

Αναστολείς TNF ή αναστολείς IL-17 στη θεραπεία της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας?

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις τα τελευταία έτη:
Amgen-GSK, BMS, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Enorasis, Abbvie

Περίγραμμα της παρουσίασης

Σύγκριση TNFi – IL-17i στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

- Σύγκριση δεδομένων τάξης
 - Αποτελεσματικότητα
 - Ασφάλεια
 - Διαφοροποίηση σε ειδικά χαρακτηριστικά της ΑΣ
- Υπάρχει διαφορά στην μακροχρόνια έκβαση;

Το φάσμα της σπονδυλαρθρίτιδας (ΣΠΑ)

Non-radiographic
axial SpA

Ankylosing Spondylitis

Cosentyx is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy.

Reactive arthritis

Psoriatic Arthritis

Arthritis with inflammatory
bowel disease

Undifferentiated SpA

Predominantly Peripheral
SpA



Τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (1984)

1. Κλινικά κριτήρια:

α. Οσφυαλγία και δυσκαμψία > 3 μήνες που βελτιώνονται με άσκηση αλλά όχι με ανάπαυση.

β. Περιορισμός της κινητικότητας της ΟΜΣΣ σε οβελιαίο και μετωπιαίο επίπεδο.

γ. Περιορισμός της έκπτυξης του θώρακα σε σχέση με φυσιολογικές τιμές προσαρμοσμένες στην ηλικία και το φύλο.

2. Ακτινολογικό κριτήριο:

Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα \geq 2^{ου} βαθμού ή ετερόπλευρη 3-4^{ου} βαθμού

Οριστική αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εάν το ακτινολογικό κριτήριο συνυπάρχει με τουλάχιστον 1 κλινικό κριτήριο

Σύγκριση TNFi – IL-17i στην ΑΣ πέραν της ΣΣ

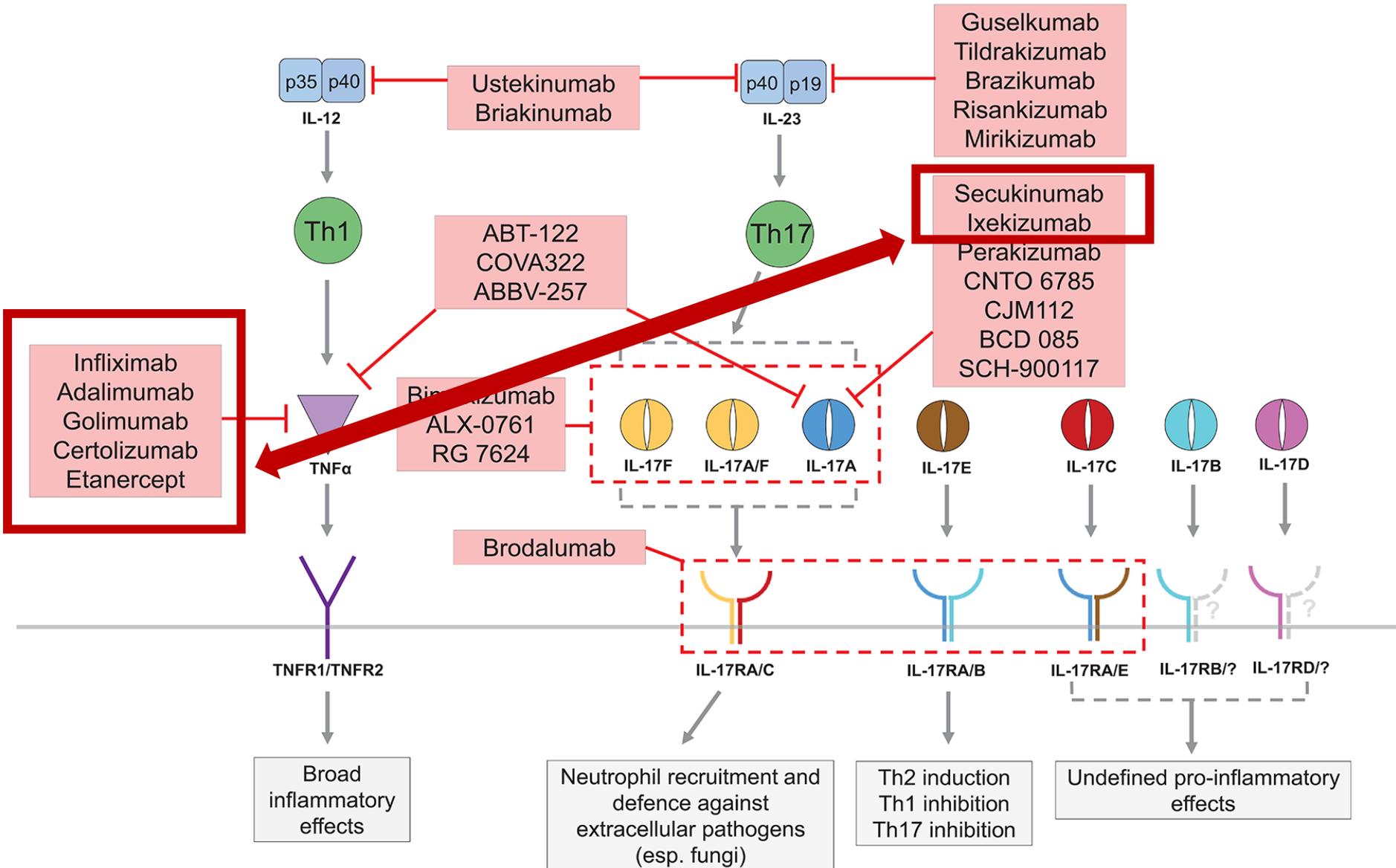
Αποτελεσματικότητα

- Περιφερική αρθρίτιδα
- Ιριδοκυκλίτιδα
- Ψωρίαση
- Περιφερική Ενθεσοπάθεια
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

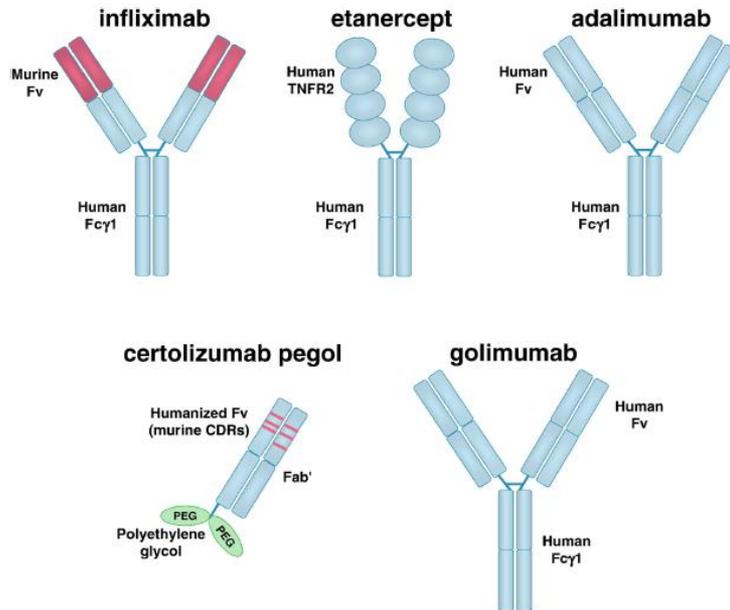
Ασφάλεια

- Λοιμώξεις
 - Κοινές
 - TBC
 - Κοκκιωματώδεις λοιμώξεις
 - Αναζωπύρωση ηπατίτιδας B
- Συσχέτιση με νεοπλάσματα
- Επαγωγή αυτοανόσων συνδρόμων (ΣΕΛ, ψωρίαση, νόσος του Crohn)
- Νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Βιολογικοί παράγοντες εναντίον TNFα και IL-17



Οι αντι-TNF παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη δεν είναι ίδιοι



Υπάρχουν μεταξύ τους διαφορές στην ΑΣ, τόσο στην αποτελεσματικότητα όσον αφορά τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όσον και στην ασφάλεια

Γενικό όνομα (Εμπορικό όνομα)	Μηχανισμός δράσης	Μοριακή δομή
Adalimumab (Humira) ¹	Αναστέλλει το TNF σηματοδοτικό μονοπάτι φλεγμονής	Πλήρως ανθρώπινο mAb
Certolizumab Pegol (Cimzia) ²	Αναστέλλει το TNF σηματοδοτικό μονοπάτι φλεγμονής	Εξανθρωπισμένο κλάσμα αντισώματος Fab
Etanercept (Enbrel) ³	Δεσμεύεται από τον TNF και αποτρέπει τις αλληλεπιδράσεις με τους κυτταρικούς υποδοχείς	Πρωτεΐνη σύντηξης υποδοχέα
Golimumab (Simponi) ⁴	Αναστέλλει το TNF σηματοδοτικό μονοπάτι φλεγμονής	Πλήρως ανθρώπινο mAb
Infliximab (Remicade) ⁵	Αναστέλλει το TNF σηματοδοτικό μονοπάτι φλεγμονής	Χιμαιρικό mAb

Table 2 Clinical assessment of axial spondyloarthritis

BASDAI ⁶²	Questions	Calculation
	1. How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced? 2. How would you describe the overall level of ankylosing spondylitis neck, back or hip pain you have had? 3. How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you had? 4. How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to touch or pressure? 5. How would you describe the overall level of morning stiffness you have had from the time you wake up? 6. How long does your morning stiffness last from the time you wake up?	Assess each question on a numerical rating scale (NRS) of 0 (none) to 10 (very severe), alternatively, a VAS can be used for questions 1–5 (NRS preferred by ASAS) Calculation of BASDAI: ► Compute the mean of questions 5 and 6 ► Calculate the sum of the values of question 1–4 and add the result to the mean of questions 5 and 6 ► Divide the result by 5

ASDAS ^{84 89}	Parameters	Calculations
	1. Total back pain (BASDAI question 2) 2. Patient global assessment 3. Peripheral pain/swelling (BASDAI question 3) 4. Duration of morning stiffness (BASDAI question 6) 5. C reactive protein (CRP) in mg/L (or erythrocyte sedimentation rate (ESR)) <i>(the lowest value for CRP can be 2 mg/L)</i>	ASDAS-CRP: $0.121 \times \text{total back pain} + 0.110 \times \text{patient global} + 0.073 \times \text{peripheral pain/swelling} + 0.058 \times \text{duration of morning stiffness} + 0.579 \times \ln(\text{CRP} + 1)$; ASDAS-ESR: $0.113 \times \text{patient global} + 0.293 \times \sqrt{\text{ESR}} + 0.086 \times \text{peripheral pain/swelling} + 0.069 \times \text{duration of morning stiffness} + 0.079 \times \text{total back pain}$ Assess each question on an NRS of 0 (none) to 10 (very severe)

Improvement criteria

ASAS 20⁹⁰ Improvement $\geq 20\%$ and absolute improvement of ≥ 1 unit (on a scale of 0–10; or 10 units on a scale of 0–100) in at least three of the four following domains:

Patient global assessment

Pain

Function (BASFI)⁶³

Inflammation (mean of morning stiffness-related BASDAI VAS scores for questions 5 and 6)

No worsening of $\geq 20\%$ and ≥ 1 unit in the remaining domain

ASAS 40⁹¹ Improvement $\geq 40\%$ and absolute improvement of ≥ 2 unit (on a scale of 0–10; or 10 units on a scale of 0–100) in at least three of the four following domains:

Patient global assessment

Pain

Function (BASFI)⁶³

Inflammation (mean of morning stiffness-related BASDAI VAS scores for questions 5 and 6)

No worsening at all in the fourth domain

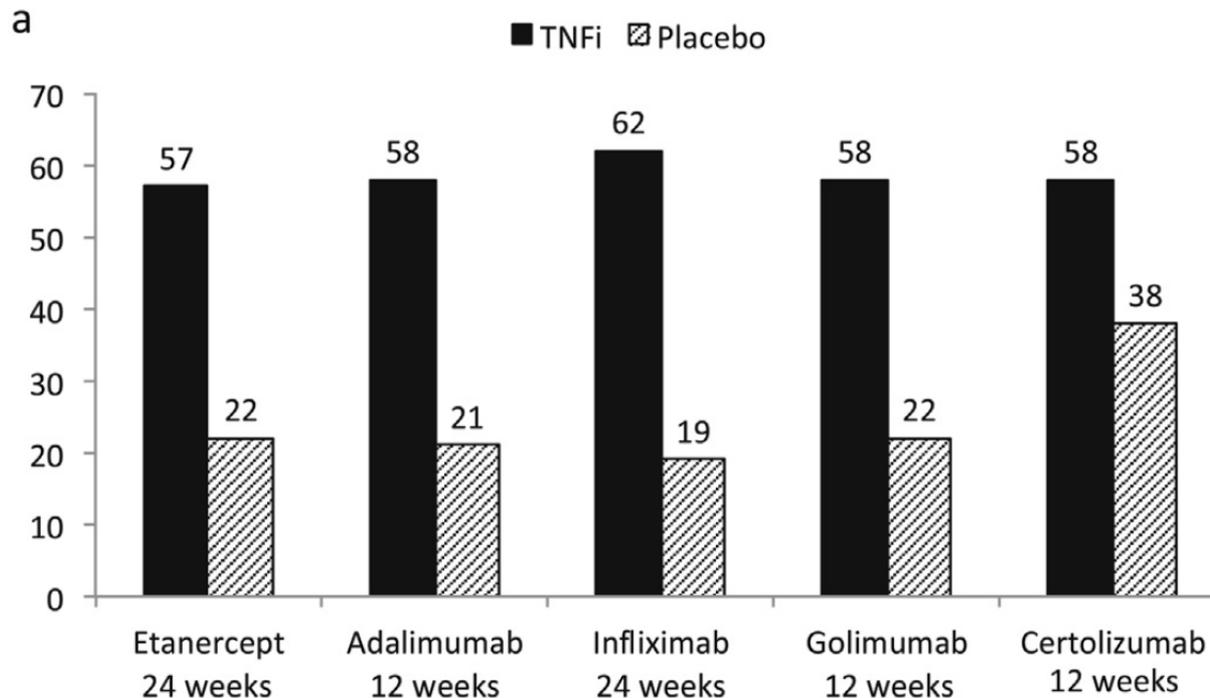
Remission criteria

ASAS partial remission⁹⁰ A value not above two units on a 0–10 scale in each of the four domains: patient global, pain, function, inflammation (mean of morning stiffness-related BASDAI VAS scores for questions 5 and 6)*

ASDAS inactive disease⁸⁴ ASDAS < 1.3

Η αξιολόγηση της θεραπείας των ΣΠΑ βασίζεται στις απαντήσεις των ασθενών

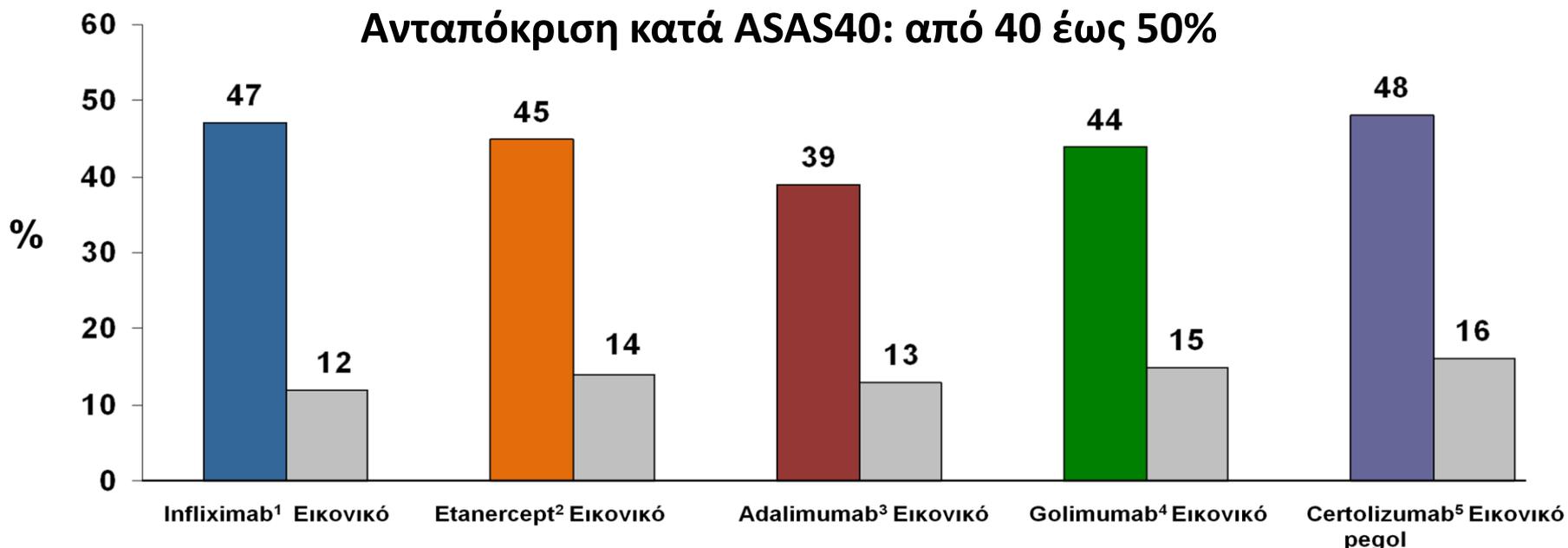
Αποτελεσματικότητα αντι-TNF παραγόντων στην ΑΣ



ASAS20 απάντηση σε 5 διαφορετικές μελέτες σε ασθενείς με ΑΣ (not head to head) (αποτελέσματα σε 12-24 εβδομάδες)

Απάντηση ASAS 40 μετά 24 εβδομάδες θεραπείας με αντι-TNF παράγοντες* ασθενών με ΑΣ

*Διαφορετικές μελέτες, δεν πρόκειται για απ'ευθείας σύγκριση



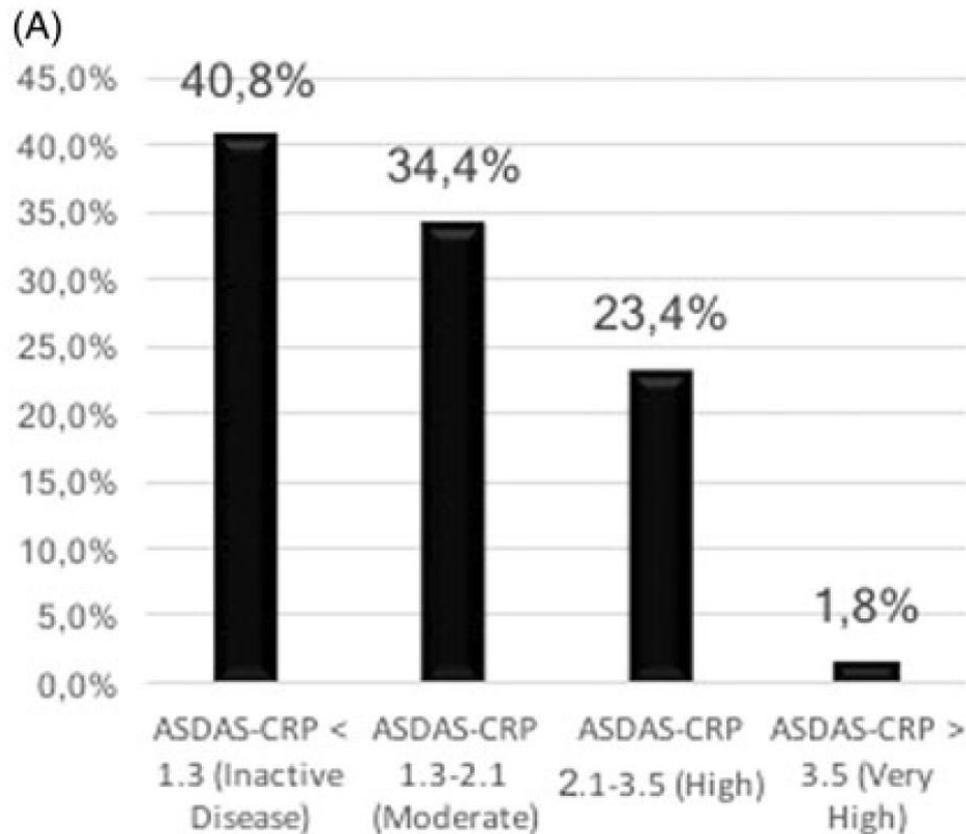
1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582-91
2. Davis JC et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62
3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46
4. Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12
5. Landewé et al. Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.





Prevalence of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) inactive disease in a cohort of patients treated with TNF-alpha inhibitors

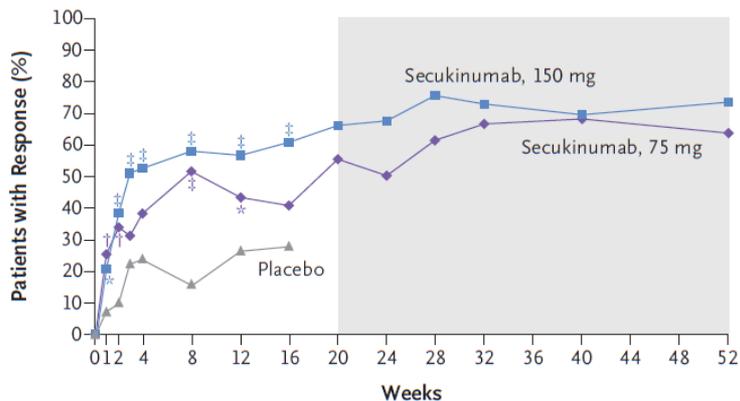
Αποτελεσματικότητα των TNF αναστολέων στην καθημερινή κλινική πράξη στην ΑΣ



- 165 ασθενείς με ΑΣ
- σε σταθερή αγωγή >6 μήνες
- Στρατηγική T2T με στόχο ανενεργό νόσο

Secukinumab στη θεραπεία της ΑΣ

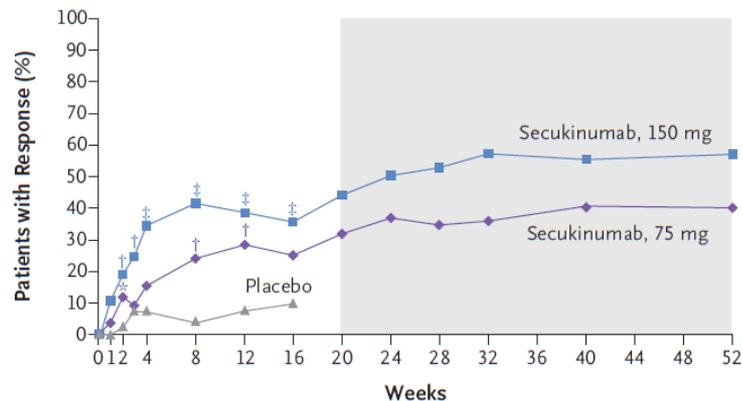
C MEASURE 2, ASAS20 Response



No. of Patients

Secukinumab, 150 mg	72	72	72	72	72	65	65	62	63	63	61
Secukinumab, 75 mg	73	73	73	73	73	68	67	68	66	64	61
Placebo	74	74	74	74	74						

D MEASURE 2, ASAS40 Response



No. of Patients

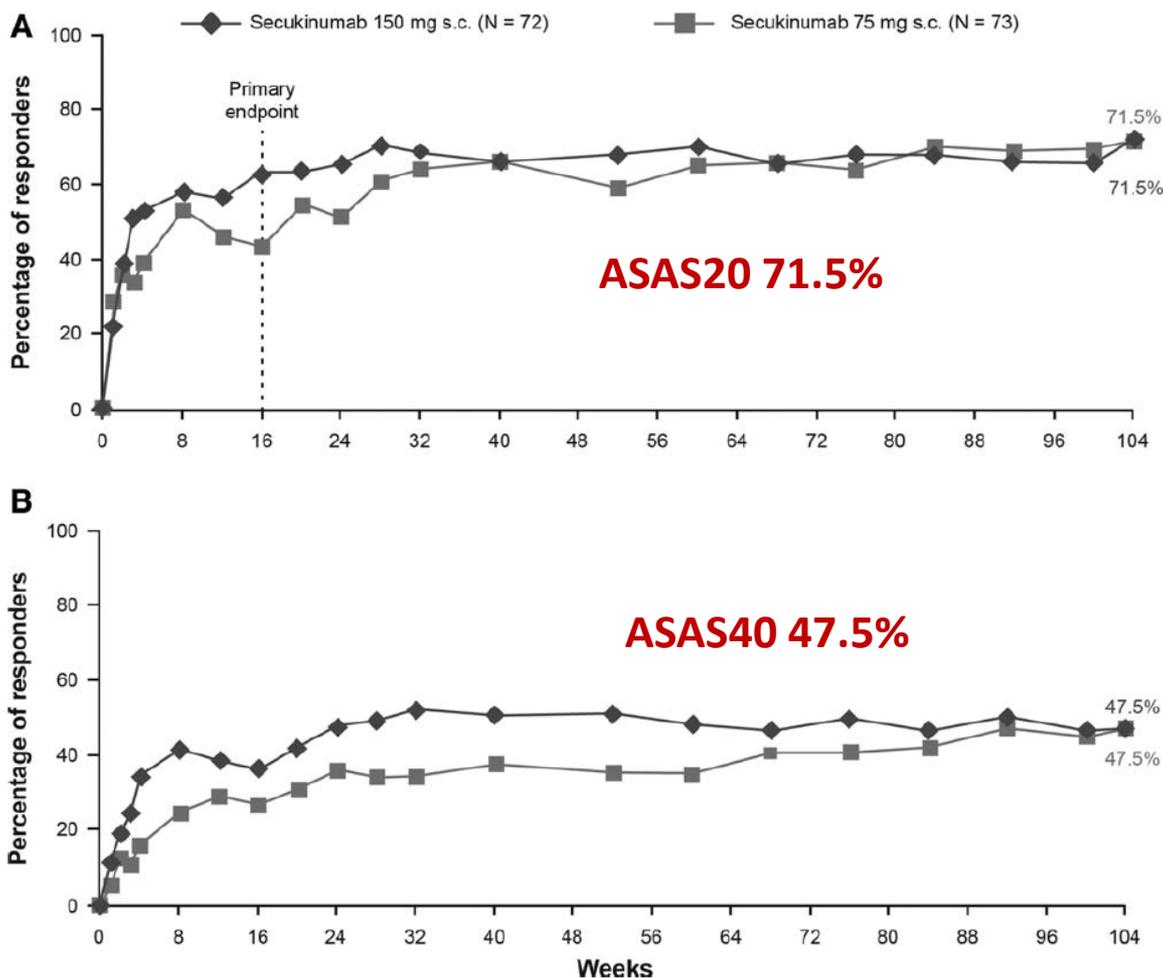
Secukinumab, 150 mg	72	72	72	72	72	65	65	62	63	63	61
Secukinumab, 75 mg	73	73	73	73	73	68	67	68	66	64	61
Placebo	74	74	74	74	74						

In MEASURE 2, patients received subcutaneous injections of secukinumab (at a dose of 150 mg or 75 mg) or placebo at baseline; at weeks 1, 2, and 3; and every 4 weeks starting at week 4

Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study

H. MARZO-ORTEGA,¹ J. SIEPER,² A. KIVITZ,³ R. BLANCO,⁴ M. COHEN,⁵ R. MARTIN,⁶ A. READIE,⁶ H. B. RICHARDS,⁷ AND B. PORTER,⁶ ON BEHALF OF THE MEASURE 2 STUDY GROUP

Secukinumab στην ΑΣ: Δεδομένα 2 ετών θεραπείας

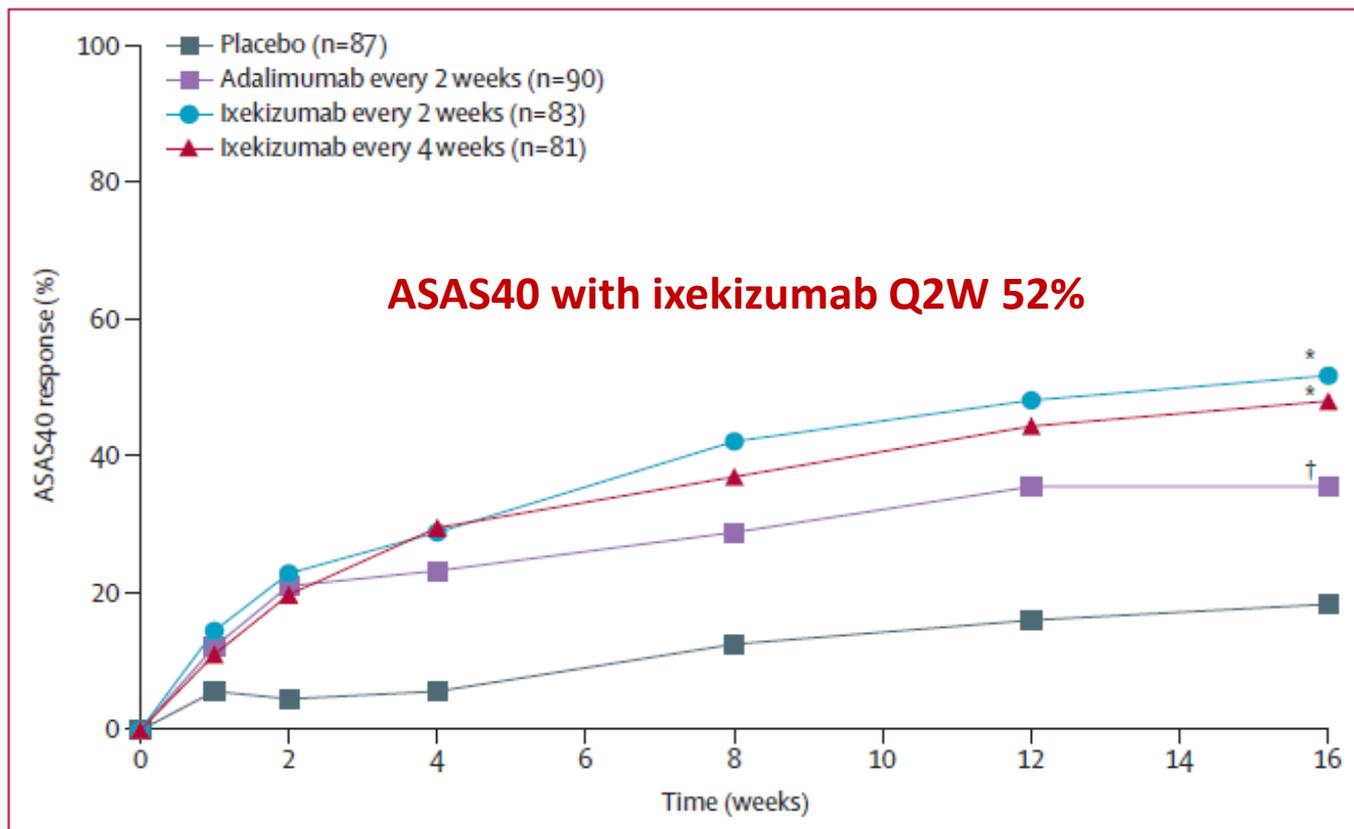


Results. Of 219 randomized patients, 60 of 72 (83.3%) and 57 of 73 (78.1%) patients completed 104 weeks of treatment with secukinumab 150 mg and 75 mg, respectively; ASAS20/ASAS40 response rates at week 104 were 71.5% and 47.5% with both secukinumab doses, respectively.

Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial



Ιxekizumab στην ΑΣ



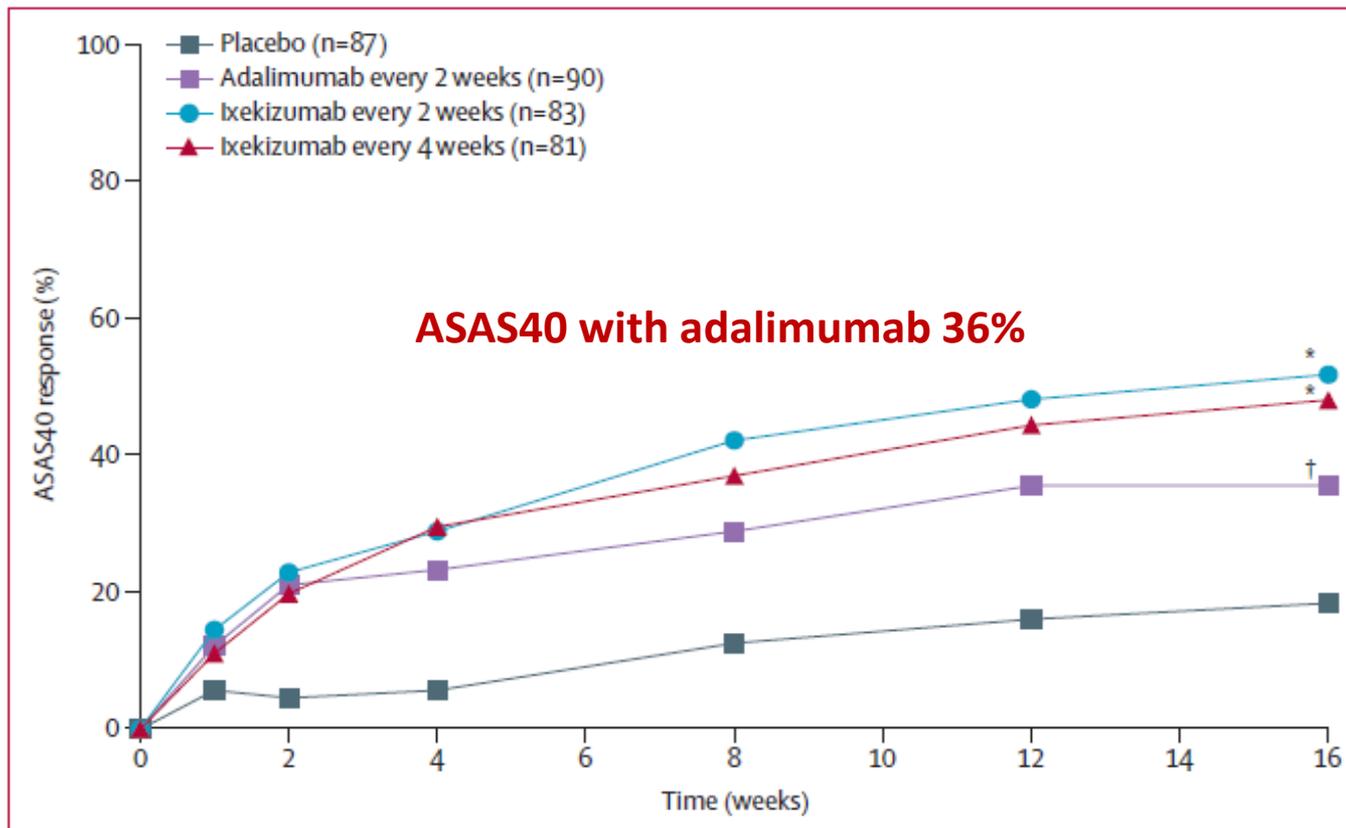
- Φάσης III
- 341 ασθενείς
- 16 εβδομάδες

**Αναφορές στην βιβλιογραφία σε
άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις
αποτελεσματικότητας**

Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial



Ιxekizumab έναντι Adalimumab στην ΑΣ

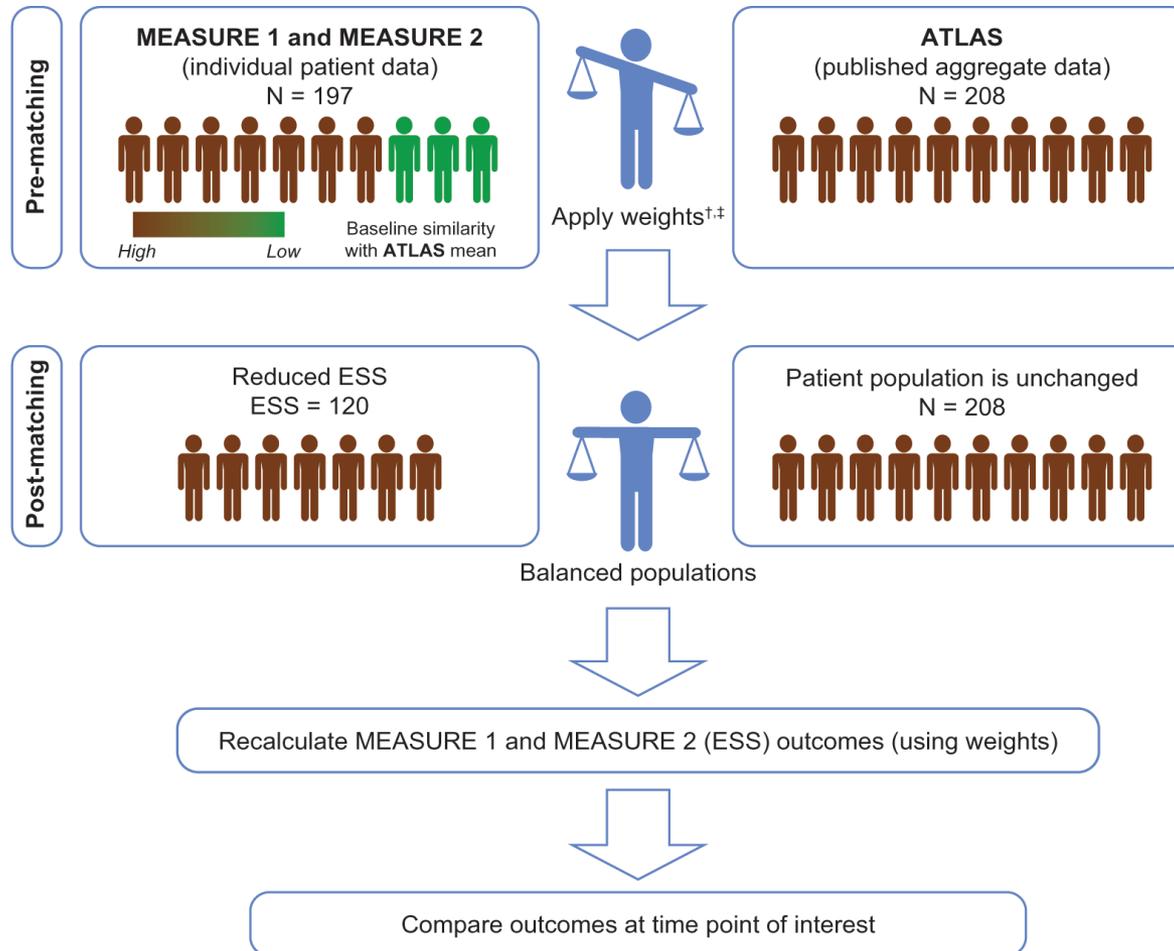


- Φάσης III
- 341 ασθενείς
- 16 εβδομάδες

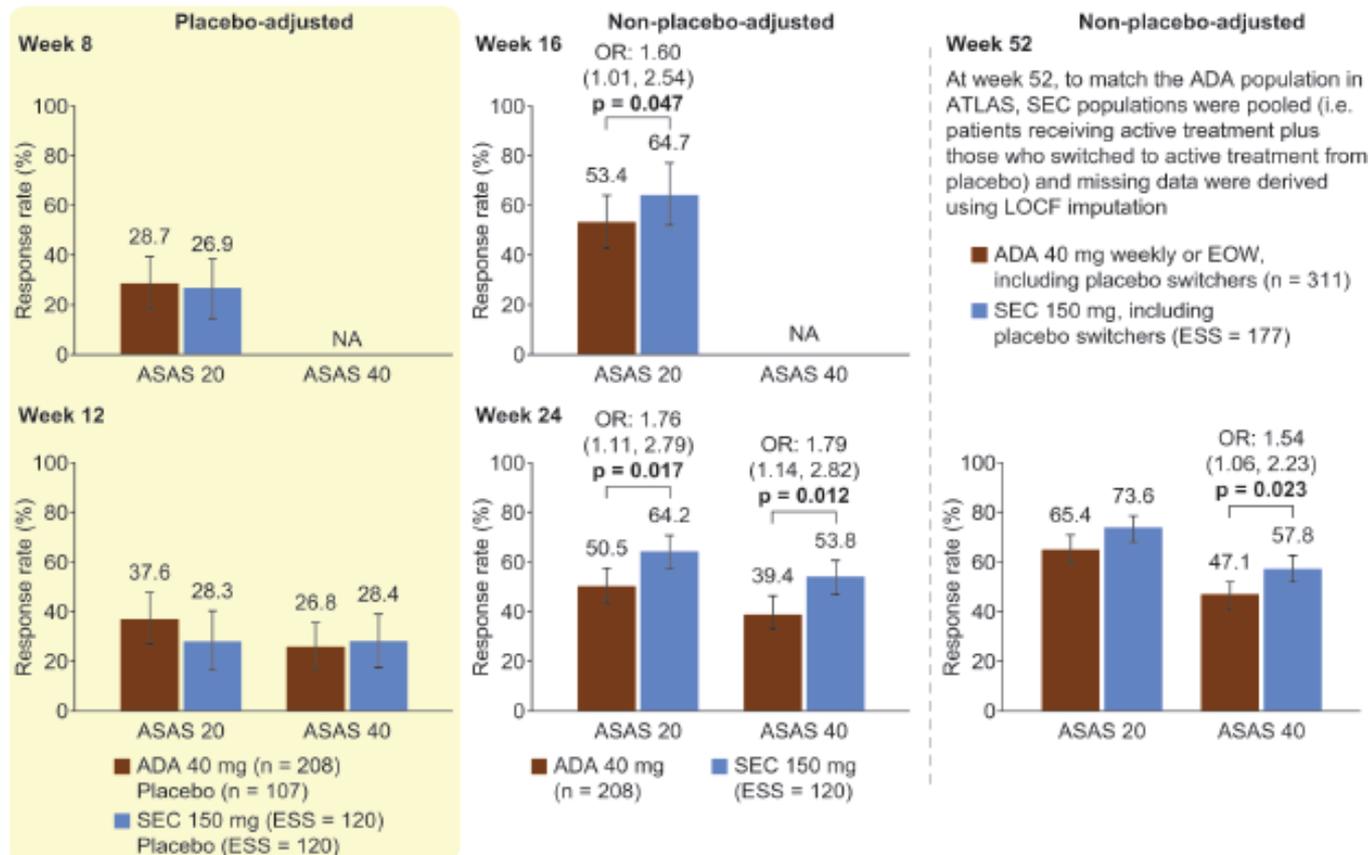
Ixekizumab
Adalimumab

Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison

Walter P. Maksymowych¹ , Vibeke Strand² , Peter Nash³ , Yusuf Yazici⁴ , Howard Thom⁵ , Matthias Hunger⁶ , Chrysostomos Kalyvas⁷ , Kunal K. Gandhi⁸ , Brian Porter⁸ , Steffen M. Jugl⁹ 



Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison



Conclusion: There were no differences observed in placebo-adjusted ASAS 20 and 40 responses up to 12 weeks between secukinumab- and adalimumab-treated patients with ankylosing spondylitis. After week 12, secukinumab demonstrated signs of greater improvement in non-placebo-adjusted ASAS 20 and 40 responses than adalimumab.

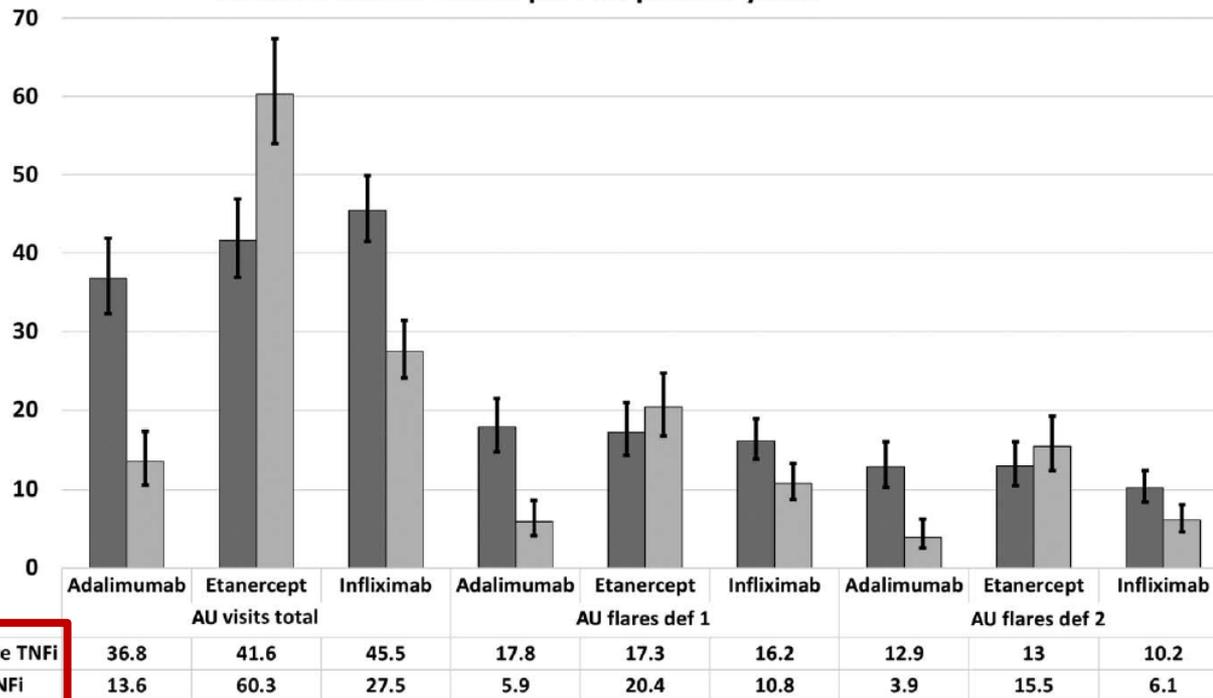
**Υπάρχει διαφορά αποτελεσματικότητας σε
υπο-ομάδες και στις εξωαρθρικές
εκδηλώσεις μεταξύ της αναστολής TNFα και
IL-17 στην ΑΣ;**

EXTENDED REPORT

Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register

TNF αναστολείς στην ΑΣ και επίπτωση ιριδοκυκλίτιδας

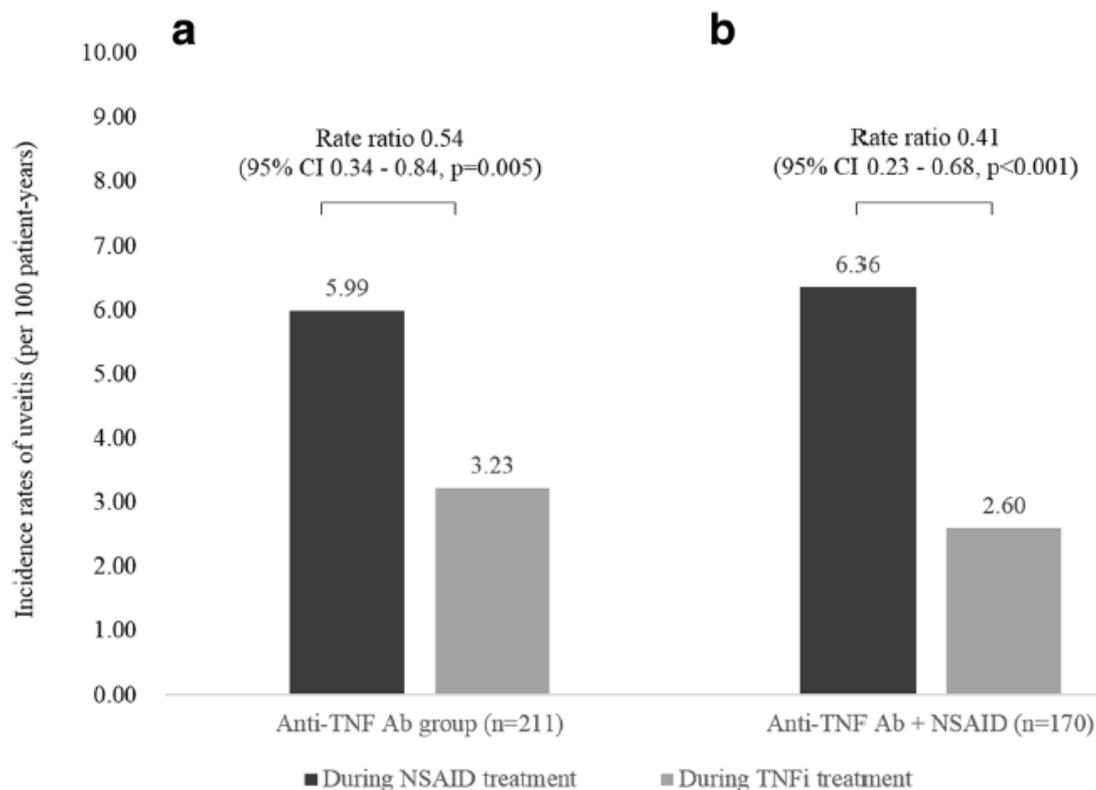
Anterior uveitis events per 100 patient-years



Conclusions The results suggest differences in effect on AU risk between ADA, ETN and IFX, with a clear advantage for ADA/IFX over ETN

Preventive effect of tumor necrosis factor inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on uveitis in patients with ankylosing spondylitis

Anti-TNF και ΜΣΑΦ σε ιριδοκυκλίτιδα της ΑΣ

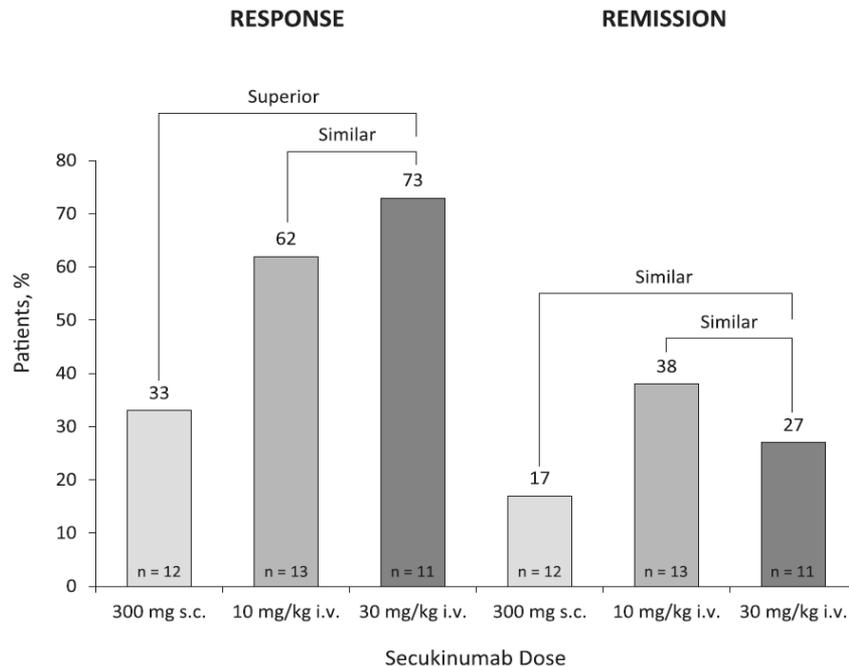


Συχνότητα εμφάνισης ιριδοκυκλίτιδας κατά την διάρκεια αγωγής με ΜΣΑΦ πριν την έναρξη αγωγής με anti-TNF αντίσωμα σε ασθενείς με ΑΣ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με anti-TNF αντίσωμα με μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία (α) και θεραπεία συνδυασμού μόνον (β).

Seoul National University Hospital from 2004 to 2016. Treatment episodes of each patient were assigned to anti-TNF antibody (n = 517), TNFR (n = 341), and NSAID (n = 704) groups.

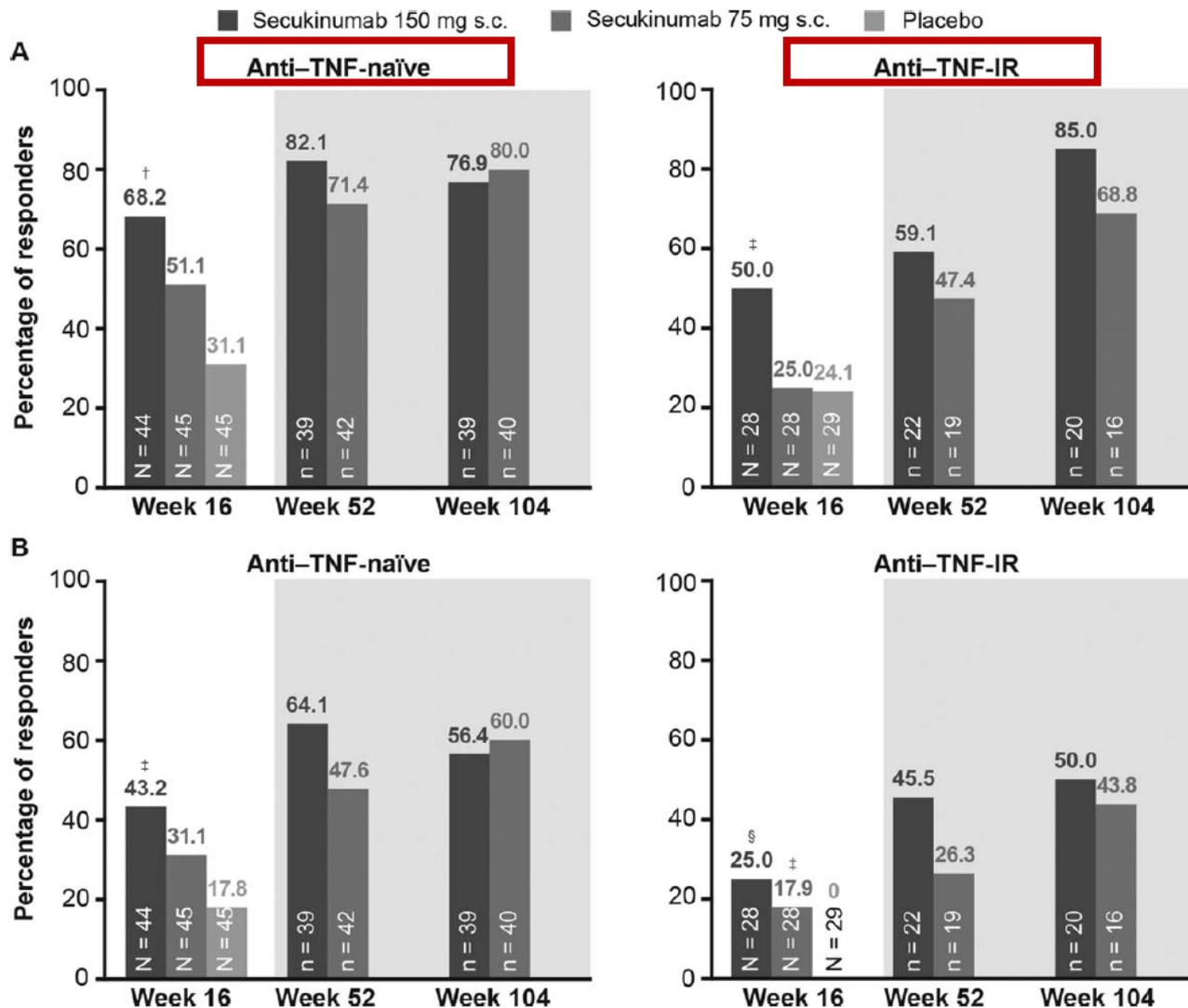
Secucinumab στην ραγοειδίτιδα: μη σημαντική αποτελεσματικότητα στην δόση της ΑΣ

Ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με Secucinumab στην ΑΣ



The EAIR for uveitis in the AS pool was **1.4 per 100 patient-years** over the entire treatment period; a total of 12 (46%) cases were de novo. Among all cases of uveitis (n = 26) in the AS pool, one was reported as severe and the remainder were reported as mild or moderate.

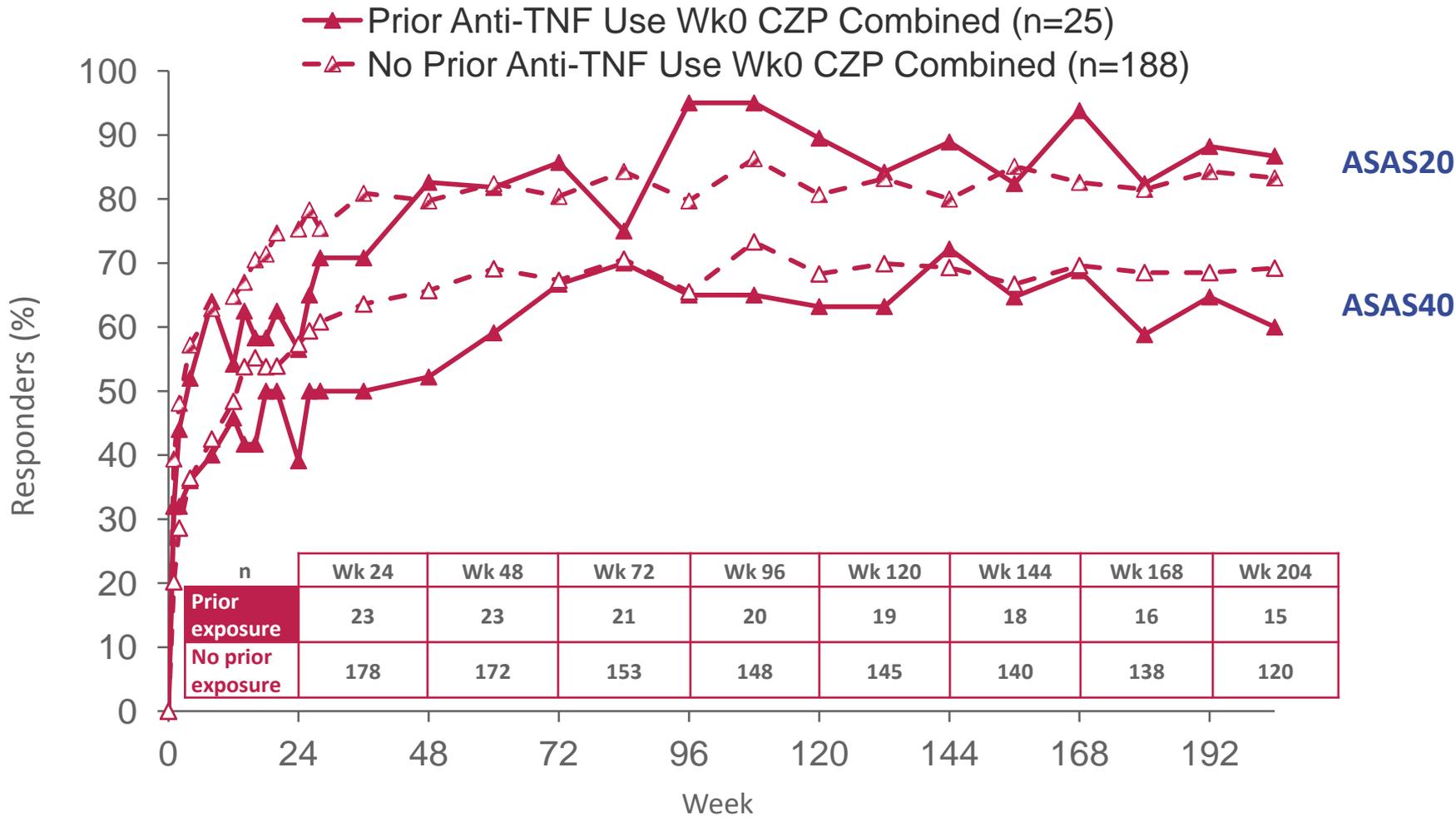
Secukinumab στην ΑΣ: Δεδομένα 2 ετών θεραπείας σε συνάρτηση με προηγούμενη λήψη TNF αναστολέων



Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria for 20% improvement (ASAS20) (A) and ASAS40 (B) response rates at weeks 16, 52, and 104 by anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) status.

ASAS Responses by Prior Anti-TNF Use Over 204 Weeks

Overall axSpA Population (Observed Case)



CZP combined=CZP 200 mg Q2W + CZP 400 mg Q4W maintenance dose regimens; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis; ASAS20: $\geq 20\%$ and ≥ 1 unit improvement in ≥ 3 of 4 domains; no worsening of $\geq 20\%$ and ≥ 1 unit in the remaining domain. ASAS40: $\geq 40\%$ and ≥ 1 unit improvement in ≥ 3 of 4 domains; no worsening in remaining domain.

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του infliximab στην προσβολή του ισχίου στην ΑΣ

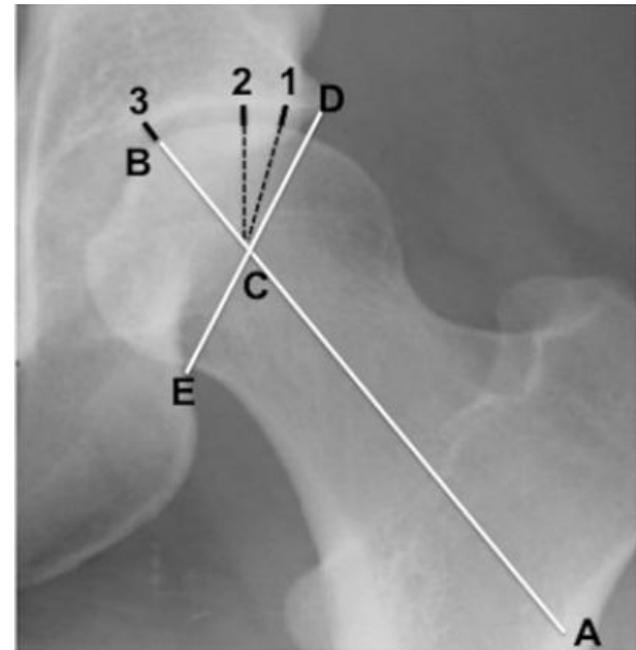
Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-013-2263-x

BRIEF REPORT

Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis

M. Konsta • P. P. Sfikakis • V. K. Bournia • D. Karras •
A. Iliopoulos

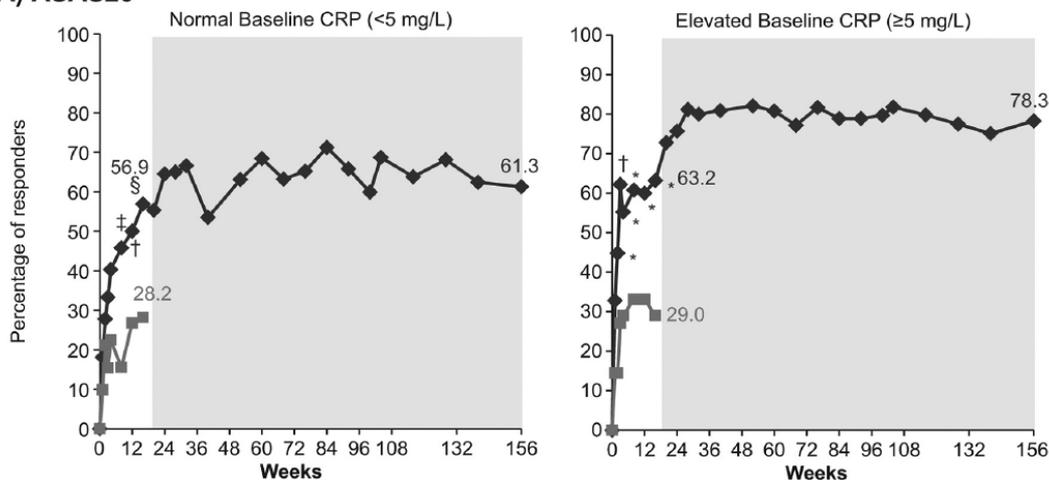
	Baseline	End of follow-up
Age (years)	44.5±12 (22–68)	51.6±13 (27–77)
Disease duration	16±11 (2.7–40)	22±12.5 (7–47)
Years of infliximab treatment	0	6±2.5 (2–10)
BASDAI	6.3±1.25 (3.5–8.4)	1.67±1.3 (0.2–4.2)
BASFI	6.9±1.9 (3.3–10)	3.3±1.8 (1.2–8)
BASRI hip score	2.5±0.86 (1–4)	2.5±0.86 (1–4)
Average of mean joint space width in both hips (mm)	3.56±0.7 (2.4–5.33)	3.59±0.79 (2.25–5.33)



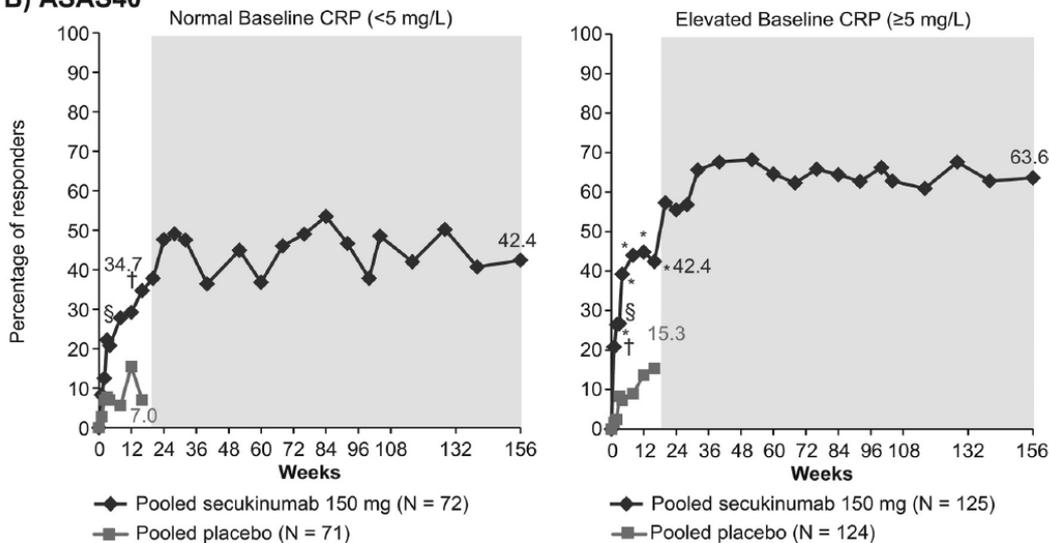
Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies

Το secukinumab διαφέρει από τα TNFi σε σχέση με την CRP έναρξης θεραπείας

A) ASAS20



B) ASAS40



Key messages

What is already known about this subject?

- ▶ Elevated baseline C-reactive protein (CRP) has been described to be a predictor of treatment response to tumour necrosis factor inhibitors in patients with ankylosing spondylitis (AS).

What does this study add?

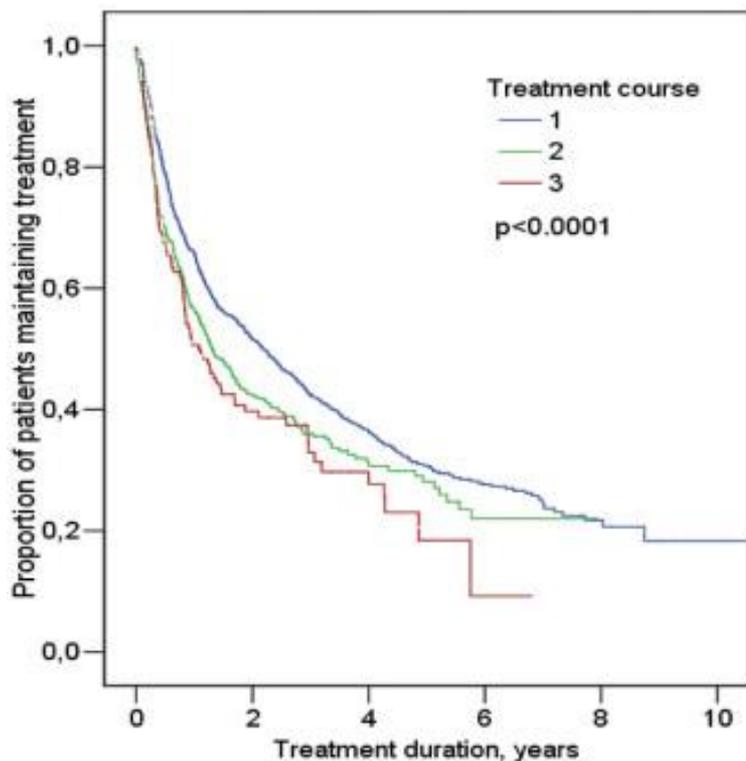
- ▶ This post hoc analysis showed that secukinumab 150 mg provides rapid and sustained efficacy in patients with AS irrespective of baseline CRP levels, with greater magnitude of response in patients with elevated CRP.
- ▶ The results herein show that patients with normal baseline CRP levels also have a strong likelihood of experiencing a positive treatment response with interleukin-17A inhibition.

How might this impact on clinical practice?

- ▶ There was an unmet need for effective treatment strategies in patients with AS with normal baseline CRP levels, and herein, we show that secukinumab works in patients with both normal and elevated CRP levels, thus widening the spectrum of patients who could be treated effectively.

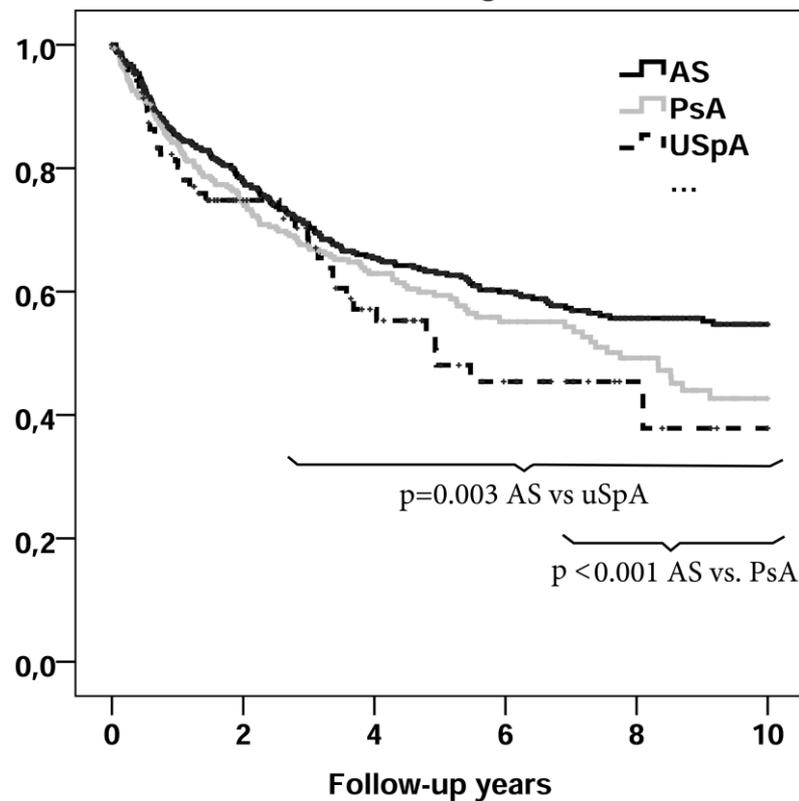
Επιβίωση της αντι-TNF αγωγής στις ΣΠΑ

Danish Nationwide DANBIO Registry



Glintborg B, Arthritis Rheum. 2013;65:1213-23

Clinical diagnosis



AS	561	342	226	169	128	92
PsA	375	219	132	72	51	25
uSpA	108	55	31	15	6	2

Flouri ID, J Rheumatol. 2018 Apr 1.

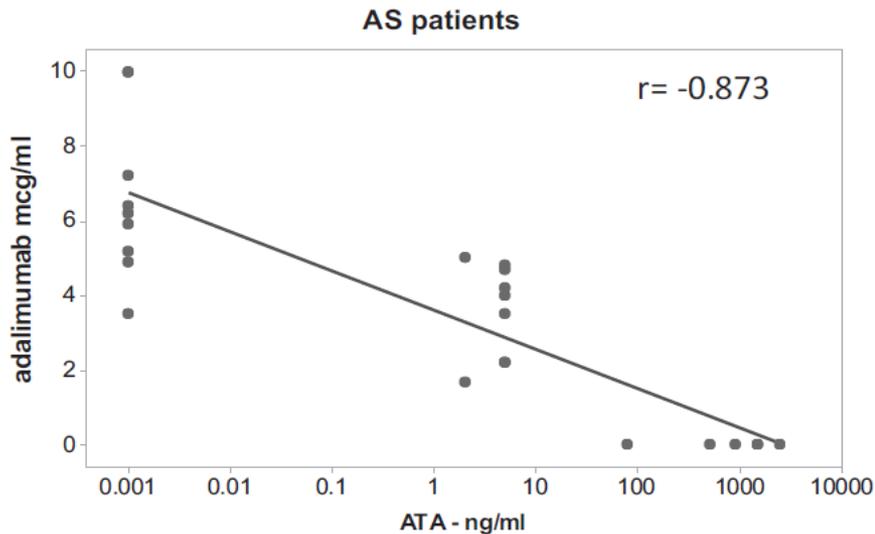
ΑΘΑ σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab

Anti-therapeutic antibodies and their clinical impact in patients treated with the TNF antagonist adalimumab

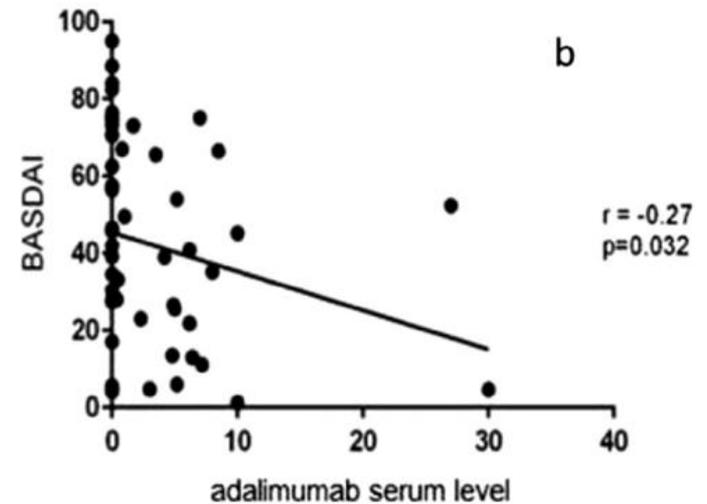


Isabelle Cludts^{a,*}, Francesca Romana Spinelli^b, Francesca Morello^b, Jason Hockley^c, Guido Valesini^b, Meenu Wadhwa^a

Η συχνότητα ανάπτυξης ΑΘΑ σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που λαμβάνουν αγωγή με adalimumab φθάνει το 48% σε 12 εβδομάδες



Correlation between observed level of ATA (X axis, ng/ml, not detected = 0.001 ng/ml) and observed level of adalimumab (Y axis, Ig/ml) in AS patients.



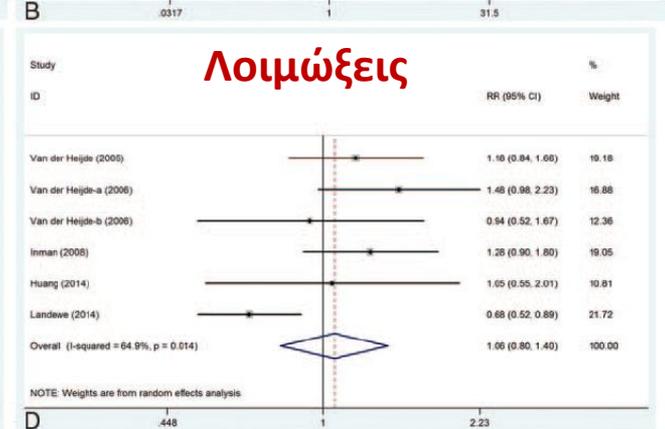
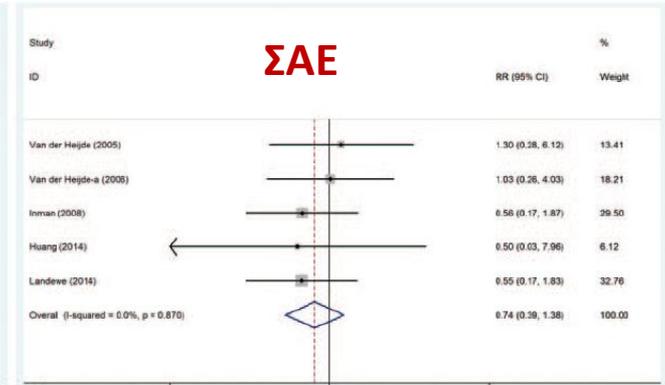
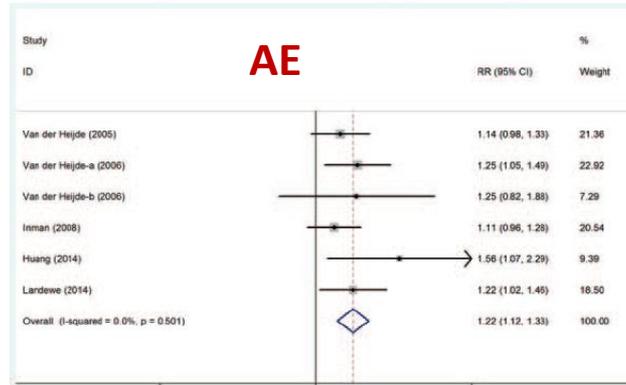
Correlation between serum level of adalimumab (Ig/ml) and disease activity scores for SpA patients

**Υπάρχει διαφορά στην ασφάλεια μεταξύ της
αναστολής TNFα και IL-17 στην ΑΣ;**

Ασφάλεια των TNF αναστολέων στην ΑΣ

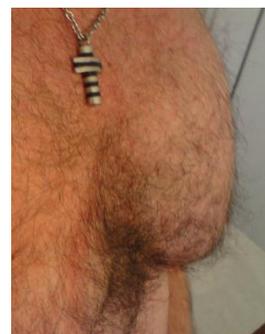
Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis
A meta-analysis

Safety outcomes of TNF-a inhibitors in the treatment of AS. (A) AEs; (B) SAEs; (C) injection-site reaction; (D) infection; (E) serious infection; (F) discontinuations due to AEs.



Λοιμώξεις από αντι-TNF παράγοντες στη δική μας κλινική εμπειρία

- ❖ Κοινές: ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, ουροποιητικού, λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων
- ❖ Λοιμώξεις από H1N1
- ❖ Αναζωπύρωση VZV, HBV
- ❖ Ευκαιριακές και παρασιτικές λοιμώξεις:
 - TB (7 πνευμονικές, 3 ωοθηκών, 1 χωρίς εντοπισμό εστίας)
 - Άτυπα μυκοβακτηρίδια (1 *marinum*, 1 *avium*)
 - *Pneumocystis pneumonia*
 - Σπλαχνική Λεισμανίαση



Συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας secukinumab: MEASURE 1, MEASURE 2 και MEASURE 3 κλινικές μελέτες

	Entire Safety Period
Criterion	Any secukinumab N = 794
Total exposure, patient-years	1706.3
Minimum–maximum exposure (days)	1–1530
Death, n (%) ^a	3 (0.4)
EAIR per 100 Patient-years (95% CI)	
Any AE	146.8 (135.9, 158.4)
Any SAE	6.2 (5.0, 7.6)
Frequent AEs^b	
Nasopharyngitis	12.3 (10.5, 14.3)
Headache	6.0 (4.9, 7.4)
Diarrhoea	5.7 (4.6, 7.1)
Upper respiratory tract infection	5.1 (4.1, 6.4)
AEs of Special Interest	
Serious infections and infestations	1.1 (0.7, 1.8)
<i>Candida</i> infections	0.7 (0.4, 1.2)
Inflammatory Bowel Disease	0.7 (0.4, 1.2)
Crohn's disease	0.5 (0.2, 0.9)
Ulcerative disease	0.2 (0.1, 0.6)
Uveitis	1.3 (0.8, 2.0)

^aData are n (%) as EAIR was not calculated for death.

^bAEs that occurred with an EAIR >5.0 patients per 100 patient-years during the entire safety period.

Analyses were performed in data pooled at the patient level and collected up to the last patient performing the Week 156 visit in MEASURE 1, the Week 104 visit in MEASURE 2, and the Week 52 visit in MEASURE 3.

Safety analyses included all patients who received ≥1 dose of study medication, with data pooled at the individual patient level for all secukinumab treatment groups (Any secukinumab)

N, number of patients in the analysis; EAIR, exposure adjusted incidence rate per 100 patient-years; CI, confidence interval

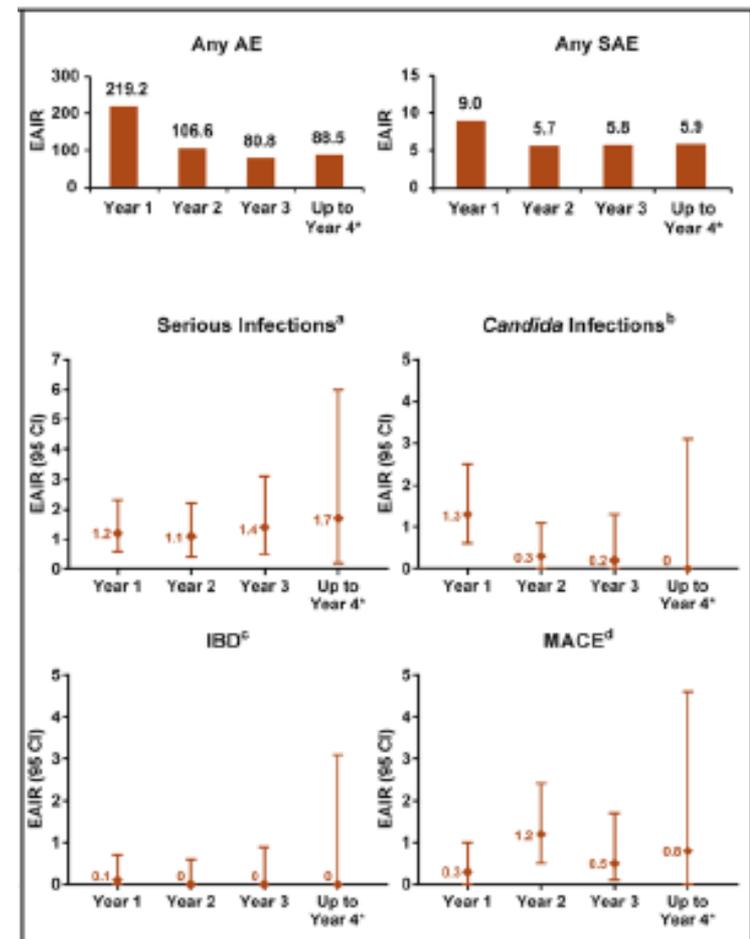
Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data

A total of 5181, 1380, and 794 patients from PsO, PsA, and AS clinical trials representing secukinumab exposures of 10,416.9, 3866.9, and 1943.1 patient-years, respectively, and post-marketing data from patients with a cumulative exposure to secukinumab of ~ 96,054 patient-years were included in the analysis. The most frequent AE was upper respiratory tract infection.

EAIRs across PsO, PsA, and AS indications were generally low for serious infections (1.4, 1.9, and 1.2, respectively), Candida infections (2.2, 1.5, and 0.7, respectively), inflammatory bowel disease (0.01, 0.05, and 0.1, respectively), and major adverse cardiac events (0.3, 0.4, and 0.6, respectively). No cases of tuberculosis reactivation were reported. The incidence of treatment-emergent anti-drug antibodies was low with secukinumab across all studies, with no discernible loss of efficacy, unexpected alterations in pharmacokinetics, or association with immunogenicity-related AEs.

Μακροχρόνια ασφάλεια του Secukinumab στην ΑΣ

AS Studies



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

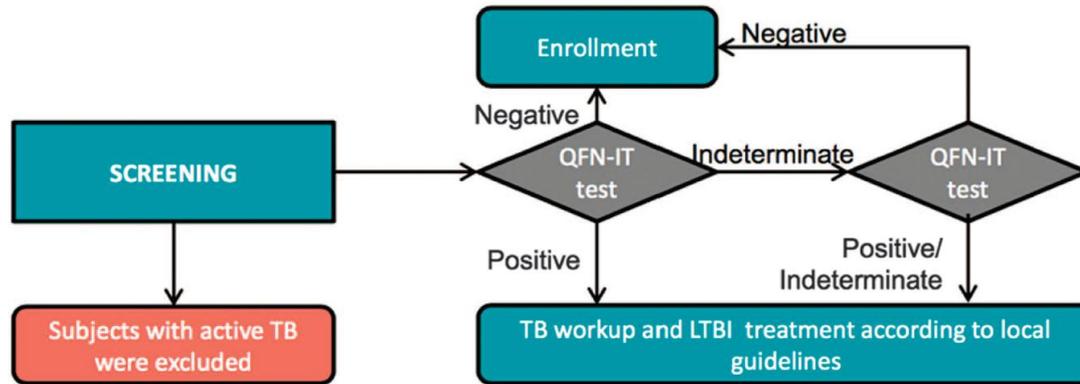


Figure 2 LTBI screening process in phase 3 trials. QFN-IT, Quantiferon-TB Gold in tube test.

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

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

CLINICAL SCIENCE

Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials

Φλεγμονώδης εντερική νόσος επί Secukinumab

Table 5 Incidence of CD and UC in the short-term placebo-controlled treatment period

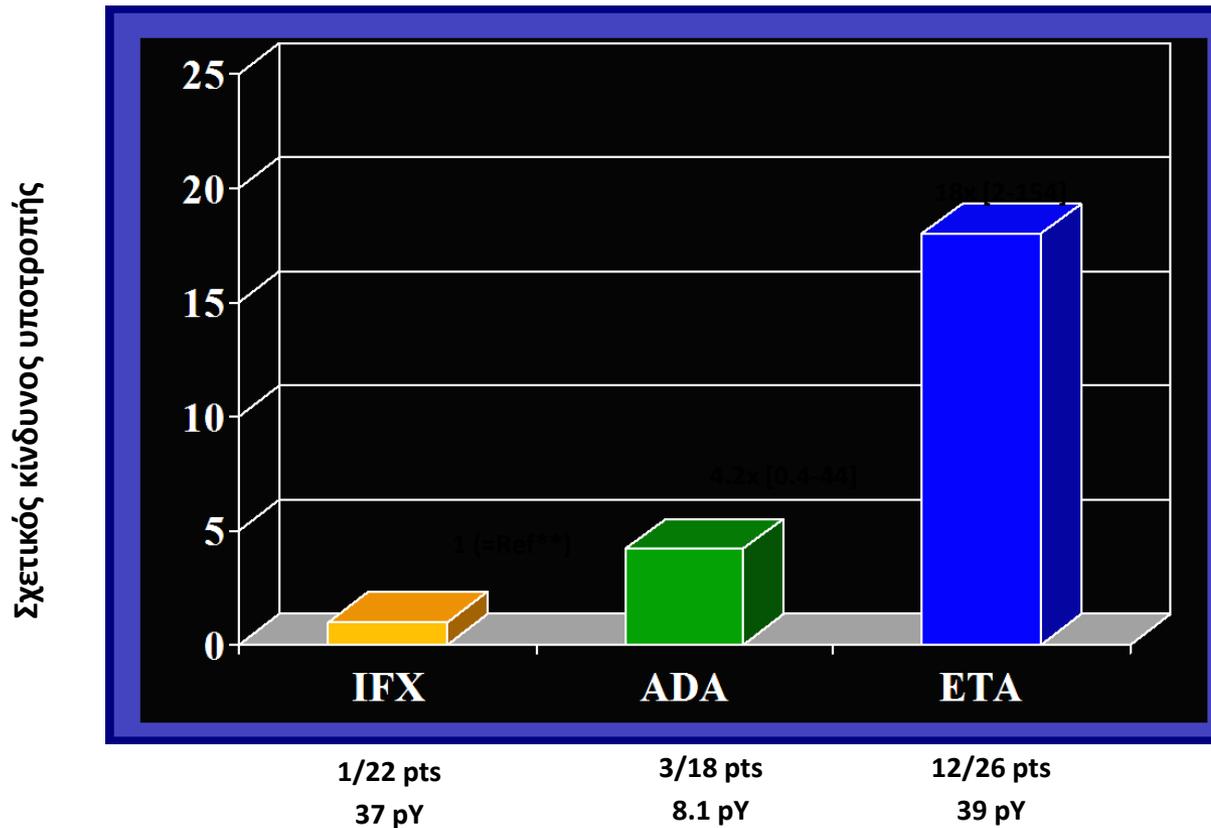
	PsO studies (Week 12)		PsA studies (Week 16)		AS studies (Week 16)	
	Any secukinumab (n=2877)	Placebo (n=793)	Any secukinumab (n=703)	Placebo (n=300)	Any secukinumab (n=394)	Placebo (n=196)
Median exposure (min–max), days	84 (1–223)	84 (1–127)	112 (8–226)	112 (28–156)	112 (8–195)	112 (1–176)
CD, n (%)	1 (0.03)	0	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0
UC, n (%)	1 (0.03)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0

Table 6 Reporting rates for IBD in postmarketing experience from the secukinumab periodic safety update report

	PSUR date					Cumulative rate
	26 December 2014–25 June 2015	26 June 2015–25 December 2015	25 December 2015–25 June 2016	25 June 2016–25 December 2016	25 December 2016–25 June 2017	
Cases (n)	4	12	37	46	93	195
Exposure (PY)	1838	7450	16 871	28 549	41 346	96 054
Reporting rate (per 100 PY)	0.22	0.16	0.22	0.16	0.22	0.20

IBD, inflammatory bowel disease; PSUR, periodic safety update reports; PY, patient-years.

Διαφορετική πιθανότητα υποτροπής εντερικής νόσου σε ασθενείς με ιστορικό IBD* υπό αντι-TNFα θεραπεία



*6.7% του συνόλου (pooled data from 7 placebo-controlled trials and 2 open studies)

**Odds ratios in comparison with placebo (1/26 pts, 9.8 pY) were similar

FDA: Βιολογικά και μη φάρμακα στην κύηση

Table I. US Food and Drug Administration pregnancy category of systemic agents for psoriasis

Pregnancy category	Systemic agents for psoriasis
B*	Etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, ustekinumab, and secukinumab
C†	Cyclosporine and apremilast
Contraindicated	Methotrexate and acitretin

Recent guidelines by the US Food and Drug Administration abolished the previously used pregnancy categories (A, B, C, D, and X). They have been replaced by narrative summaries providing relevant information to aid health care workers in appropriately prescribing and counseling patients.³⁸

*Equivalent to former category B.

†Equivalent to former category C.

There are no reports of apremilast and IL-17 and IL-23 inhibitor use in pregnant women. The animal data on apremilast, secukinumab, and brodalumab use in pregnancy do not demonstrate any embryo-fetal toxicity.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Cosentyx in pregnancy (spc)

Δεδομένα ασφάλειας στην ψωρίαση

Table II. Factors to consider when selecting systemic psoriasis treatment

Class of drugs	Drug/special population	Pregnancy	Pediatric	Anti-HCVAb+	HbsAg+	Anti-Hbc+	HIV	Latent TB
TNF- α inhibitors	Etanercept	+	++	++*	-	+/-*	+	-
	Adalimumab	+	++	+	-	+/-*	+	-
	Infliximab	+	+	+	-	+/-*	+	-
	Certolizumab	++	+	+	-	+/-*	+	-
	Golimumab	+	++	+	-	+/-*	+	-
IL-12/23 inhibitor	Ustekinumab	+	++	-	-	?/+*	+	-
IL-17 inhibitors								
Anti-IL-17A	Secukinumab	?/+	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
Anti-IL-17A	Ixekizumab	?/+	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
Anti-IL-17 receptor	Brodalumab	?/+	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
IL-23 inhibitors	Guselkumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Tildrakizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Risankizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Mirikizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
Oral novel	Apremilast	?	?/+	?/+*	?	?	+	+
Oral traditional	Methotrexate	x	+	X	x	x	x	x
	Cyclosporine	+	+	+/-*	x	x	x	x
	Acitretin	x	+	+	+	+	+	+

Note: Two plus symbols (++) indicates preferred agents; one plus symbol (+) indicates that the agent can be used; one plus symbol and one minus symbol (+/-) indicate that the drug can be used but is controversial; one minus symbol and one plus symbol (-/+) indicates that the drug is not preferred but can be used; one question mark and one plus symbol (?/+) indicates that there are not enough data but that the drug is likely safe to use; one question mark (?) indicates that there are not enough data; one minus symbol (-) indicates that use of that drug is controversial because there are not enough data; and x indicates that a drug is contraindicated.

Anti-Hbc, Antibody to hepatitis B core; *anti-HCV*, antibody to hepatitis C virus; *HbsAg*, hepatitis B surface antigen; *TB*, tuberculosis.

*Additional monitoring required.

**Υπάρχει διαφορά στην
μακροχρόνια έκβαση μεταξύ της
αναστολής TNFα και IL-17 στην ΑΣ;**

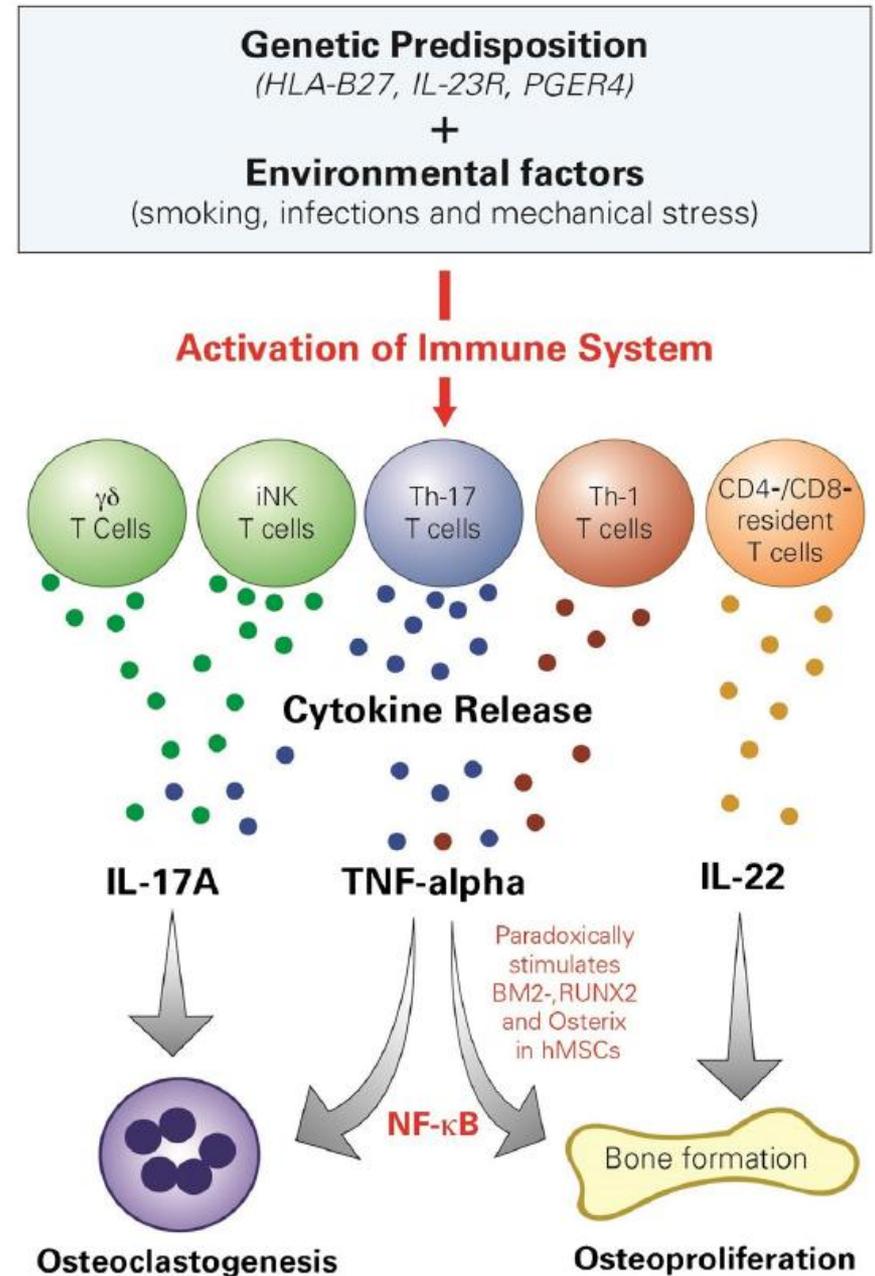
The Paradox of Bone Formation and Bone Loss in Ankylosing Spondylitis: Evolving New Concepts of Bone Formation and Future Trends in Management

Marina N. Magrey^{1,2} • Muhammad A. Khan³

Οστεοπαραγωγή και οστική απώλεια στην ΑΣ

Schematic representation linking hypothesis of disease predisposition, immune activation and cytokine release leading to bone loss and new bone formation in ankylosing spondylitis. BM2 bone morphogenetic protein 2, RUNX2 runt-related transcription factor-2, hMSCs human mesenchymal stem cells

Magrey MN, Curr Rheumatol Rep. 2017;19(4):17





IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis

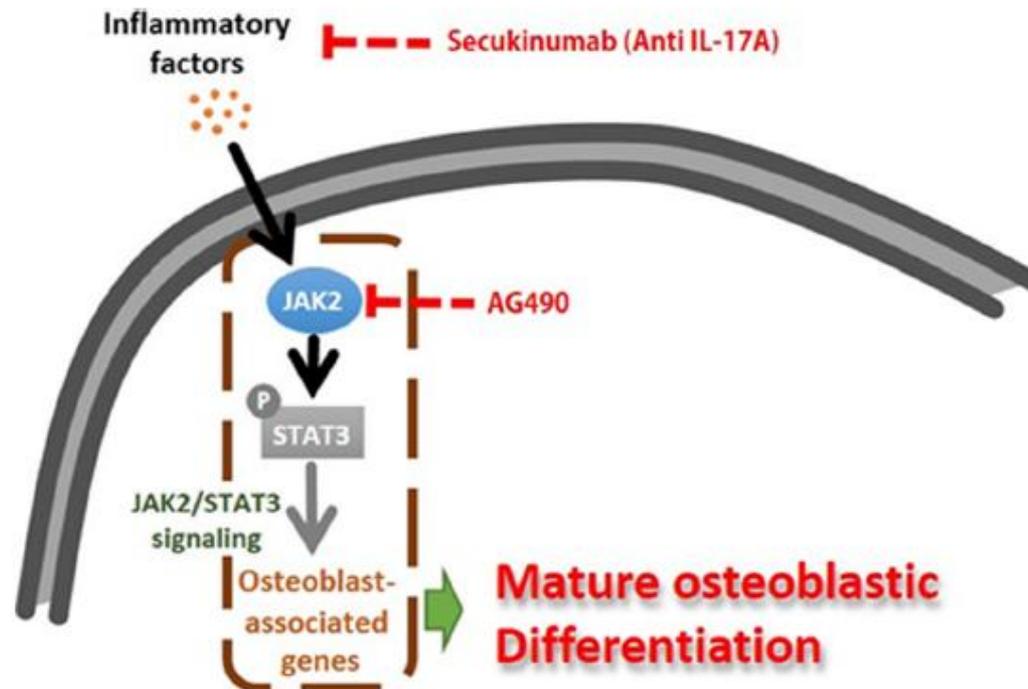
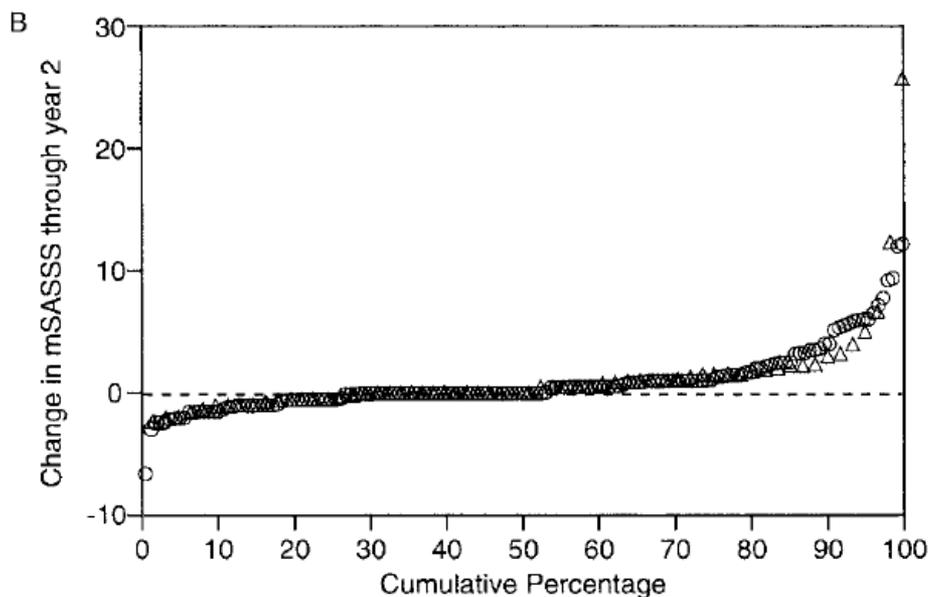


Fig. 6 Schematic model of inflammation-mediated osteoblast activation underlying JAK2/STAT3 expression

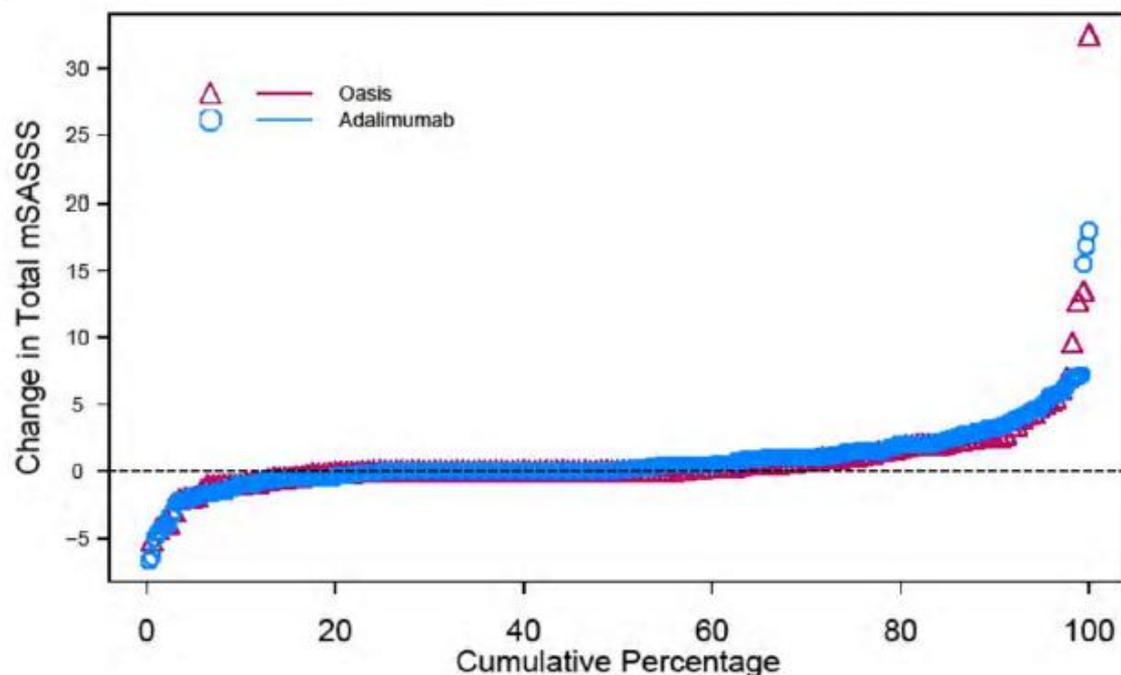
Ακτινολογικά ευρήματα από την διετή χορήγηση INF στην ΑΣ



- Μελέτη ASSERT, RCT για 6 μήνες και μετά οι 279 ασθενείς 2 έτη αγωγής
- INF σε δόση **5mg/6w**
- Σύγκριση με δεδομένα από την ομάδα OASIS για πληθυσμό που δεν έλαβε αντι-TNF, δεν έδειξε κάποια διαφορά

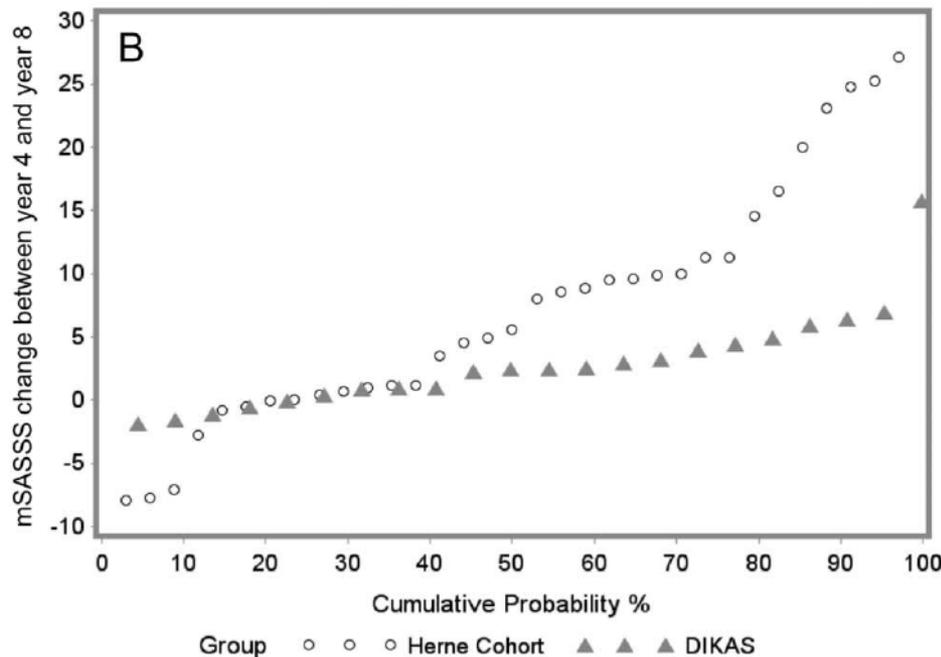
Εξέλιξη ακτινολογικής βλάβης σε ασθενείς με ΑΣ που έλαβαν ή όχι adalimumab

Figure 1



Δεν υπήρξε διαφορά στην ακτινολογική εξέλιξη σε 2 έτη μεταξύ των 307 ασθενών με ΑΣ που έλαβαν Adalimumab και των 169 ασθενών που δεν έλαβαν

Εξέλιξη της σπονδυλικής βλάβης στην ΑΣ σε 8 έτη, υπό αγωγή με ΜΣΑΦ ή αντι-TNF παράγοντες

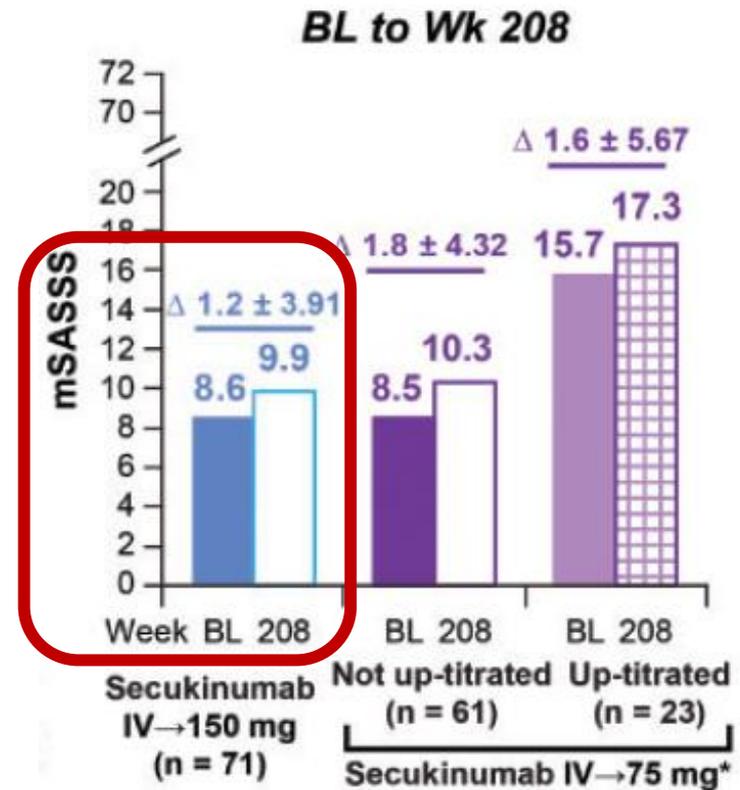
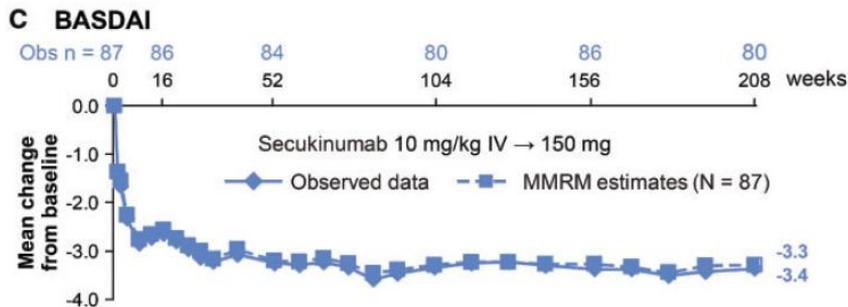
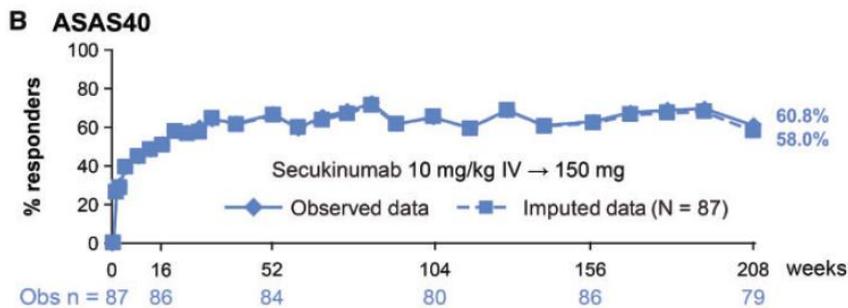
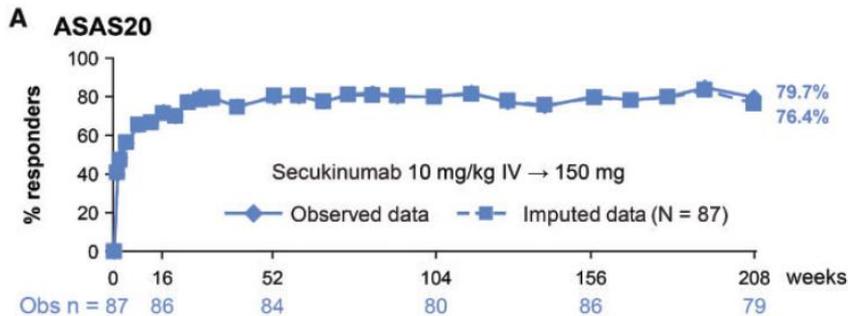


Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με διαθέσιμη α/α (P) ΑΜΣΣ και ΟΜΣΣ, στην έναρξη και μετά 8 έτη αγωγής

Original article

Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study

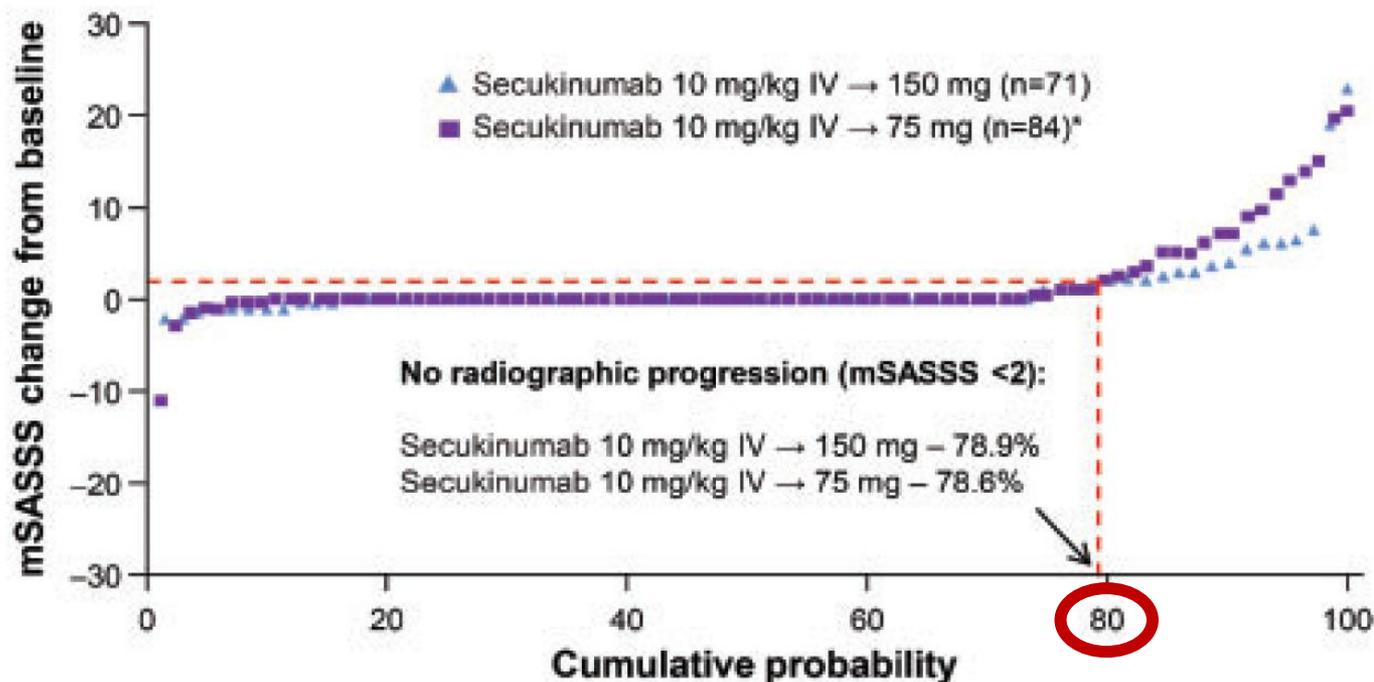
Secukinumab
στα 4 έτη



Original article

Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study

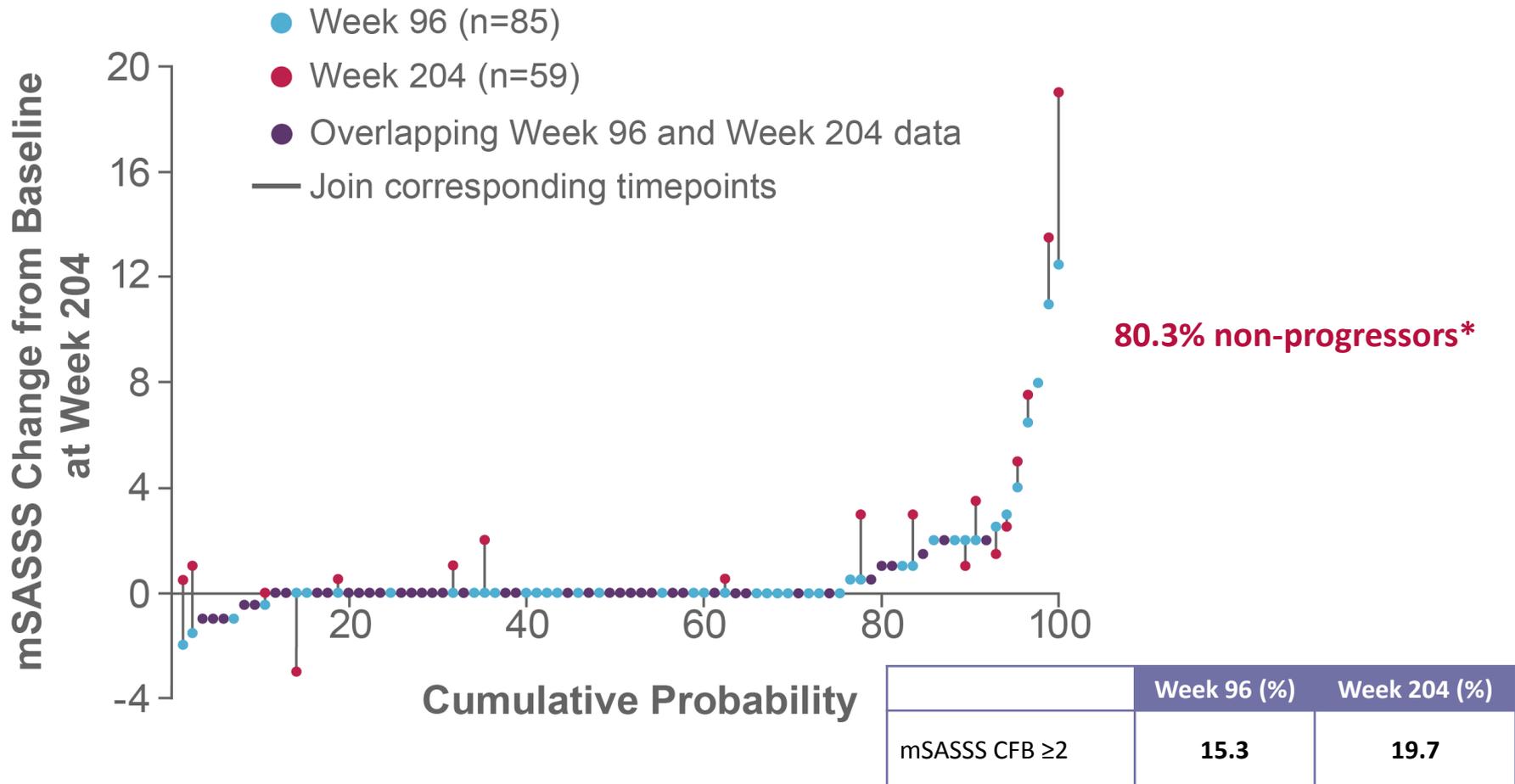
Secukinumab στα 4 έτη: ακτινολογική εξέλιξη



Cumulative probability plot for change from baseline in the mSASSS through Wk208

Η αντεπίθεση των TNF αναστολέων

Certolizumab: Spinal Progression (mSASSS) at Week 96 and 204 in AS



van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis.2018; 77(5):699-705

Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in the UK

Paul Emery^{1,2} · Marjolijn Van Keep³ · Steve Beard⁴ · Chris Graham⁵ · LaStella Miles⁵ · Steffen Marc Jugl⁶ · Praveen Gunda⁷ · Anna Halliday⁸ · Helena Marzo-Ortega^{1,2}



Journal of Medical Economics

Κόστος θεραπείας στην ΑΣ

ISSN: 1369-6998 (Print) 1941-837X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijme20>

Budget impact analysis of secukinumab versus adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis

Timo Purmonen, Soili Törmälehto, Hanna Wahlman & Kari Puolakka

Σε όλες τις μελέτες κόστους/αποτελεσματικότητα το secukinumab υπερτερεί των TNFi

What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor α , interleukin 17, or both?

Συμπεράσματα

Denis Poddubnyy^{1,2} and Joachim Sieper¹

Rheumatology key messages

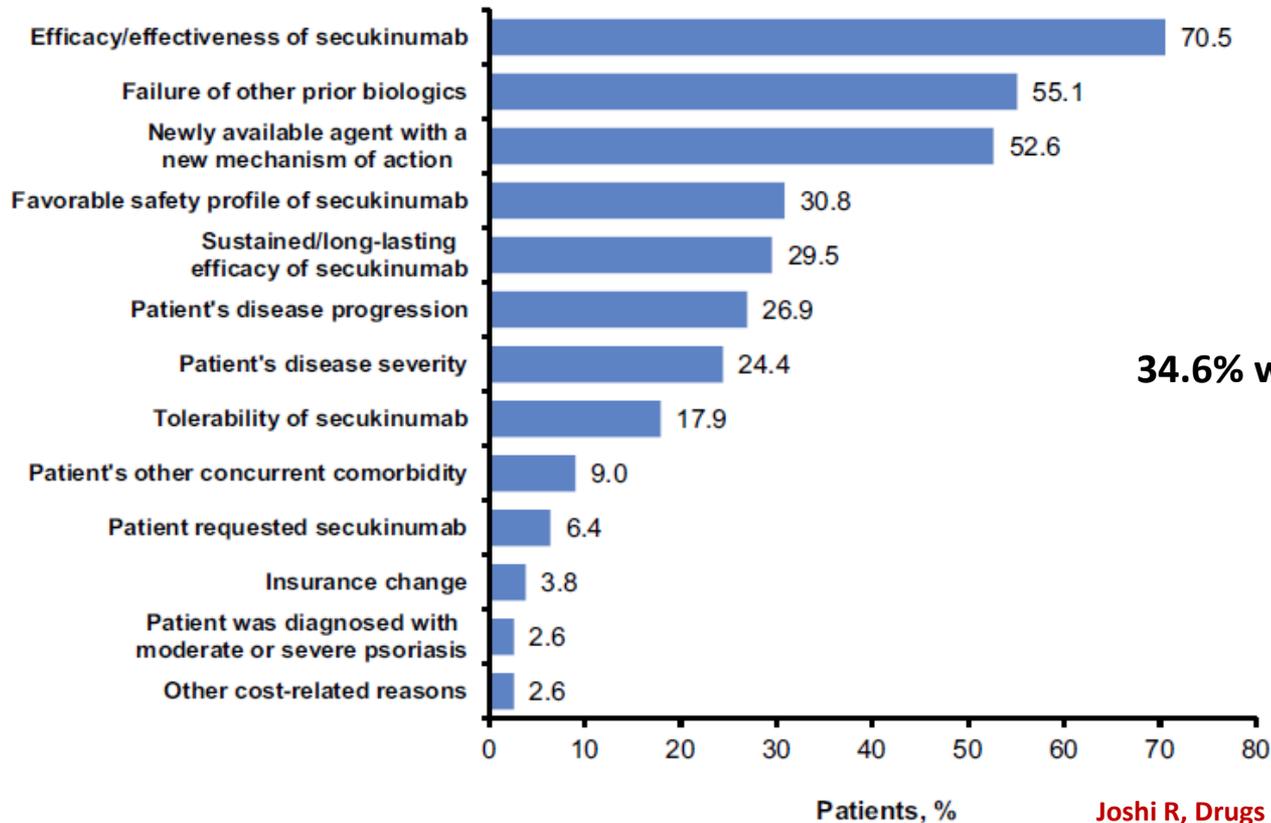
- TNF and IL-17 inhibitors are similarly effective by indirect comparison in axial SpA.
- It is unknown if there are axial SpA patients with a better response to TNF or IL-17 blockade.
- A strategy trial is needed to better define the role of both drug classes in axial SpA.

Λόγος έναρξης
secukinumab
στην ΑΣ στην
ευρεία κλινική
πράξη στις ΗΠΑ

Characterization of Patients with Ankylosing Spondylitis Receiving Secukinumab and Reasons for Initiating Treatment: A US Physician Survey and Retrospective Medical Chart Review

B

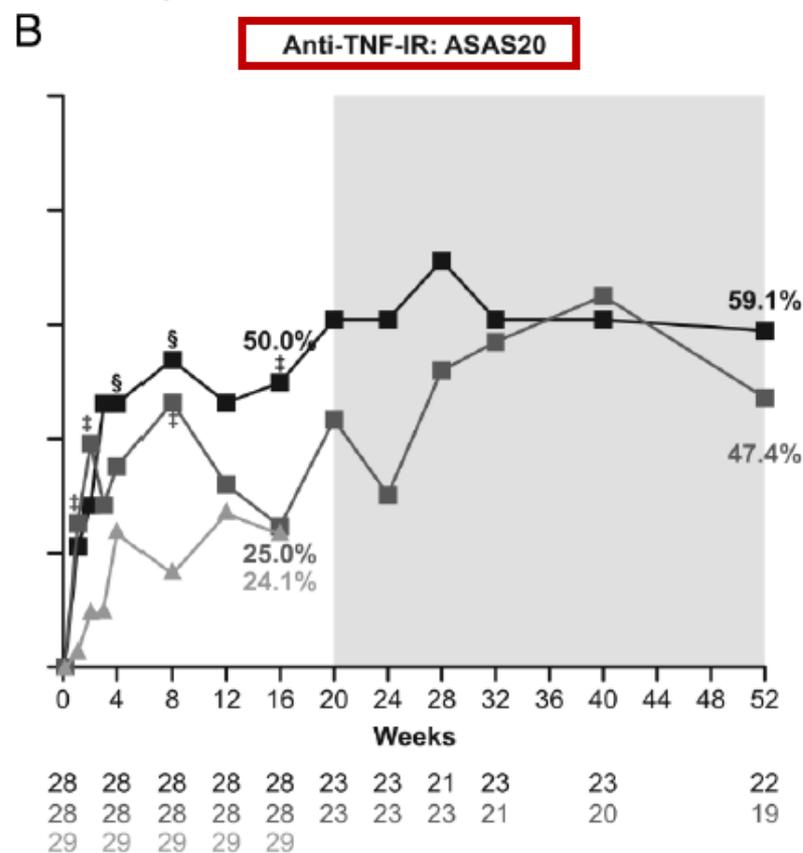
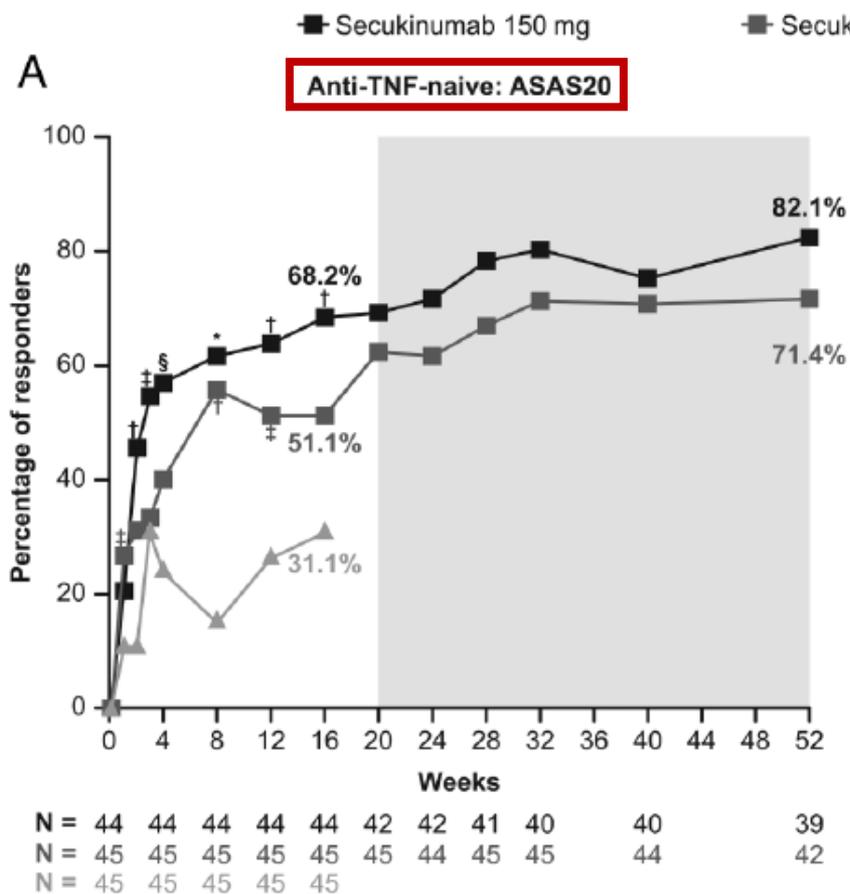
Rheumatologist-Reported Reasons for Secukinumab Prescription



CONCISE REPORT

Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study

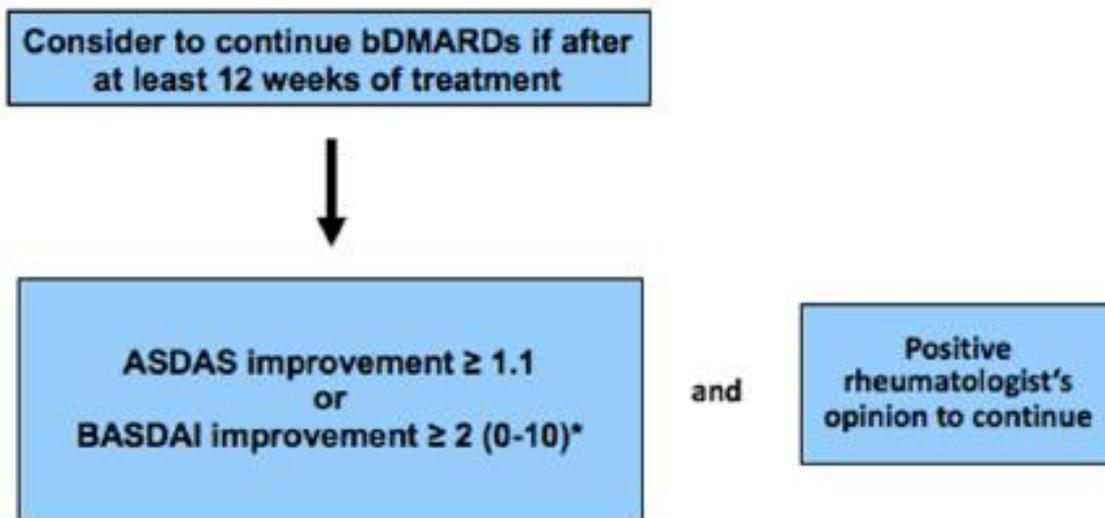
Secukinumab στην ΑΣ σαν πρώτη επιλογή και σε ασθενείς TNF-IR



Συμπεράσματα

- Η αντι-TNF αγωγή έχει επιφέρει επανάσταση στην θεραπεία της μέτριας και σοβαρής μορφής ΑΣ και στην ΜΑΑΣ
- Η προσθήκη του Secukinumab στην θεραπεία της ΑΣ προσφέρει μια σημαντική εναλλακτική επιλογή, ενώ επιπλέον έχει αποτελεσματικότητα και σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στους αντι-TNF παράγοντες
- Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο το πόσο αναστέλλει η κάθε θεραπεία την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης, δηλαδή την μόνιμη βλάβη στην ΑΣ

Οι συστάσεις της ASAS-EULAR: Αξιολόγηση του αποτελέσματος για συνέχιση της αγωγής με βιολογικό παράγοντα



«In patients with a primary nonresponse to the first TNFi, it may be more rational to switch to another class of drugs, that is, an IL-17i. However, before doing so, it is important to reconsider if the indication for the start of the first TNFi was indeed correct».

Ασθενής με ΑΣ και προχωρημένη βλάβη των ισχίων όταν τέθηκε σε αντι-TNF αγωγή το έτος 2000

- Ασθενής με βαριά ΑΣ, και προχωρημένη βλάβη των ισχίων το 2000
- ΤΚΕ 80mm, CRP 58mg/L
- Αγκυλωμένος σε καρέκλα 6 μήνες
- Τρεις μήνες μετά την έναρξη αγωγής με infliximab ήταν σε θέση να περπατήσει
- Όταν διακόπτει την αγωγή καθλώνεται στο κρεβάτι και πηγαίνει με φορείο στο νοσοκομείο για νέα χορήγηση
- Η α/α δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά μετά 18 έτη



Σπονδυλαρθροπάθειες: 6 κοινές κλινικές εκδηλώσεις

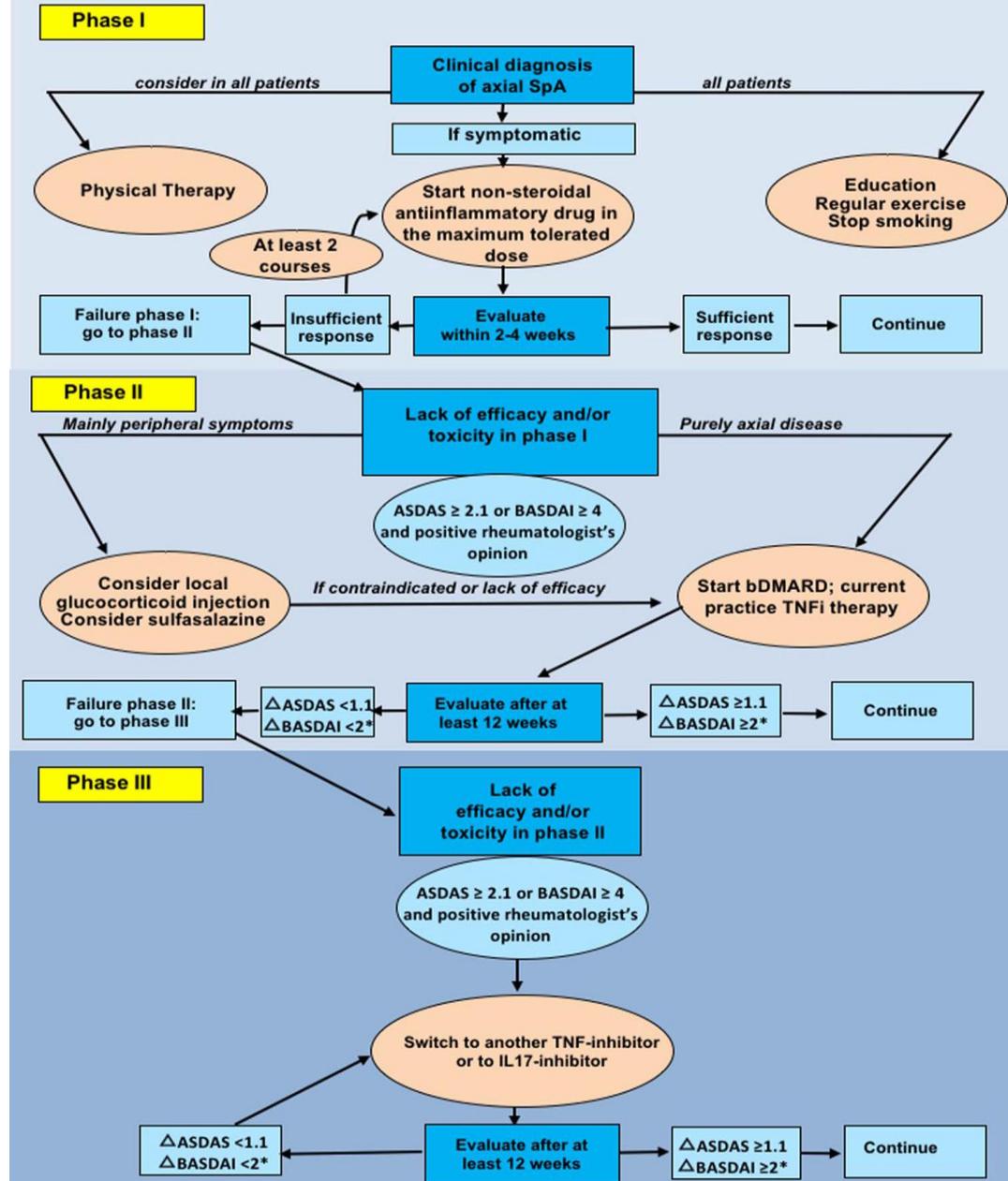
- Αξονική προσβολή
- Περιφερική αρθρίτιδα
- Ενθεσίτιδα
- Ιριδοκυκλίτιδα
- Ψωρίαση
- Νόσος του Crohn



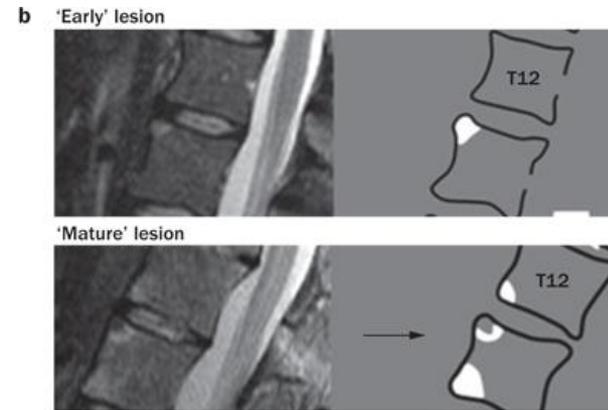
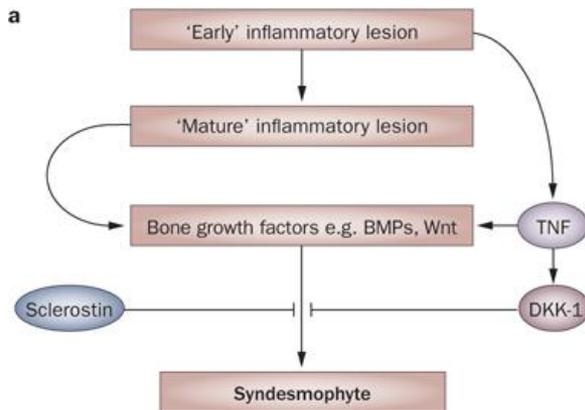
Οι συστάσεις της ASAS-EULAR

Επιτρέπουν την χρήση αναστολέων της ιντερλευκίνης-17, αλλά δηλώνουν σαν τρέχουσα πρακτική την χρήση αναστολέων του TNF, σαν πρώτη επιλογή

ASAS-EULAR 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS



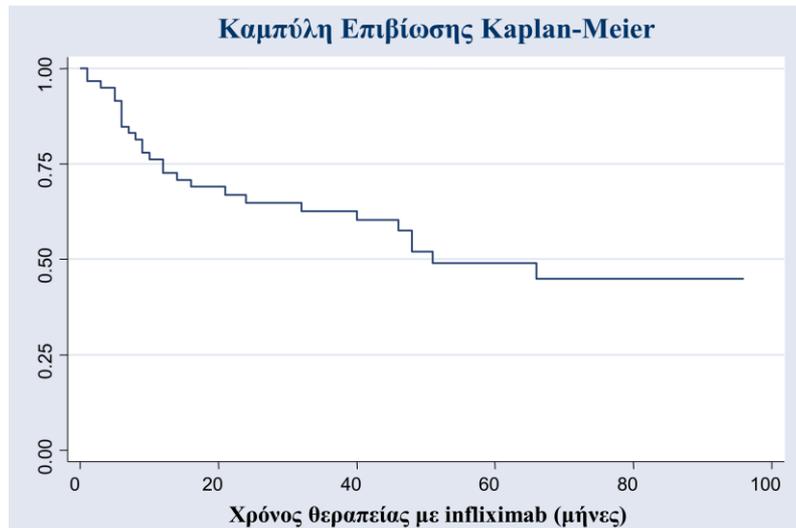
The 'TNF brake' hypothesis



Maksymowych, W. P. (2010) Disease modification in ankylosing spondylitis
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2009.258

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ (ΑΣ) στο ΝΙΜΤΣ

- 59 ασθενείς με ΑΣ (48 άνδρες- 11 γυναίκες). Η μέση διάρκεια παραμονής στη θεραπεία ήταν 36 μήνες
- Την θεραπεία διέκοψαν για διάφορους λόγους 27 ασθενείς (45,7%). Σύμφωνα με την εκτιμώμενη καμπύλη επιβίωσης (Kaplan Meier) το 25% των ασθενών διακόπτει την θεραπεία μέσα σε 12 μήνες, ενώ το 50% μέσα σε 51 μήνες (4,25 έτη). Το 52% (n=14) εξ' αυτών διέκοψε λόγω αναποτελεσματικότητας, το 15% (n=4) με δική του πρωτοβουλία, 15% (n=4) λόγω αλλεργικής αντίδρασης κατά την έγχυση, 7.4% (n=2) λόγω εμφάνισης νεοπλασματος και το λοιπό 10.7% (n=3) λόγω σπανιότερων αιτιών (1 TBC πνευμόνων, 1 αναστροφή του λευκοκυτταρικού τύπου, 1 lupus like syndrome)



Το ισχίο στην ΑΣ διατηρείται με τους TNFi

Characteristics of hip involvement in patients
with ankylosing spondylitis in Korea

- 488 ασθενείς, 60 με βλάβη του ισχίου
- Παρακολούθηση για 81 μήνες
- Η βλάβη του ισχίου δεν επιδεινώθηκε στους 81 μήνες θεραπείας

