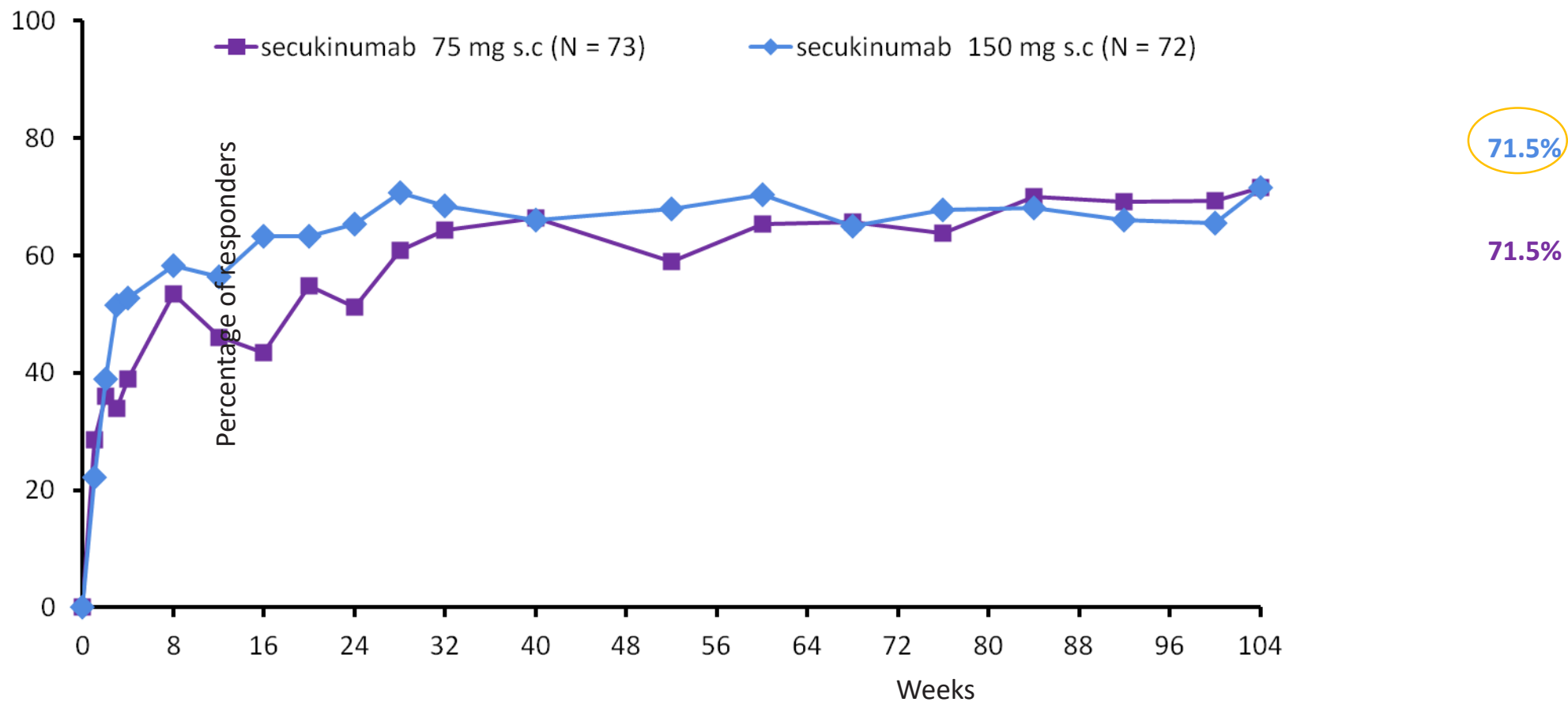


MEASURE 2: Άμεση και παρατεταμένη απάντηση (ASAS40)



- *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

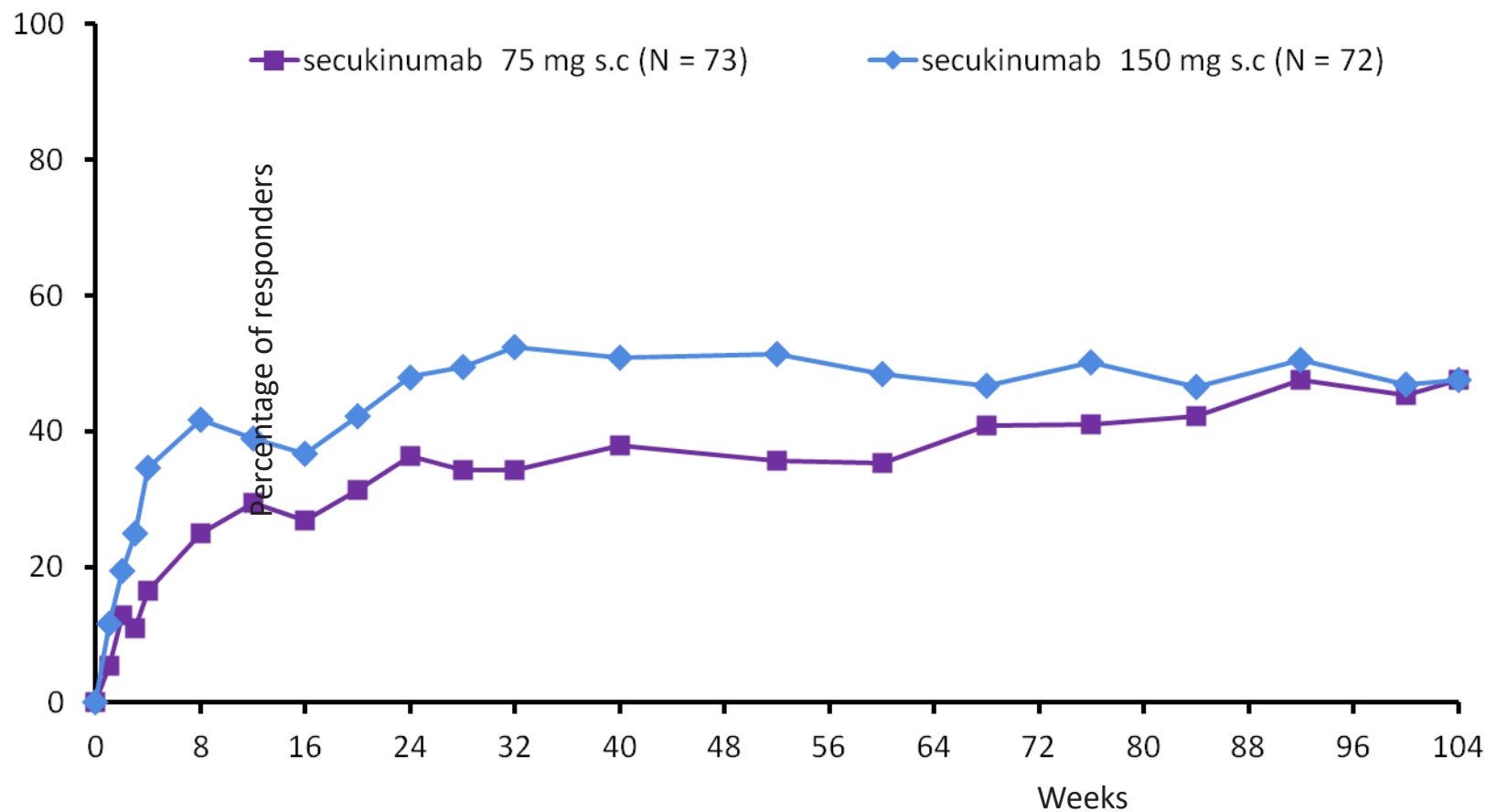
Η απάντηση **ASAS20** διατηρείται μέχρι τα δύο έτη



Data presented after MI through Week 104

N, number of randomised subjects

Η απάντηση **ASAS40** διατηρείται μέχρι τα δύο έτη



47.5%

47.5%

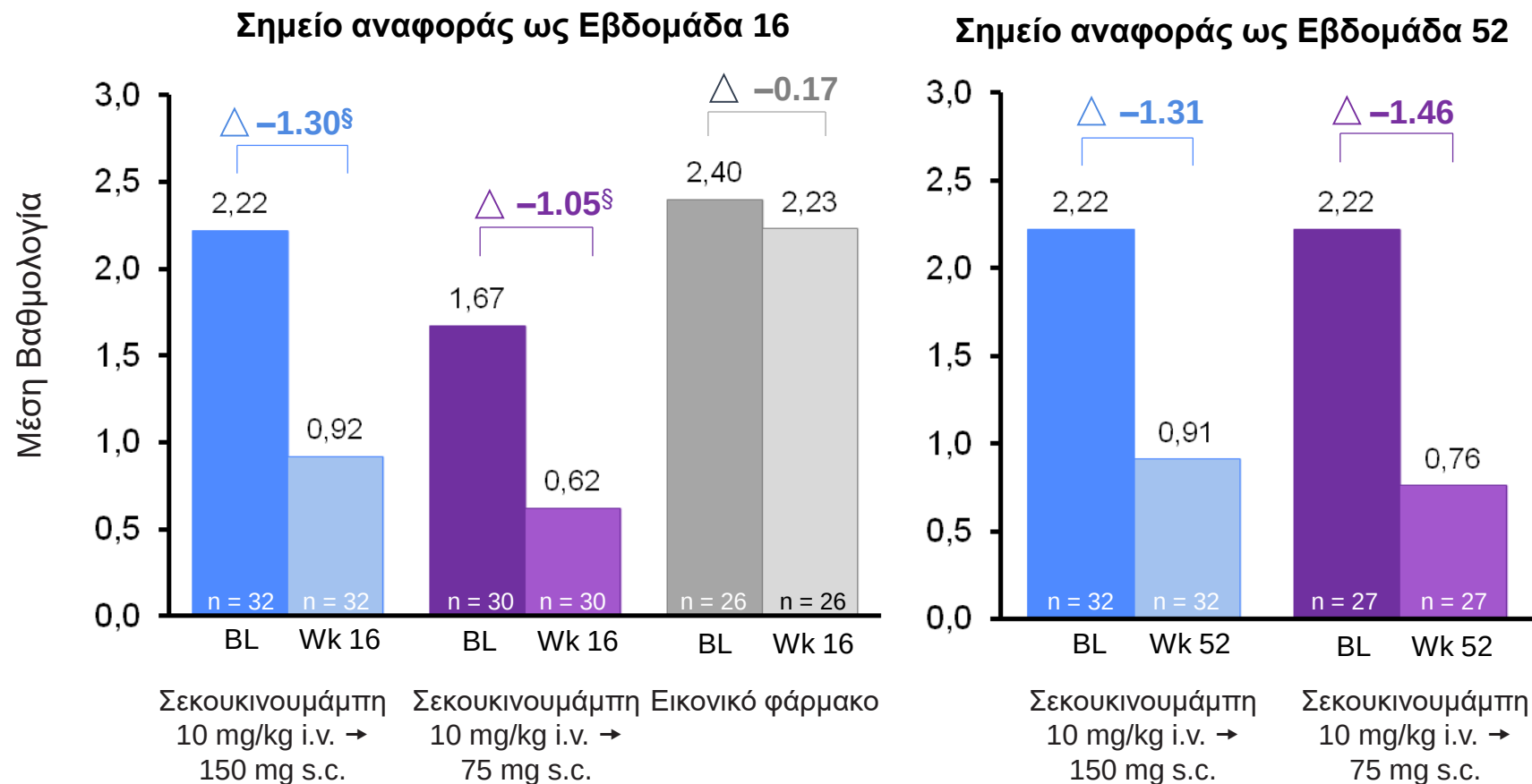
Data presented after MI through Week 104

N, number of randomised subjects

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

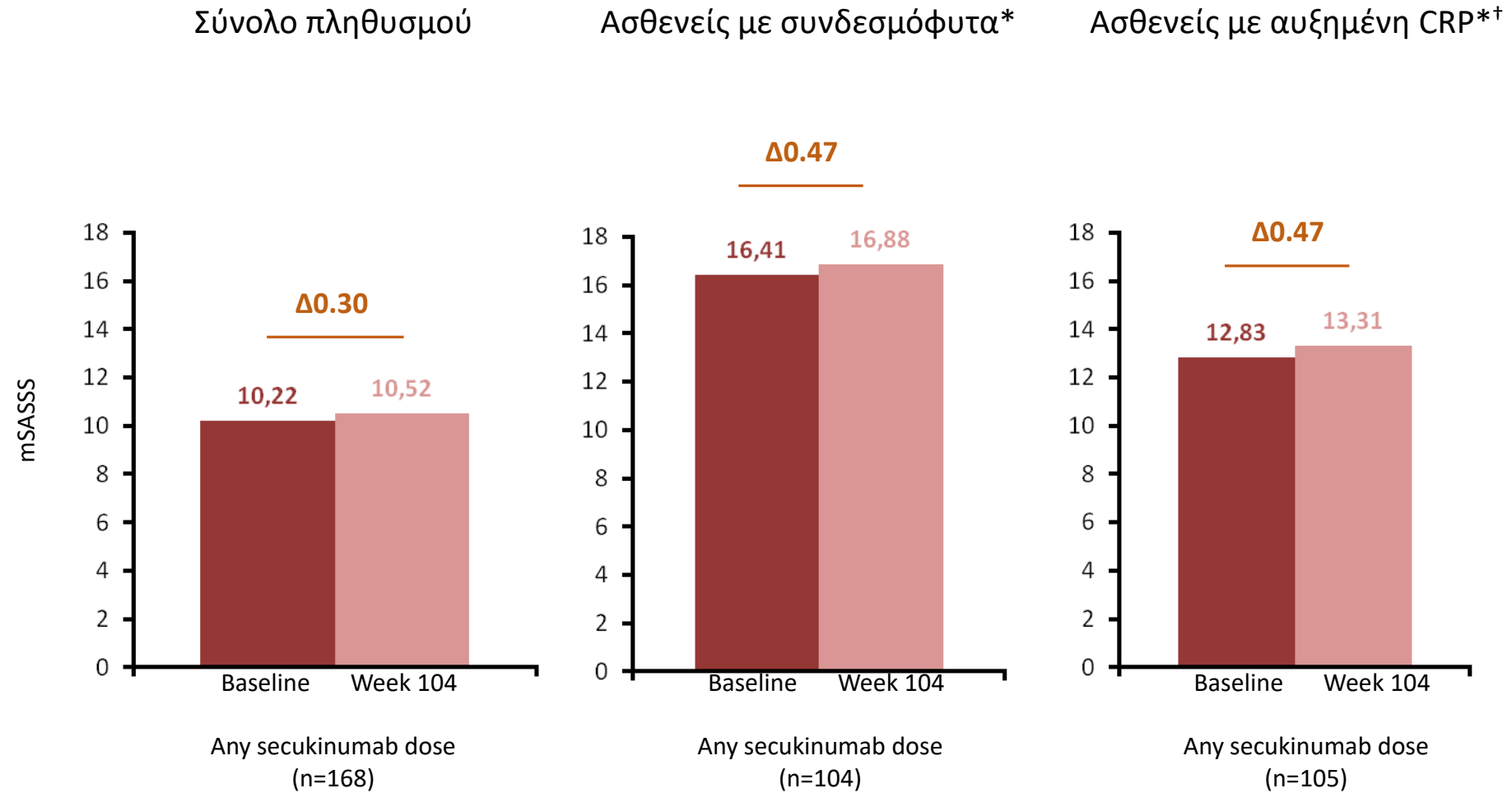
MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη μείωσε την φλεγμονή της ιερολαγόνιας άρθρωσης

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

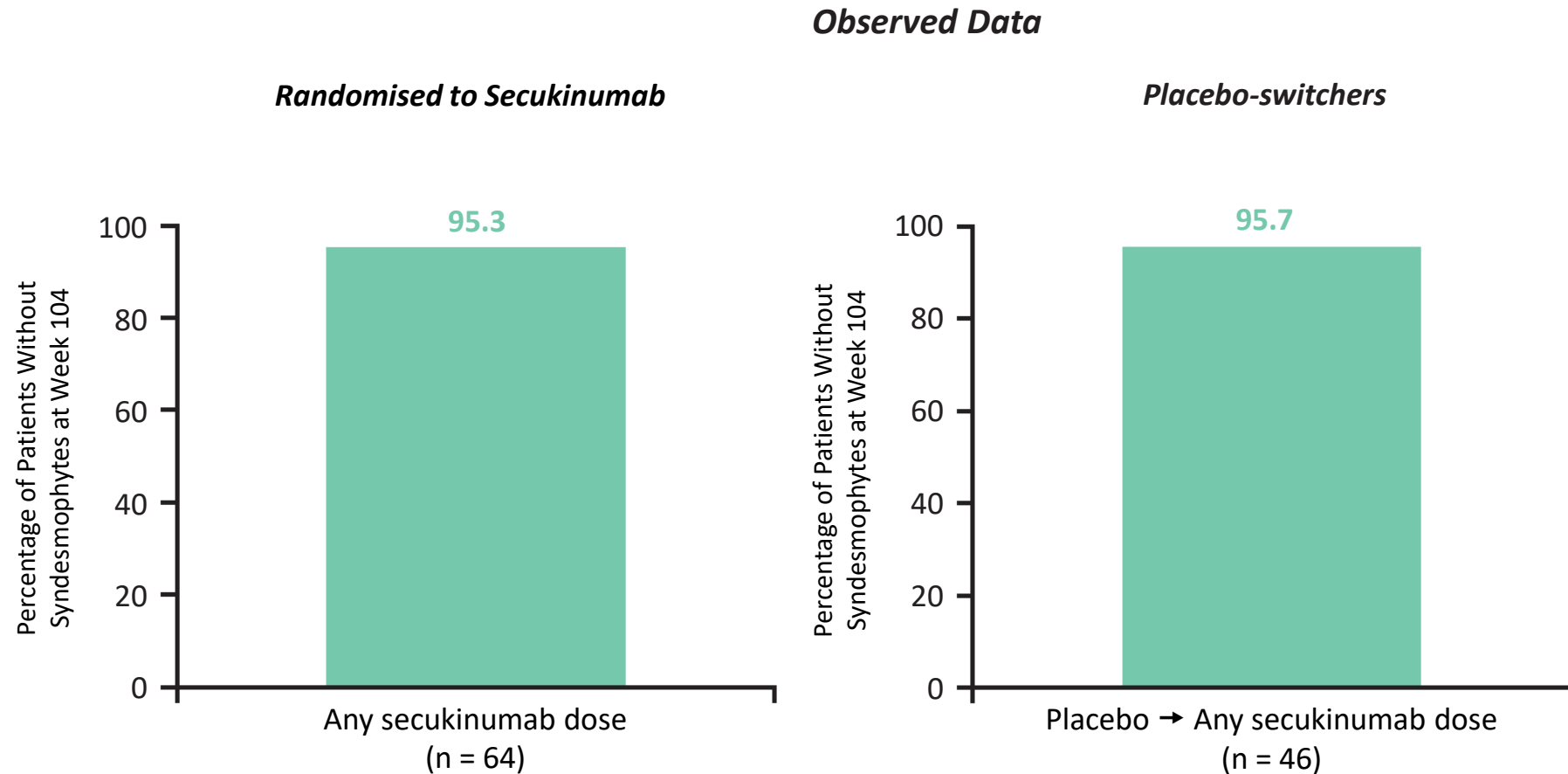


Data from X-ray completers. mSASSS score range: 0–72.

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

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

Οι ασθενείς χωρίς συνδεσμόφυτα παρέμειναν στην ίδια κατάσταση στα δύο έτη



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)

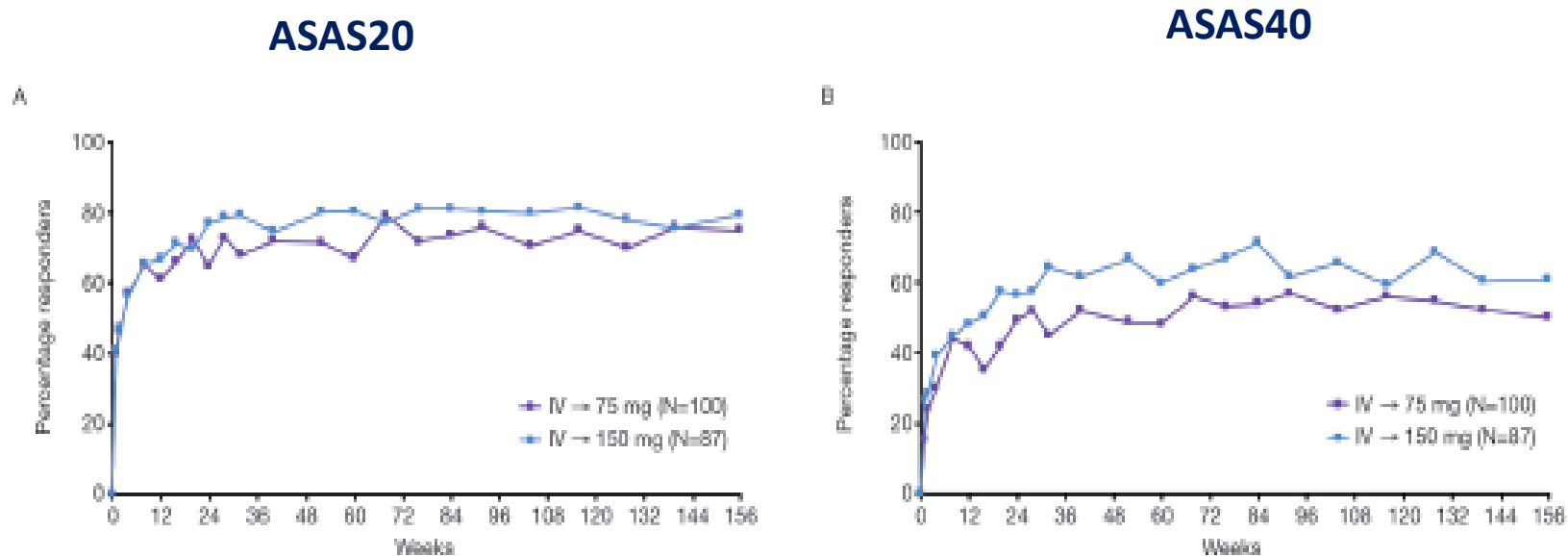
Ανοσογονικότητα: Αντισώματα κατά της σεκουκινουμάμπης που προέκυψαν στη διάρκεια της θεραπείας ανιχνεύθηκαν σε 2 (0.3%) ασθενείς, χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας ή ΑΣ

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.

**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

MEASURE 1: Αποτελέσματα 3ετίας : ASAS20 & ASAS40



- Το ~ 80% των ασθενών πέτυχε ανταπόκριση ASAS20 την εβδομάδα 156 (secukinumab150 mg)
- Το ~ 62% των ασθενών πέτυχε ανταπόκριση ASAS40 την εβδομάδα 156 (secukinumab 150 mg)

**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
- Το 95% των ασθενών ολοκλήρωσαν 156 εβδομάδες θεραπείας με secukinumab (δηλαδή έως το έτος 1 της μελέτης επέκτασης), αντανακλώντας το υψηλό ποσοστό παραμονής των ασθενών στη μελέτη (260/274 ασθενείς 94.9%)
- Το 80% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF πέτυχε ανταπόκριση ASAS20 την εβδομάδα 156 με 150 mg secukinumab
- Το 61% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF πέτυχε ανταπόκριση ASAS40 την εβδομάδα 156 με secukinumab 150 mg
- Το Secukinumab ήταν καλά ανεκτή με ένα ευνοϊκό και συνεπές προφίλ ασφάλειας για διάστημα θεραπείας 3 ετών

ORIGINAL ARTICLE

Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis

Philip J. Mease, M.D., Iain B. McInnes, Ph.D., Bruce Kirkham, M.D.,
Arthur Kavanaugh, M.D., Proton Rahman, M.D., Désirée van der Heijde, M.D., Ph.D.,
Robert Landewé, M.D., Ph.D., Peter Nash, M.B., B.S., Luminita Pricop, M.D.,
Jiacheng Yuan, Ph.D., Hanno B. Richards, M.D., and Shephard Mpofu, M.D.,
for the **FUTURE 1** Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

In a phase 2 study, the inhibition of the interleukin-17A receptor improved signs and symptoms of psoriatic arthritis. We sought to evaluate the efficacy and safety of secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in such patients.

From the
the Unive
Seattle (I
Glasgow



Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Iain B McInnes, Philip J Mease, Bruce Kirkham, Arthur Kavanaugh, Christopher T Ritchlin, Proton Rahman, Désirée van der Heijde, Robert Landewé, Philip G Conaghan, Alice B Gottlieb, Hanno Richards, Luminita Pricop, Gregory Ligozio, Manmath Patekar, Shephard Mpofu, on behalf of the FUTURE 2 Study Group

Summary

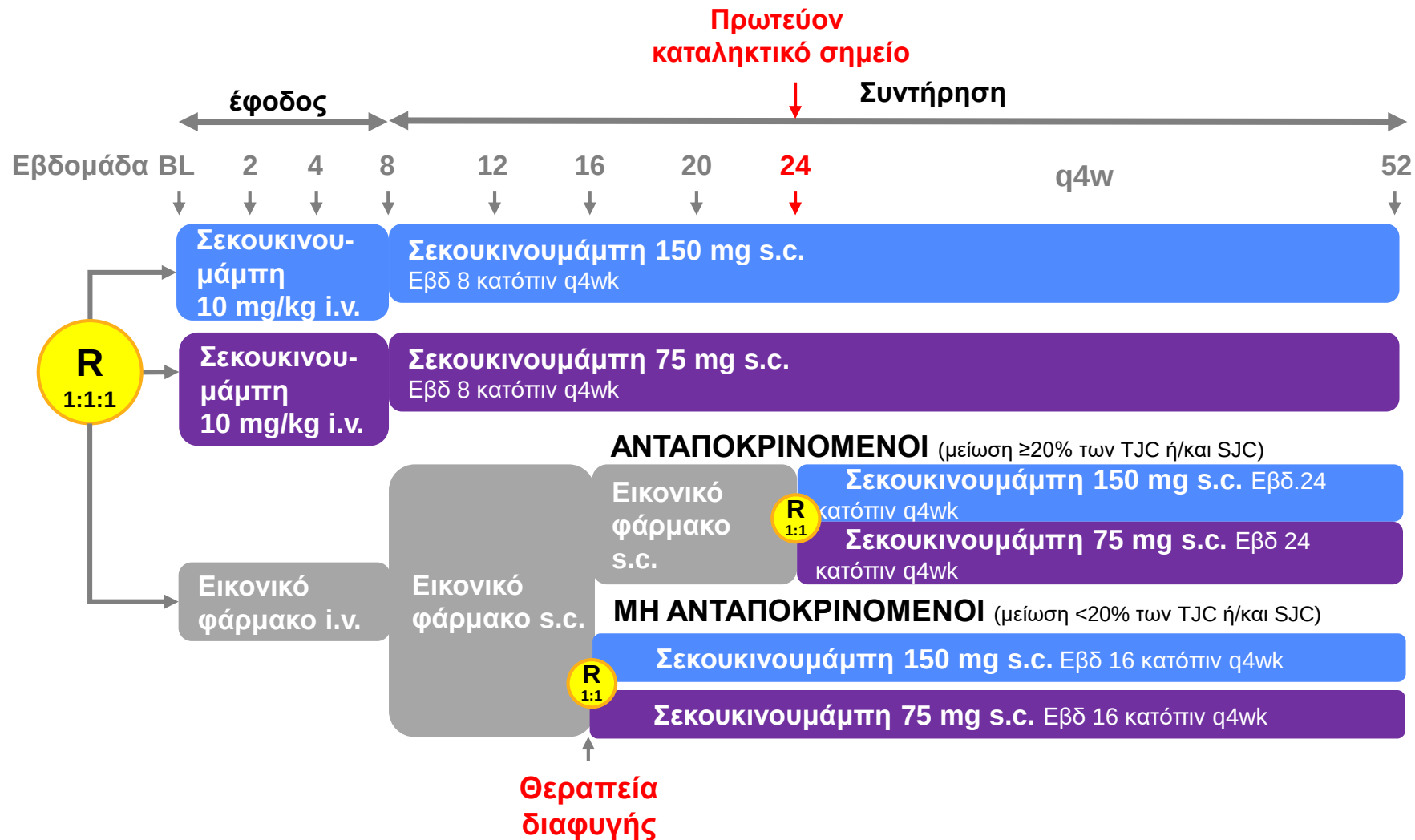
Background Interleukin 17A is a proinflammatory cytokine that is implicated in the pathogenesis of psoriatic arthritis. We assessed the efficacy and safety of subcutaneous secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis.

Methods In this phase 3, double-blind, placebo-controlled study undertaken at 76 centres in Asia, Australia, Canada, Europe, and the USA, adults (aged ≥ 18 years old) with active psoriatic arthritis were randomly allocated in a 1:1:1:1

Published Online
June 29, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61134-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61134-5)
See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61170-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61170-9)

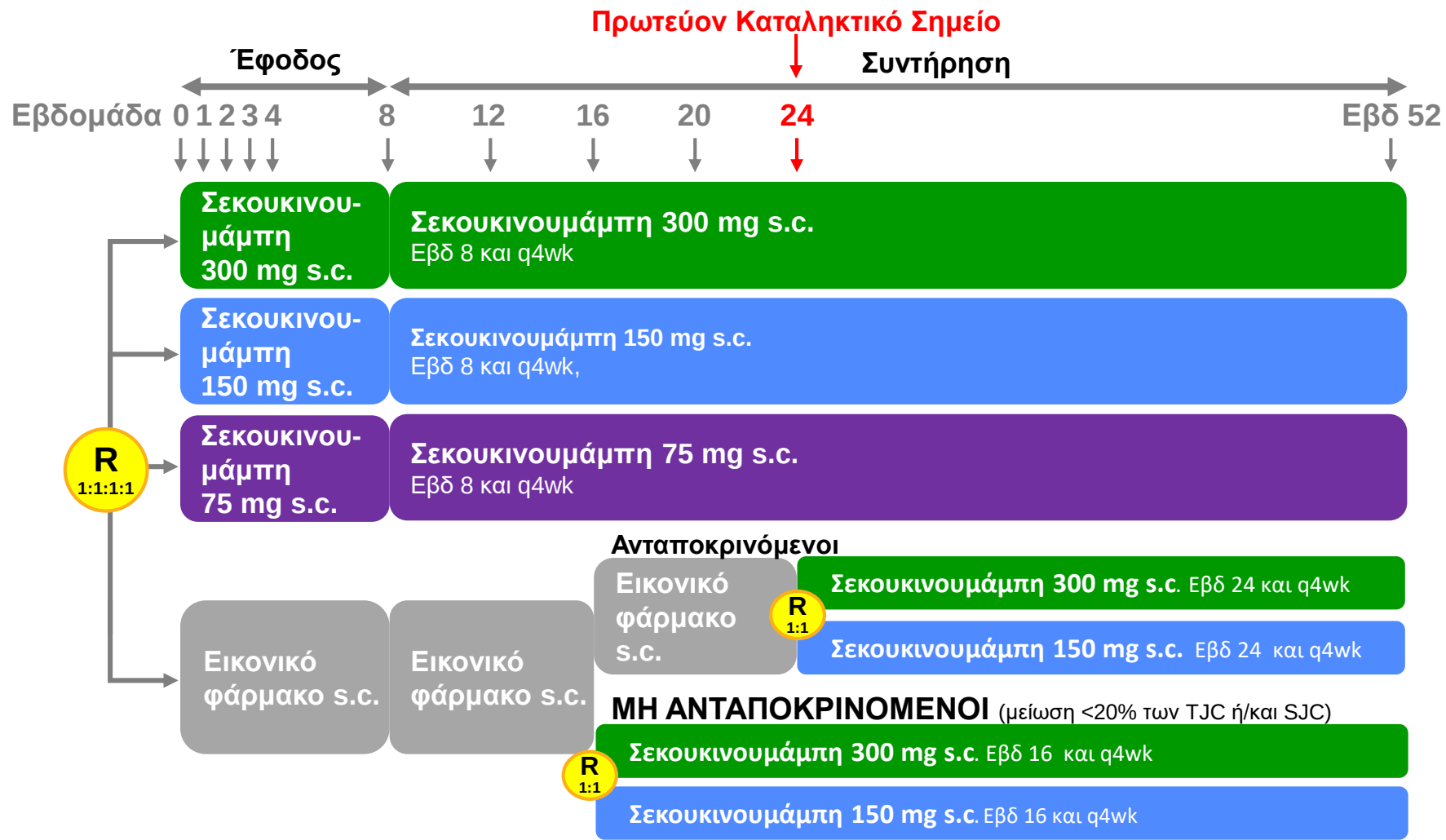
Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 1:

Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβει αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
Mease PJ, et al. N Engl J Med 2015;373:1329–39

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 2:
Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβε αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
McInnes IB, et al. Lancet. 2015

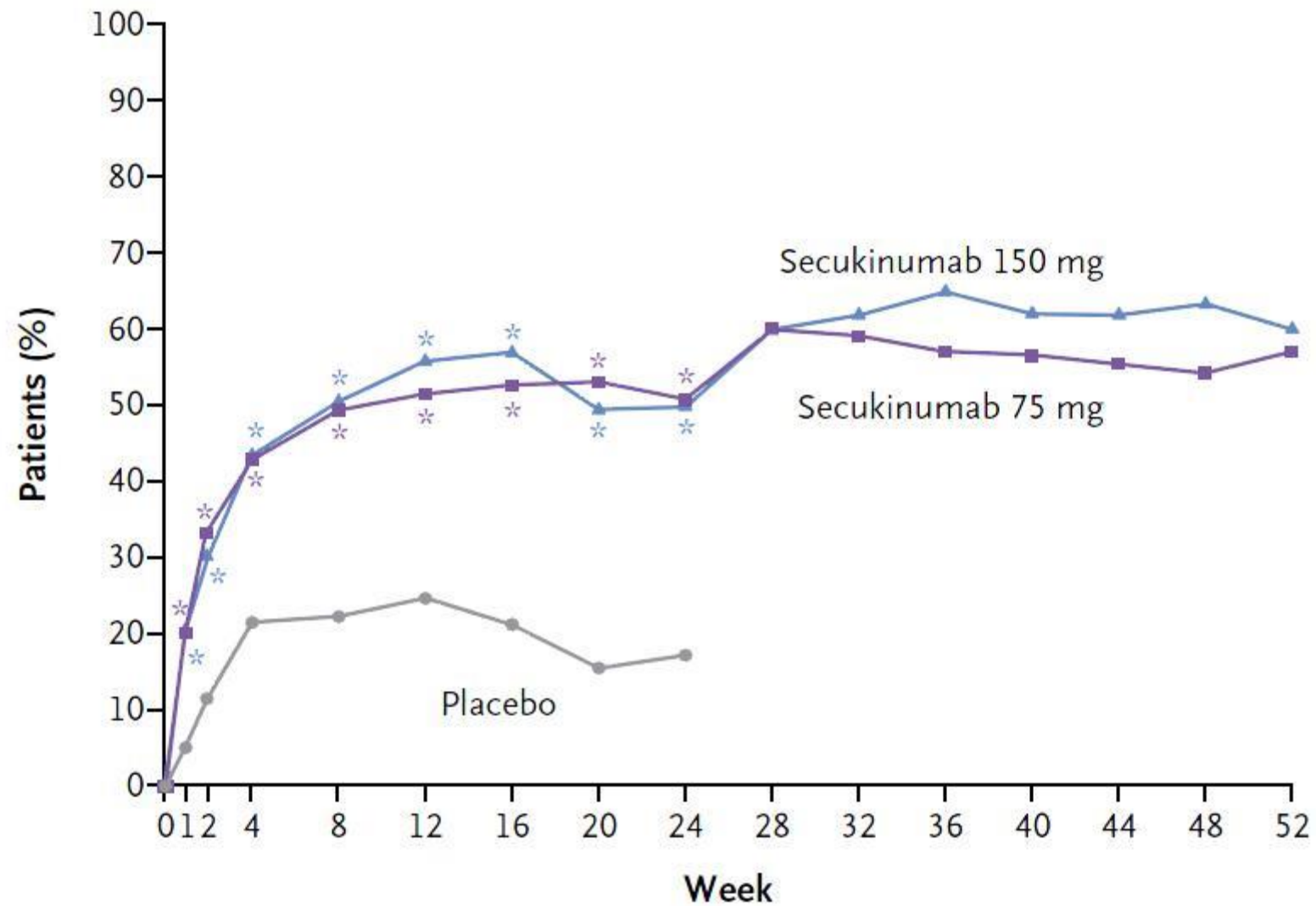
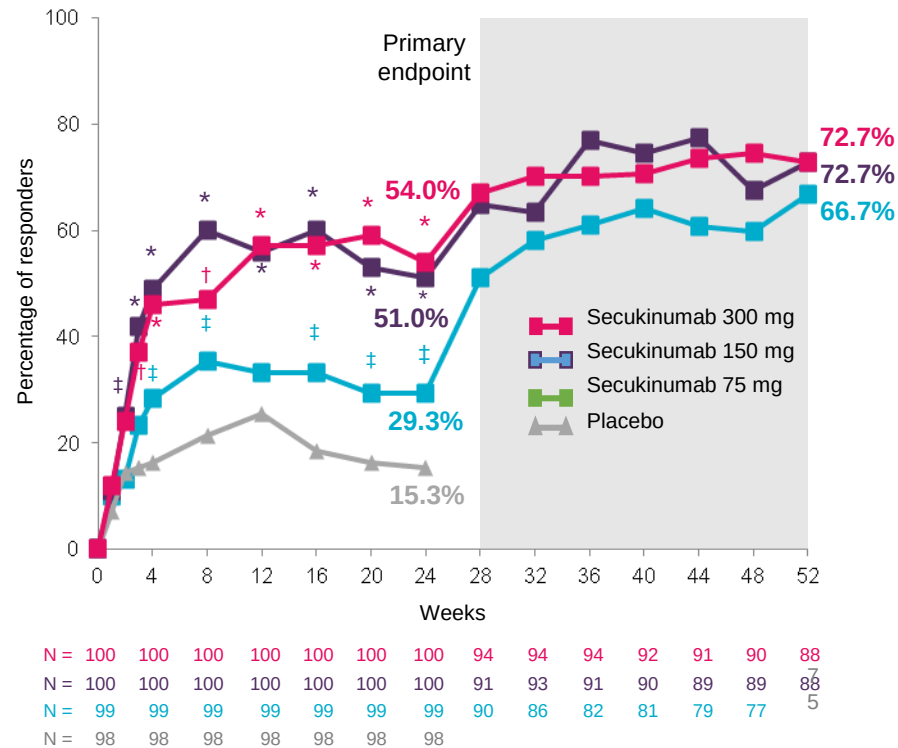


Figure 1. Responses to Secukinumab at 24 Weeks and 52 Weeks.

Shown is the proportion of 606 patients who had an improvement of at

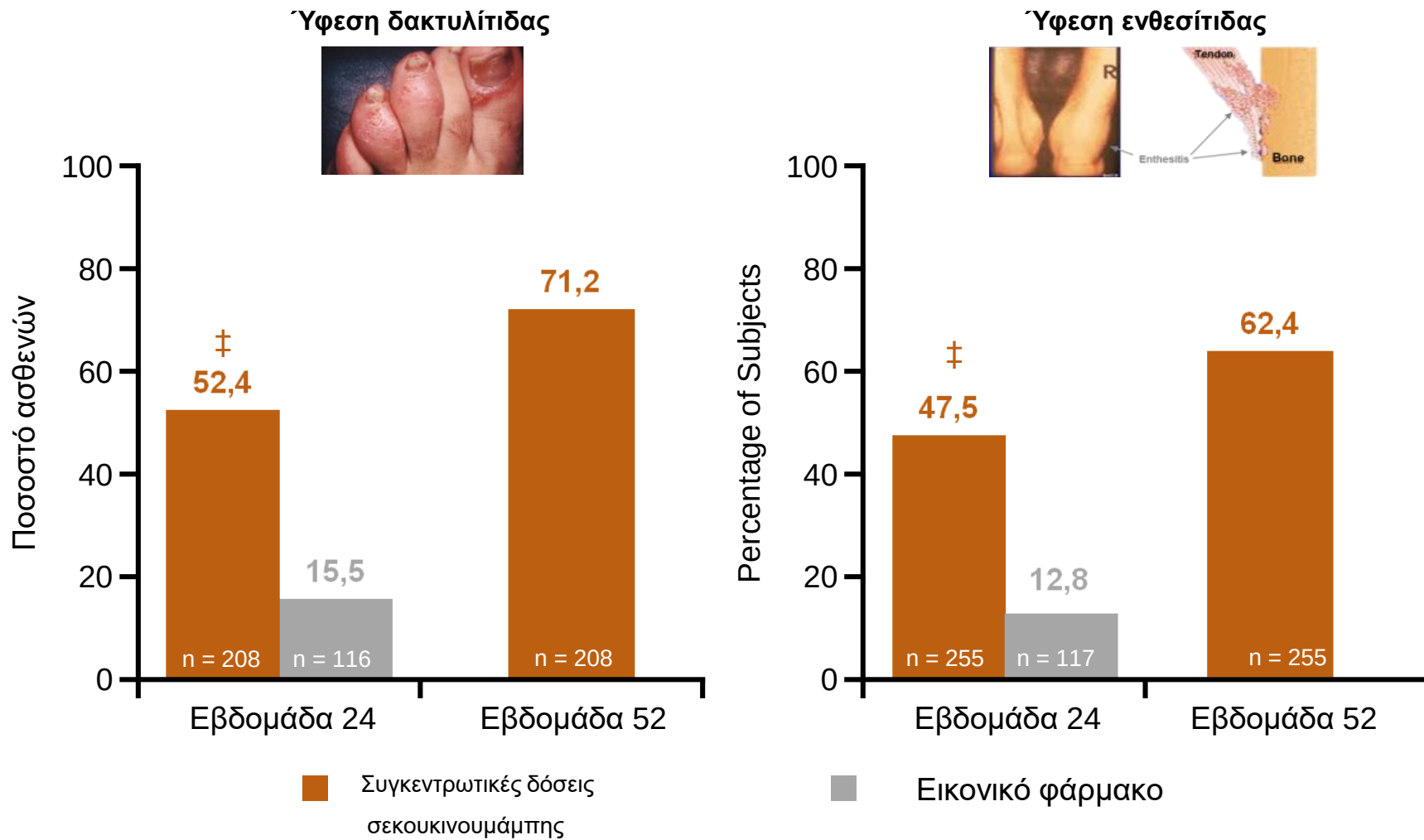
FUTURE 2: Άμεση & παρατεταμένη απάντηση κατά ACR20



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

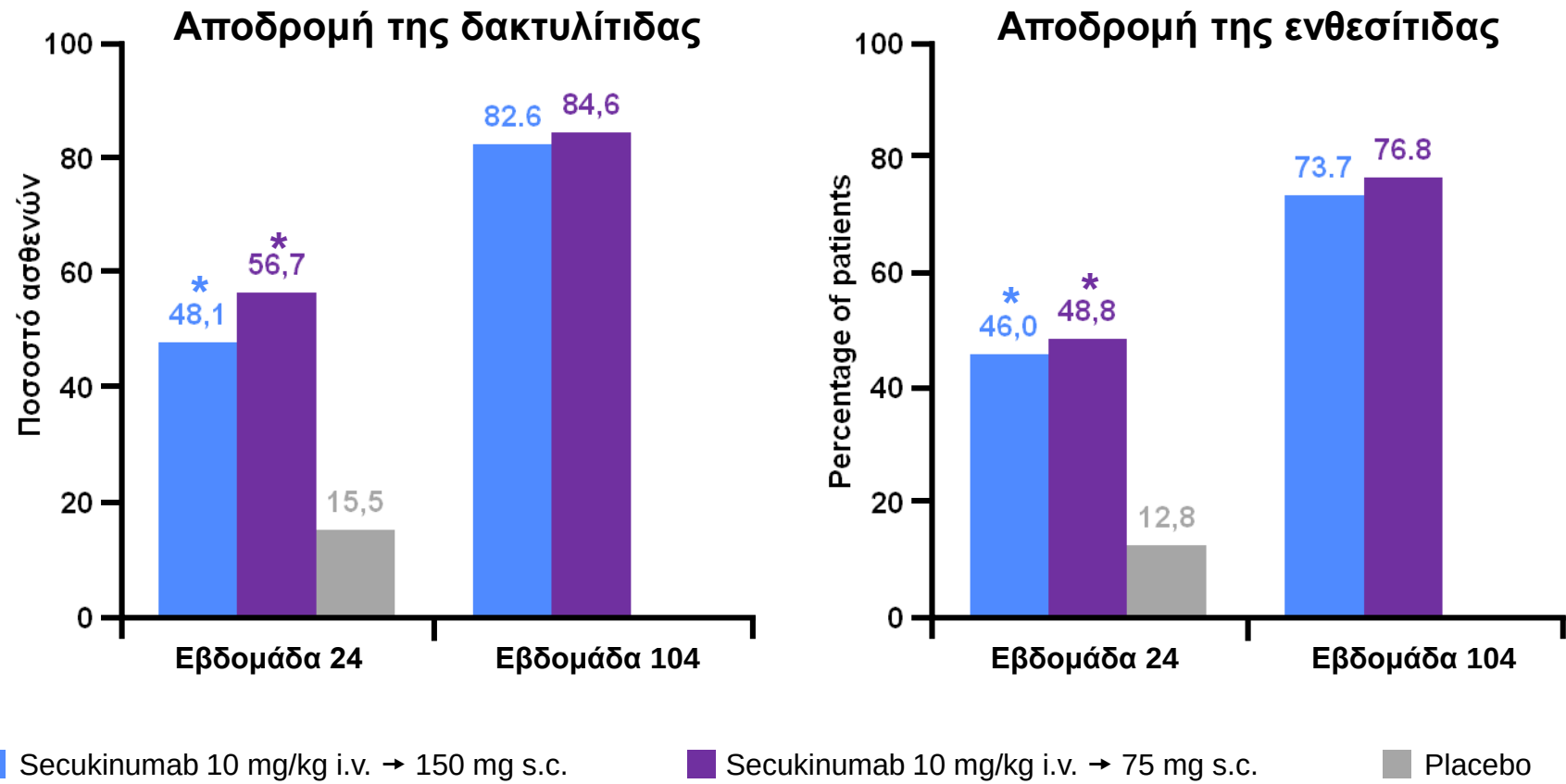
*P < 0.0001; †P < 0.001; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing).
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24.
Where shown, observed data highlighted in grey box

FUTURE 1: η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν αποδρομή δακτυλίτιδας & ενθεσίτιδας μέχρι την Εβδομάδα 52



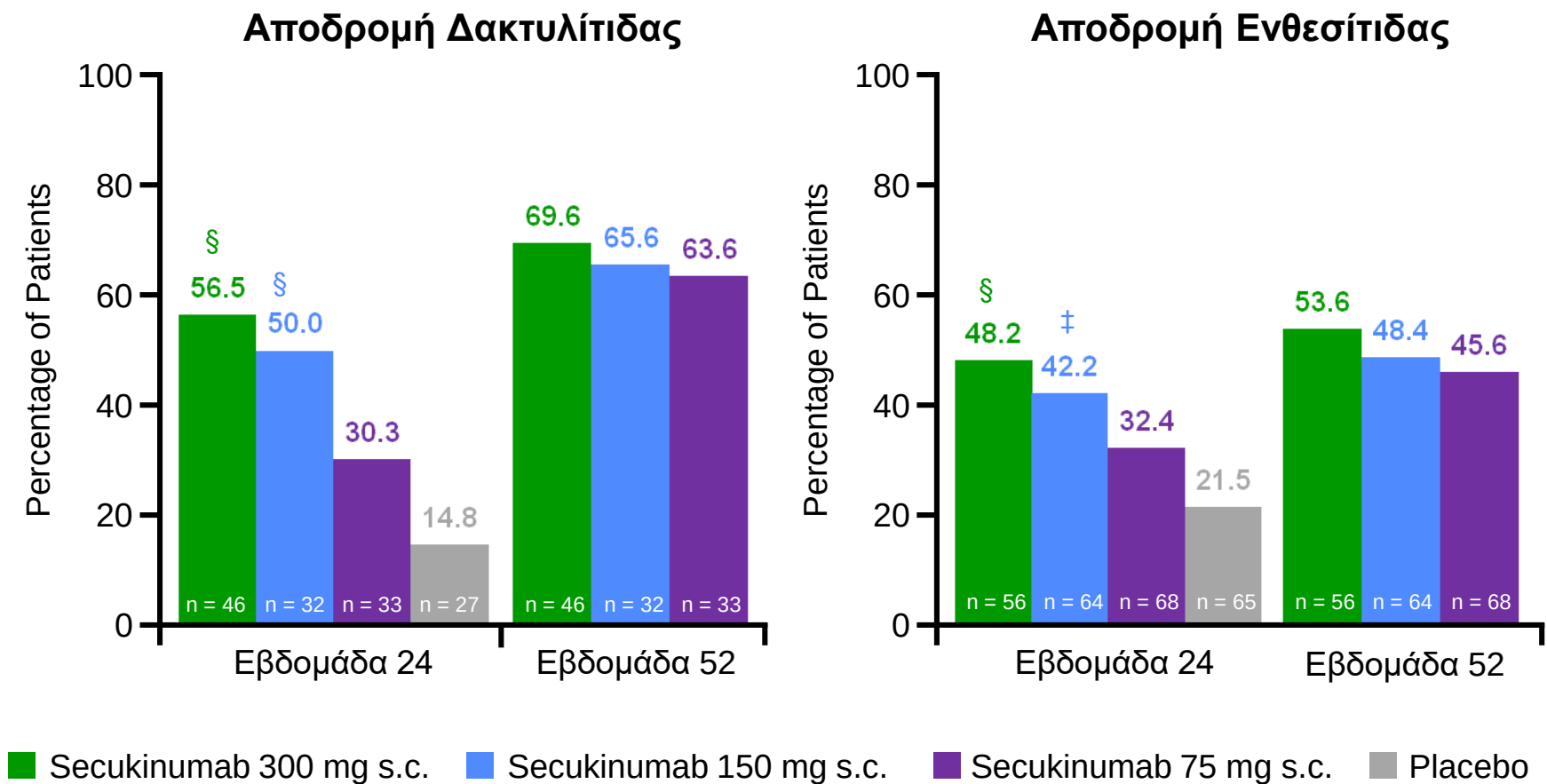
‡P < 0.05 έναντι εικονικού φαρμάκου (Τιμές P κατά την Εβδομάδα 24 προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα)
 Ύφεση της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας μεταξύ αυτών των ασθενών με αυτά τα συμπτώματα στο σημείο αναφοράς
 Οι ελλείπουσες τιμές καταλογίστηκαν ως μη ανταπόκριση

FUTURE 1: η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν αποδρομή δακτυλίτιδας & ενθεσίτιδας μέχρι την Εβδομάδα 104



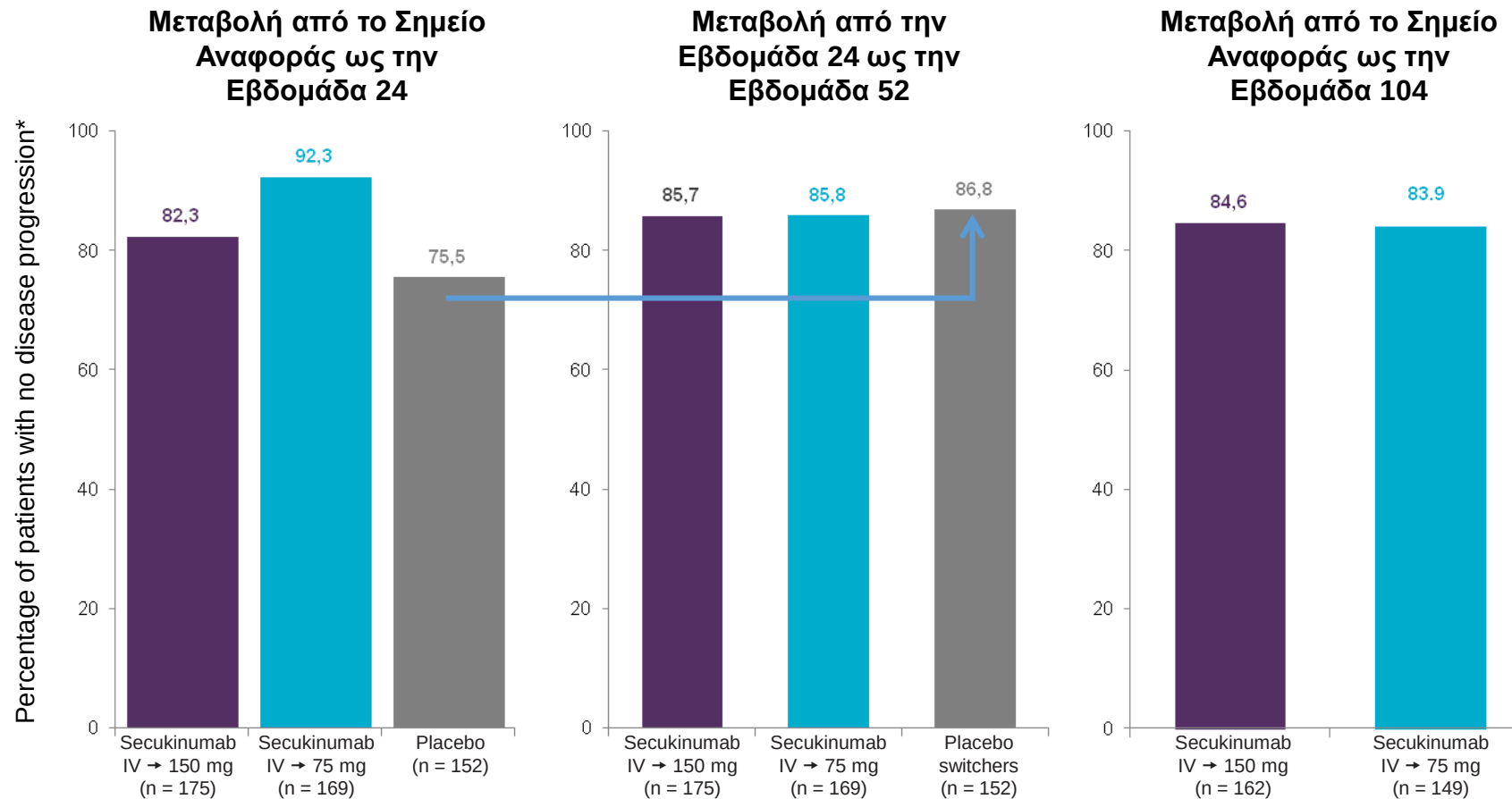
* $P < 0.0001$ versus placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)
Resolution of dactylitis and enthesitis amongst those patients with these symptoms at baseline (dactylitis: N = 104 [150 mg], 104 [75 mg], and 116 [placebo]; enthesitis: N = 126 [150 mg], 129 [75 mg], and 117 [placebo])
Non-responder imputation at Week 24 and multiple imputation at Week 104

FUTURE 2: η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν αποδρομή της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας μέχρι την εβδομάδα 52



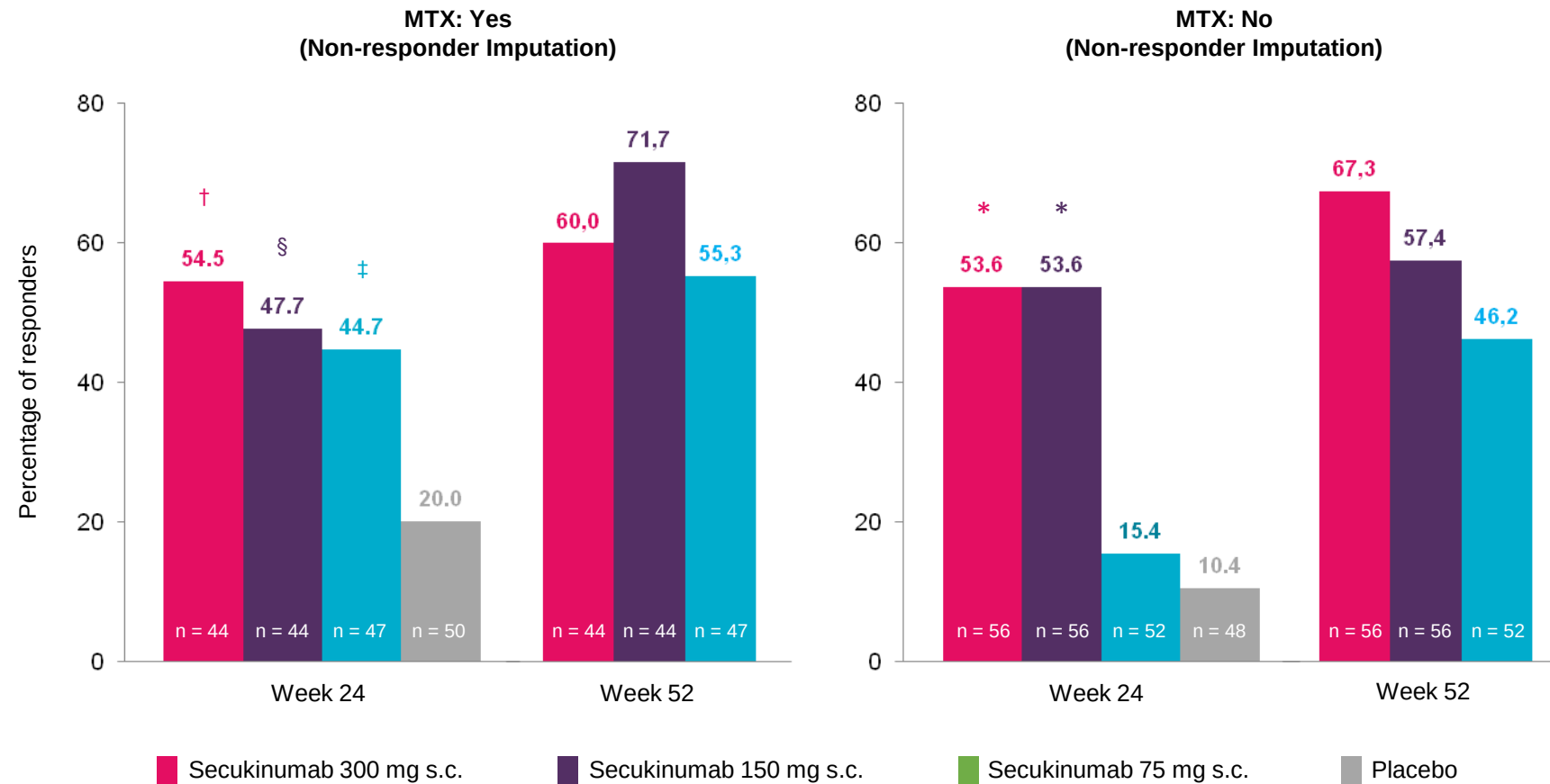
§*P* < 0.01; ‡*P* < 0.05 versus placebo Resolution of dactylitis and enthesitis in patients with these symptoms respectively at baseline Missing values were imputed as non-response (non-responder imputation) at Weeks 24 and 52
n, number of evaluable patients

FUTURE 1: ~ 80% των ασθενών πέτυχαν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης μέχρι την εβδομάδα 104



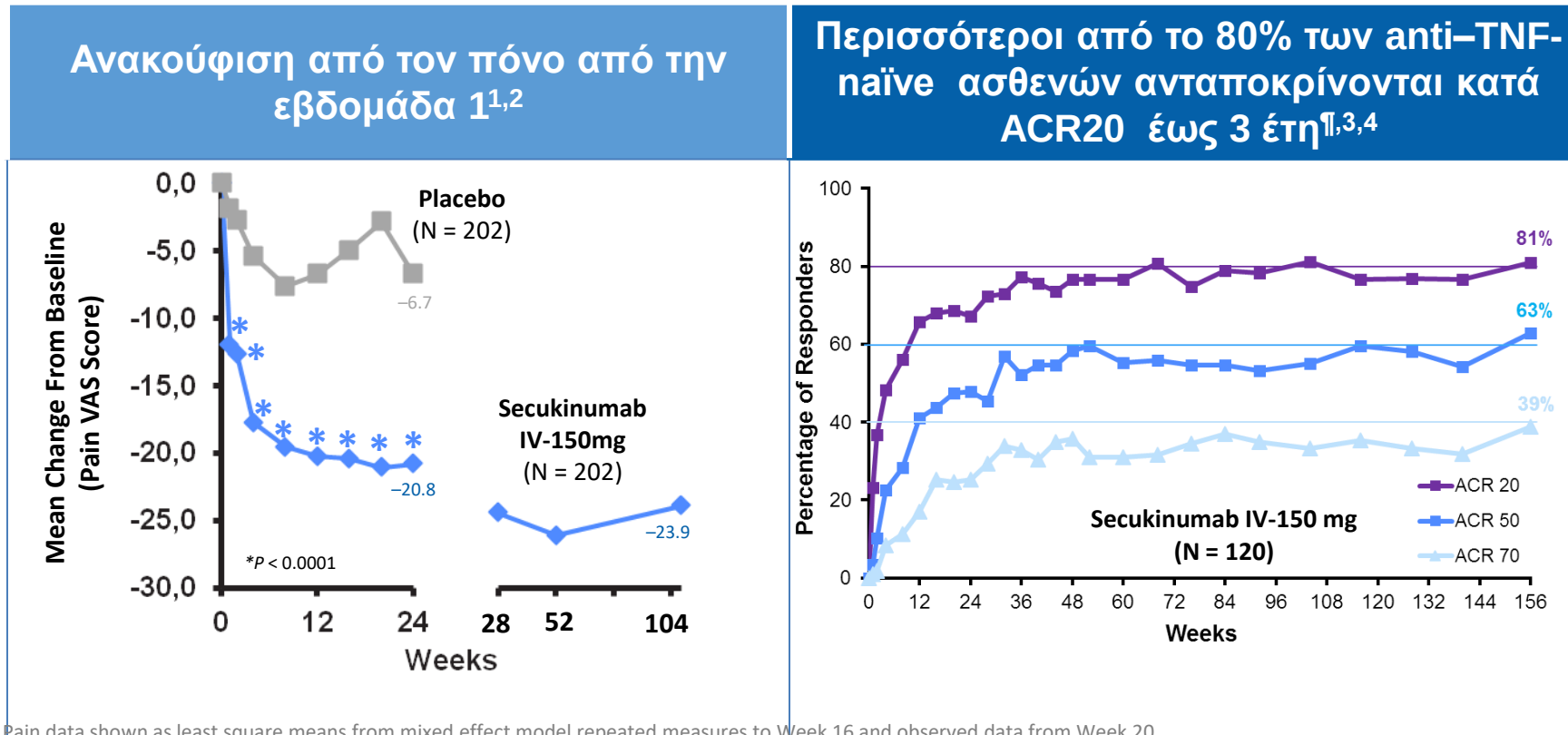
*Non-progression defined as a change in mTSS from baseline of ≤ 0.5

FUTURE 2: Η συγχορήγηση MTX με Secukinumab δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα (ACR20)



*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation)

FUTURE 1: Το Secukinumab παρέχει ταχεία ανακούφιση από τον πόνο και παρατεταμένη βελτίωση στις κλίμακες ACR έως και 3 έτη.



Pain data shown as least square means from mixed effect model repeated measures to Week 16 and observed data from Week 20

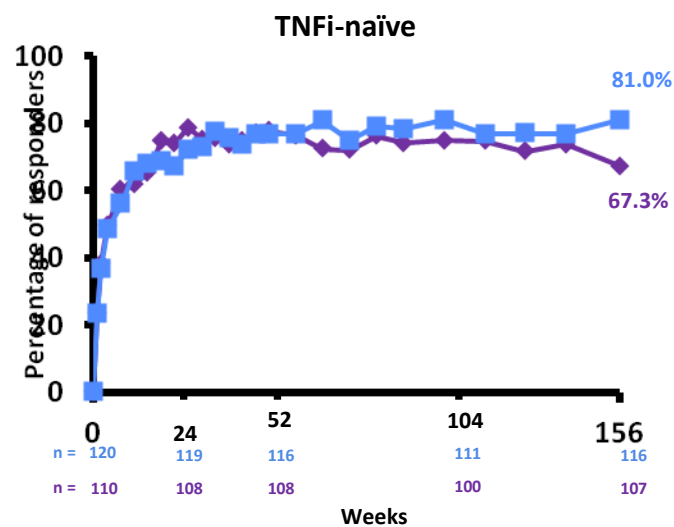
¹ACR response data shown as observed data from the FUTURE 1 study, in which patients received intravenous loading doses of secukinumab

N = number of patients randomized (or who entered extension period for 3 year data): n = 152 patients in secukinumab IV → 150 mg group at Week 104 (overall population) and n = 116 at Week 156 (anti-TNF-naïve population)

1. Strand V, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016 [ePub ahead of print]; 2. Mease P, et al. ACR 2015. Oral presentation;

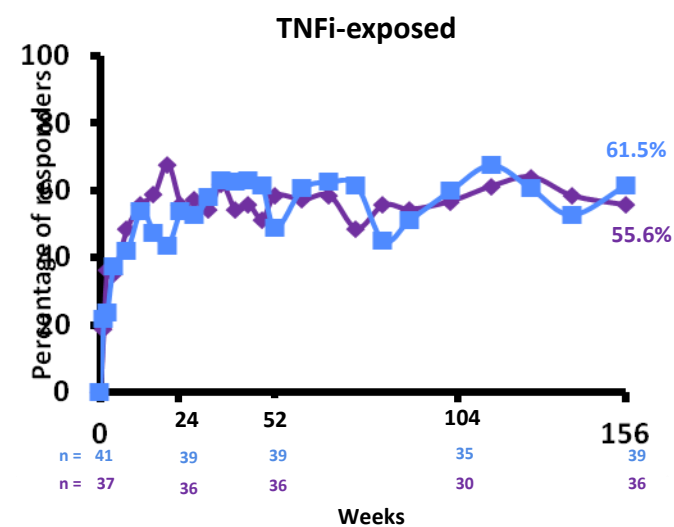
3. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl.10). Abstract 961; 4. Novartis Data on File 2016. FUTURE 1 Data Tables; 14.2-1.9a, 14.2-7.9a. 14/2-12.8a

ACR20 ανά κατηγορία ασθενών
TNFi-Naïve Patients / TNFi-Exposed Patients



■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (N = 120)

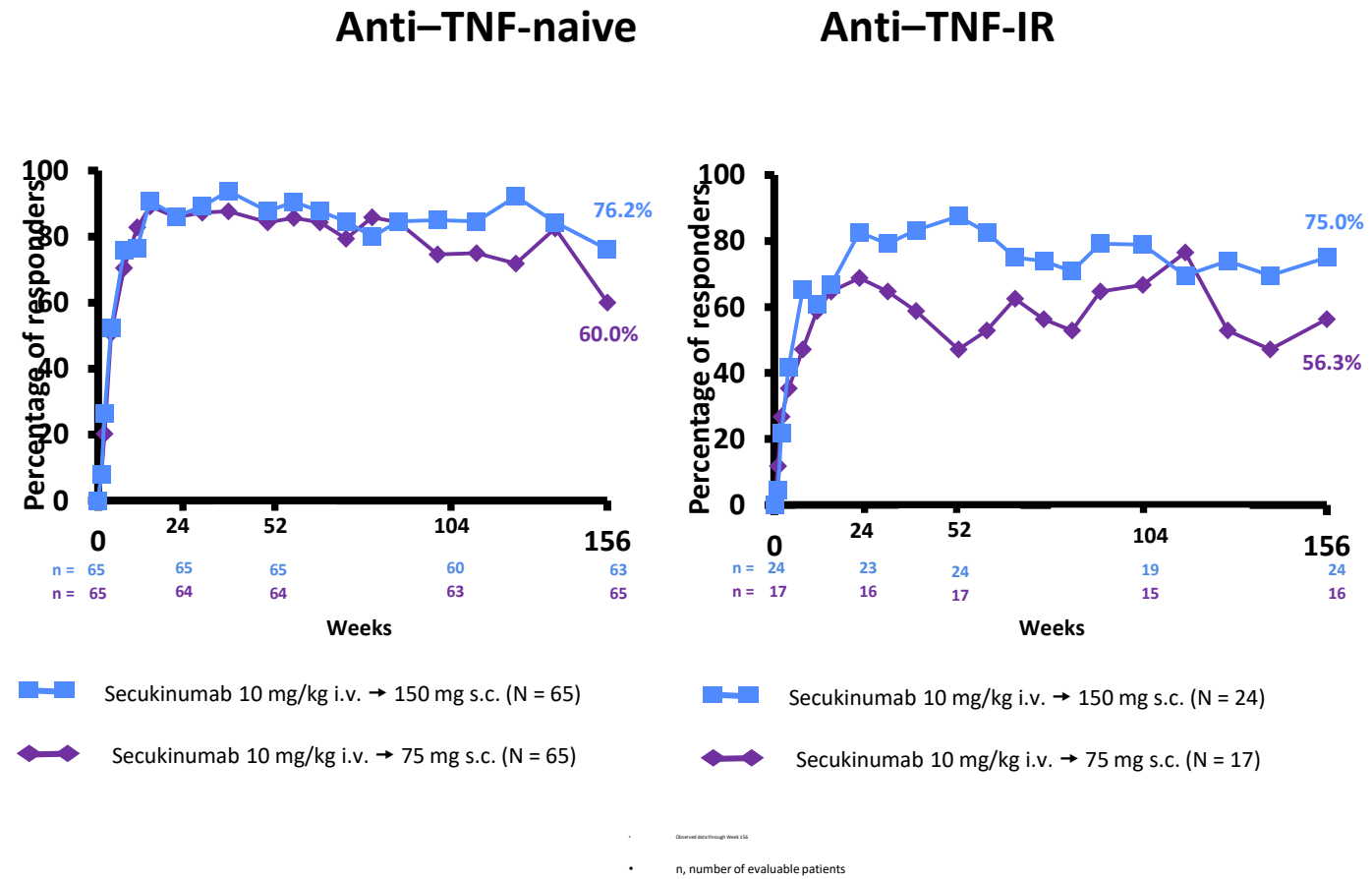
◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (N = 110)



■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (N = 41)

◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (N = 37)

FUTURE1, Αποτελέσματα 3 ετών: PASI75 ανά κατηγορία ασθενών



	Secukinumab 300 mg			Secukinumab 150 mg			Secukinumab 75 mg			Placebo
	Value*	Odds ratio versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*	Odds ratio versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	Value*	Odds ratio versus placebo (95% CI)	p value versus placebo	
Anti-TNF-naïve patients										
ACR20 response	39/67 (58%)	7.77 (3.36-17.98)	<0.0001	40/63 (63%)	9.99 (4.22-23.66)	<0.0001	24/65 (37%)	3.17 (1.36-7.40)	0.0075	10/63 (16%)
ACR50 response	26/67 (39%)	9.72 (3.14-30.09)	<0.0001	28/63 (44%)	12.54 (4.03-39.05)	<0.0001	16/65 (25%)	4.90 (1.53-15.64)	0.0074	4/63 (6%)
ACR70 response	15/67 (22%)	NE	0.0003	17/63 (27%)	NE	<0.0001	4/65 (6%)	NE	0.3654	1/63 (2%)
PASI75 response†	19/30 (63%)	7.96 (2.42-26.16)	0.0006	20/36 (56%)	6.33 (1.99-20.15)	0.0018	10/33 (30%)	1.94 (0.59-6.34)	0.2729	6/31 (19%)
PASI90 response†	16/30 (53%)	13.11 (3.09-55.59)	0.0005	14/36 (39%)	8.09 (1.92-34.09)	0.0044	4/33 (12%)	1.40 (0.28-7.02)	0.6825	3/31 (10%)
Anti-TNF-IR patients										
ACR20 response	15/33 (45%)	4.97 (1.53-16.15)	0.0077	11/37 (30%)	2.55 (0.78-8.32)	0.1216	5/34 (15%)	1.03 (0.27-3.95)	0.9639	5/35 (14%)
ACR50 response	9/33 (27%)	4.37 (1.05-18.26)	0.0431	7/37 (19%)	2.39 (0.56-10.15)	0.2374	2/34 (6%)	0.69 (0.11-4.42)	0.6941	3/35 (9%)
ACR70 response	5/33 (15%)	NE	0.0228	4/37 (11%)	NE	0.1151	2/34 (6%)	NE	0.2391	0/35 (0%)
PASI75 response†	7/11 (64%)	19.29 (1.77-210.18)	0.0152	8/22 (36%)	6.17 (0.66-57.30)	0.1094	4/17 (24%)	3.46 (0.33-36.06)	0.2986	1/12 (8%)
PASI90 response†	4/11 (36%)	6.43 (0.58-70.74)	0.1282	5/22 (23%)	3.50 (0.35-34.91)	0.2859	2/17 (12%)	1.37 (0.11-17.30)	0.8098	1/12 (8%)

Συγκεντρωτικά δεδομένα Ασφάλειας

	Περίοδος Ελέγχου με Εικονικό Φάρμακο: 16 Εβδομάδες		Συνολική Περίοδος Ασφάλειας
Variable	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 703	Εικονικό φάρμακο N = 300	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 974 ^a
Μέση έκθεση, ημέρες (SD)	112.0 (14.3)	110.1 (15.1)	358.1 (158.6)
Ελάχ–μεγ έκθεση, ημέρες	8–226	28–156	8–721
Θάνατοι, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1) [†]
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΣ, n (%)	11 (1.6)	6 (2.0)	24 (2.5)
	No. of Events (%)		No. of Events, n (EAIR per 100 pt–yrs)
Οποιαδήποτε ΑΕ	414 (58.9)	175 (58.3)	732 (210.3)
Οποιαδήποτε ΣΑΕ	24 (3.4)	12 (4.0)	82 (9.0)
Πιο συχνά ΑΣ^b			
Ρινοφαρυγγίτιδα	49 (7.0)	17 (5.7)	140 (16.4)
Λοιμώξεις ουροποιητικού	44 (6.3)	17 (5.7)	146 (16.8)
Κεφαλαλγία	35 (5.0)	10 (3.3)	67 (7.4)
ΑΣ Ειδικού ενδιαφέροντος			
Λοιμώξεις	205 (29.2)	77 (25.5)	494 (82.4)
<i>Candida</i>	5 (0.7)	0	15 (1.6)
Νόσος Crohn's	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Ουδετεροπενία	9 (1.3)	7 (2.3)	16 (1.7)
MACE ^c	1 (0.1)	0	7 (0.7)
Κακοήθεις ή αδιευκρίνιστοι όγκοι	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)

Ανοσογονικότητα: 1 (0.2%)

Ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, το οποίο επιβεβαιώνεται και στις τρεις ενδείξεις (Ψωρίαση, ΨΑ & ΑΣ) ¹⁻⁴

ΑΣΦΑΛΕΙΑ HEAD TO HEAD	ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜ Η ΑΣΦΑΛΕΙΑ	ΠΛΕΟΝ ΣΥΧΝΕΣ Α.Ε.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΝΕΣΗΣ	ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗ ΤΑ
Similar safety profile to etanercept and ustekinumab for 52 weeks* ^{2,5,6}	No new or unexpected signals identified to date for AS, PsA & psoriasis patients ^{3,7-11}	The most common AEs were mild to moderate nasopharyngitis / URTI & headache ²⁻⁴	Almost zero injection site reactions ¹²	Very low immunogenicity (<1%) up 3 years* ¹³

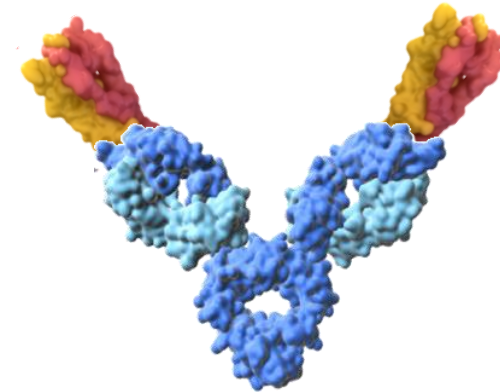
URTI, upper respiratory tract infections

*Based on data from patients with moderate to severe psoriasis

1. Cosentyx Summary of Product Characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf (Accessed 03 November 2016); 2. van de Kerkhof P, et al. *JAAD* 2016;75:83; 3. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl.10). Abstract 1704; 4. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl.10). Abstract 2887 5. Blauvelt A, et al. *JAAD* 2016 [ePub ahead of print]; 6. Langley R, et al. *N Engl J Med.* 2014;371:326; 7. Bissonnette R, et al. *EADV* 2016, LB Presentation; 8. Kavanaugh A, et al. *Arthritis Care Res.* 2016 [ePub ahead of print] 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl.10). Abstract 961; 10. Baeten D, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl10) Abstract 2896; 11. Marzo-Ortega H, *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl2): Abstract 812; 12. Novartis Data on File; 13. Reich K, et al. *PIN* 2016. P224;

Secukinumab (COSENTYX)

- 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

ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ...με secukinumab

- 29 ασθενείς (2 AS & 27 PsA)
- 22 ασθενείς ... 6 - 13 μήνες

- 3 Pts... 1 biologic
- 6 Pts... 2 biologics
- 6 Pts... 3 >>
- 5 Pts... 4 >>
- 1 Pt 5 >>
- 1 Pt ... 6 >>

πριν

19 Pts....DMARDs &

15 Pts ... GCs

σήμερα

9 Pts ... DMARDs &

5 Pts ... GCs

PsA

ΠΡΙΝ

- 19 Pts....DAS28 > 4,7

ΣΗΜΕΡΑ

- 10 Pts...DAS28 <2,6
- 5 Pts ... DAS28 <3,2
- 5 Pts ... DAS28 < 4,0

PsA

- 9 Pts ... PASI75
- 5 Pts ... PASI90
- 5 Pts ... PASI100

AS

ΠΡΙΝ

- 2 Pts ...ASDAS 2.5 & 3.5 (high)

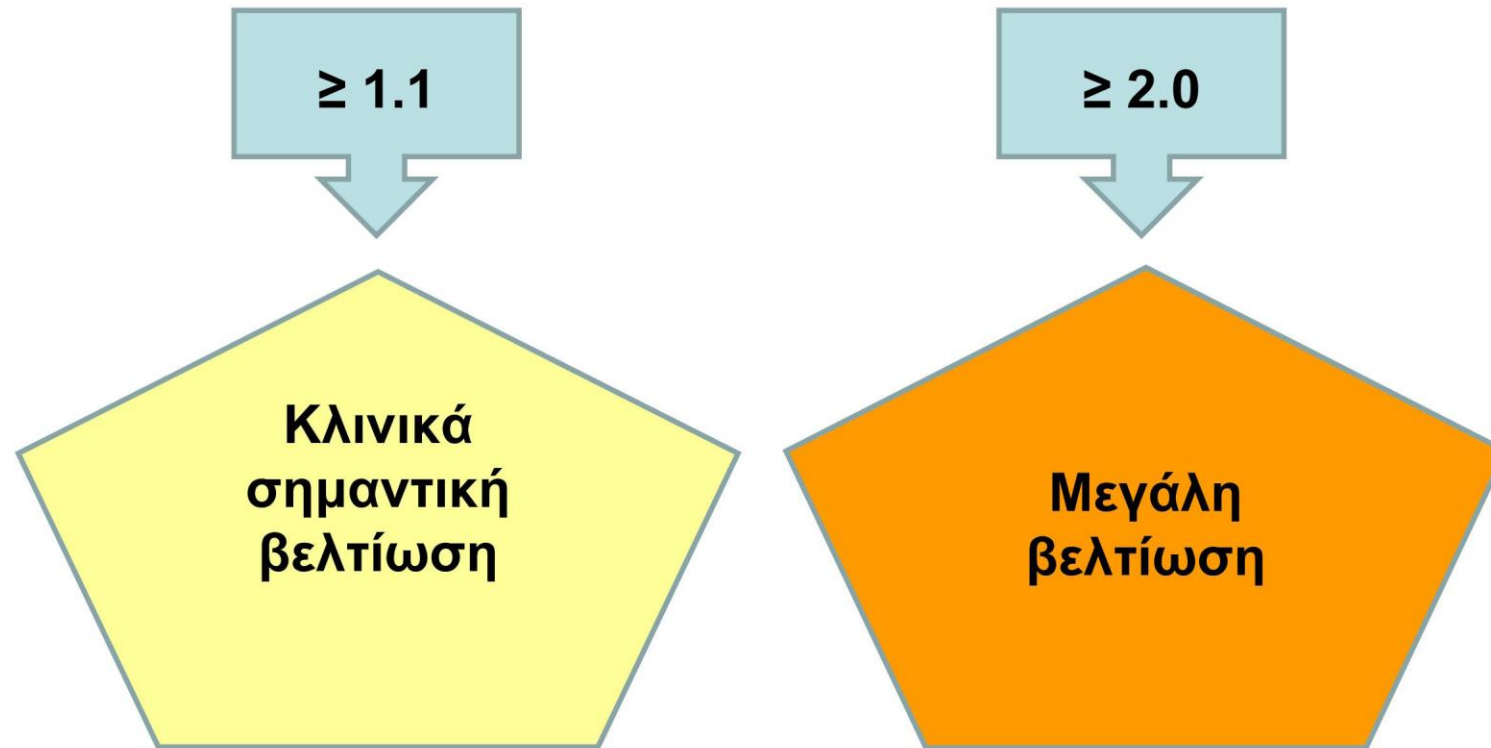
ΣΗΜΕΡΑ

- 1 Pt ...ASDAS 0.9 (inactive)
- 1Pt ... ASDAS 1.5 (moderate)

Όρια ASDAS για εκτίμηση ενεργότητας νόσου



Όρια ASDAS για κριτήρια βελτίωσης νόσου



ΑΕς

- Κεφαλαλγία ... 4 ασθενείς
 - Ναυτία 3 >>
 - Κολπίτιδα1 >>
 - Στοματίτιδα2 >>
-
- Ερπητική εγκεφαλίτιδα ... 1 ασθενής (ίαση)

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

- Στην 5ετία.....
- Νέα γνώση για άξονα IL-23/IL-17...
- ...& σχέση με ΣπΑ

- Νέα (θεραπευτικά) μόρια ...
- ILC3 , NK , CD4- & gut inflammation
- IL-17 ,IL-22 , IL-23 ...& Οστική παραγωγή
- Biomarkers

