

*Εμβαθύνοντας στο ρόλο της IL-17
στην αποτελεσματική θεραπεία των
ασθενών με Αγκυλοποιητική
Σπονδυλαρθρίτιδα*

Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας 2018

Έφη Σπυροπούλου

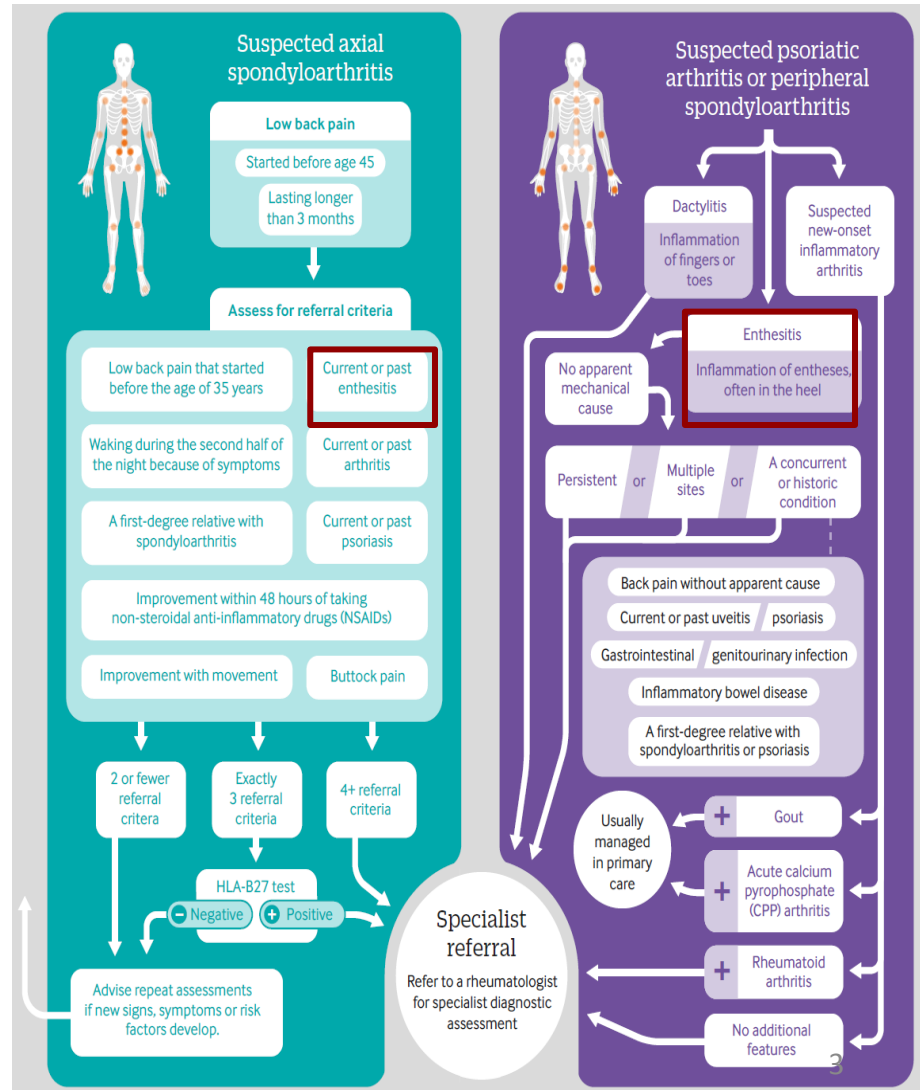
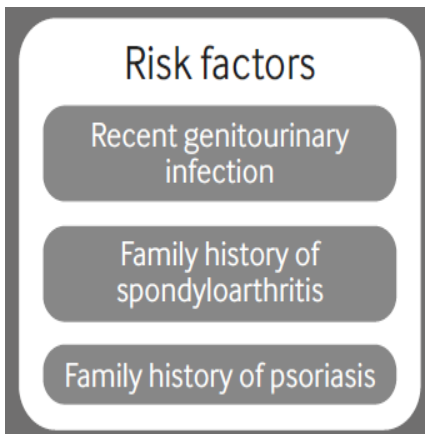
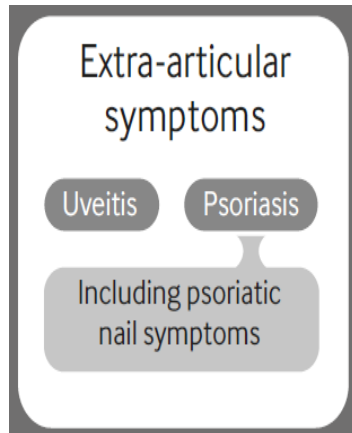
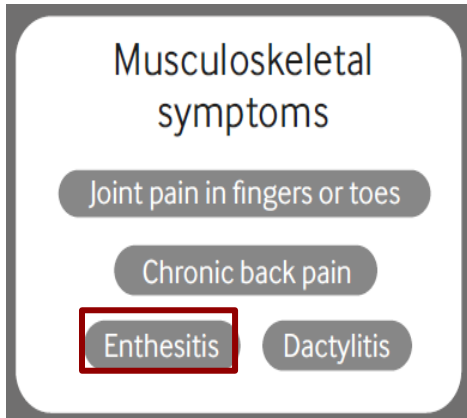
Διευθύντρια Ρευματολογικής Κλινικής ΓΝΘ Άγιος Παύλος

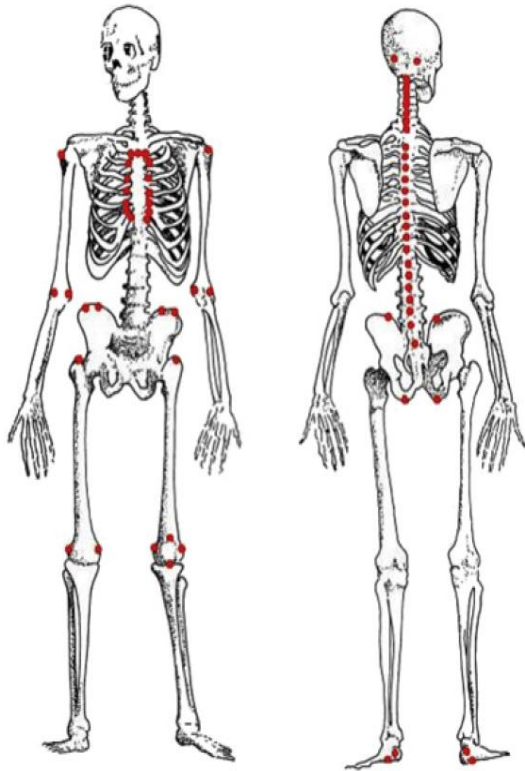
Σύγκριση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή για την ομιλία: Novartis

Αναγνωρίζοντας τις Σπονδυλαρθρίτιδες

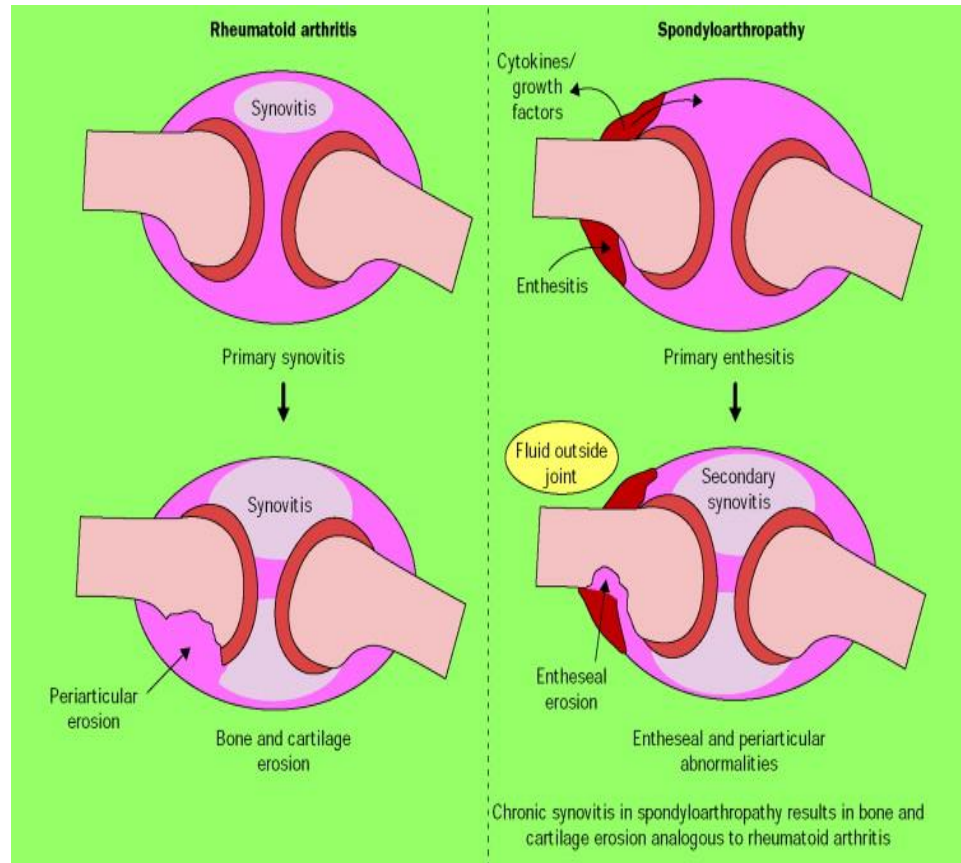
Οι σπονδυλαρθρίτιδες μπορεί να εμφανίζουν ποικίλα συμπτώματα καθιστώντας δύσκολη την αναγνώρισή και τη διάγνωσή τους





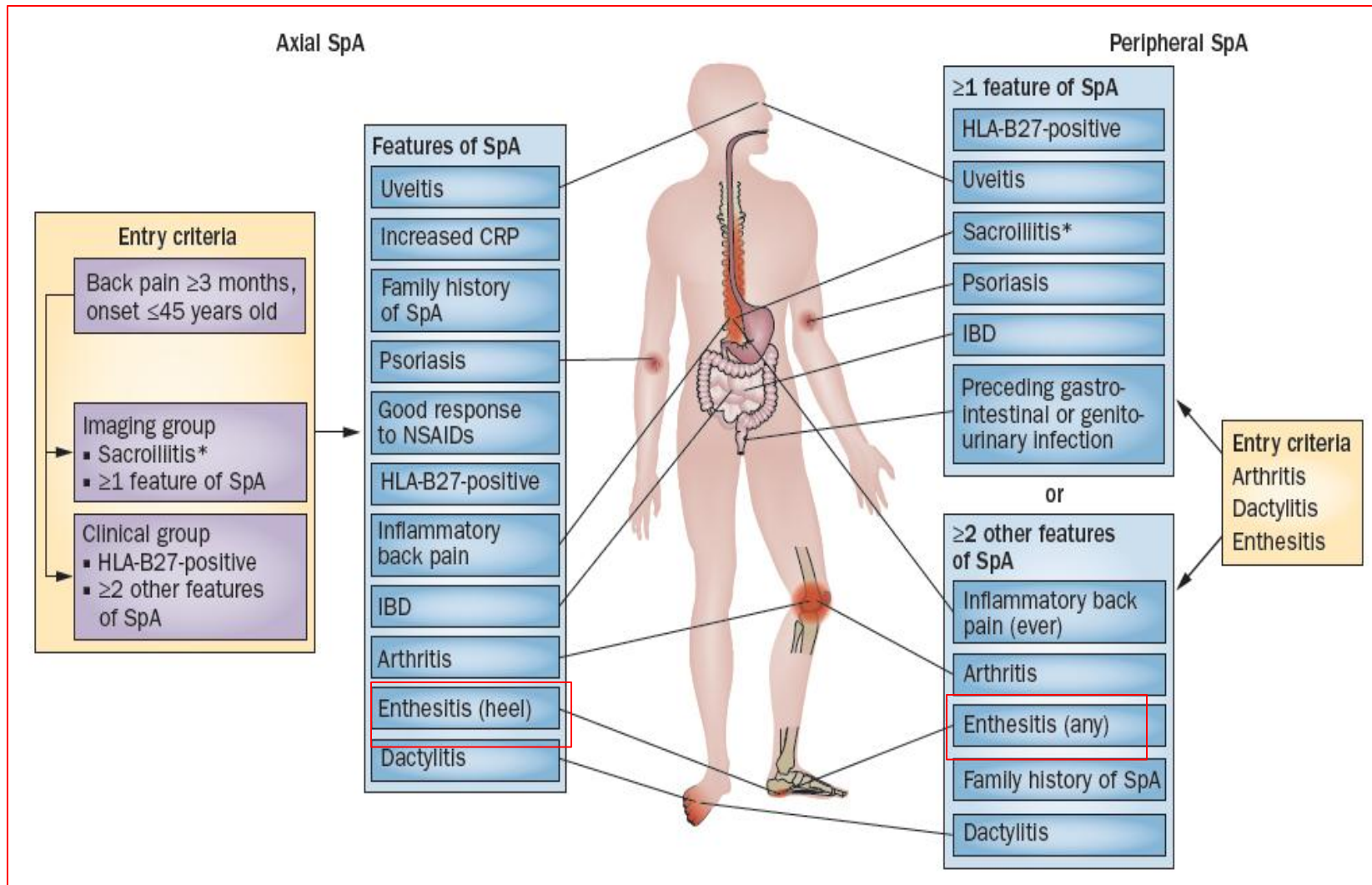
Coates LC, Best Pract Res Clin Rheumatol 2010

- Η πρώτη επίσημη διατύπωση της θεωρίας ότι η ενθεσοπάθεια είναι το πρωτοπαθές φαινόμενο στις ΣΠΑ έγινε μόλις το 1998
- Η ένθεση προτείνεται ως διακριτικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό των ΣΠΑ



- Υπάρχουν **> 100** ενθέσεις στο ανθρώπινο σώμα
- Ρόλος: Σύνδεση μαλακών μορίων με τον ανθρώπινο σκελετό
- Ιδιαίτερα ανατομικά χαρακτηριστικά

Κριτήρια ASAS για την ταξινόμηση της αξονικής και περιφερικής ΣΠΑ



Η καθυστερημένη διάγνωση επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της νόσου στην ΑΣ

Καθυστερημένη διάγνωση και μη αποτελεσματική θεραπεία στην ΑΣ

- Η μέση καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης της ΑΣ ήταν 8,6 έτη¹
- Ακόμη και μετά τη διάγνωση, το 32% των ασθενών δεν παρακολουθούνται από ειδικό ρευματολόγο¹



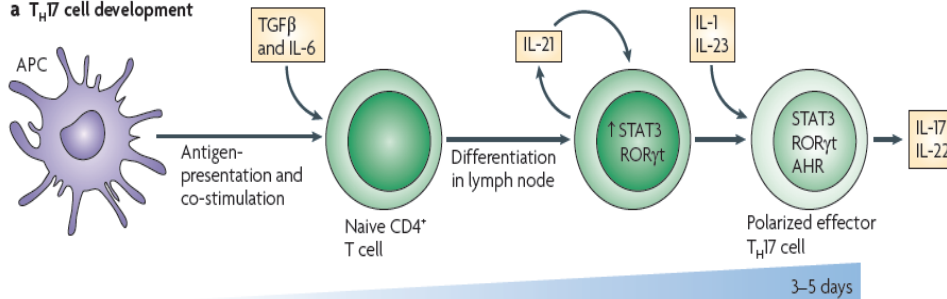
ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

- Μη αναστρέψιμη δομική βλάβη συμβαίνει σχετικά νωρίς μετά την εμφάνιση της νόσου²
- Η ΑΣ ξεκινά συνήθως τα πρώτα έτη της ενήλικης ζωής, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται σημαντικά η εκπαίδευση, η επαγγελματική ανάπτυξη και οι κοινωνικές σχέσεις²
- Η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι καλύτερη σε ασθενείς με βραχεία διάρκεια νόσου³

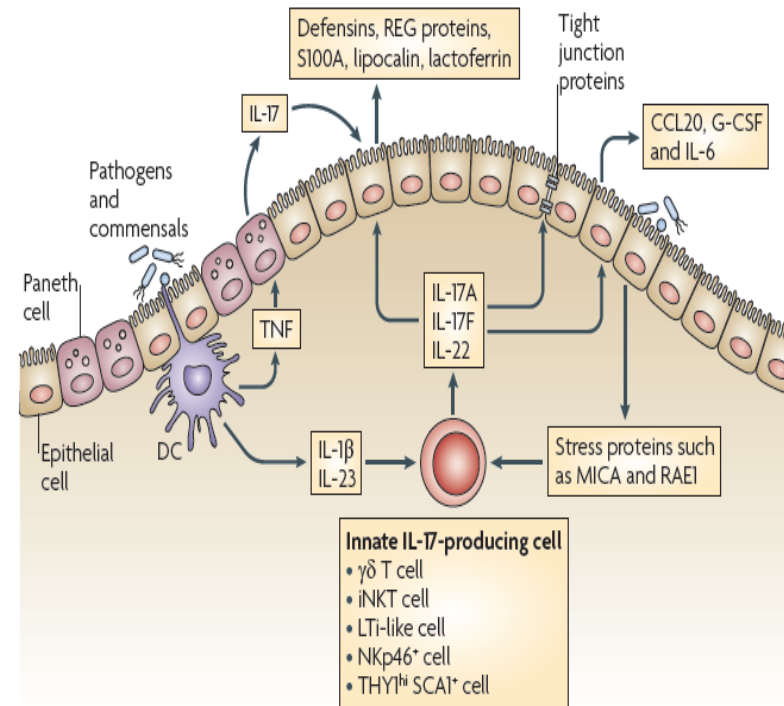
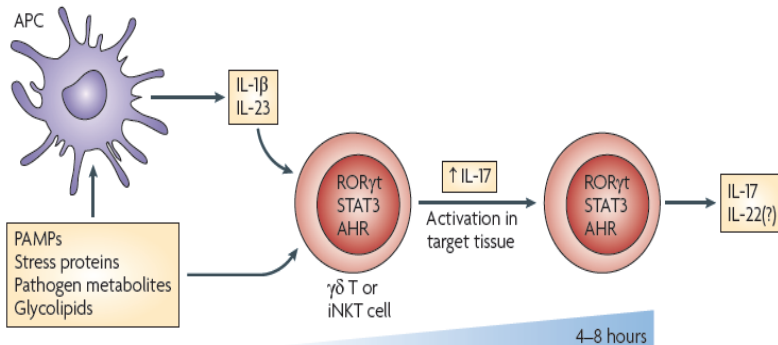
Η ένθεση διαθέτει ανοσιακά κύτταρα

- Innate lymphoid cells (ILC) type 3
- $\gamma\delta$ -T cells
- Τα κύτταρα αυτά απαντούν στην IL-23
- Παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-17

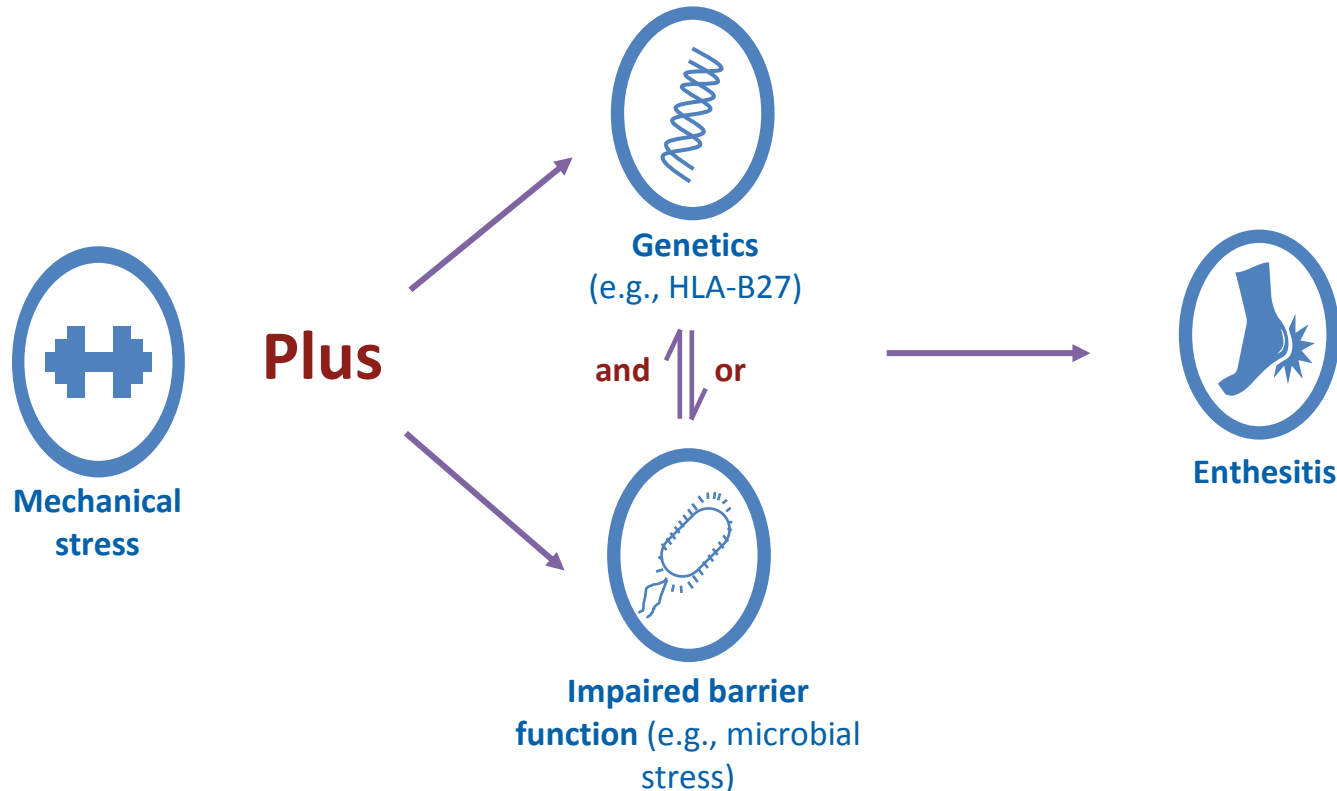
a T_H17 cell development



b Innate IL-17-producing cell development

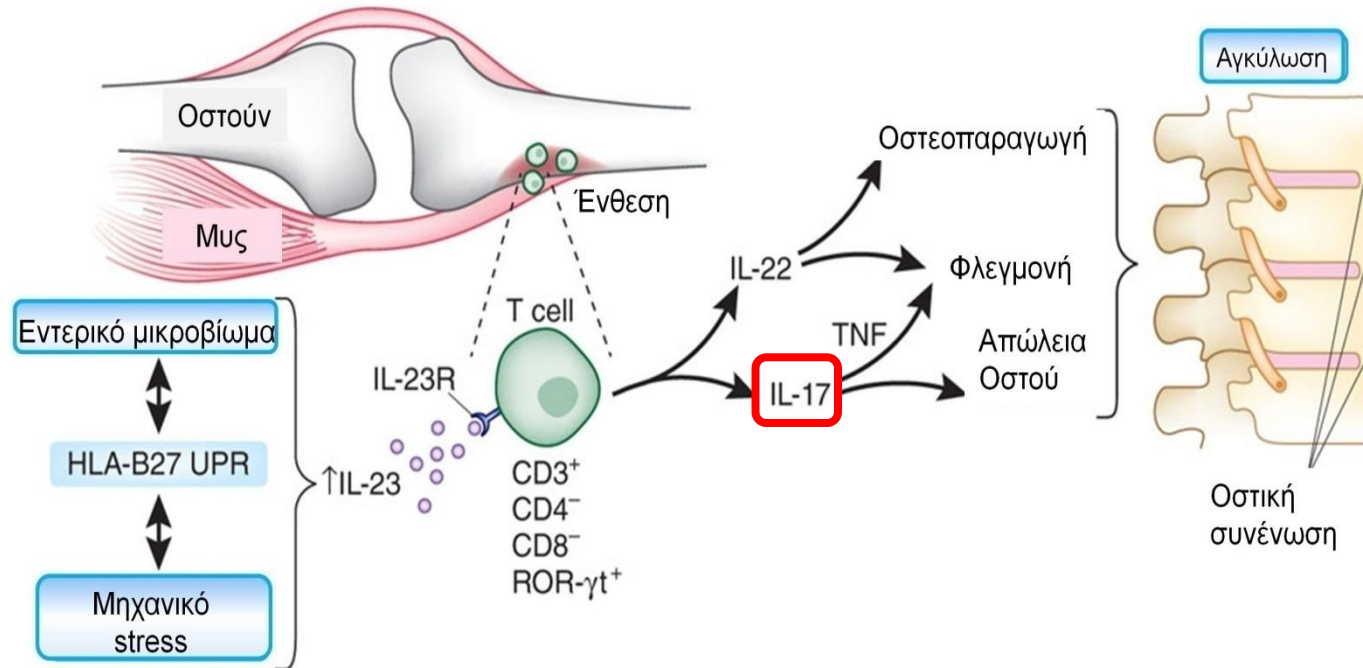


Η μηχανική καταπόνηση φαίνεται να πυροδοτεί την πρώιμη φλεγμονή στις ενθέσεις και τελικά στις ΣΠΑ



- Mechanical stress can induce an inflammatory response at the enthesis in genetically susceptible individuals and/or those under microbial stress¹⁻⁴

Επεξήγηση ενθεσίτιδας, οστεοπαραγωγής και διαβρώσεων στις ΣΠΑ καθοδηγούμενης από τον άξονα IL-23/17 και τα T κύτταρα των ενθέσεων



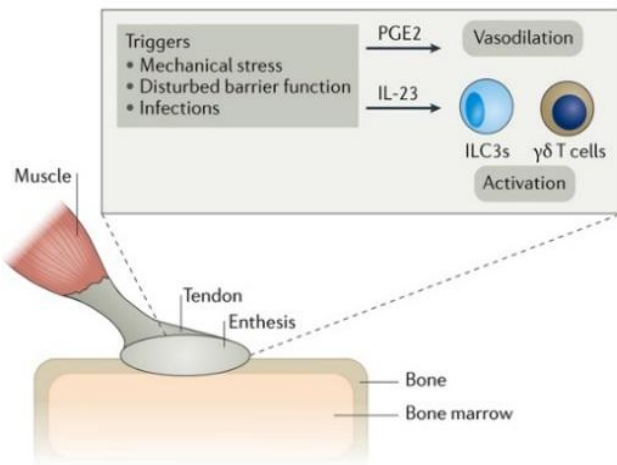
Lories RJ et al. Nat Med 2012;18:1018-9 (with permission)



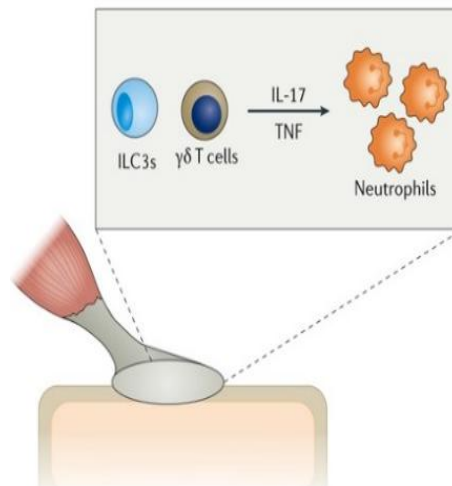
Ανοσολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν φλεγμονή στην ενθεσίτιδα

Φλεγμονή

a Mechanosensation and immune activation

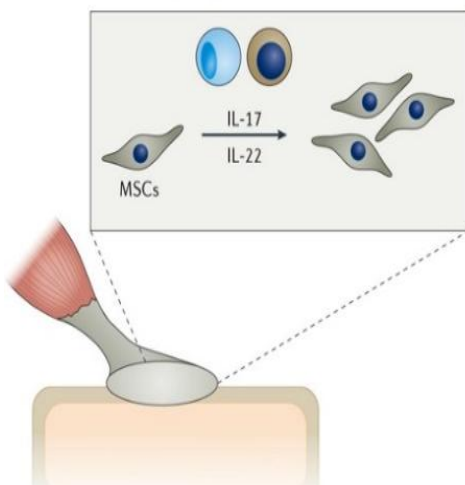


b Innate inflammatory response

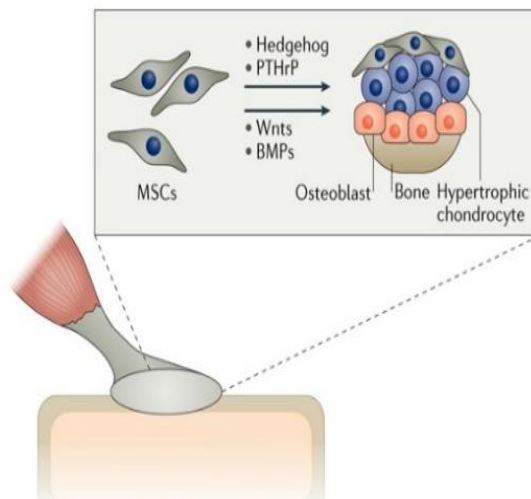


Φυσική ανοσία
(Innate immunity)

c Mesenchymal proliferation



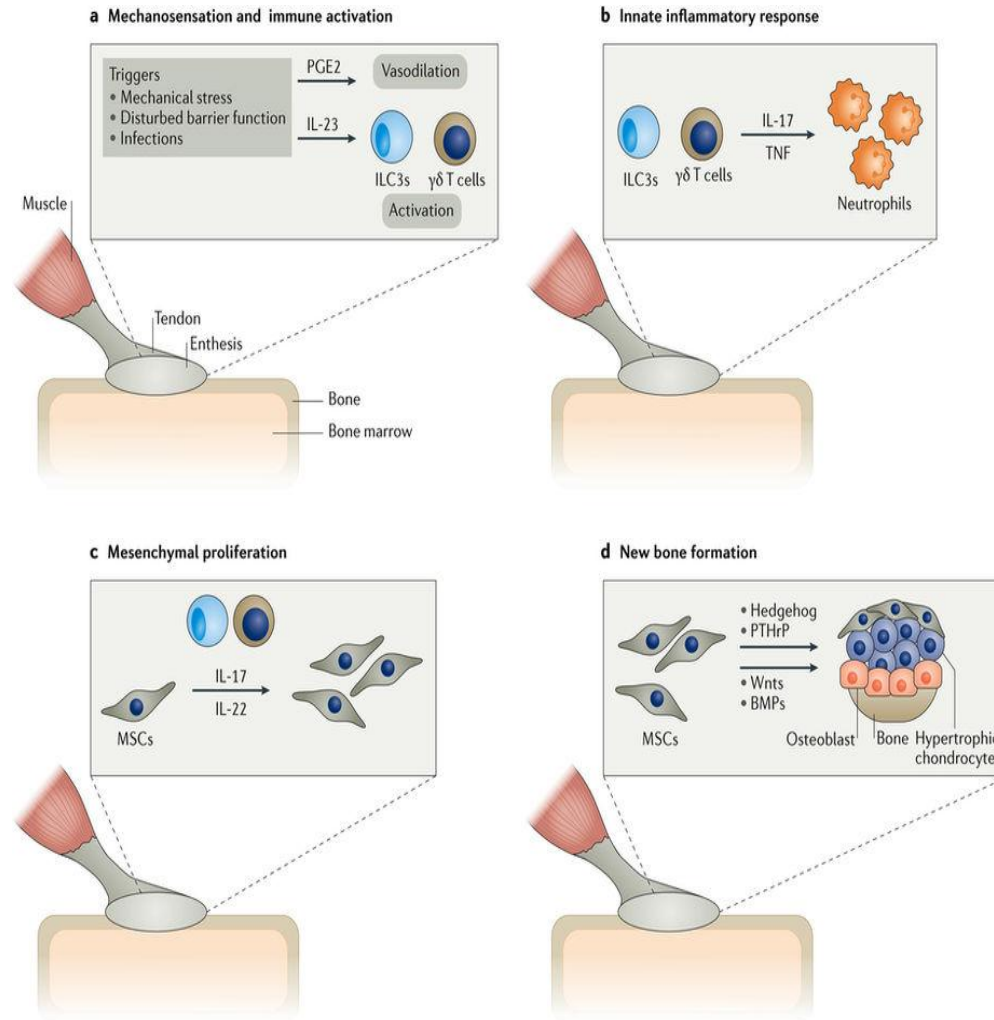
d New bone formation



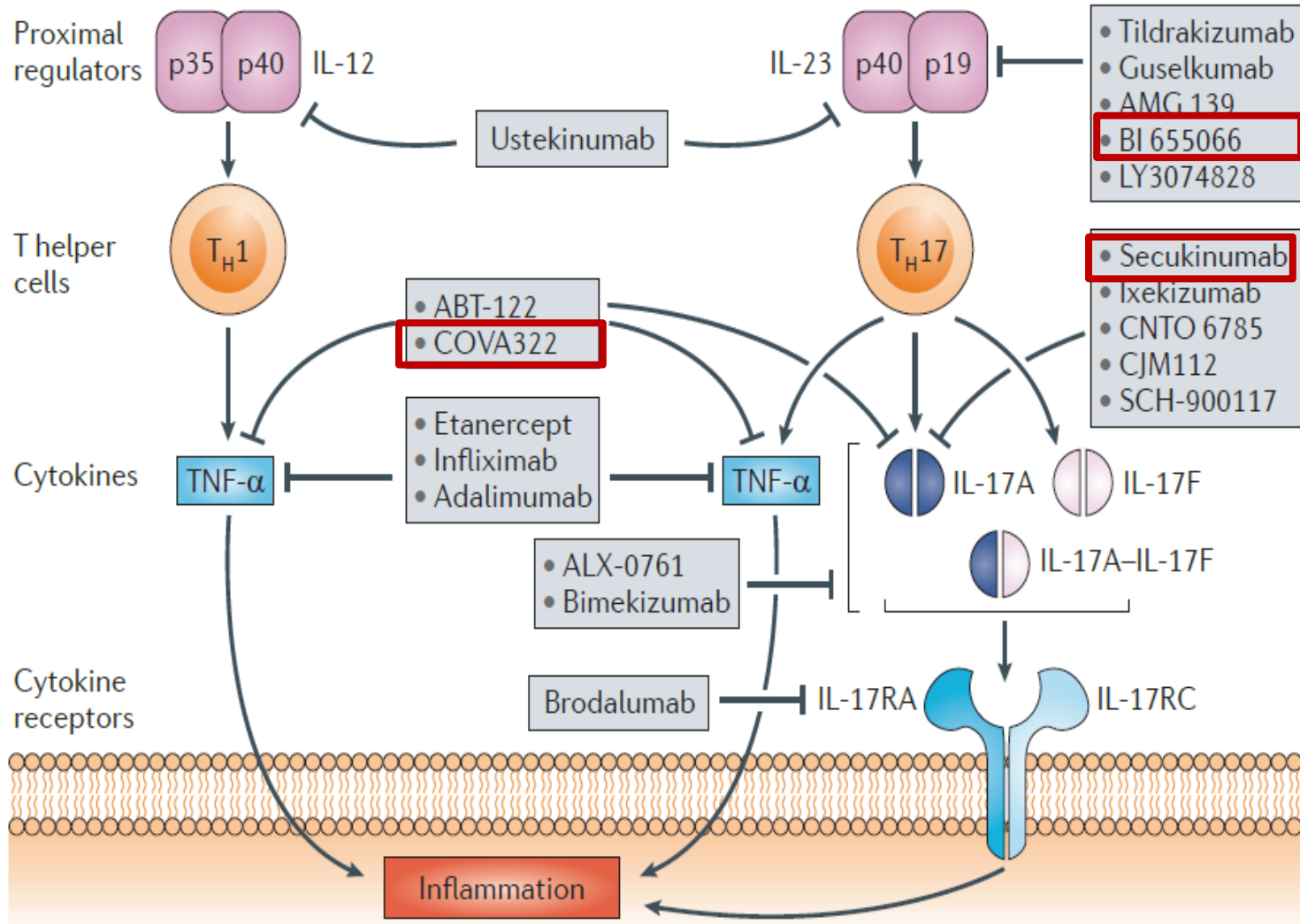
Παραγωγή νέου οστού

Η IL-17A είναι ένας ενισχυτής της ενθεσίτιδας, η οποία οδηγεί σε μη αναστρέψιμη δομική βλάβη

Ο ρόλος του άξονα IL-23/IL-17 στη δημιουργία νέου οστού



Στοχεύοντας το μονοπάτι IL17 - T_H17



Συστάσεις για τη θεραπεία της αξονικής ΣΠΑ

Predominant manifestation	Axial manifestations: Back pain and stiffness	Peripheral manifestations: arthritis, enthesitis, dactylitis
First-line therapy	NSAIDs	
	Non-pharmacological treatment: education, exercise, physical therapy, rehabilitation, patient associations, self help groups	
		Local steroids
		DMARDs sulfasalazine, methotrexate
Second-line therapy	TNF α blocker or IL-17 blocker	
Additional therapy and therapy in special clinical situations	Analgesics	
	Surgery	

Based on ASAS/EULAR and ACR/AAS/SPARTAN, including the current approval status for the interleukin-17 blocker secukinumab. Secukinumab—an interleukin-17-antagonist—is currently approved only for ankylosing spondylitis. NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs. DMARDs=disease modifying antirheumatic drugs. TNF=tumour necrosis factor.

The MEASURE Clinical Trial Program:

Assessment of Secukinumab in AS

2013				2014			2015				2016				2017				
Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3	Q4	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4

MEASURE 1 – N = 371

i.v. loading (10 mg/kg) →
s.c. maintenance dosing (75 or 150 mg)

Extension Study

MEASURE 2 – N = 219

s.c. loading (75 or 150 mg) → s.c. maintenance dosing (75 or 150 mg)
Pre-filled syringe

MEASURE 3 – N = 226

i.v. loading (10 mg/kg) → s.c. maintenance dosing (150 or 300 mg)

MEASURE 4 – N = 350

s.c. 150 mg **with or without**
s.c. loading (Pre-filled syringe)

MEASURE 1 is a 2-year study with 3-year extension study; MEASURE 2 is a 5-year study; MEASURE 3 is a 3-year study; MEASURE 4 is a 2-year study. The primary endpoint for all studies is at Week 16.
i.v., intravenous; s.c., subcutaneous.

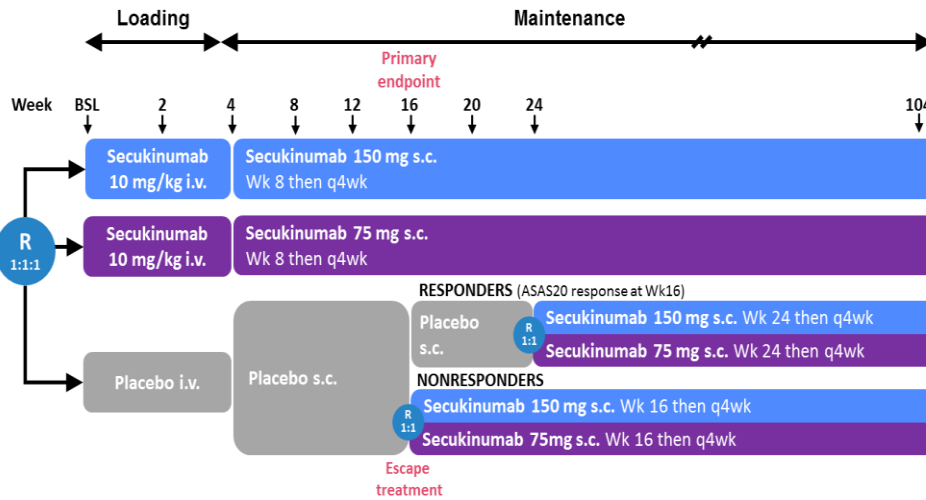
Clinicaltrials.gov: NCT01358175 (MEASURE 1);
NCT01649275 (MEASURE 2);
NCT02008916 (MEASURE 3);
NCT02159053 (MEASURE 4).

Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy Through 4 years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis

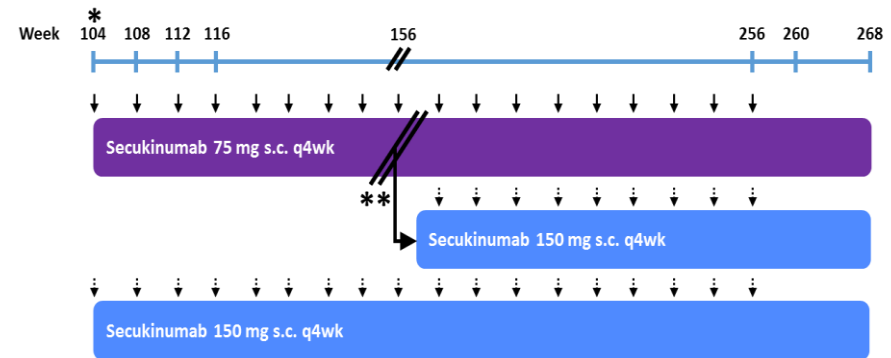
ACR Late-breaking Abstract 3L

Jürgen Braun , Xenofon Baraliakos , Atul A. Deodhar , Denis Poddubnyy , Paul Emery , Evie Maria Delicha , Zsolt Talloczy and Brian Porter

MEASURE 1: Σχεδιασμός κύριας μελέτης και μελέτης επέκτασης



- Εκ των 371 ασθενών που εντάχθηκαν στην κύρια μελέτη, οι 274 (74%) συνέχισαν στην φάση επέκτασης



Randomization was stratified according to whether patients were anti-TNF-naïve or had previous intolerance or inadequate response to anti-TNF therapy
Baeten D, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48

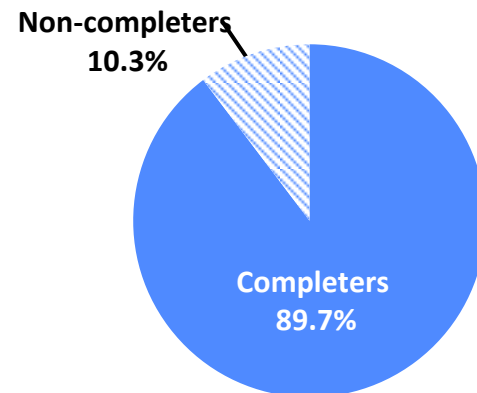
- * Start of extension phase
- ** Optional dose escalation at any time for efficacy^a
- ↓ Secukinumab administration (75 mg s.c.) via PFS
- ↓ Secukinumab administration (150 mg s.c.) via PFS

PFS, prefilled syringe

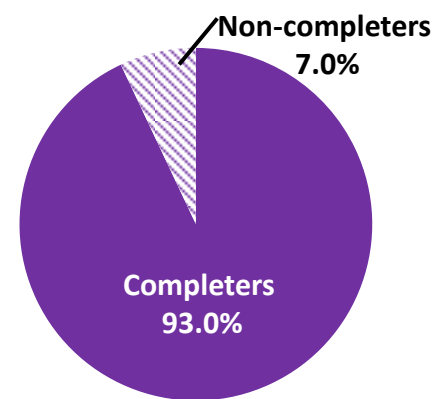
^aPatients in the 75 mg group not achieving sufficient therapeutic response could have their dose escalated to 150 mg at the discretion of principal investigators, following a protocol amendment
Baraliakos X, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2017 [Epub ahead of print]

Υψηλά ποσοστά παραμονής στη θεραπεία με secukinumab - MEASURE 1: Αποτελέσματα 4 ετών

Characteristic	X-ray Cohort*
	Secukinumab IV→150 mg (N = 71)
mSASSS, mean ± SD	8.8 ± 16.23
Male, n (%)	45 (63.4)
Total BASDAI score, mean ± SD	6.1 ± 1.56
hsCRP, median mg/L (range)	7.4 (0.5–78.5)
Time since AS diagnosis, mean ± SD (years)	5.8 ± 6.45
HLA-B27 positive, n (%)	52 (73.2)
Ever smoker, n (%)	21 (29.6)
Syndesmophytes present, n (%)	32 (45.1)
Anti-TNF-naïve, n (%)	56 (78.9)



Secukinumab IV→150 mg (n = 87)

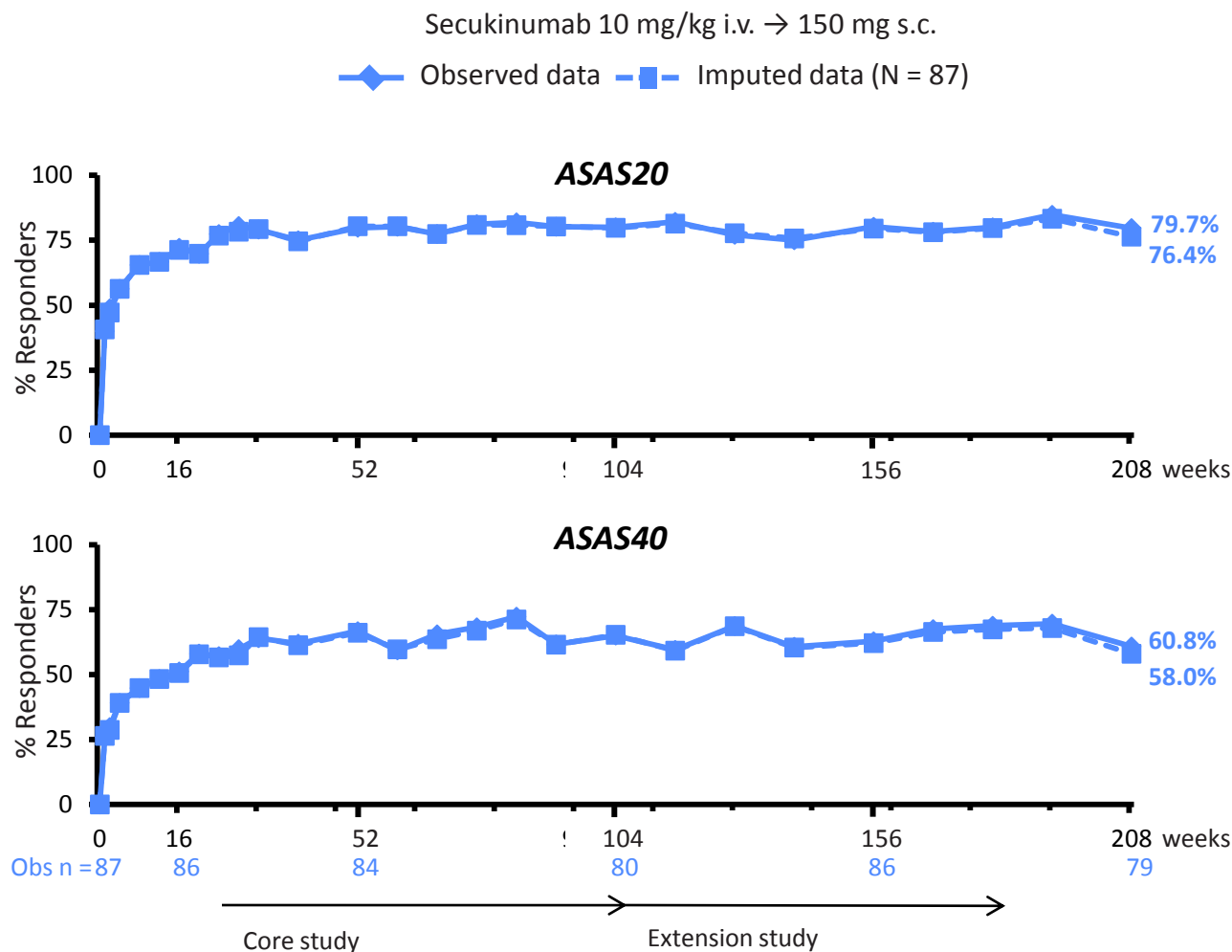


Secukinumab IV→75 mg (n = 100)

- Το **89,7%** (78/87) και το **93%** (93/100) που έλαβαν secukinumab 150 mg και 75 mg αντίστοιχα, παρέμειναν στη θεραπεία μέχρι και την Εβδομάδα 208

*Patients in the 75 mg group not achieving sufficient therapeutic response could have their dose escalated to 150 mg per PI discretion, following a protocol amendment

Παρατεταμένη βελτίωση και διατήρηση των αποκρίσεων κατά ASAS 20/40 στα 4 έτη θεραπείας (MEASURE 1)

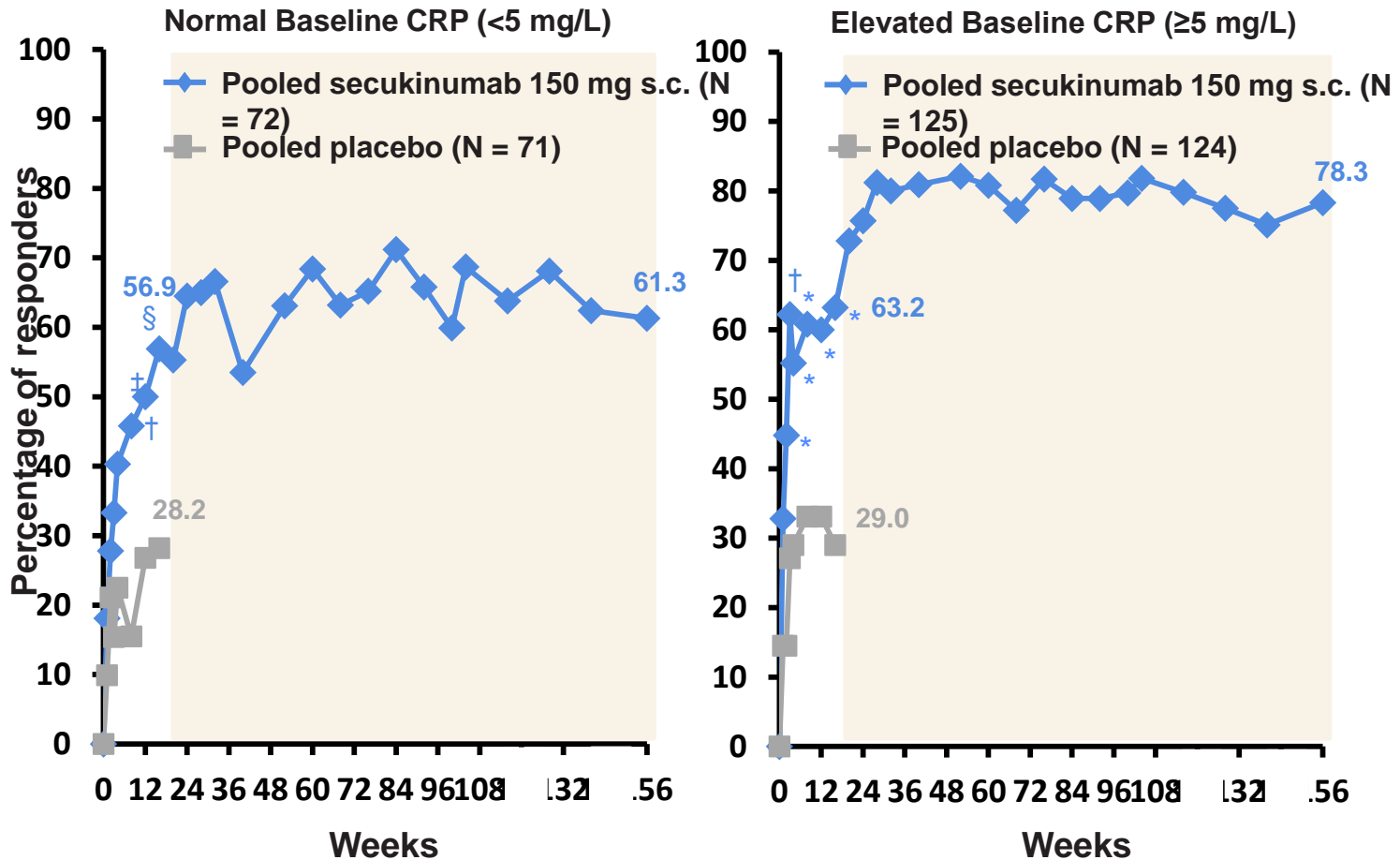


Braun J, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10).

ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; n, number of pts evaluated in the treatment group; N, total number of pts in the extension trial; Obs, observed data. Solid lines represent observed data through Week 208. Dashed lines represent multiple imputation data through Week 208

Παρατεταμένη βελτίωση των αποκρίσεων ASAS20/40 σε ασθενείς με φυσιολογική και αυξημένη αρχική CRP, με υψηλότερες αποκρίσεις σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CRP, έως τα 3 έτη θεραπείας με σεκουκινουμάμπη (MEASURE 1)

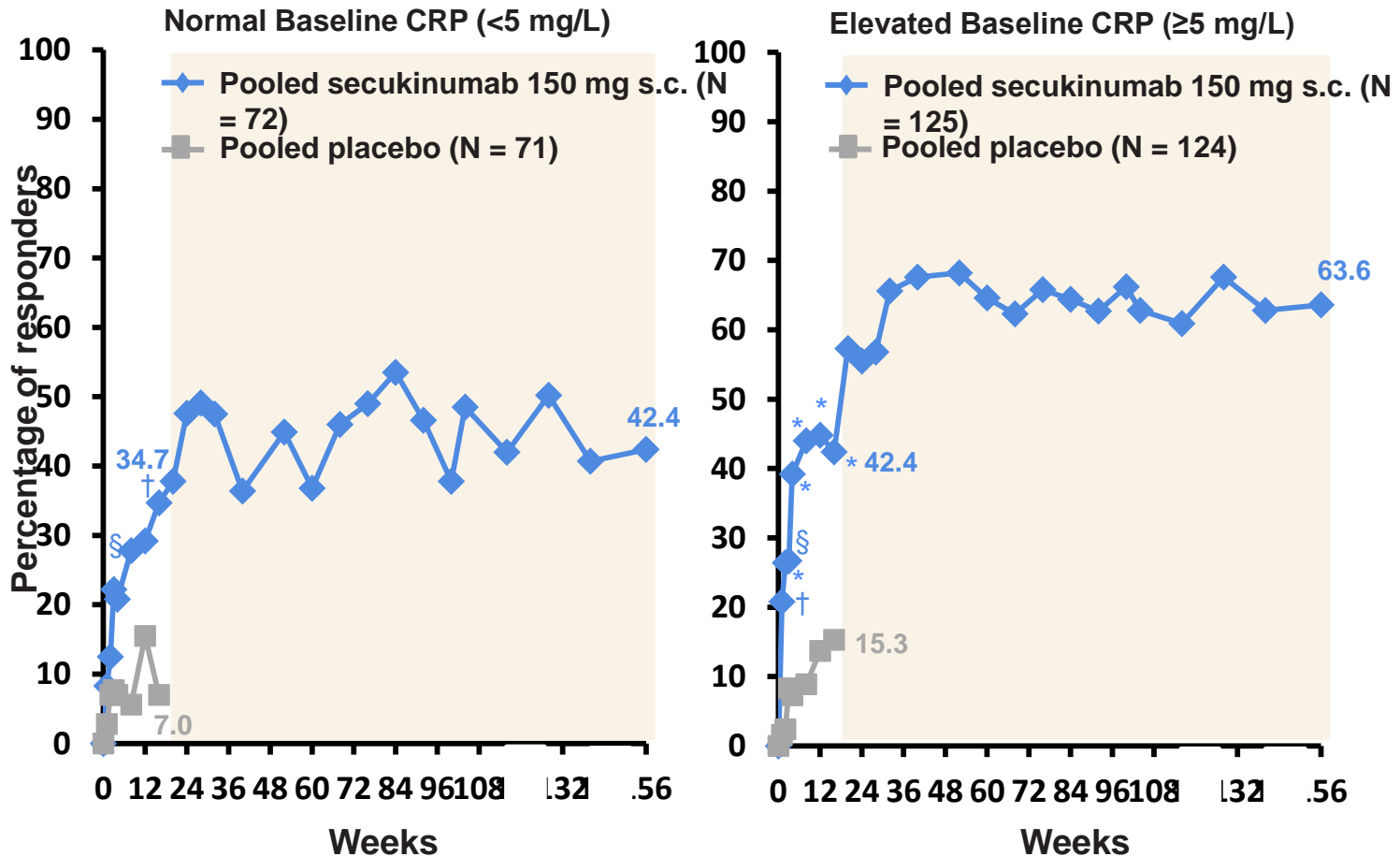
A) ASAS20 response



* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo; missing values were imputed as non-response through Week 16. MI was applied from Week 20–156 (shaded area) included $n = 56$ and 103 in the normal and elevated baseline CRP groups, respectively. MI data included patients ($87/125$) who continued in the extension trial for MEASURE 1 and all patients ($n = 72$) for MEASURE 2 through Week 156. N, number of patients with available baseline CRP (normal or elevated) included in this pooled analysis through Week 16; n, number of patients in this pooled analysis from Week 20–156

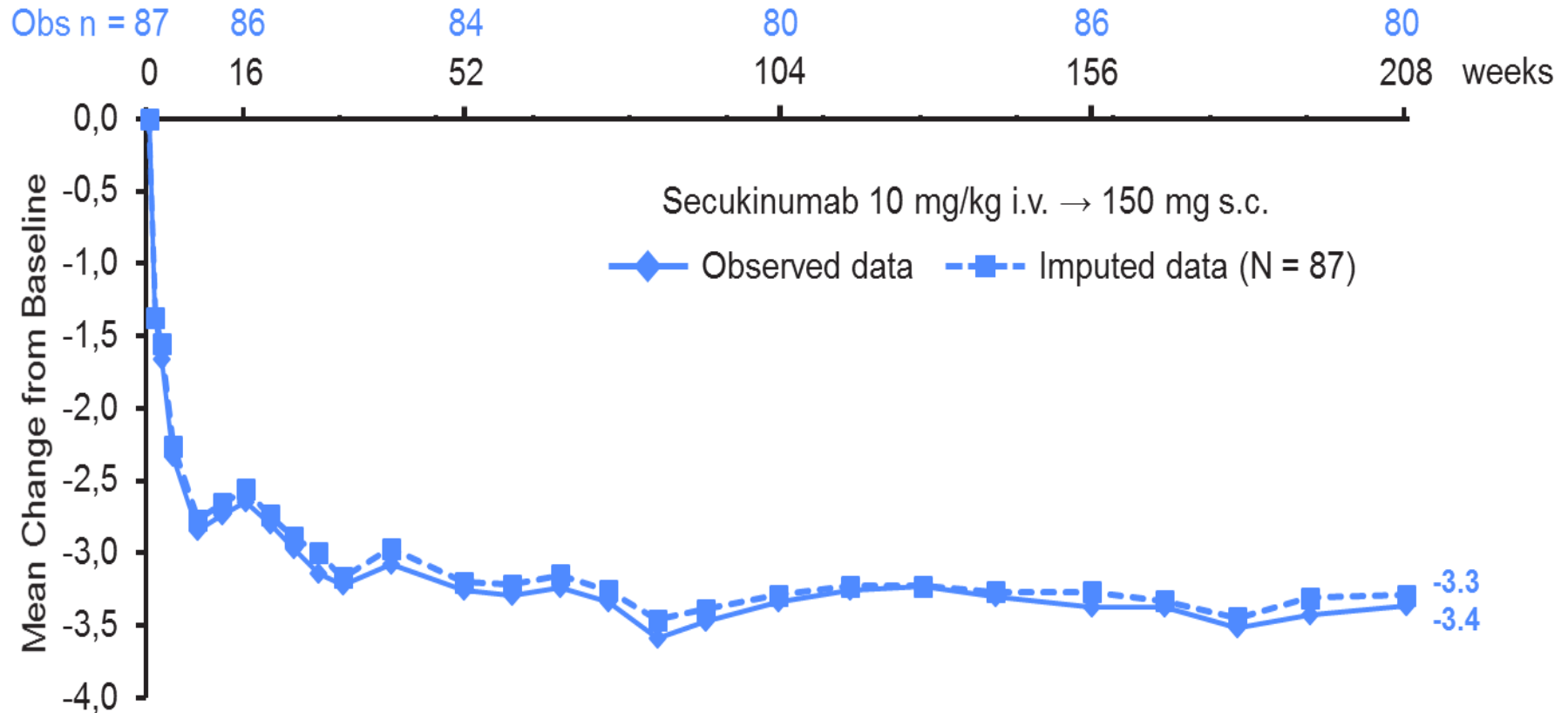
Παρατεταμένη βελτίωση των αποκρίσεων ASAS20/40 σε ασθενείς με φυσιολογική και αυξημένη αρχική CRP, με υψηλότερες αποκρίσεις σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CRP, έως τα 3 έτη θεραπείας με σεκουκινουμάμπη (MEASURE 1)

B) ASAS40 response

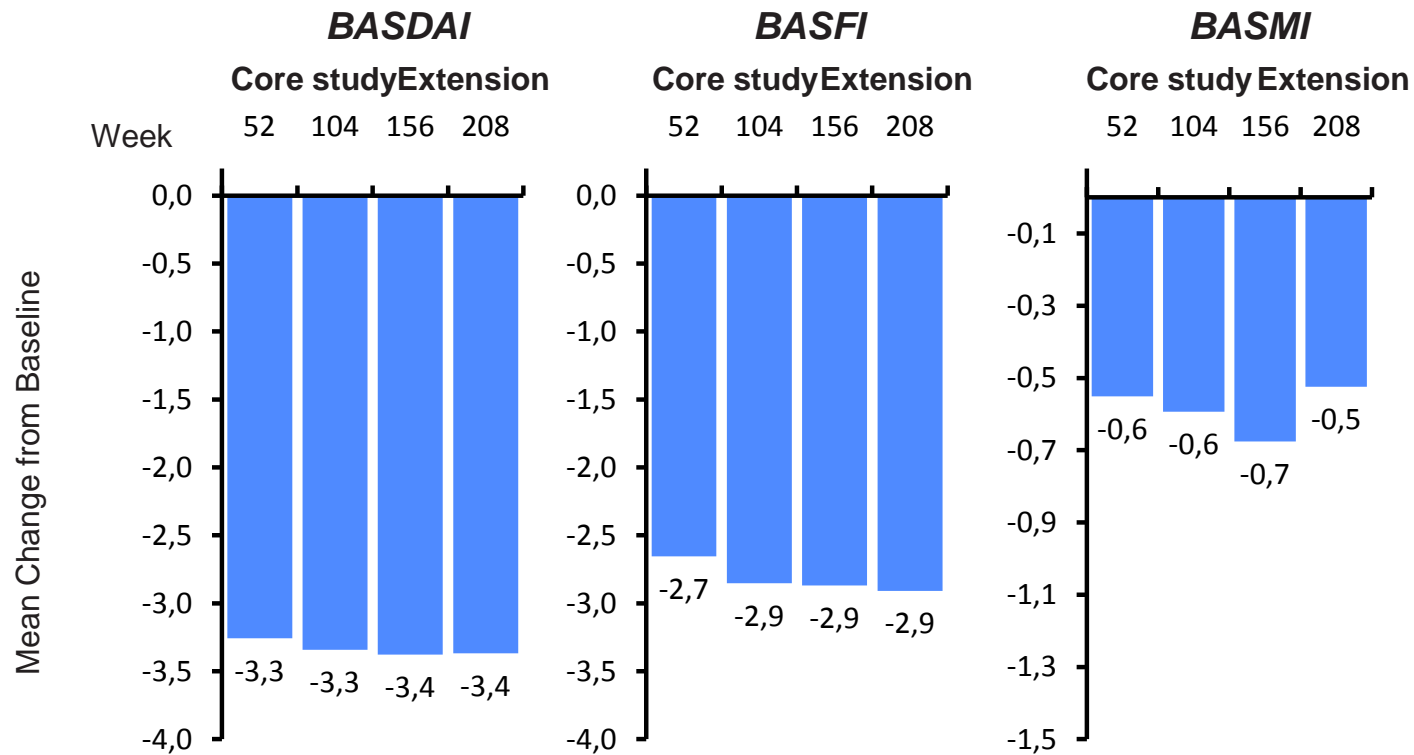


* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo; missing values were imputed as non-response through Week 16. MI was applied from Week 20–156 (shaded area) included $n = 56$ and 103 in the normal and elevated baseline CRP groups, respectively. MI data included patients ($87/125$) who continued in the extension trial for MEASURE 1 and all patients ($n = 72$) for MEASURE 2 through Week 156. N, number of patients with available baseline CRP (normal or elevated) included in this pooled analysis through Week 16; n, number of patients in this pooled analysis from Week 20–156

MEASURE 1: Η σεκουκινουμάμπη επέδειξε παρατεταμένες βελτιώσεις κατά BASDAI έως και τα 4 έτη θεραπείας



MEASURE 1: Παρατεταμένες βελτιώσεις κατά BASDAI, BASFI και BASMI έως και τα 4 έτη θεραπείας

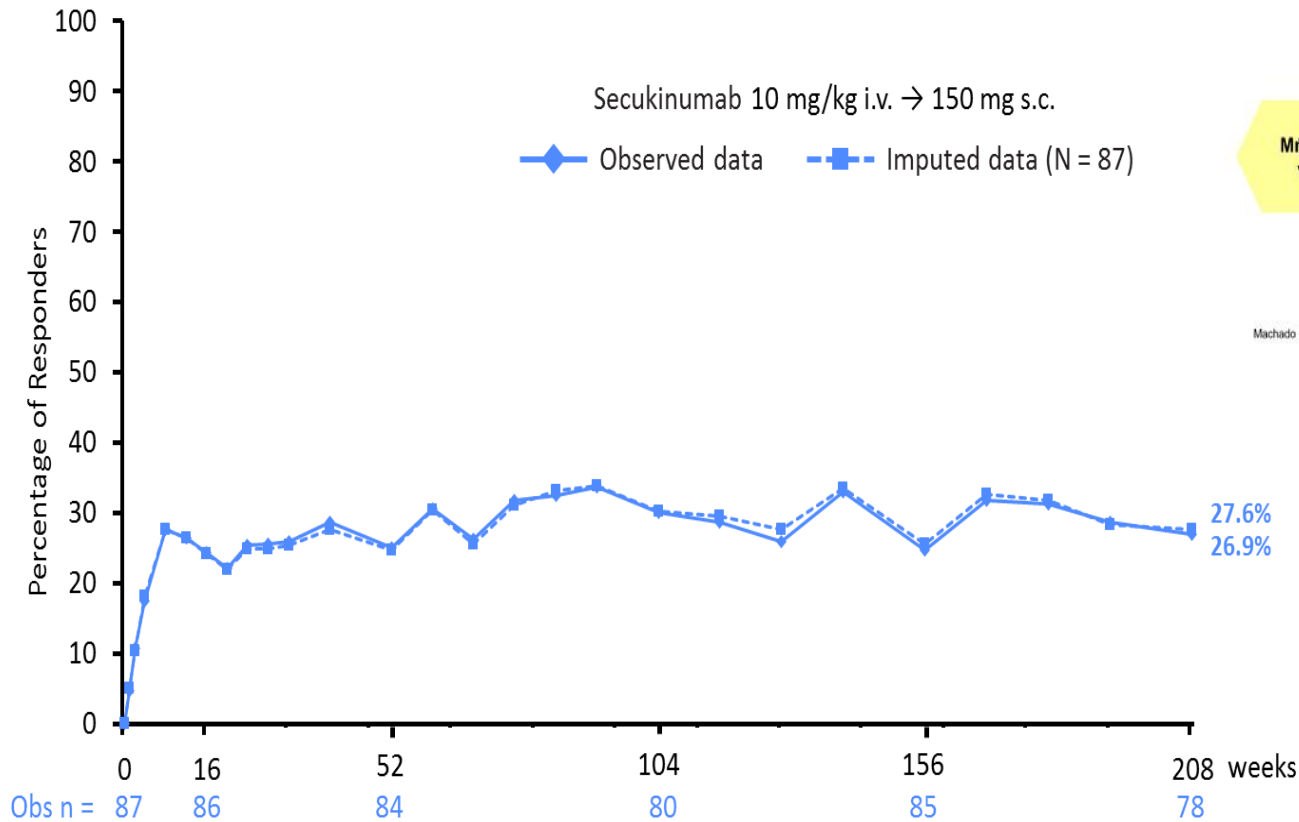


■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.

Braun J, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10).

Απόκριση κατά ASDAS-ανενεργή νόσος στα 4 έτη θεραπείας

Όρια ASDAS για εκτίμηση ενεργότητας νόσου



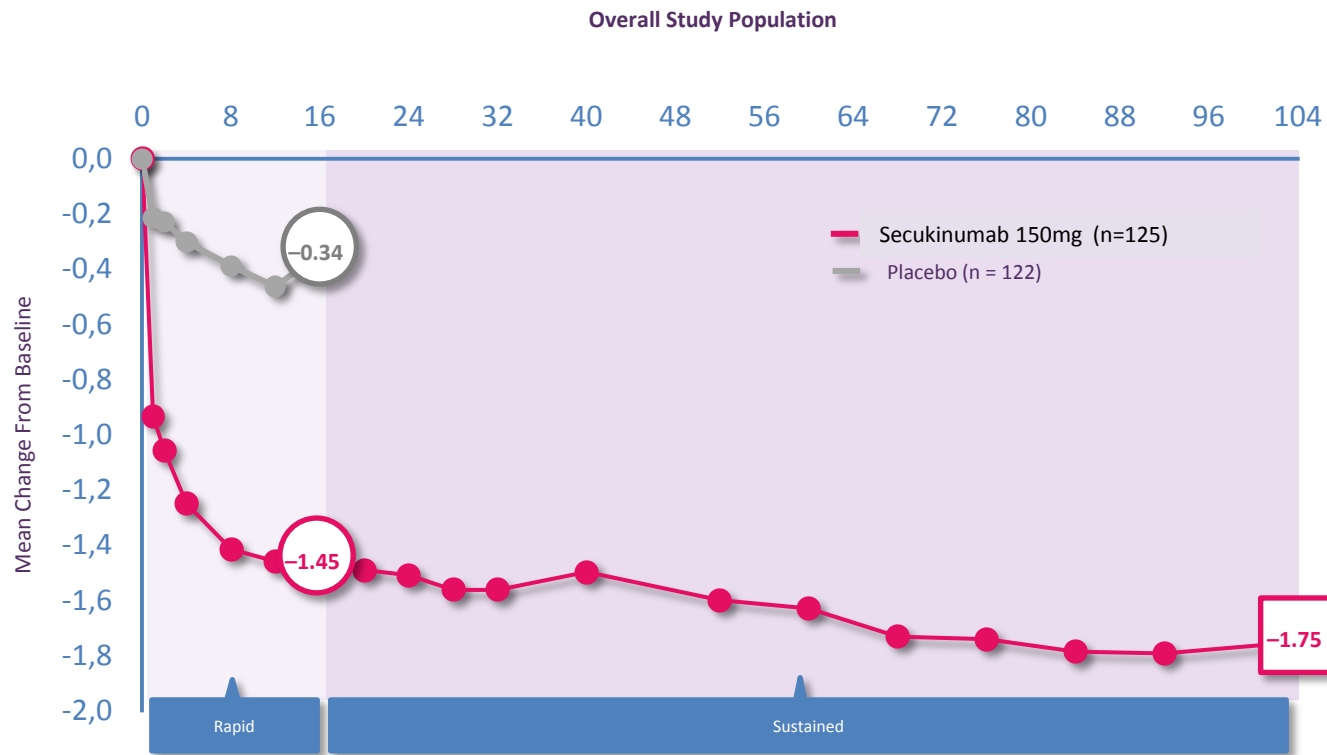
Machado P et al. Ann Rheum Dis 2011;70:47-53 (with permission)



ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; n, number of evaluable patients (observed); N, number of patients randomized
Solid lines represent observed data through Week 208
Dashed lines represent multiple imputation data through Week 208

MEASURE 1: Απόκριση ASDAS-CRP έως τα 2 έτη

- Παρατεταμένη μείωση της ενεργότητας της νόσου στα 2 έτη θεραπείας

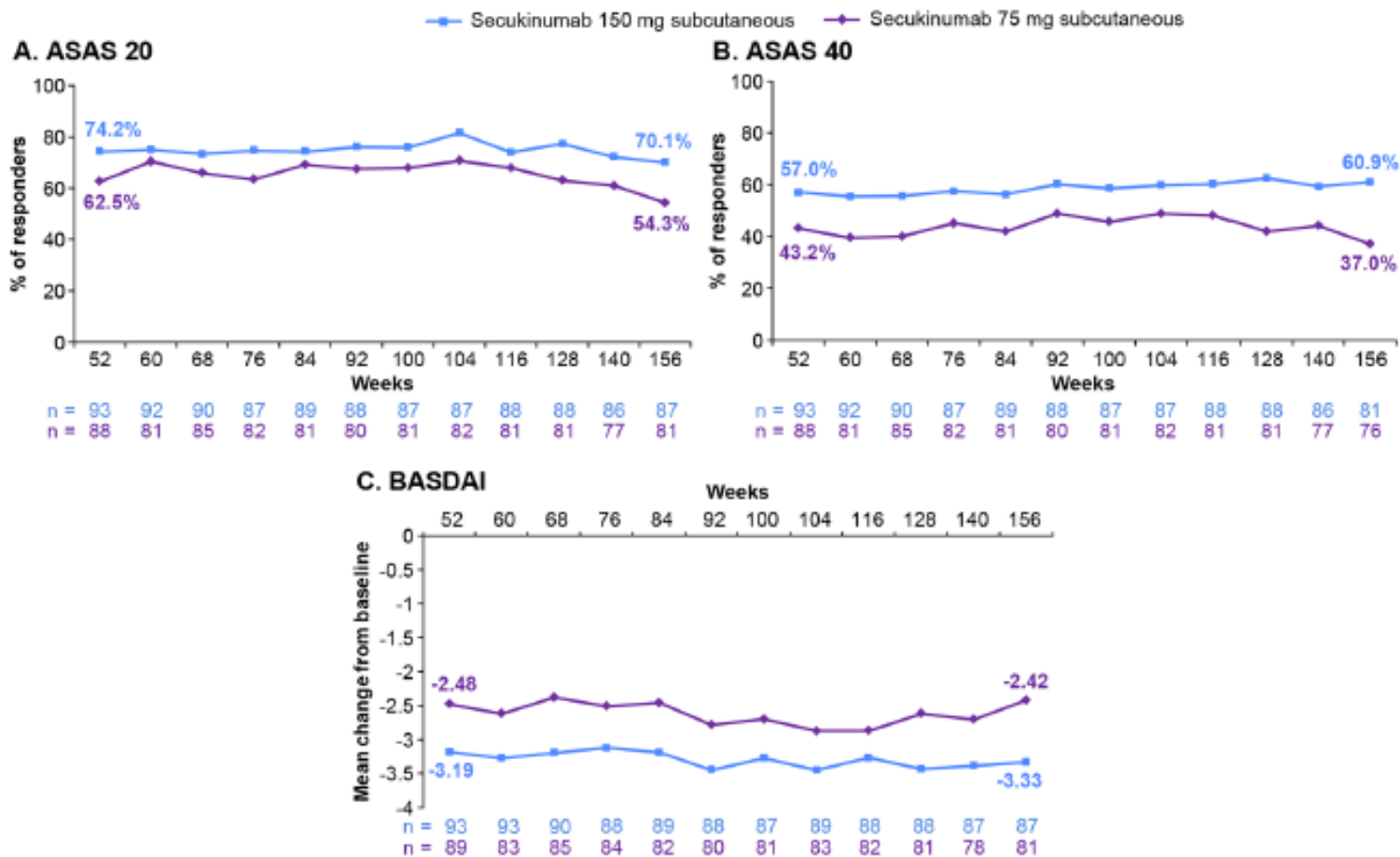


Novartis Data on File 2015. MEASURE 1 104 Week Clinical Study Report.

*Data from the overall study population enrolled in the randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study, MEASURE 1; Patients received intravenous loading doses of Cosentyx®10 mg/kg at baseline Week 2 and Week 4, before receiving subcutaneous dosing every four weeks from Week 8. n, number randomized. Observed data shown through Week 104. (n = 87 at Week 104 for Cosentyx® population);

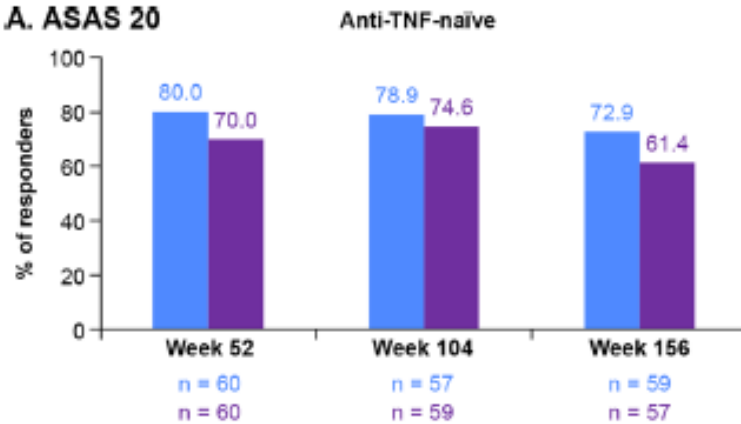
ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using C-reactive protein.

Παρατεταμένη βελτίωση και διατήρηση των αποκρίσεων κατά ASAS 20/40 και BASDAI στα 3 έτη θεραπείας (MEASURE 2)

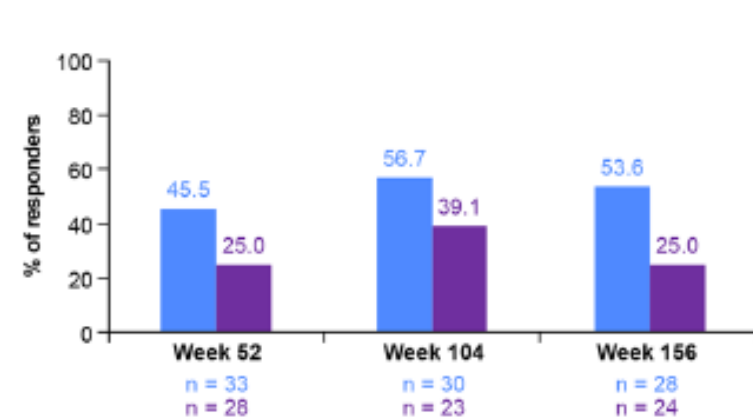
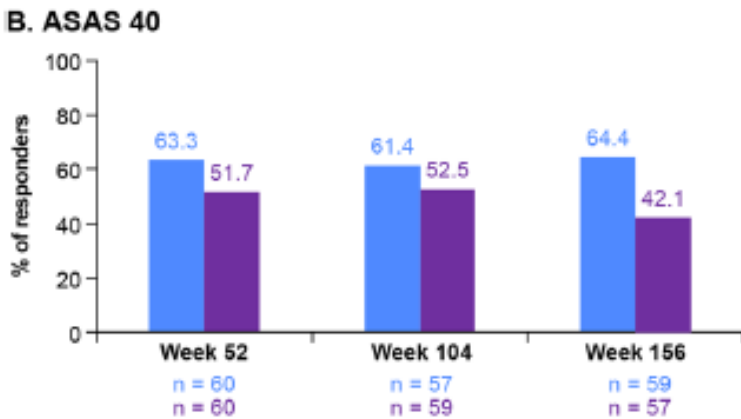


Σημαντική ανταπόκριση κατά ASAS 20 και ASAS 40 στα 150mg τόσο σε anti-TNF-naïve όσο και anti-TNF-IR (MEASURE 2)

A. ASAS 20



B. ASAS 40

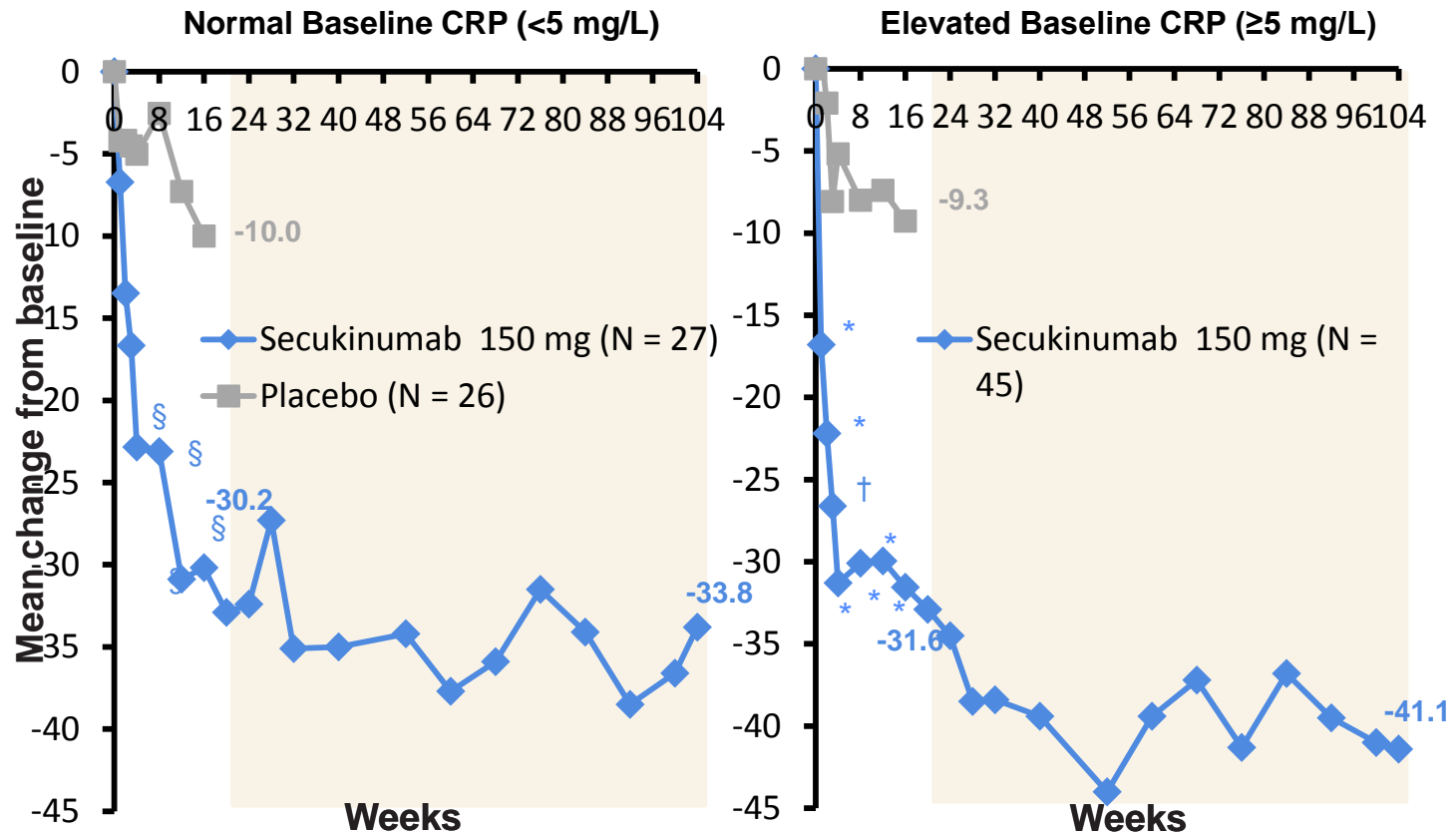


■ Secukinumab 150 mg subcutaneous

■ Secukinumab 75 mg subcutaneous

Secukinumab: Σημαντική ανακούφιση του πόνου στην σπονδυλική στήλη και του νυκτερινού πόνου (VAS scores) έως τα 2 έτη θεραπείας (MEASURE 2)

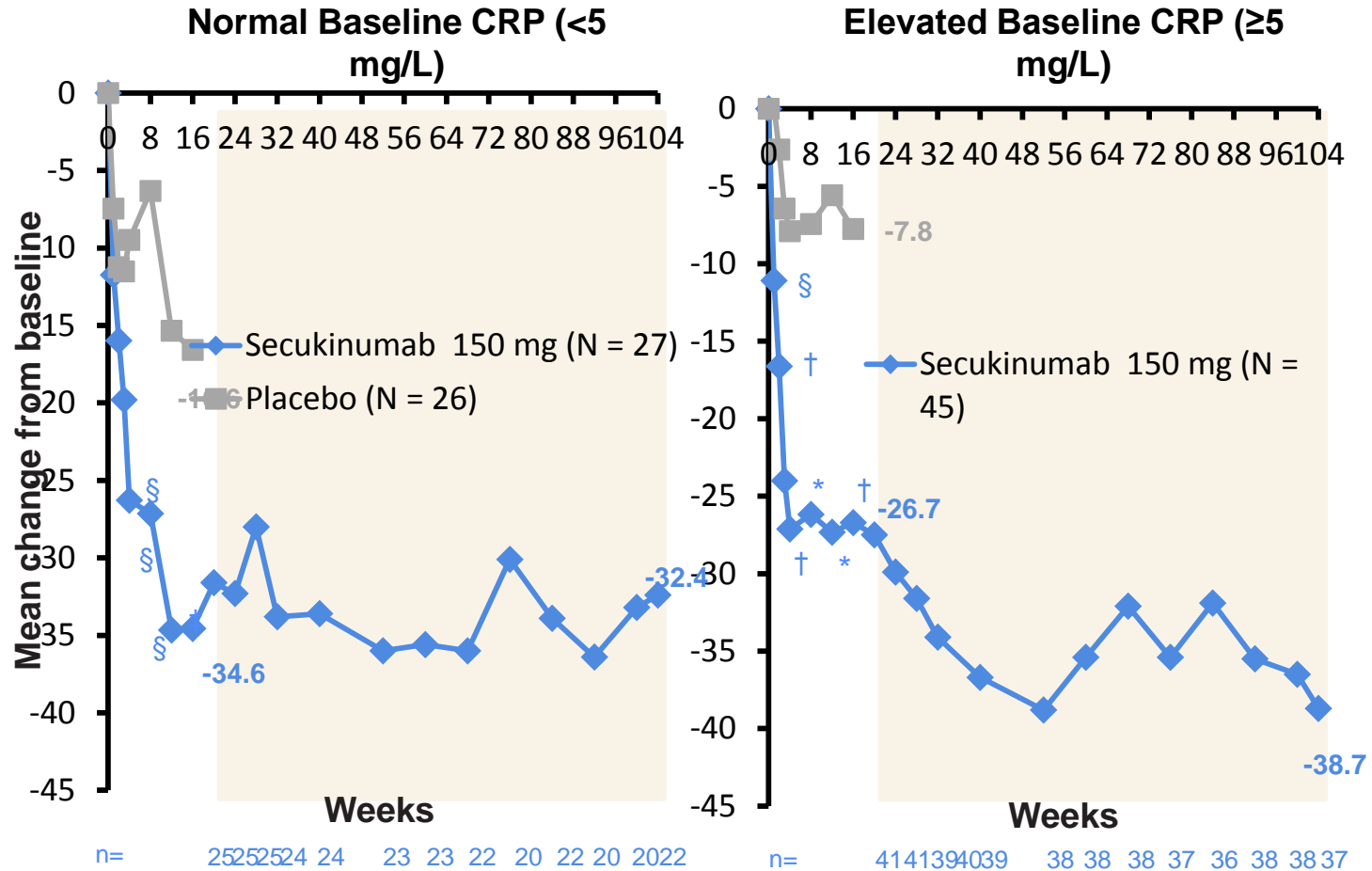
Nocturnal pain



* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo; LS mean change using MMRM from Week 1–16 and observed data presented from Week 20–104 (shaded area). N, number of randomized patients; n, number of evaluable patients

Secukinumab: Σημαντική ανακούφιση του πόνου στην σπονδυλική στήλη και του νυκτερινού πόνου (VAS scores) έως τα 2 έτη θεραπείας (MEASURE 2)

Spinal pain

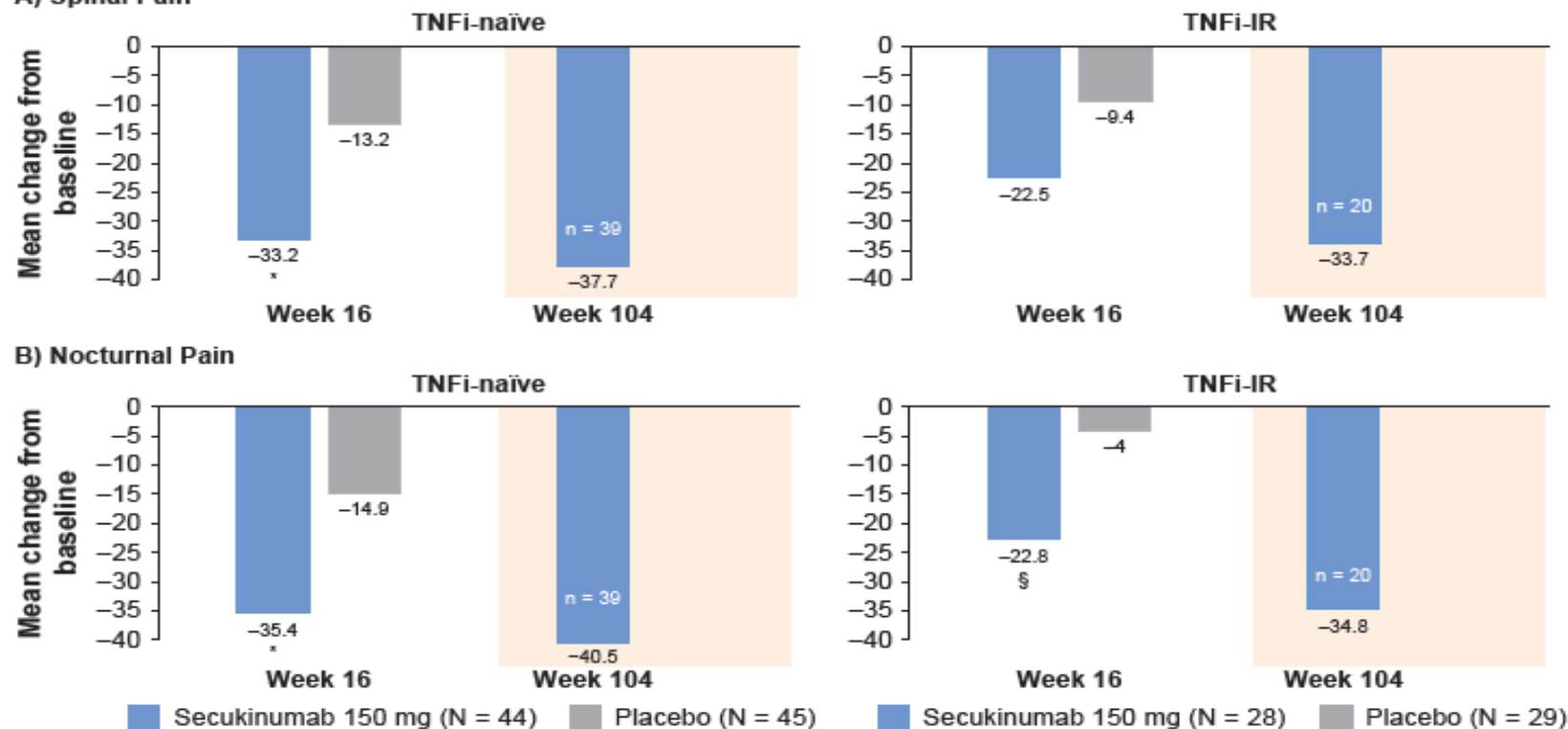


* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo; LS mean change using MMRM from Week 1–16 and observed data presented from Week 20–104 (shaded area). N, number of randomized patients; n, number of evaluable patients

Σημαντική μείωση του σπονδυλικού και του νυχτερινού πόνου τόσο σε anti-TNF-naïve όσο και σε anti-TNF-IR (MEASURE 2)

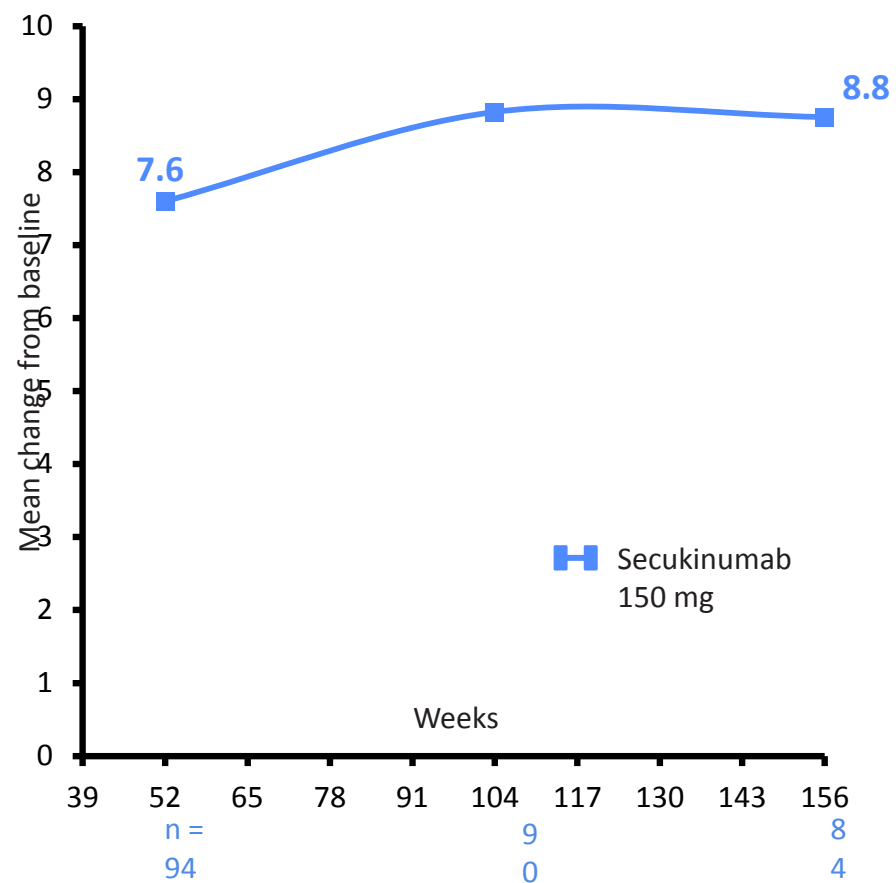
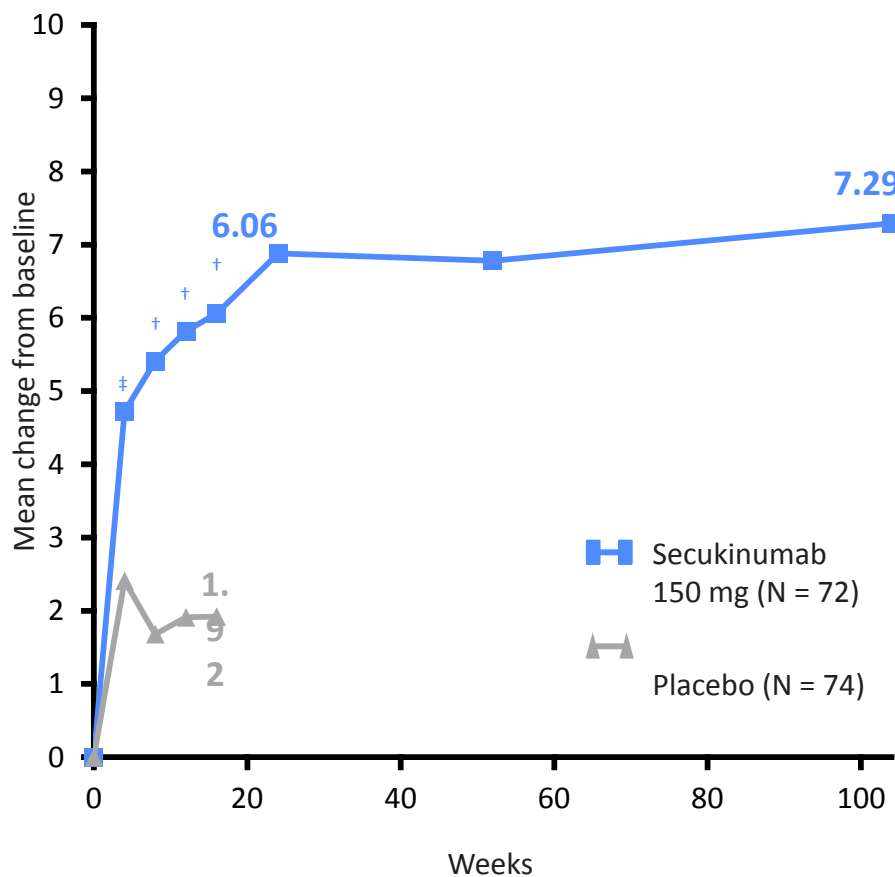
Figure 3. Spinal and Nocturnal Pain VAS Scores by TNFi Therapy Status at Weeks 16 and 104

A) Spinal Pain



* $P < 0.0001$; § $P < 0.01$ versus placebo; LS mean change at Week 16 from MMRM analysis and mean change at Week 104 from observed data (shaded area). LS, least squares; N, number of randomized patients; n, number of evaluable patients

MEASURE 2: Σημαντική και παρατεταμένη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας (Physical Function SF-36 PCS) με τη σεκουκινουμάμη έως και τα 3 έτη θεραπείας



[†] $P < 0.001$; [§] $P < 0.01$; [‡] $P < 0.05$ vs. placebo
 P -values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing.
 Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 104

Observed data through Week 156. Patients initially randomized to secukinumab and those who switched from placebo to secukinumab at Week 16 were combined in the analysis and reported as observed from Week 52 to 156.

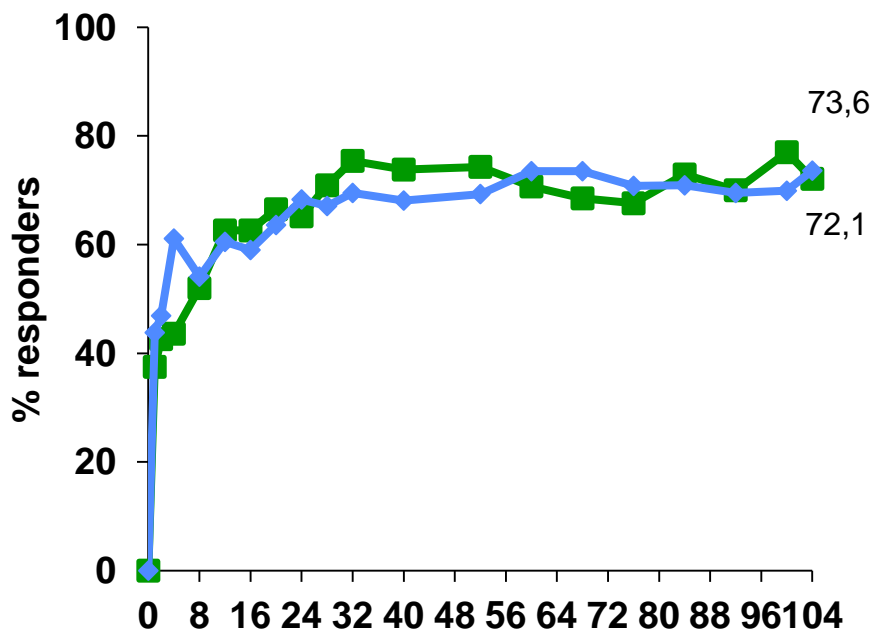
n, number of patients in the treatment group with evaluation

Baeten D, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48;
 Marzo-Ortega H, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1020-9.

Marzo-Ortega H, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:345

Διατήρηση αποκρίσεων κατά ASAS 20/40 στα 2 έτη θεραπείας

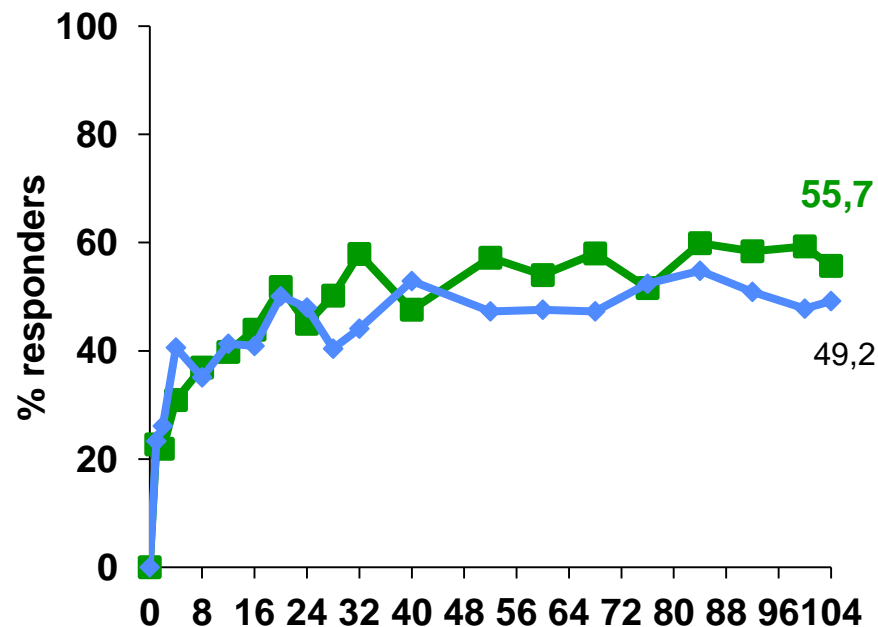
ASAS20



Weeks

■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 300 mg s.c. (N = 76)

ASAS40

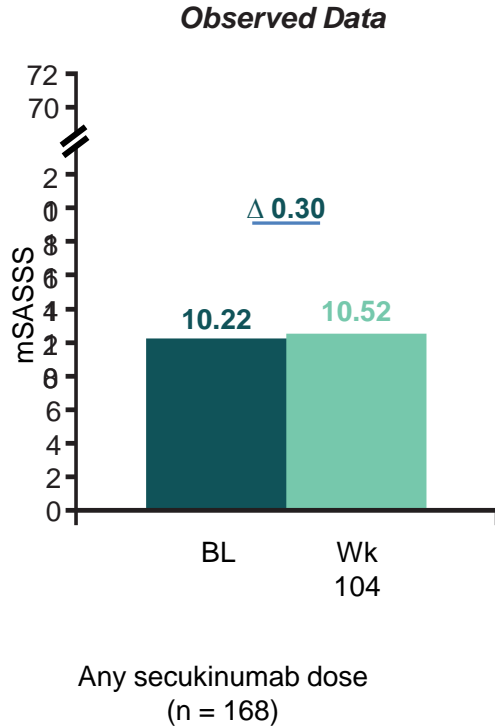


Weeks

◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (N = 74)

Multiple imputation through Week 104. N, number of patients randomized
ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; i.v., intravenous; s.c., subcutaneous

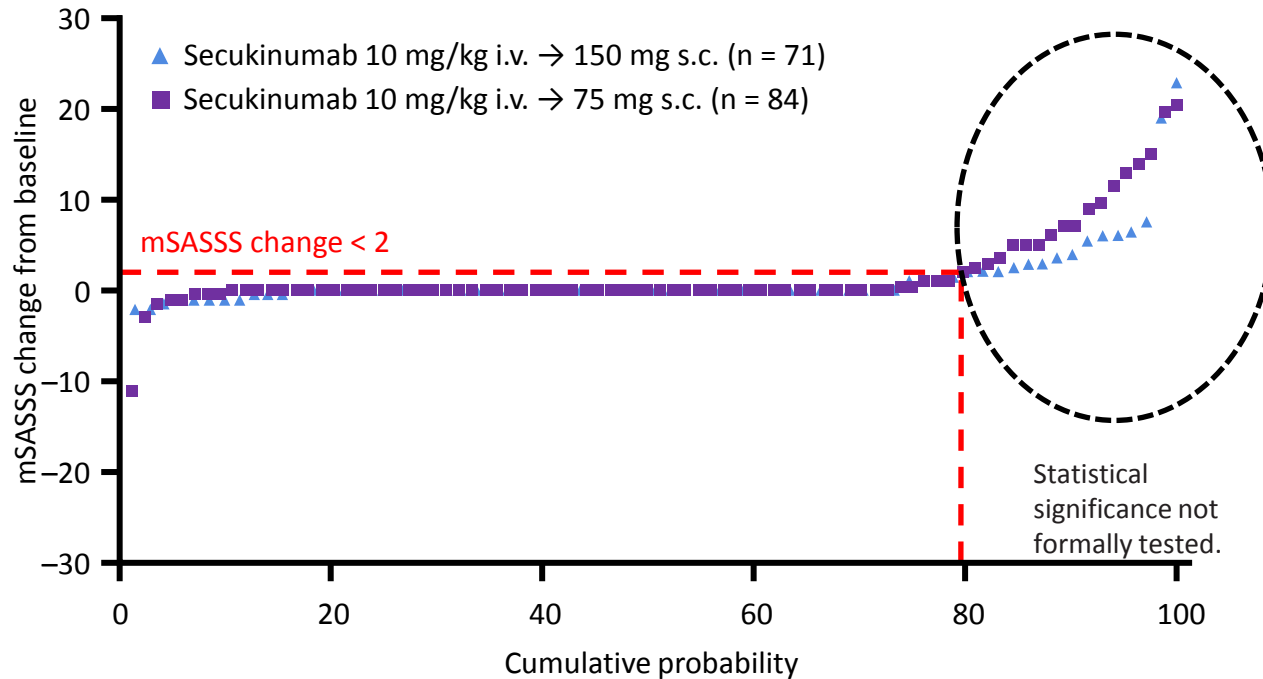
Μέση αλλαγή mSASSS έως τα 2 έτη



- Στη μελέτη ασθενών με ΑΣ από την ομάδα OASIS, αναφέρθηκε ότι ο **μέσος ρυθμός ακτινολογικής εξέλιξης είναι 0.98 μονάδα** του δείκτη mSASSS ανά έτος.
- Η ακτινολογική εξέλιξη ήταν ταχύτερη στους άνδρες, στους ασθενείς με θετικό HLA-B27 αντιγόνο, καθώς και στους ασθενείς με αρχικό mSASSS-score ≥ 10 .

- Η μελέτη από την ομάδα GLAS, στην οποία εξετάστηκε η ακτινολογική εξέλιξη 176 ασθενών με ΑΣ διαδοχικά μετά από 2, 4 ή/και 8 έτη, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα.
- Ο μέσος ρυθμός εξέλιξης του mSASSS ήταν **4 φορές υψηλότερος** στους ασθενείς με παρουσία **συνδεσμοφύτων** στην αρχική ακτινογραφία, και **2.5 φορές υψηλότερος** στους ασθενείς **άνω των 40 ετών**.

Secukinumab 150 mg : αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στο 79% των ασθενών έως 4 έτη θεραπείας (μεταβολή mSASSS από την έναρξη <2)



Radiographic Outcome Measure (definition of mSASSS progression)	Secukinumab, IV→150 mg (N = 71)
mSASSS change from baseline < 2	<u>78.9%</u>
mSASSS change from baseline ≤ 0.5	<u>73.2%</u>
mSASSS change from baseline ≤ 0	<u>73.2%</u>

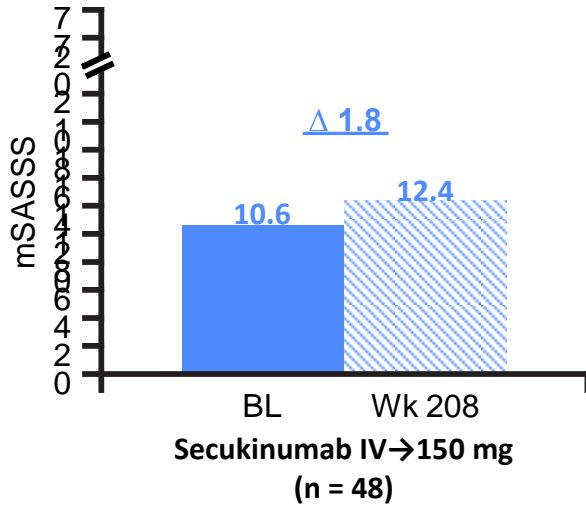
Braun J, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10).

mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; n, number of patients with assessments at Baseline and Week 208

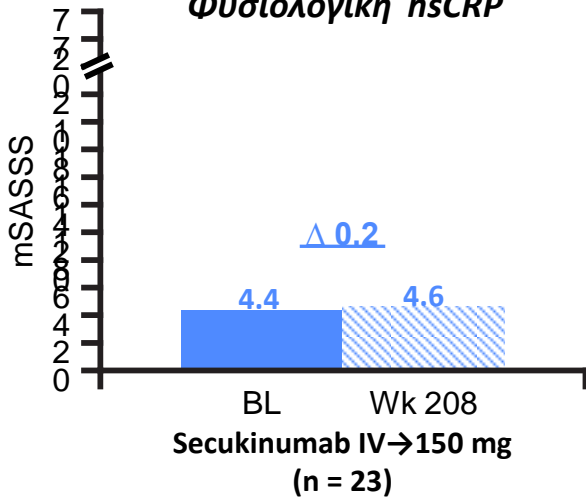
* No progression was defined as a mSASSS change < 2 from Baseline to Week 208

Μέση μεταβολή mSASSS έως τα 4 έτη θεραπείας

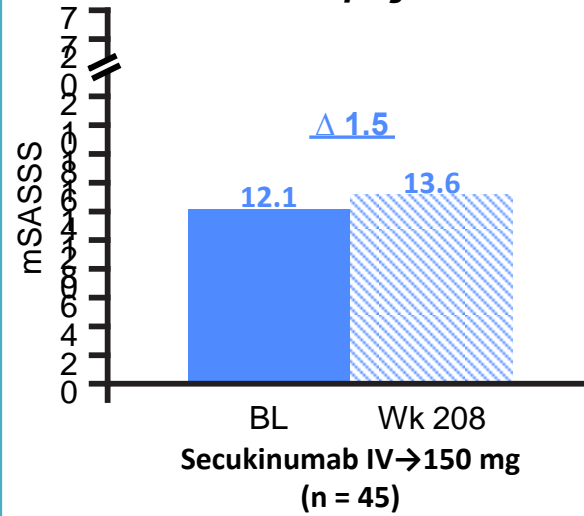
Αυξημένη hsCRP



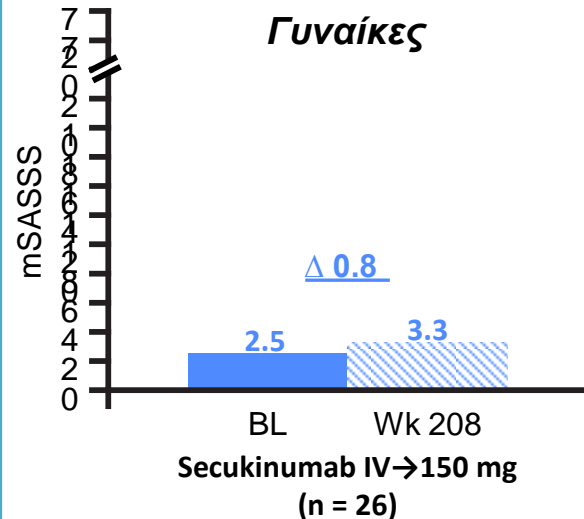
Φυσιολογική hsCRP



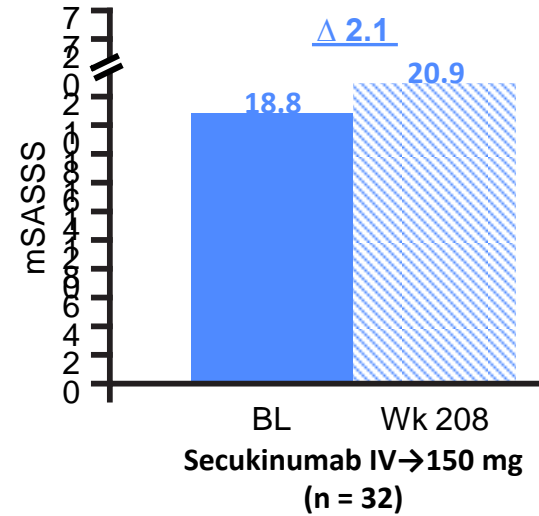
Άντρες



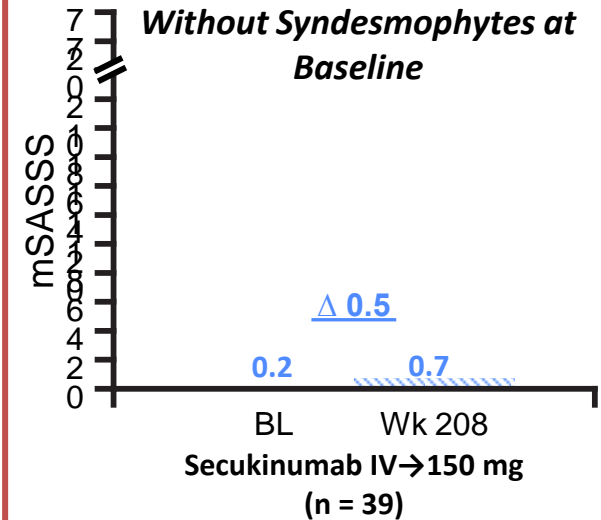
Γυναίκες



With Syndesmophytes at Baseline



Without Syndesmophytes at Baseline



Δεδομένα ασφάλειας της σεκουκινουμάμπης για το κλινικό πρόγραμμα της ΑΣ (MEASURE) έως τα 4 έτη

- Το secukinumab κατέδειξε ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε μακροχρόνια θεραπεία (1943,1 έτη έκθεσης ασθενών) σε 794 ασθενείς με ΑΣ.
- Το προφίλ ασφάλειας του secukinumab ήταν συνεπές με προηγούμενες αναφορές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

Deodhar AA, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10).
 Langley RG, et al. *N Engl J Med.* 2014;371:326–38.
 McInnes IB, et al. *Lancet* 2015;S0140-6736(15)61134–5.
 Mease PJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39.

Criterion	Any secukinumab N = 794
Total exposure, patient-years	1943.1
Minimum–maximum exposure (days)	1–1530
Death, n (%) ^a	5 (0.6)
Discontinuation due to AE, n (%) ^a	58 (7.3)
EAIR per 100 Patient-years (95% CI)	
Any AE	140.1 (129.8, 151.0)
Any SAE	6.3 (5.2, 7.6)
Most Common AEs^b	
Viral upper respiratory tract infection	9.8 (8.4, 11.5)
Headache	5.3 (4.3, 6.5)
Diarrhea	5.2 (4.2, 6.4)
Upper respiratory tract infection	5.2 (4.2, 6.4)
AEs of selected interest with Secukinumab	
Serious infections and infestations ^c	1.2 (0.8, 1.8)
<i>Candida</i> infections ^d	0.7 (0.4, 1.2)
Inflammatory Bowel Disease ^e	0.1 (0.0, 0.3)
Crohn's disease ^e	0.4 (0.2, 0.8)
Ulcerative colitis ^e	0.2 (0.1, 0.5)
Uveitis ^{e,g}	1.4 (0.9, 2.0)
Neutropenia ^e	0.5 (0.3, 1.0)
MACE ^f	0.6 (0.3, 1.1)
^a Rate are n (%) as EAIR was not calculated for death and discontinuations ^b AEs that occurred with an EAIR ≥5.0 patients per 100 patient-years during the entire safety period ^c Rates are for system organ class which includes multiple associated preferred terms (PT) ^d Rates are for candida infections high level term which includes multiple associated PTs ^e Rates are for PT (IBD PT data are reported for unspecified IBD) ^f Rates are for Novartis MedDRA Query term which includes multiple associated PTs ^g Amongst all cases of uveitis (n=26), 14 were flares in patients with a history of uveitis at baseline N, number of patients in the analysis CI, confidence interval; EAIR, exposure adjusted incidence rates; MACE, major adverse cardiac events	

Λοιμώξεις

- Σε ολόκληρη την περίοδο ασφάλειας, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ήταν ο πιο κοινός τύπος λοίμωξης
- Καντιντιάσεις (high level term) αναφέρθηκε σε 13 ασθενείς και στις 3 μελέτες ΑΣ, οι οποίες περιλάμβαναν 6 ασθενείς με στοματική καντιντίαση, 2 ασθενείς με λοίμωξη Candida (προτιμώμενος όρος), καντιντίαση και αιδοιοκολπική καντιντίαση και 1 με οισοφαγική καντιντίαση
- Όλες οι περιπτώσεις μόλυνσης από Candida ήταν τοπικές, ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα, μη σοβαρές, ανταποκρίθηκαν στην τυπική θεραπεία όταν χορηγήθηκαν και δεν οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας μελέτης. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν χαμηλή με το secukinumab

Νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα

- Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου ασφάλειας, 8 περιπτώσεις εμφάνισης της νόσου Crohn αναφέρθηκαν και στις 3 μελέτες ΑΣ, εκ των οποίων τα 5 ήταν νέα περιστατικά
- Στις 3 μελέτες ΑΣ αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις ελκώδους κολίτιδας καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ασφαλείας, εκ των οποίων τα 3 ήταν νέα περιστατικά

Αντισώματα ανοσογονικότητας /Anti-Drug Antibodies (ADAs)

Αντισώματα κατά του φαρμάκου αναφέρθηκαν με το secukinumab σε <1% των ασθενών σε όλες τις μελέτες

Αυτοκτονικός ιδεασμός / απόπειρα αυτοκτονίας / ολοκλήρωση αυτοκτονίας

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού / απόπειρας αυτοκτονίας / ολοκληρωμένης αυτοκτονίας ή κατάθλιψης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ασφαλείας

Σύνοψη/Συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σεκουκινουμάμπης στην ΑΣ

Το secukinumab είναι το πρώτο βιολογικό φάρμακο εκτός των αντι-TNFs που έδειξε αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες φάσης 3 στην ΑΣ

Το Secukinumab 150 mg έδειξε παρατεταμένη αποτελεσματικότητα κατά τη διάρκεια των 4 ετών στη μελέτη MEASURE 1. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναφέρει την μακροπρόθεσμη επίδραση του secukinumab στην ακτινολογική δομική εξέλιξη ασθενών με ΑΣ

Το Secukinumab 150 mg παρουσίασε ταχεία και σημαντική βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα της ΑΣ όπως η φυσική κατάσταση, η ποιότητα ζωής και η φλεγμονή τα οποία αποτελέσματα διατηρήθηκαν στα 4 έτη^{1,2,3}

Δεν παρατηρήθηκε ακτινολογική εξέλιξη (αλλαγή στο mSASSS <2) στο 79% των ασθενών με secukinumab 150 mg έως τα 4 έτη. Το 73,7% δεν εμφάνισαν καμία ακτινολογική εξέλιξη (mSASSS ≤0). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι υπάρχει χαμηλός ρυθμός ακτινολογικής δομικής εξέλιξης με το secukinumab σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες παρατήρησης και παρεμβατικές με anti-TNFs και ΜΣΑΦ¹⁻³

Η πλειοψηφία (63%) των ασθενών που έλαβαν secukinumab ανέφεραν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον πόνο της σπονδυλικής στήλης ήδη από την Εβδομάδα 3, και οι οποίες αυξήθηκαν στο 78% την Εβδομάδα 104

Σύνοψη/Συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σεκουκινουμάμπης στην ΑΣ

Το secukinumab επέδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΑΣ με αυξημένη και κανονική αρχικά CRP, με σχετικά καλύτερη ανταπόκριση να παρατηρείται στους ασθενείς με αυξημένη αρχικά CRP. Το secukinumab παρείχε σταθερή βελτίωση σε πολλαπλούς κλινικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένων των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεγαλύτερου κινδύνου, σε διάστημα 3 ετών σε μικτό πληθυσμό με ασθενείς με ΑΣ, ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές CRP.

MEASURE 3

- Το Secukinumab 300 mg και 150 mg παρείχε σταθερές βελτιώσεις στα σημεία και τα συμπτώματα της ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας έως τα 2 έτη θεραπείας. Αριθμητικά υψηλότερες αποκρίσεις με το secukinumab 300 mg σε σύγκριση με τα 150 mg για υψηλότερα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας σε εμπόδια
 - Οι βελτιώσεις του secukinumab παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον προηγούμενο αντι-TNF.
- Αριθμητικά υψηλότερες αποκρίσεις με 300 mg secukinumab σε σύγκριση με 150 mg σε ασθενείς αντι-TNF-IR

Το secukinumab επέδειξε ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε μακροχρόνια θεραπεία (1943,1 έτη έκθεσης ασθενών) σε 794 ασθενείς με ΑΣ έως και 4 έτη θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn ή της αυτοκτονικού ιδεασμού σε αυτές τις μελέτες. Το προφίλ ασφάλειας του secukinumab ήταν συνεπές με προηγούμενες αναφορές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

Συνοπτικά για την ασφάλεια για όλο το κλινικό πρόγραμμα της σεκουκινουμάμπης

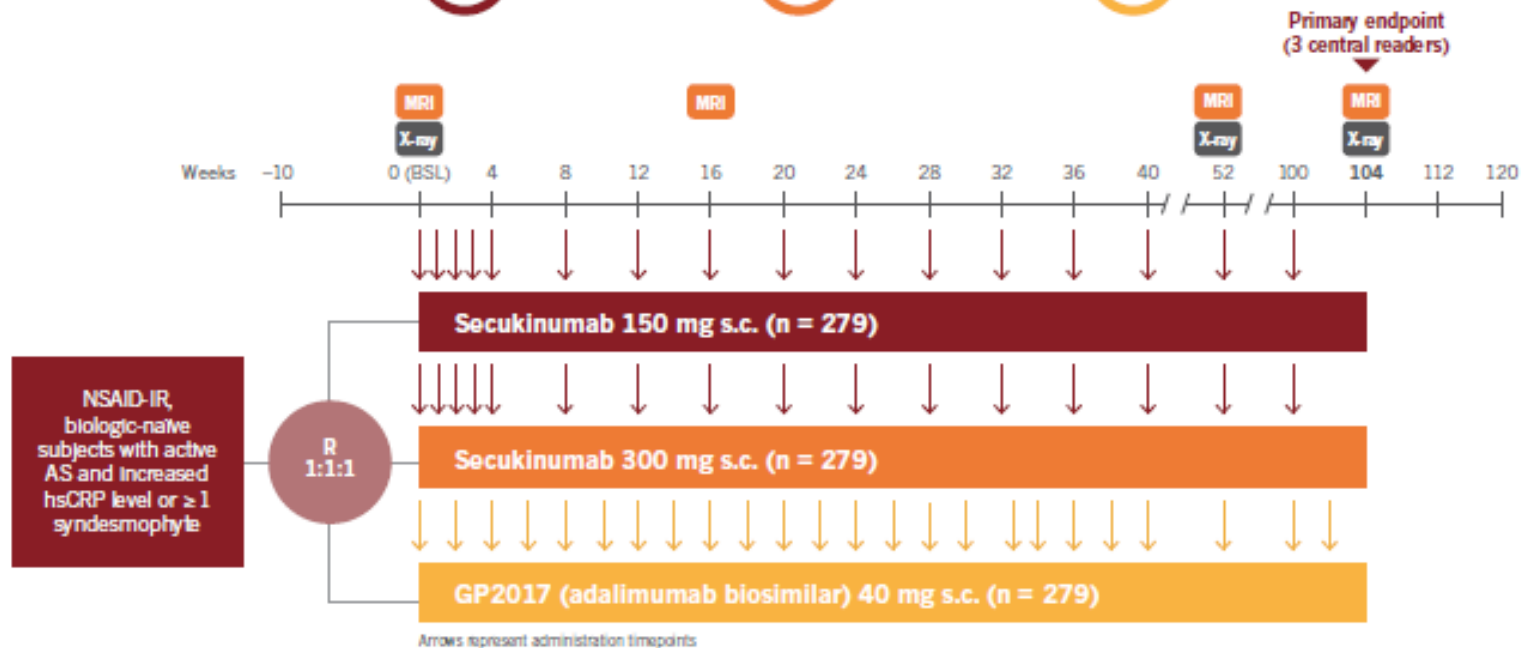
ΑΣΦΑΛΕΙΑ HEAD TO HEAD	ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣ ΜΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ	ΠΛΕΟΝ ΣΥΧΝΕΣ ΑΕ	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ	ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ
Παρόμοιο προφίλ ασφαλείας με το etanercept και το ustekinumab στις 52 εβδομάδες*	Δεν έχουν εντοπιστεί νέα ή απροσδόκητα συμβάντα μέχρι σήμερα για τους ασθενείς με ΑΣ, ΨΑ και ψωρίαση	Οι πιο συνήθεις ΑΕ ήταν η ήπια έως μέτρια ρινοφαρυγγίτιδα/ η URTI & ο πονοκέφαλος	Σχεδόν μηδενικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	Εξαιρετικά χαμηλή ανοσογονικότητα (<1%) στα 5 έτη*

SURPASS

The largest randomized, active-controlled study of a biologic in AS

A Phase 3b randomized, partially blinded, active-controlled, multicenter study to evaluate radiographic progression with secukinumab versus the adalimumab biosimilar, GP2017, at 104 weeks in subjects with active AS

Study status:  Study start date: **November 2017**  Anticipated completion date: **2021**  Planned enrolment: **837 patients**



11



ΑΡ. 26 ΒΟΛΟΣ ΠΑΡΑΛΙΑ - VOLO QUIRI

STOURNARAS - VOLO