



«Αναστολή της IL-17 στην Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα»

Χρήστος Κουτσιανάς

Ρευματολόγος – Ειδικός παθολόγος
Ακαδημαϊκός υπότροφος, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας,
B Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, ΓΝΑ «»Ιπποκράτειο»

Honorary Consultant, Research & Development Department
The Dudley Group NHS Foundation Trust



The Dudley Group
NHS Foundation Trust



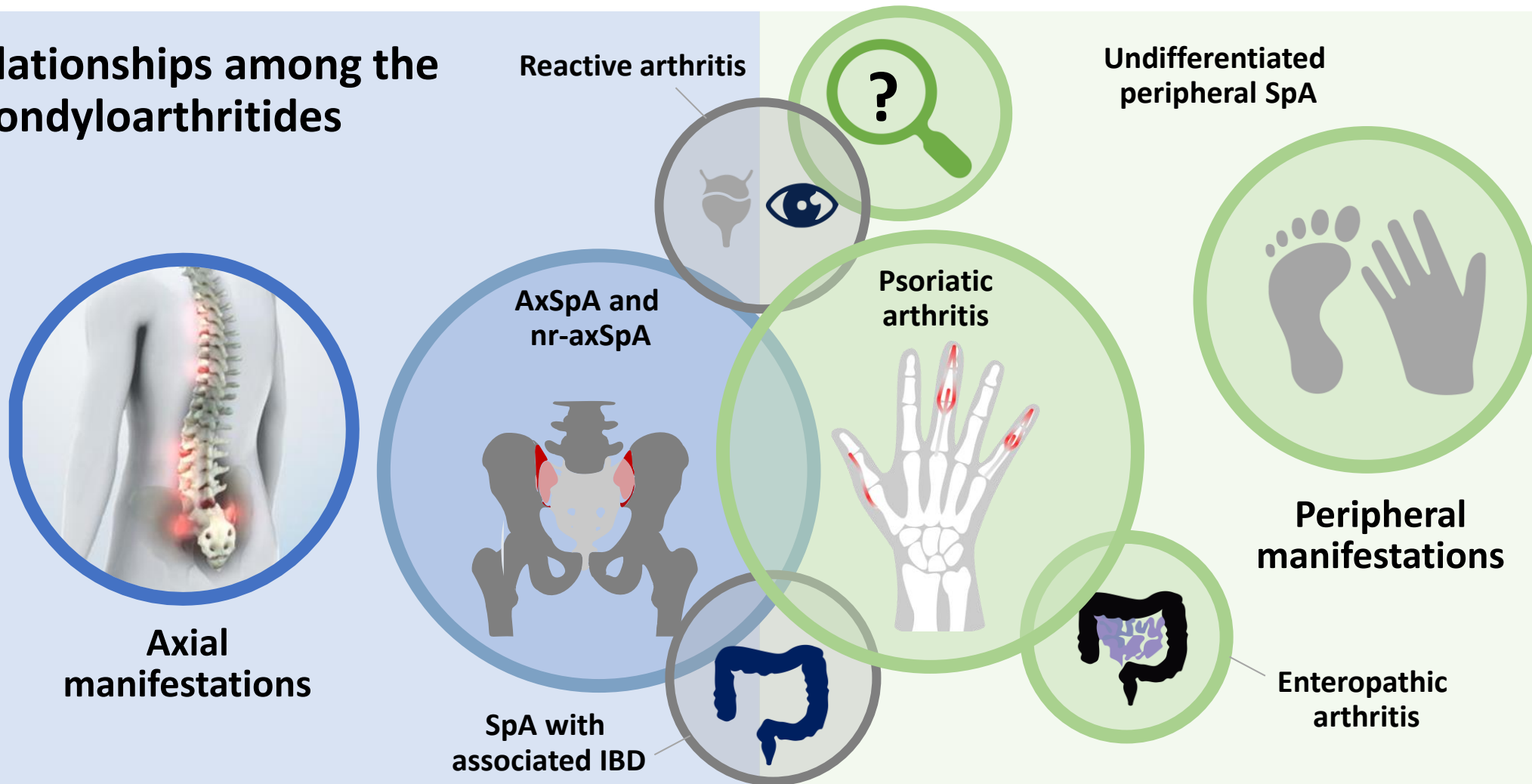
Disclosures

None for this presentation

- Honoraria for lectures:
Roche, Genesis Pharma, Abbvie, Novartis, Genesis Pharma, Eli-Lilly
- Honoraria for advisory boards:
Genesis Pharma, Pfizer, Abbvie
- Hospitality:
Eli-Lilly, Novartis, Viatris, UCB, Genesis Pharma, Abbvie
- Research:
Sub-investigator: Roche, UCB, Eli-Lilly, Novartis, BMS, Pfizer, Genesis Pharma, AMGEN, MSD, Abbvie,

Το φάσμα των σπονδυλοαρθριτίδων

Relationships among the Spondyloarthritides

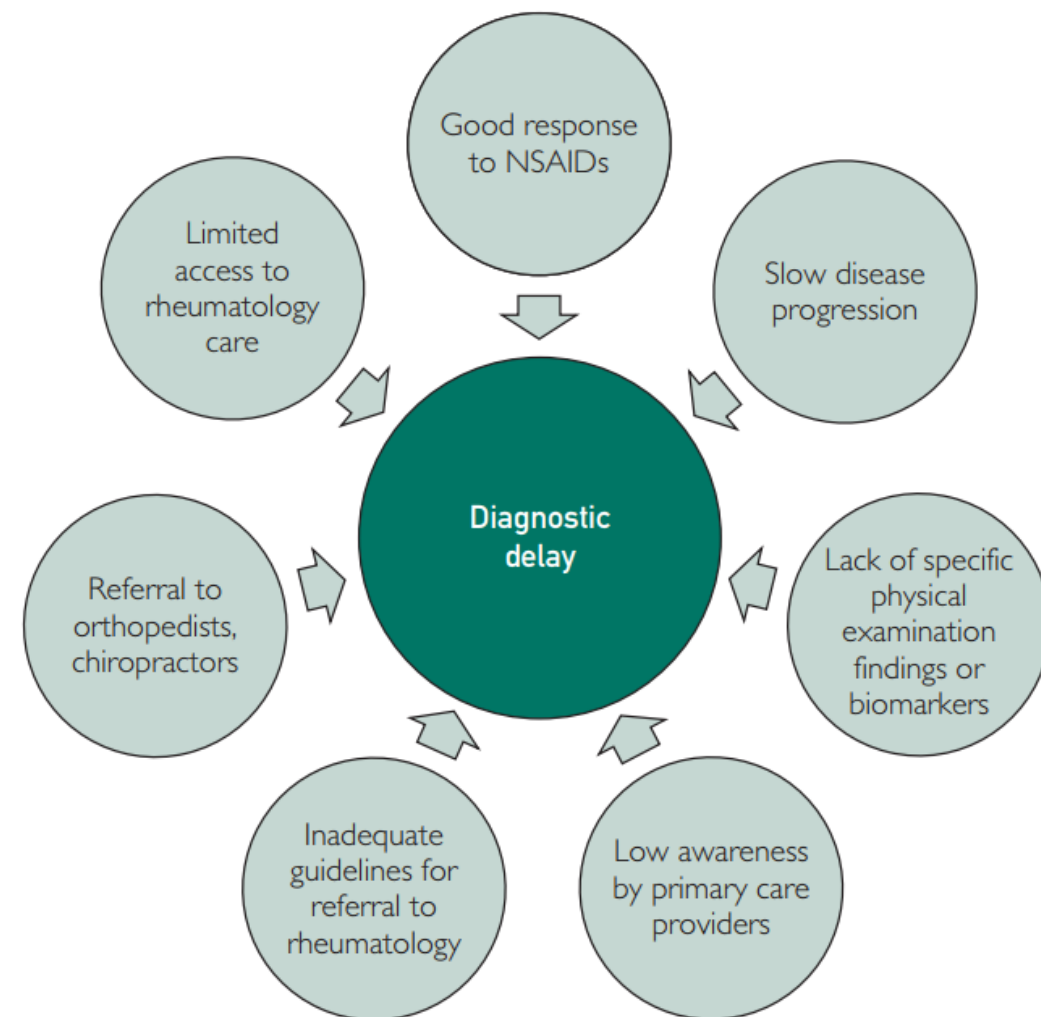


ΣΠΑ: μία ύπουλη νόσος

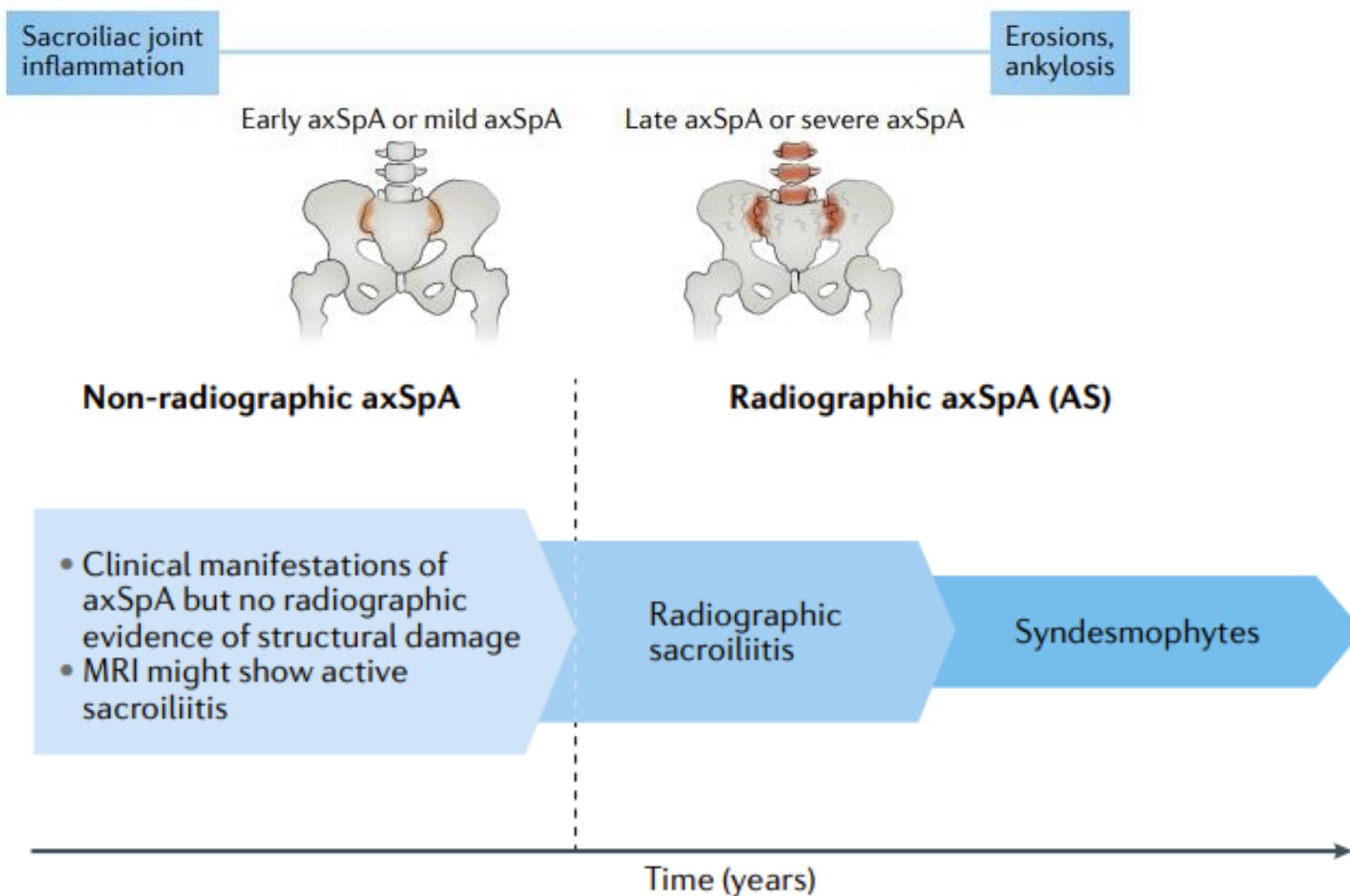
Median delay from onset of symptoms to
AxSpA diagnosis



5 - 7 years



ΣΠΑ: φυσική πορεία (?)



PROOF

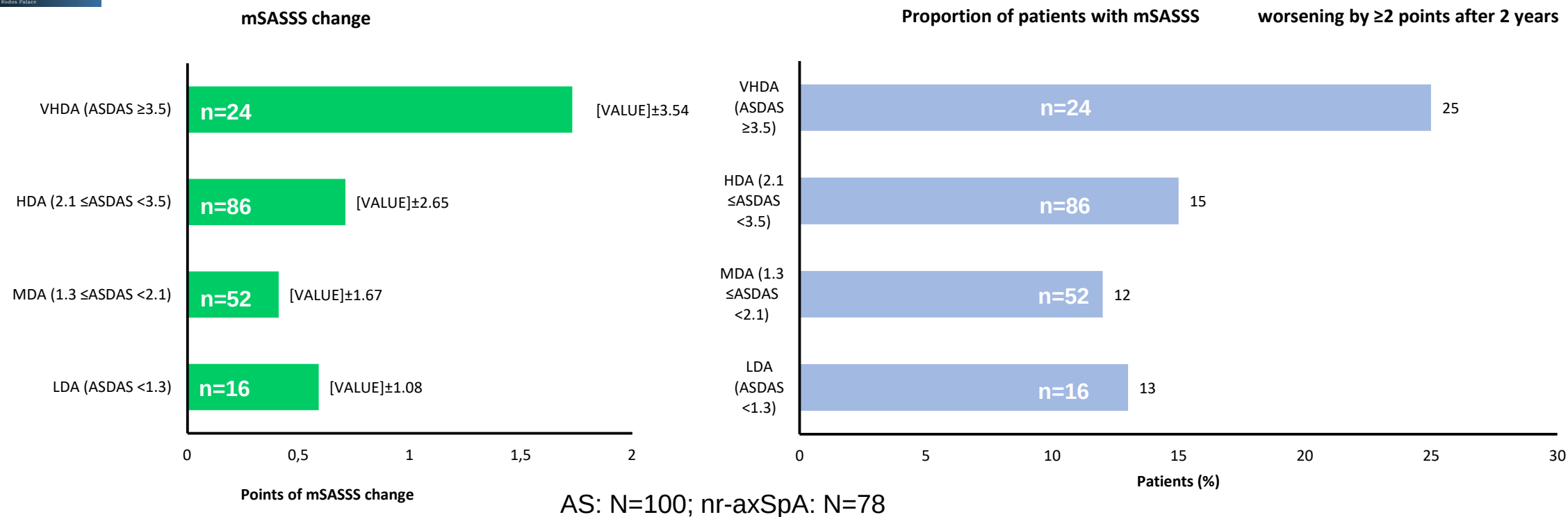
nr-AxSpA → r-AxSpA

16%

after a mean of 2.4 yrs

- Male gender
- HLA-B27 +
- Inflammation on MRI
- Good response to NSAIDs

ΣΠΑ: η ενεργότητα της νόσου σχετίζεται με επιταχυνόμενη ακτινογραφική εξέλιξη



Η μελέτη κοόρτης GESPIC επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ της υψηλής ενεργότητας της νόσου και της εξέλιξης της δομικής βλάβης στη σπονδυλική στήλη σε ασθενείς με αξΣΠΑ

Θεραπευτικοί στόχοι στην ΑξΣΠΑ



Έλεγχος συμπτωμάτων και μείωση της φλεγμονής



Παρεμπόδιση της ακτινολογικής εξέλιξης



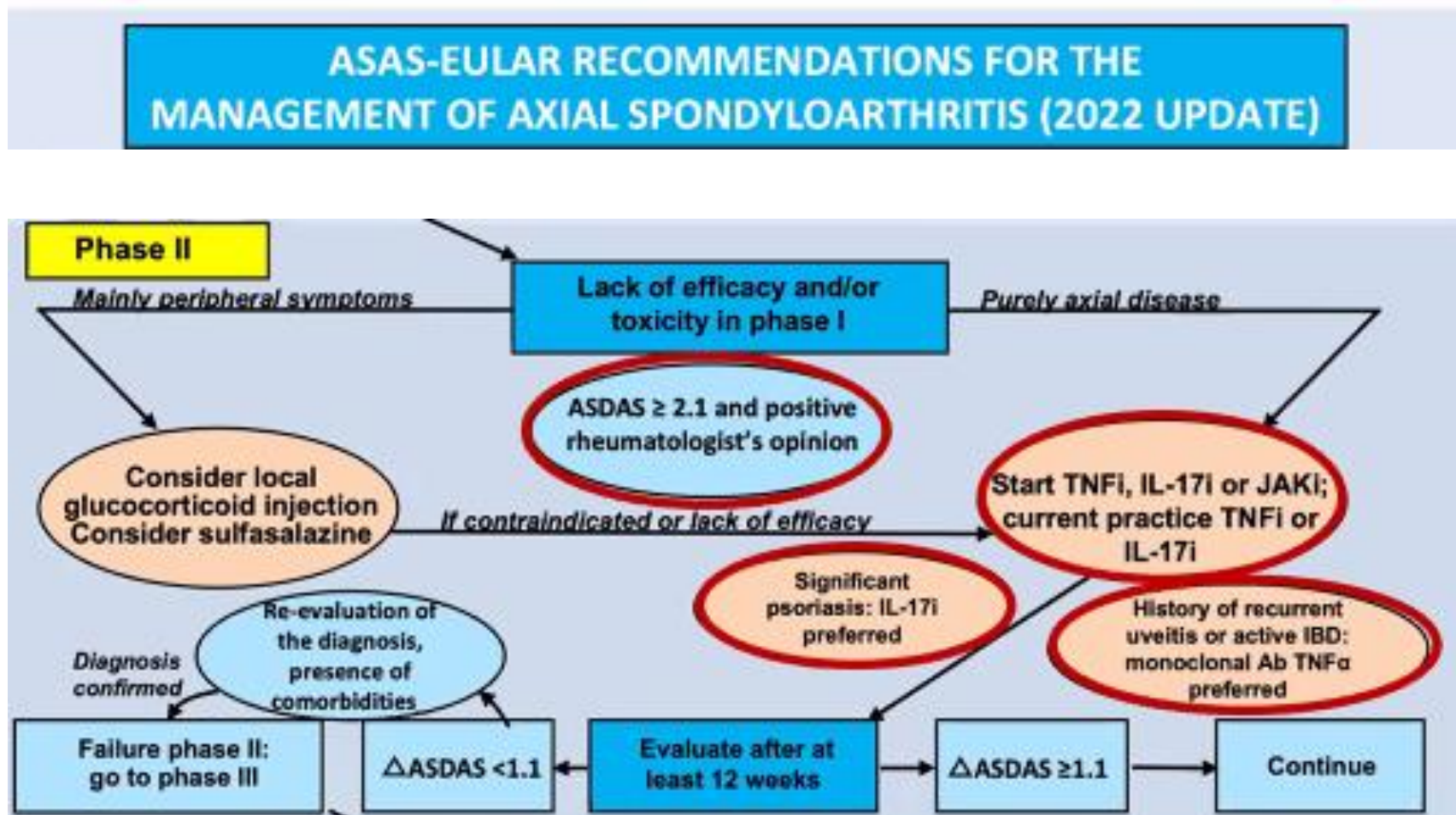
Διατήρηση της λειτουργικής κατάστασης



Μεγιστοποίηση της ποιότητας ζωής

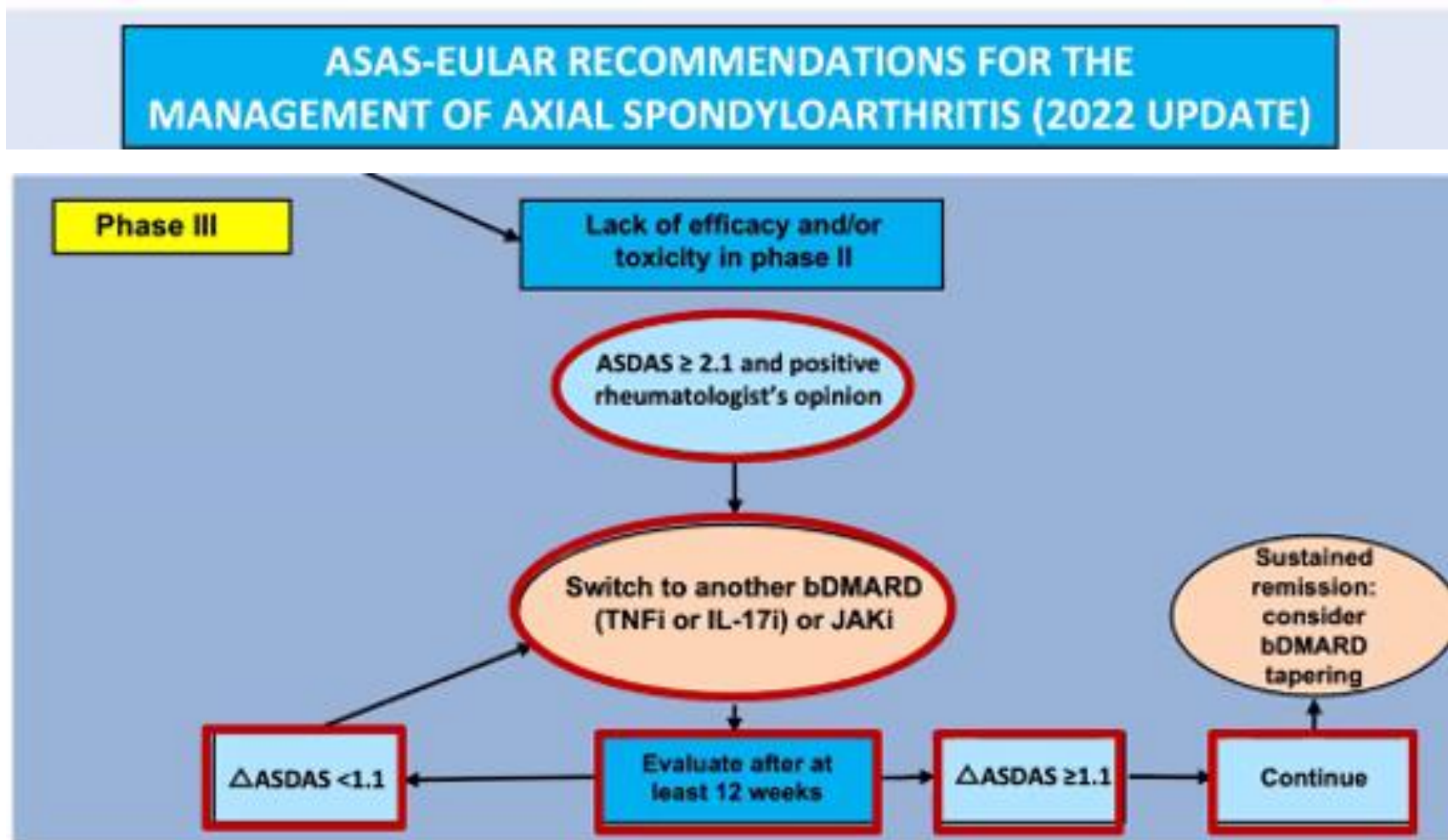
Θεραπεία ΑξΣΠΑ: Κατευθυντήριες οδηγίες

Preliminary draft

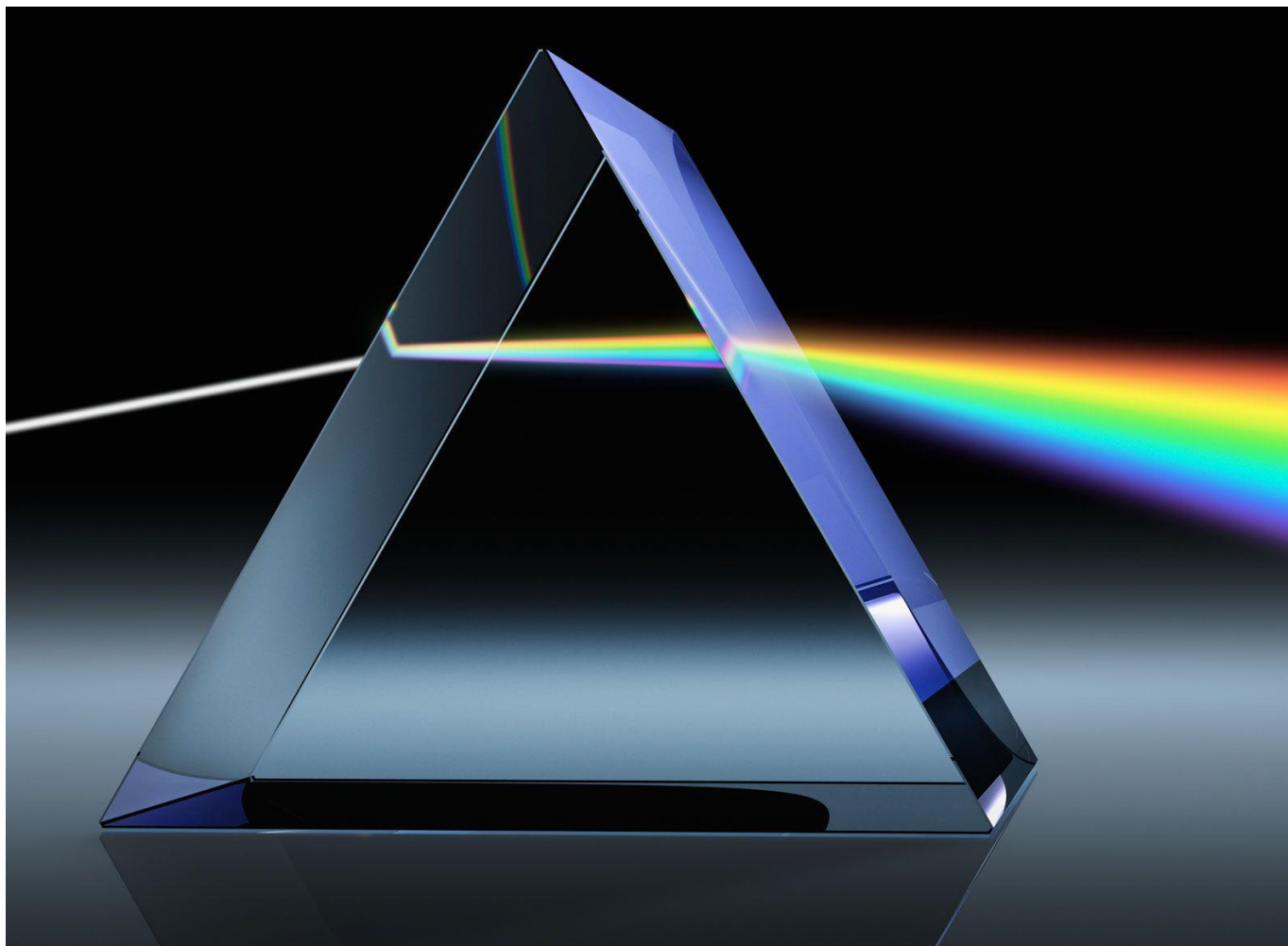


Θεραπεία ΑξΣΠΑ: Κατευθυντήριες οδηγίες

Preliminary draft



Το πρίσμα της προωθημένης θεραπείας στην ΑξΣΠΑ



TNFi

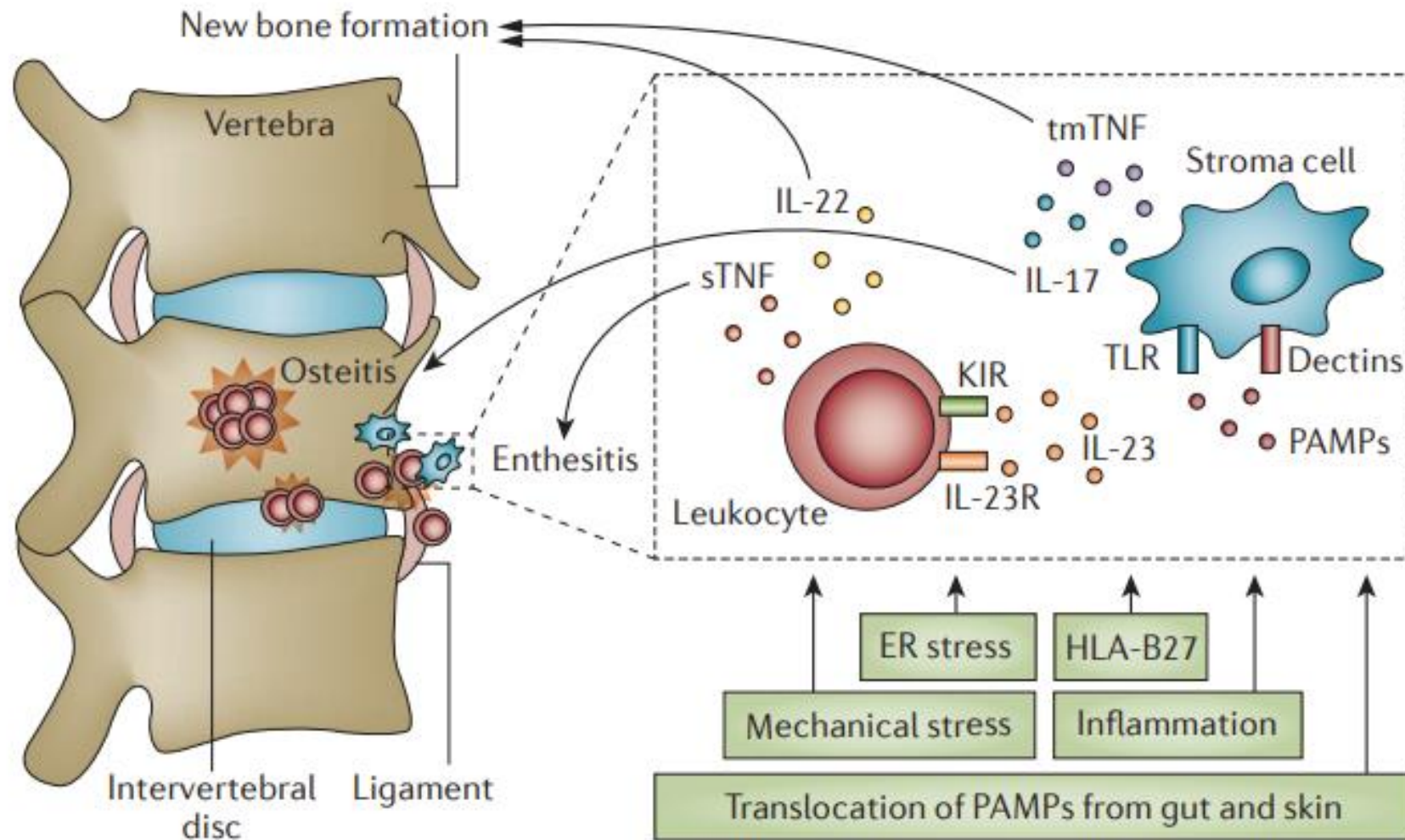
IL-17i

JAKi



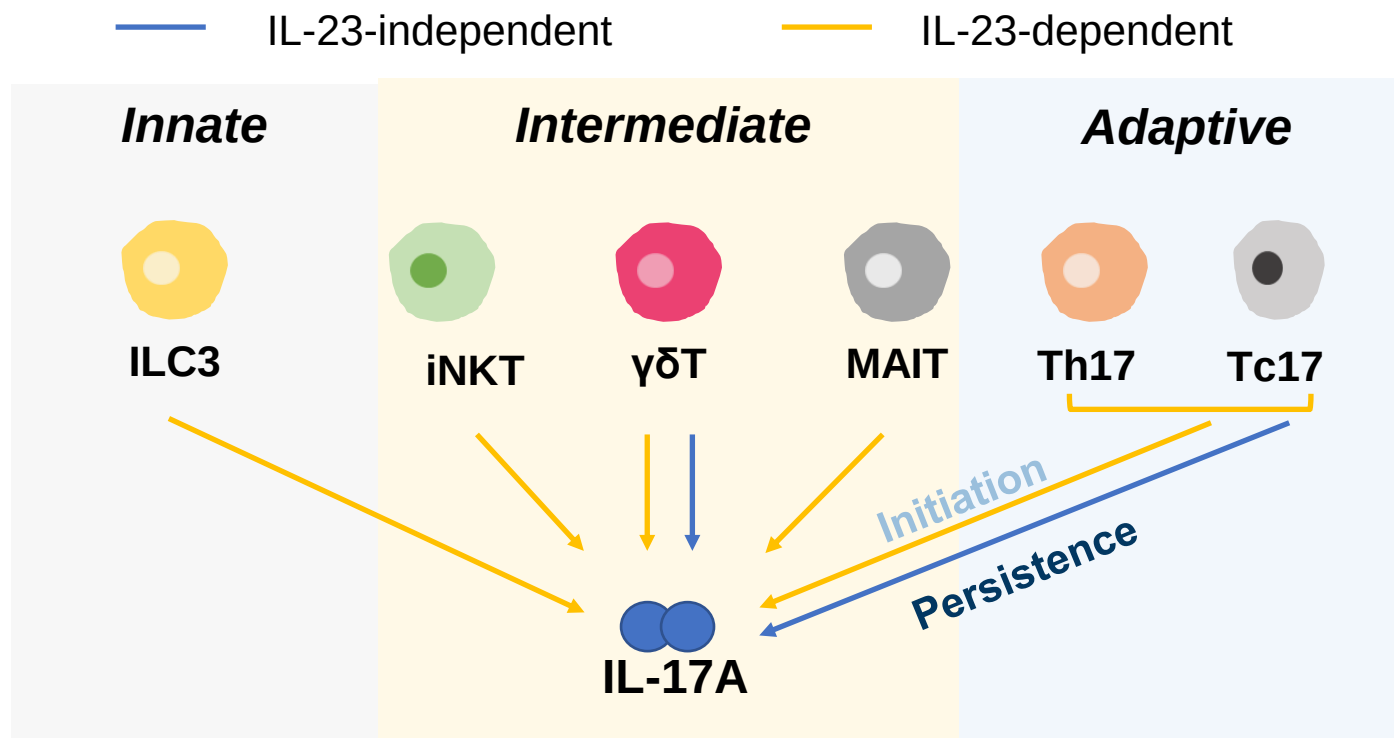
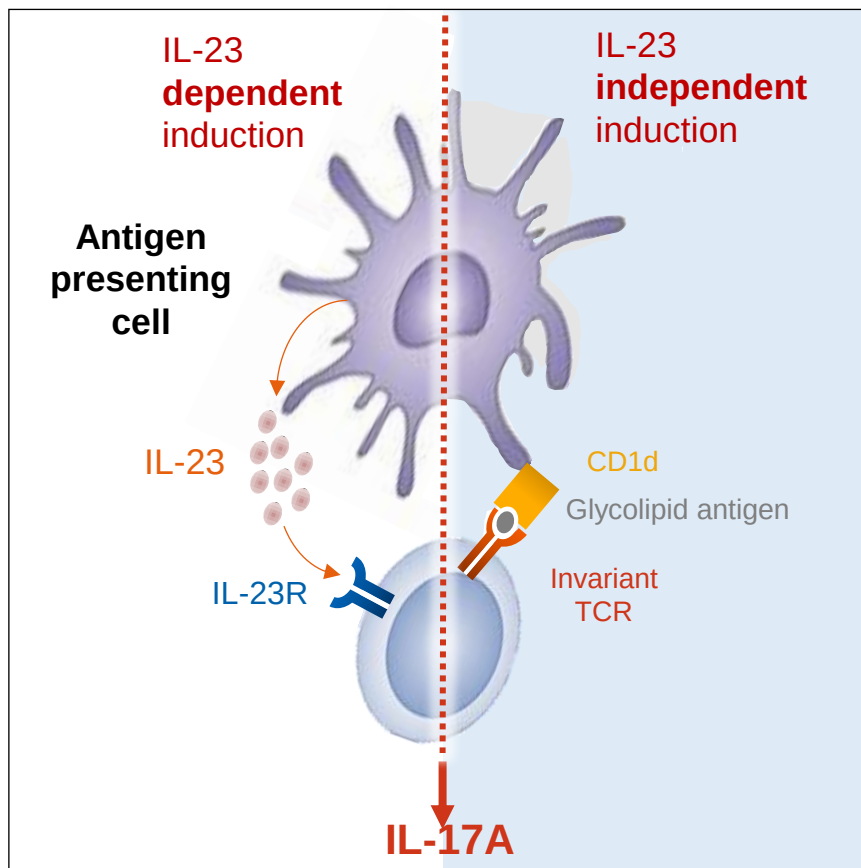
IL-17 και φλεγμονή στη ΣπΑ

Ο άξονας IL-23/IL-17 στην ΨΑ και την ΑΣ

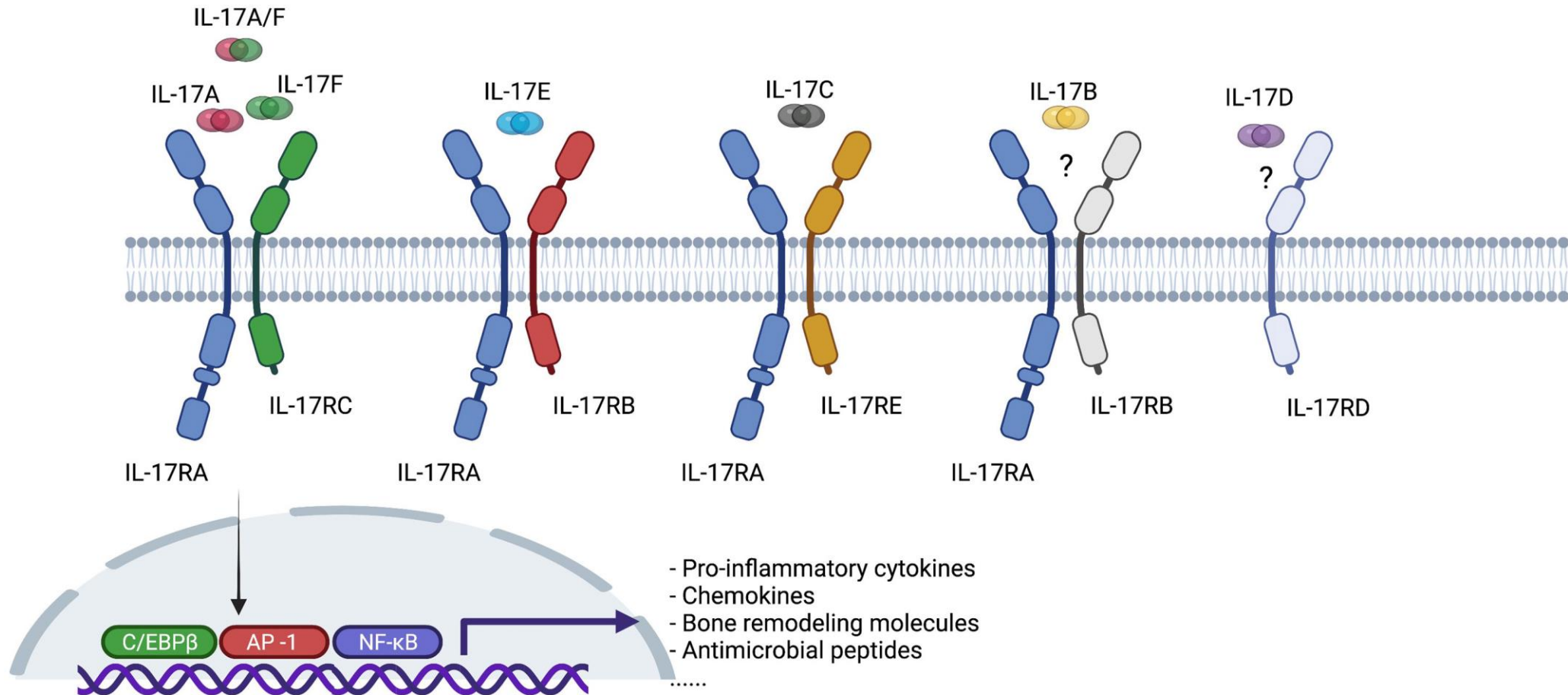




Η IL-17A παράγεται από μονοπάτια εξαρτώμενα και ΜΗ εξαρτώμενα από την IL-23



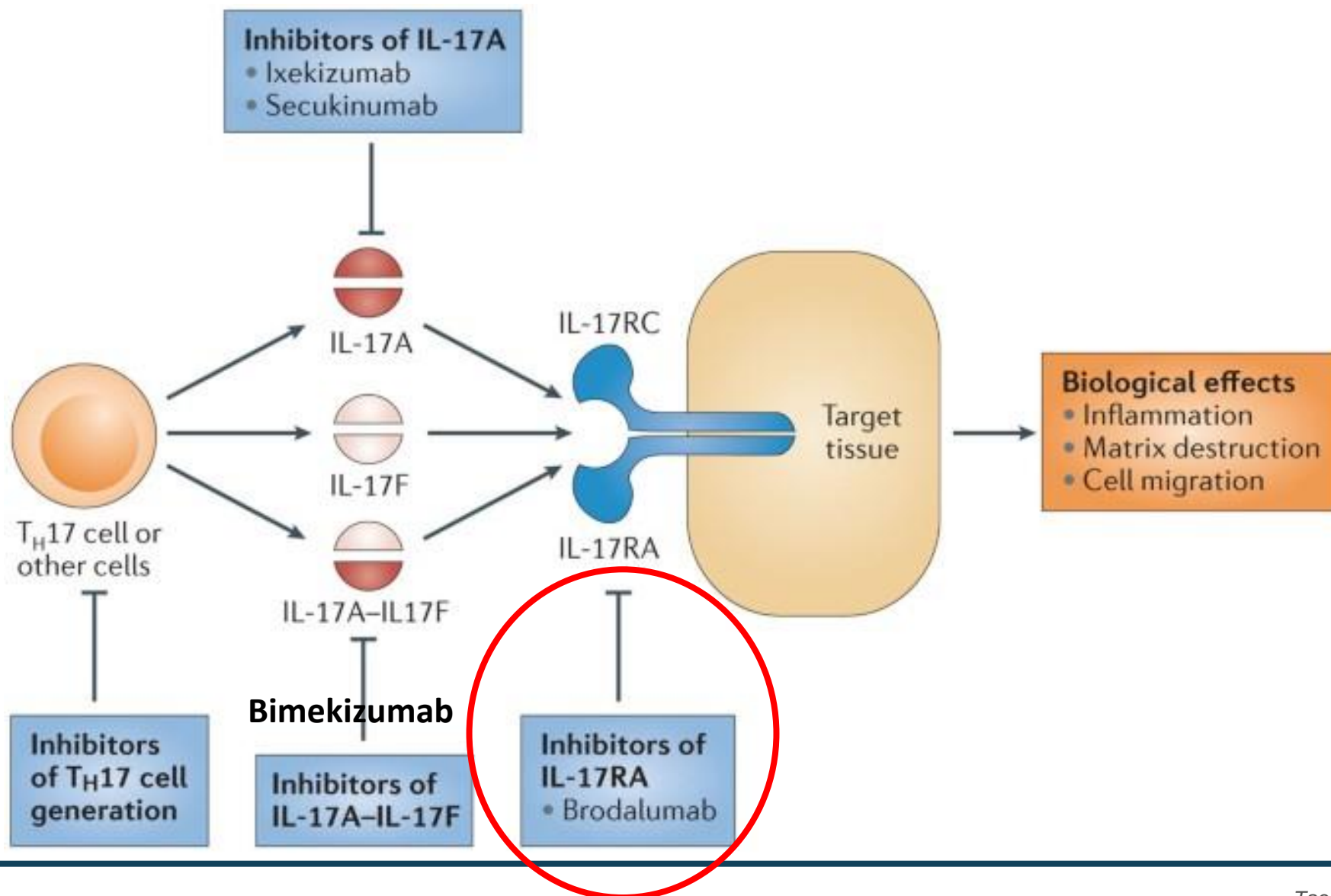
Η οικογένεια της ιντερλευκίνης 17 ως διαμεσολαβητής φλεγμονής





Αναστολείς της IL-17

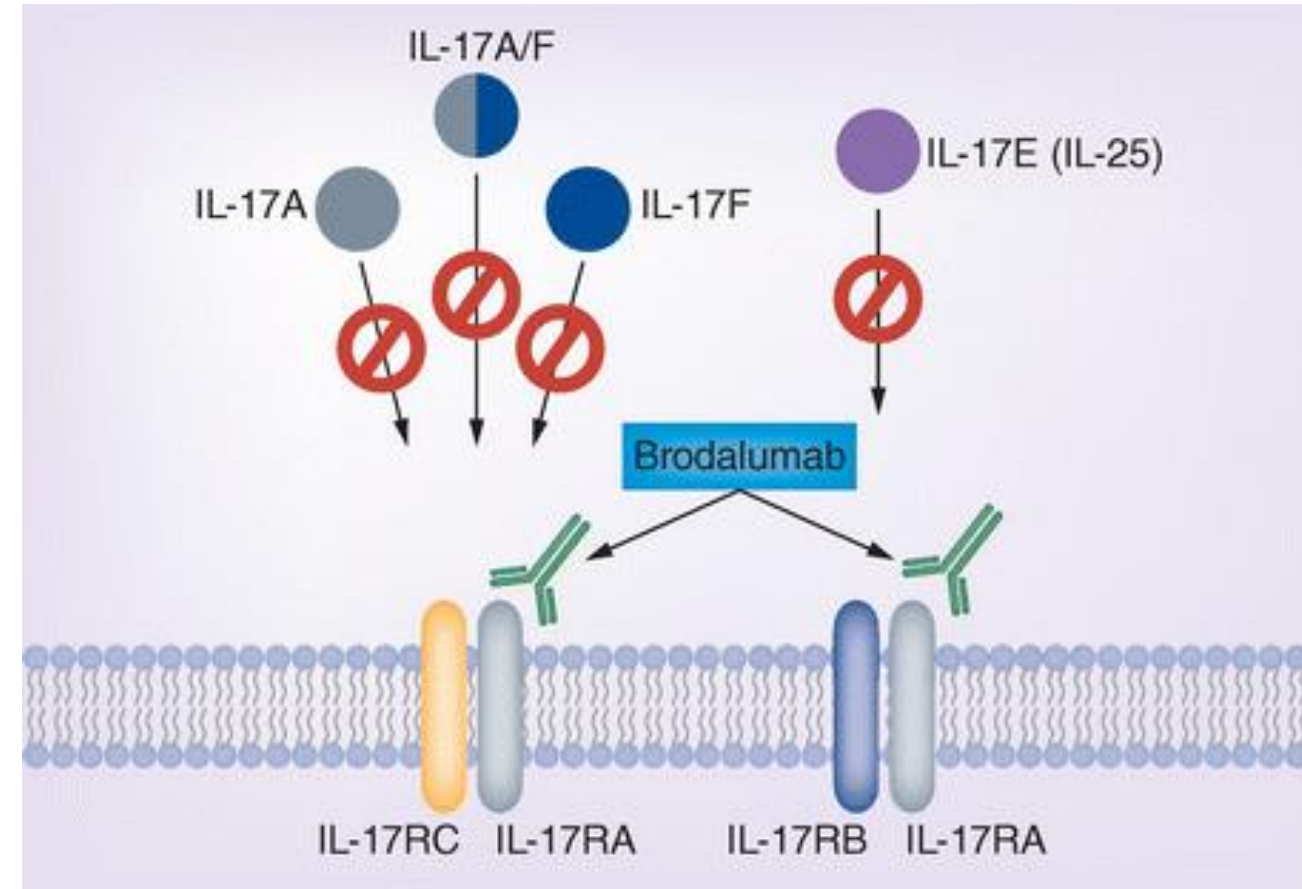
Αναστολείς της IL-17



Brodalumab: μηχανισμός δράσης

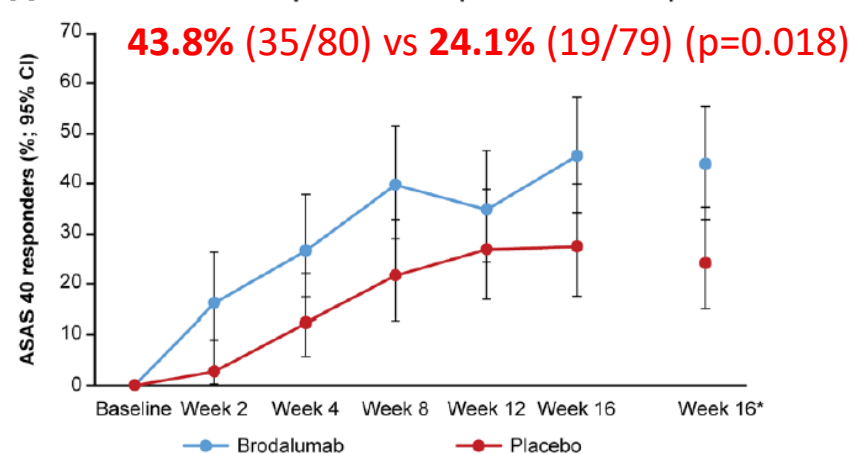
Fully human monoclonal antibody
anti-IL-17 receptor A (IL-17RA)
inhibits the activity of IL-17A/F, IL-17C and IL-17E)

Currently licensed only in PsO

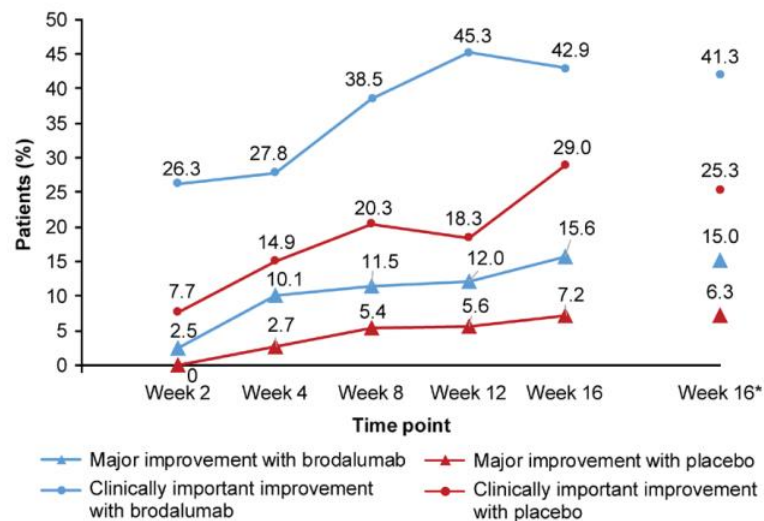


Brodalumab: αποτελεσματικότητα στην ΑξΣΠΑ (Eastern Asia)

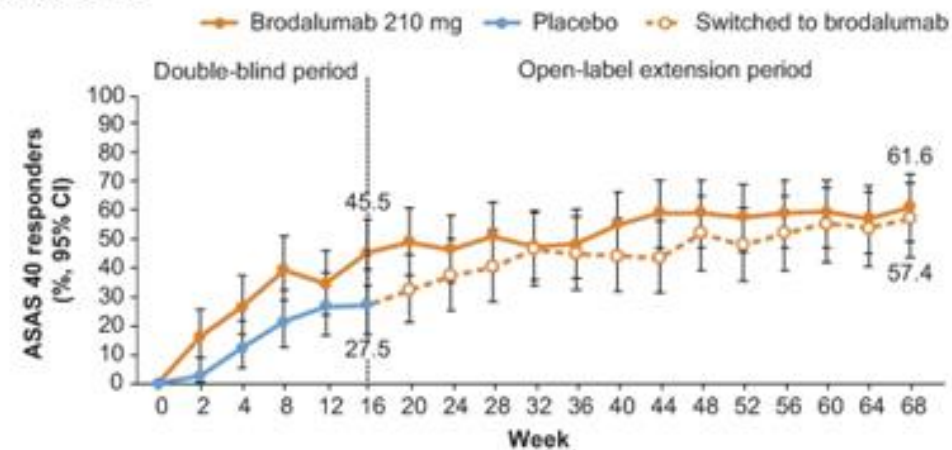
A ASAS 40 response rate in patients with axSpA



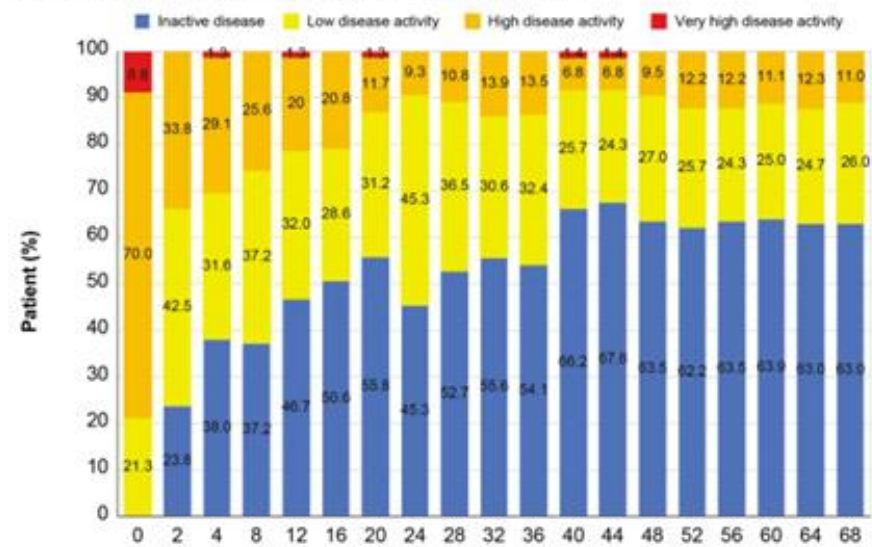
B ASDAS-CRP response rate by disease improvement



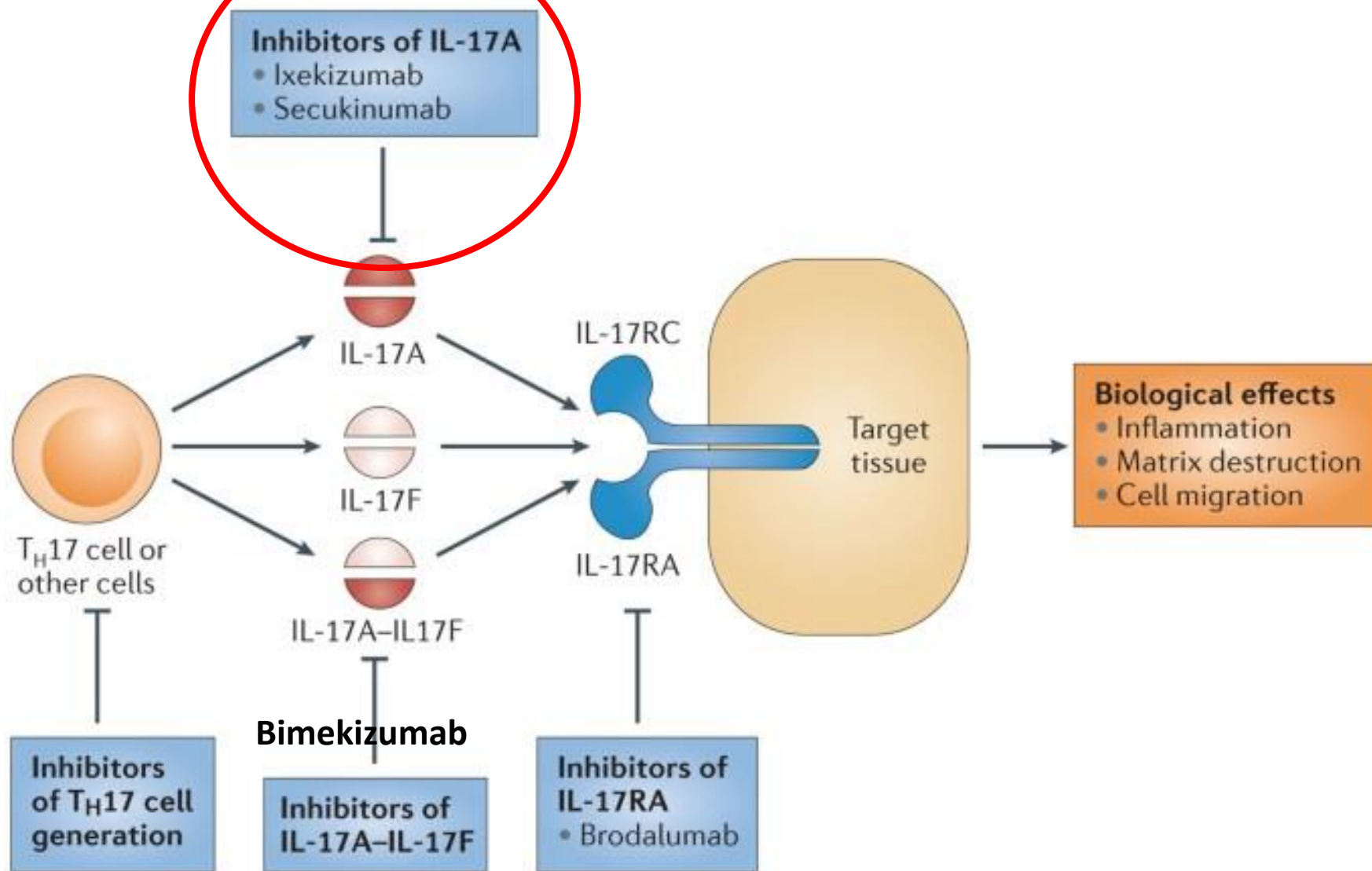
A. ASAS 40



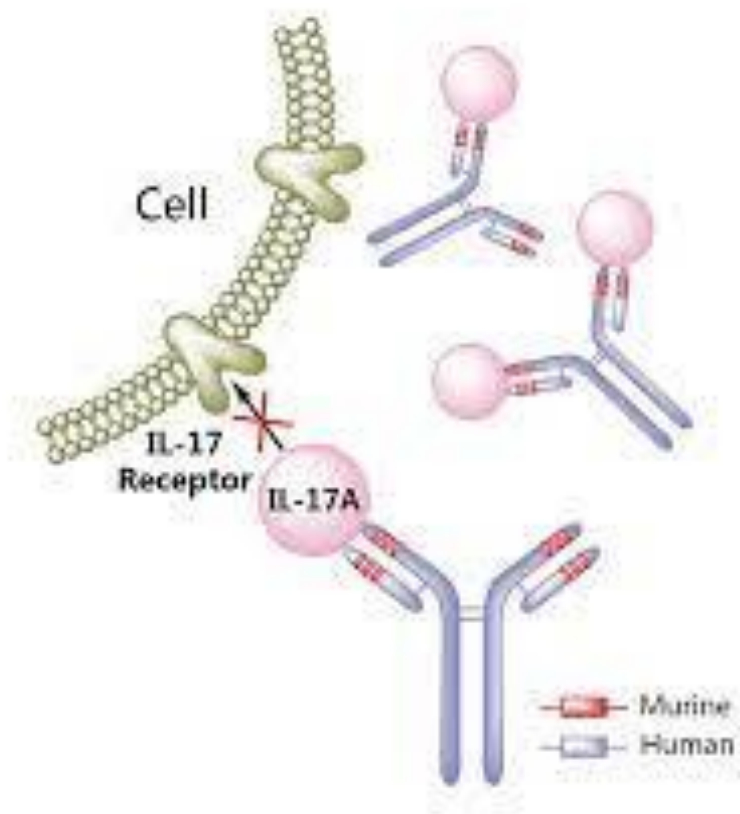
B. Disease activity in the brodalumab group



Αναστολείς της IL-17



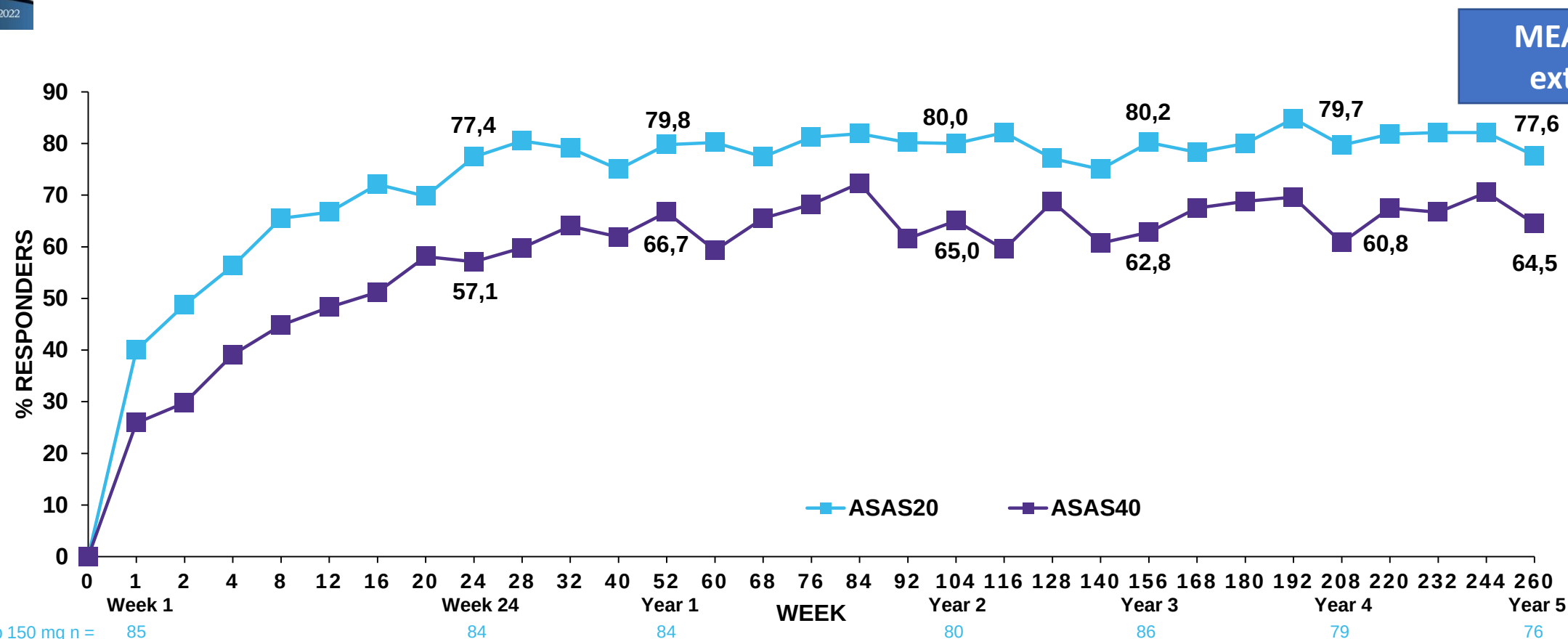
Secukinumab: μηχανισμός δράσης



Fully human IgGk monoclonal antibody
anti-IL-17 A (IL-17A)

Selective: inhibits the activity of IL-17A

Secukinumab: μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα



Η σεκουκινουμάμπη 150mg παρουσίασε διατηρημένη ASAS20/40 ανταπόκριση στα 5 έτη (N=87)

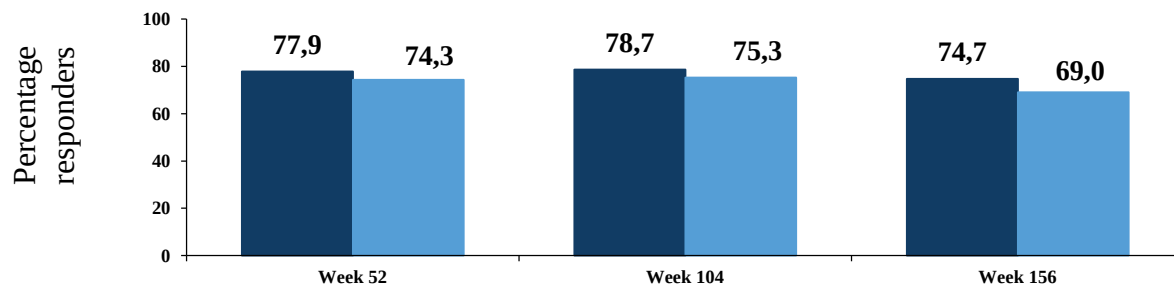
Secukinumab 150mg & 300mg

■ Secukinumab 300 mg s.c.

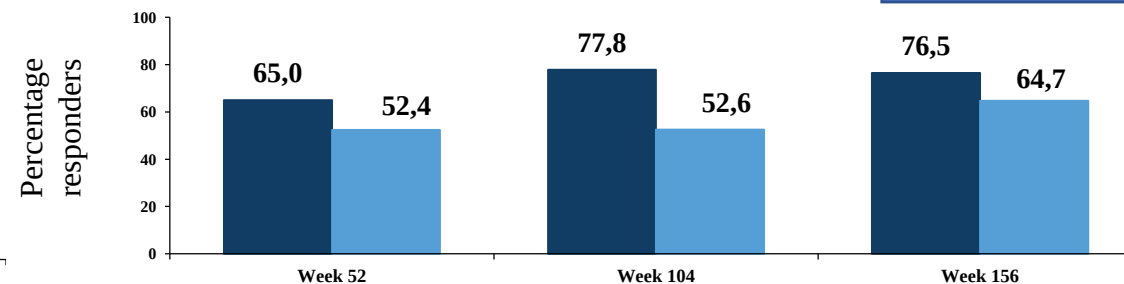
■ Secukinumab 150 mg s.c.

A. ASAS 20

Anti-TNF-naïve



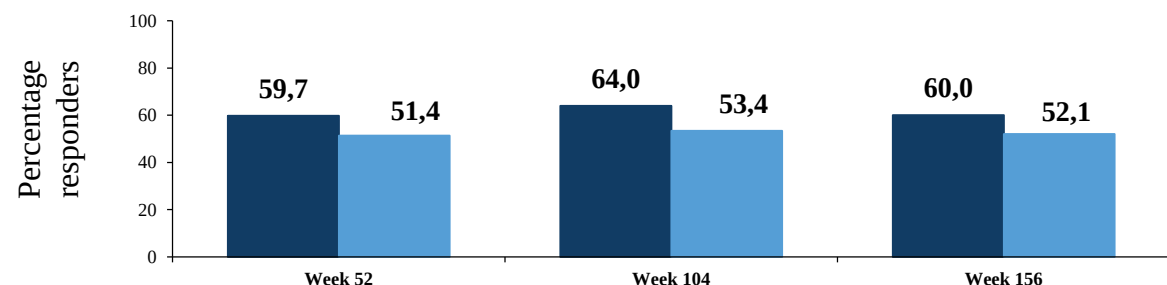
Anti-TNF-IR



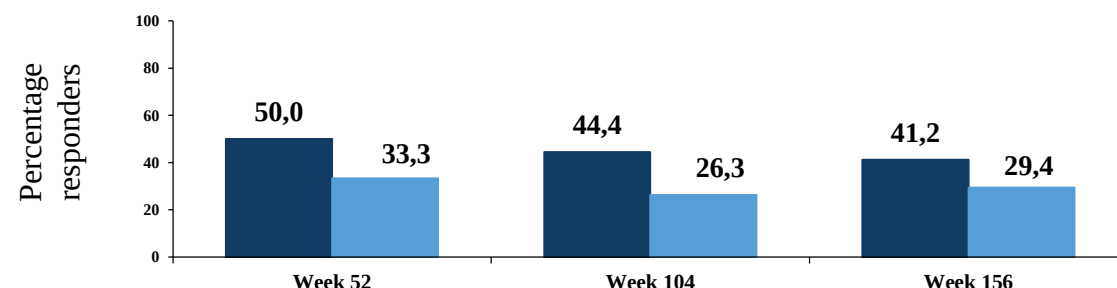
MEASURE-3

B. ASAS 40

Anti-TNF-naïve



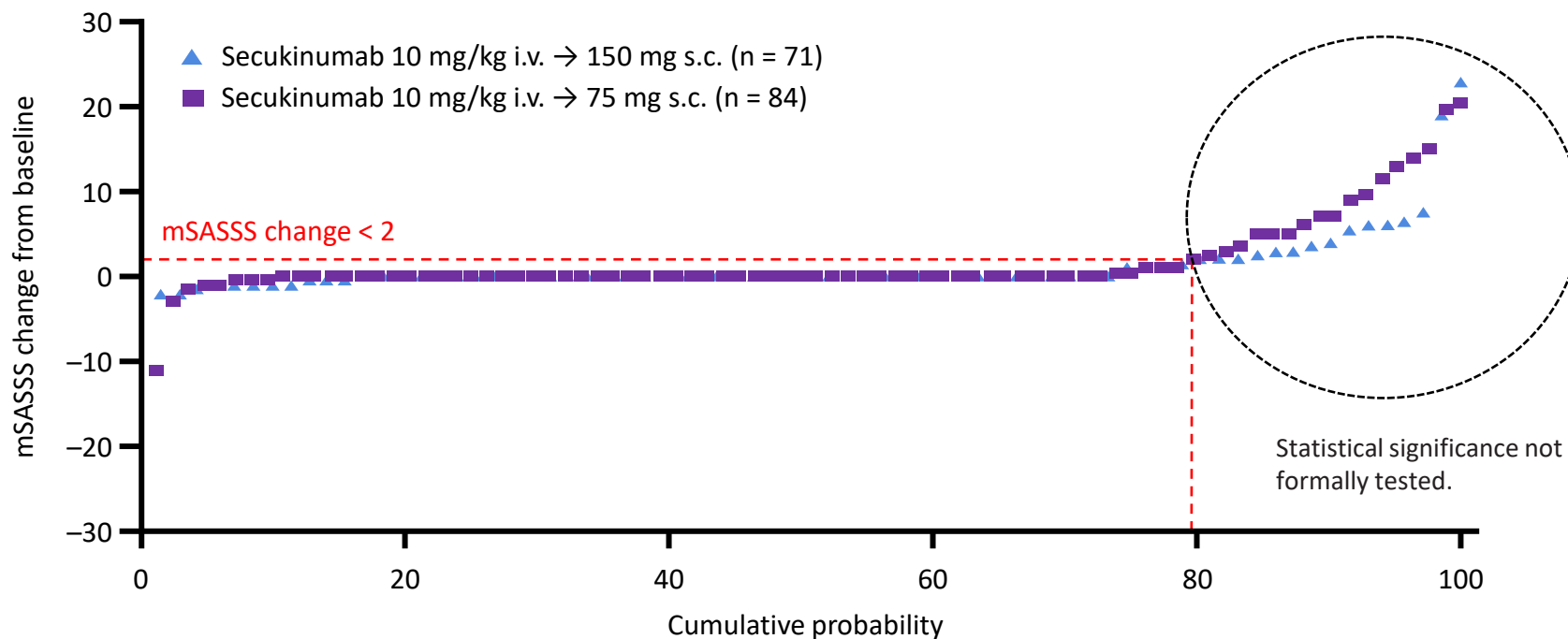
Anti-TNF-IR



Αποτελεσματικότητα τόσο σε TNF naïve όσο και σε experienced ασθενείς
 (Ενδεχομένως κατά τι καλύτερη απάντηση σε 300mg σε TNF-IR)

Secukinumab: αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης

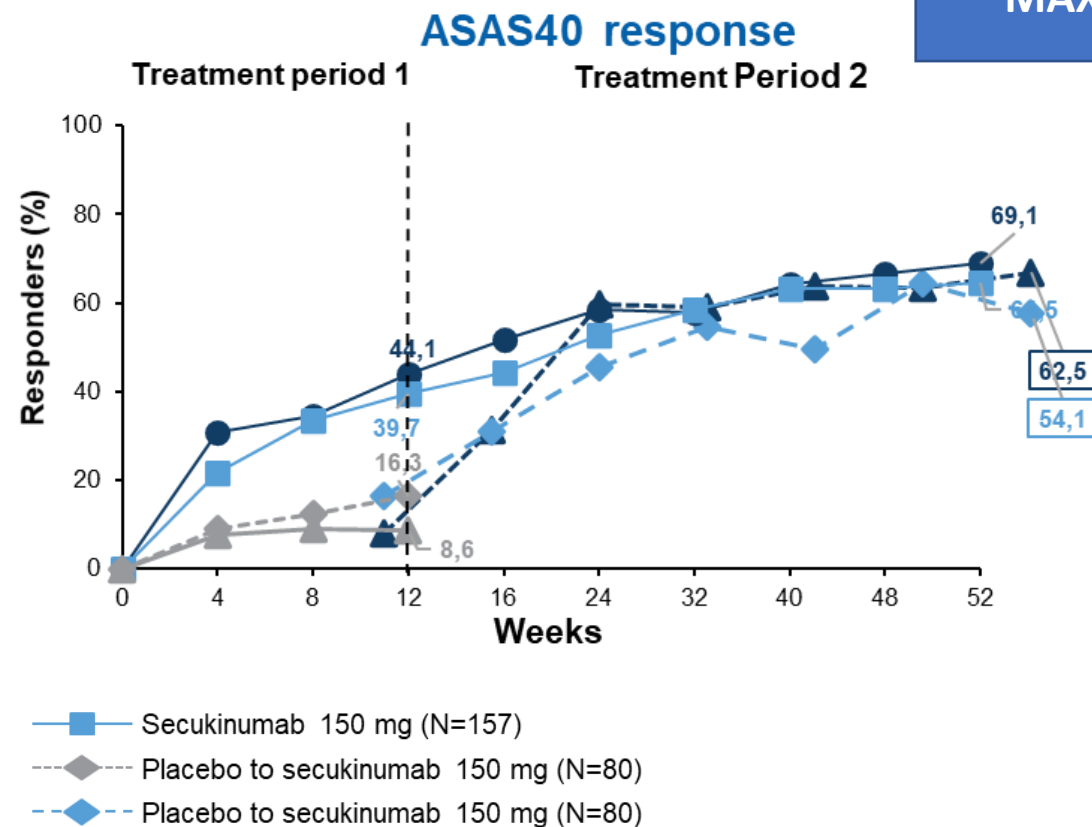
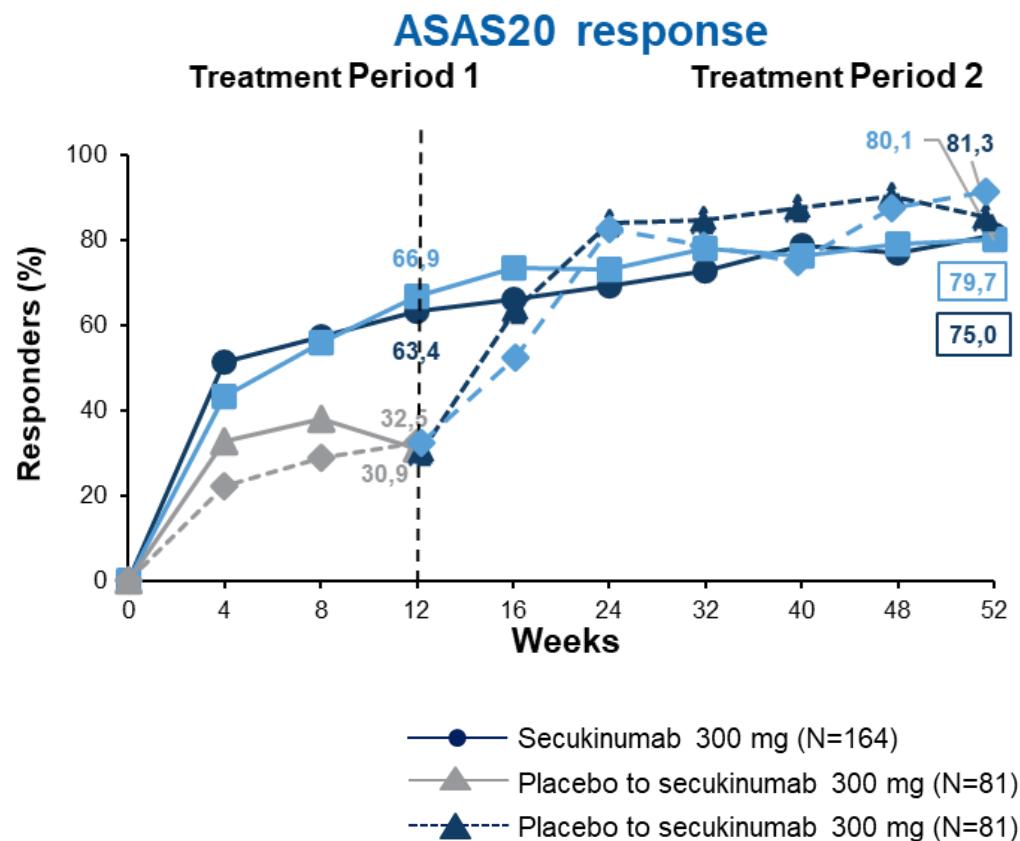
MEASURE-1



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>

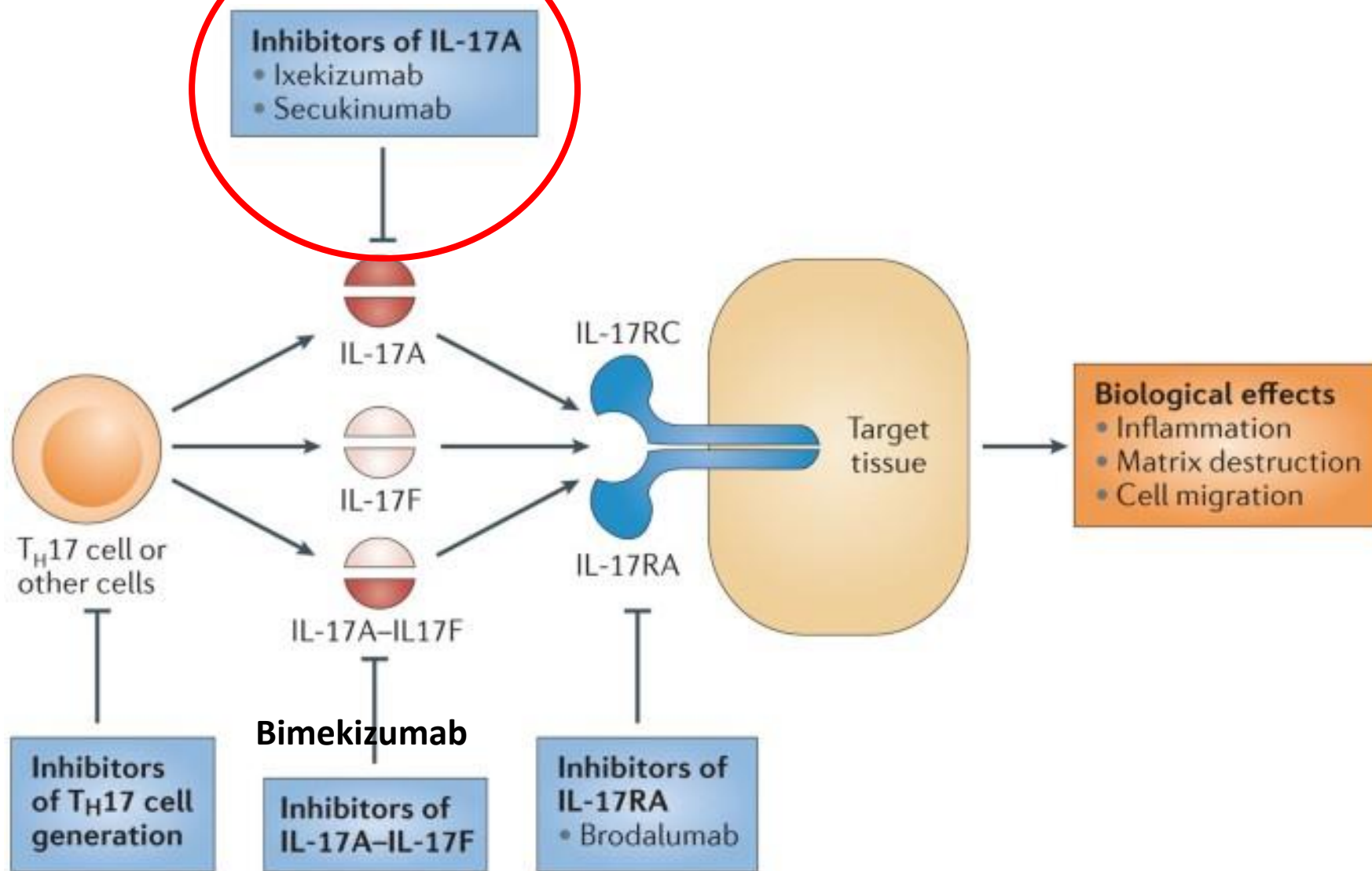
Secukinumab in Axial PsA

MAXIMISE

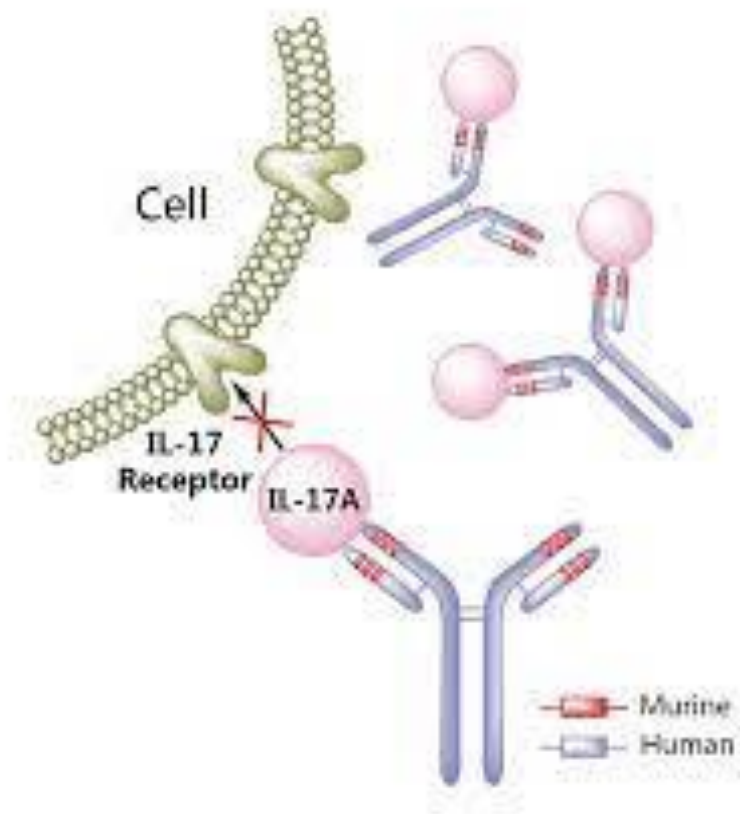


Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αξονική προσβολή
 σε ασθενείς με PsA

Αναστολείς της IL-17



Ixekizumab: μηχανισμός δράσης



Humanised IgG4 monoclonal antibody
anti-IL-17 A (IL-17A)
Selective binds and inhibits the activity of IL-17A

50-100 higher affinity compared to SEC

Ixekizumab: μελέτες στην AxSpA

COAST-V



**AS/r-axSpA,
bDMARD-naïve¹**

N=341

- Placebo-controlled
- **Q4W**, Q2W, adalimumab^a
- 16 & 52 εβδομάδες^b



Δοσολογία

Αρχικά 160 mg ή 80 mg,
μετά 80 mg Q4W ή Q2W^d



Εκβάσεις

Σημεία, συμπτώματα,
λειτουργικότητα, δομικές
βλάβες (MRI), ποιότητα ζωής

**331 Ασθενείς (97%)
ολοκλήρωσαν την εβδ. 16**

COAST-W



**AS/r-axSpA,
TNFi-experienced²**

N=316

- Placebo-controlled
- **Q4W**, Q2W
- 16 & 52 εβδομάδες^b



Δοσολογία

Αρχικά 160 mg ή 80 mg,
μετά 80 mg Q4W ή Q2W^d



Εκβάσεις

Σημεία, συμπτώματα,
λειτουργικότητα, δομικές
βλάβες (MRI), ποιότητα ζωής

**282 Ασθενείς (89%)
ολοκλήρωσαν την εβδ. 16**

COAST-X



**nr-axSpA,
bDMARD-naïve³**

N=303

- Placebo-controlled
- **Q4W**, Q2W
- 16 & 52 εβδομάδες^c



Δοσολογία

Αρχικά 160 mg ή 80 mg,
μετά 80 mg Q4W ή Q2W^d



Εκβάσεις

Σημεία, συμπτώματα,
λειτουργικότητα, δομικές
βλάβες (MRI), ποιότητα ζωής

**290 Ασθενείς (96%)
ολοκλήρωσαν την εβδ. 16 και
265 (87%) την εβδ. 52**

COAST-Y



**axSpA, completed
COAST-V, -W, or -X⁴**

N=773 (RWP, N=155)

- Open-label^e
- **Q4W**, Q2W
- 104 εβδομάδες



Δοσολογία

80 mg Q4W ή Q2W^d



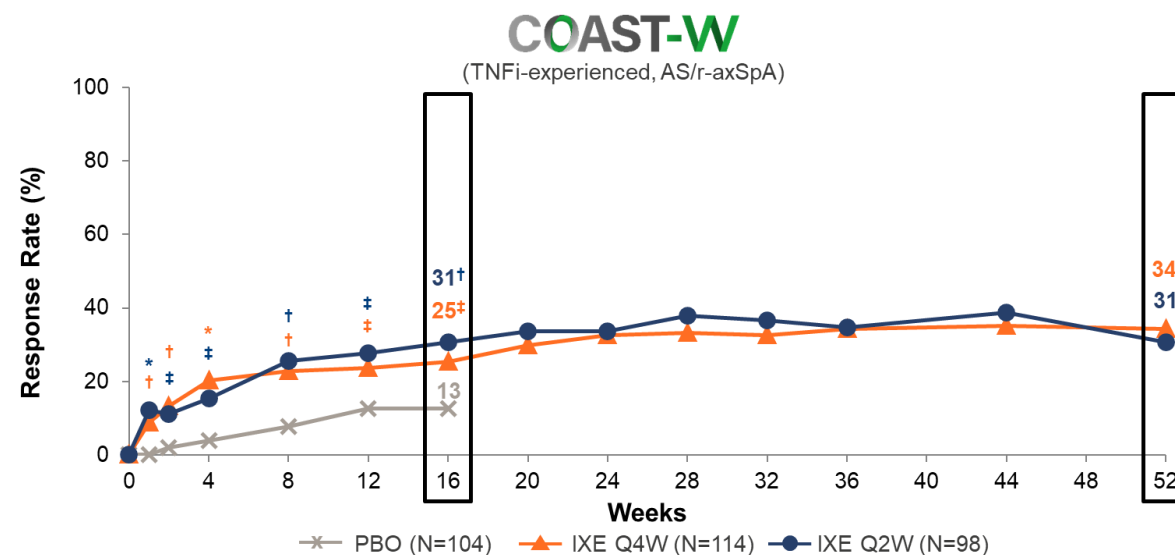
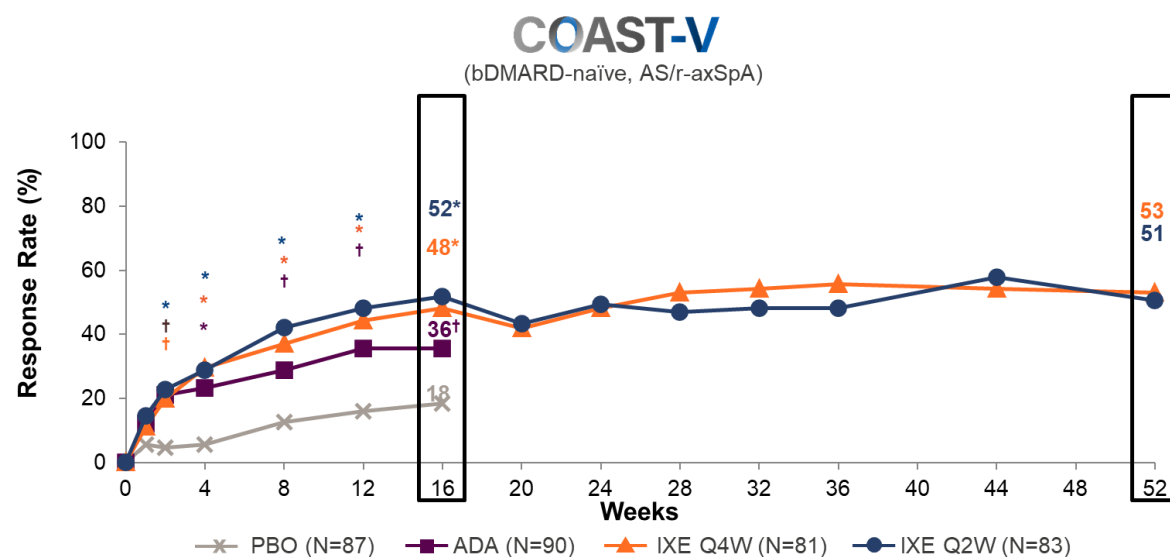
Εκβάσεις

Σημεία, συμπτώματα,
λειτουργικότητα, δομικές βλάβες
(MRI/X-R), ποιότητα ζωής

**741 Ασθενείς (96%) ολοκλήρωσαν
την εβδ. 24 και 148 (95%) την
εβδομάδα 64**

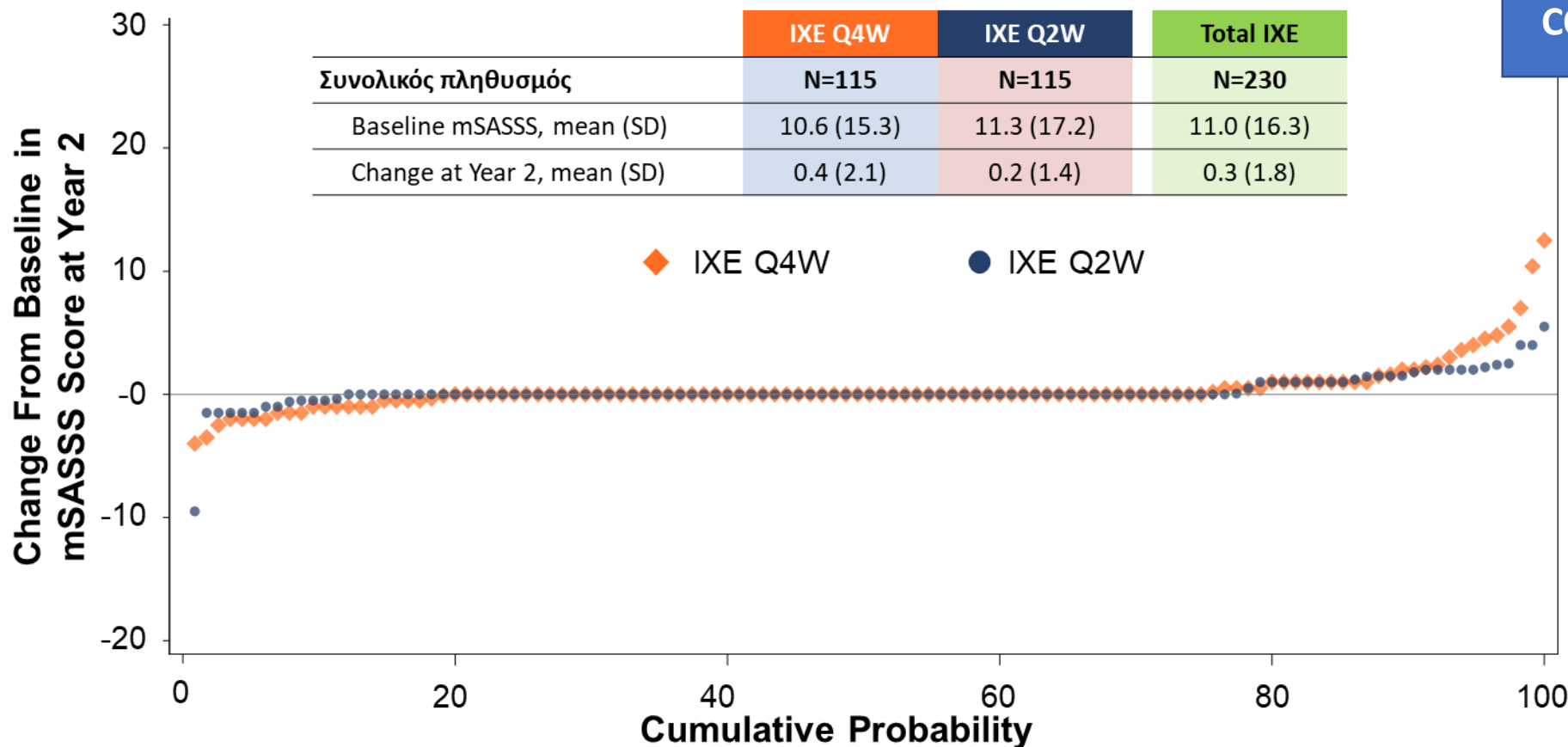
Ιxekizumab: μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα

COAST-V and W



Το ixekizumab κατέδειξε σημαντικές βελτιώσεις στο ASAS40 τόσο σε TNF naïve όσο και σε TNF experienced ασθενείς

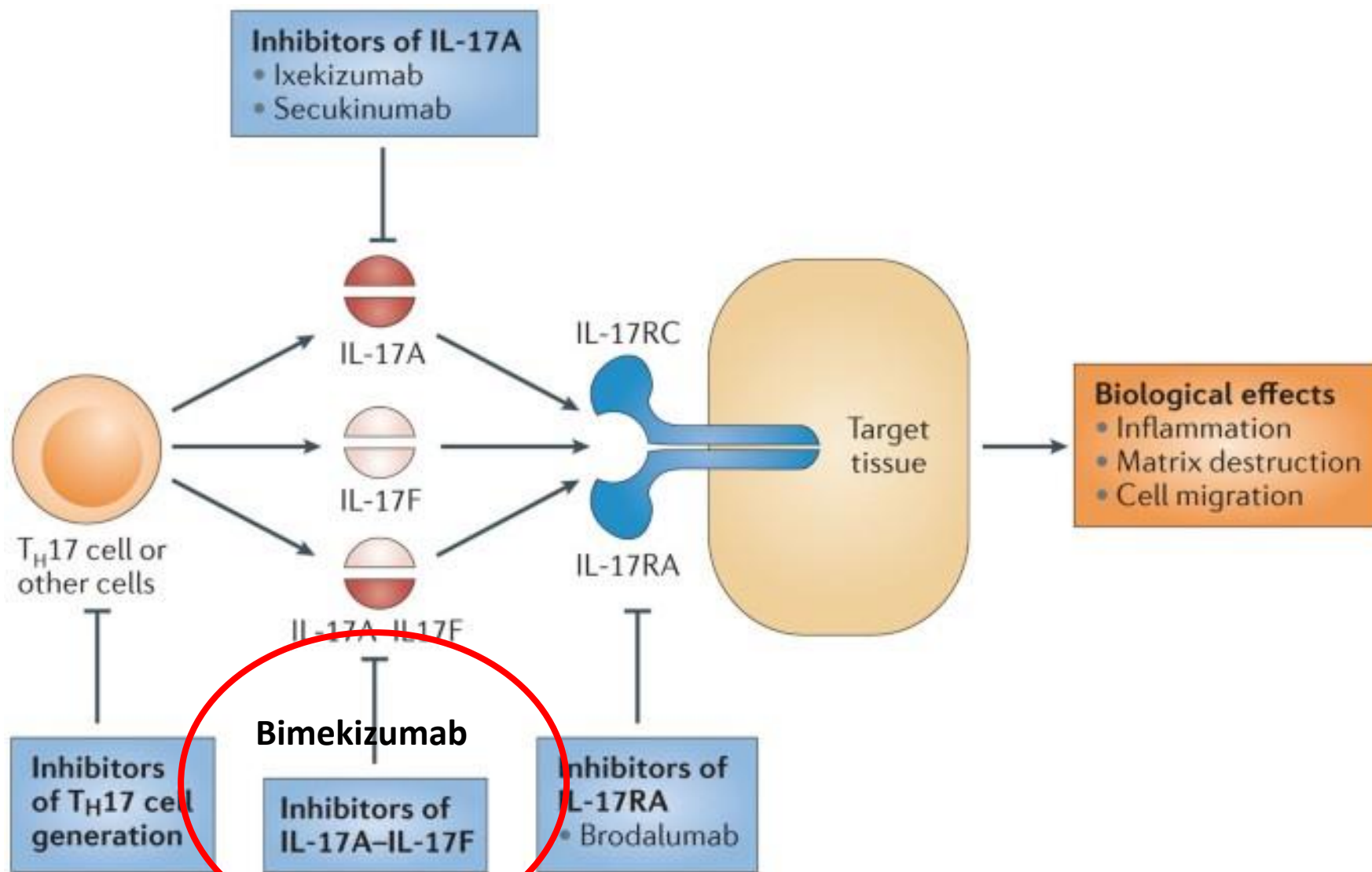
IXekizumab: αναστολή ακτινολογικής εξέλιξης



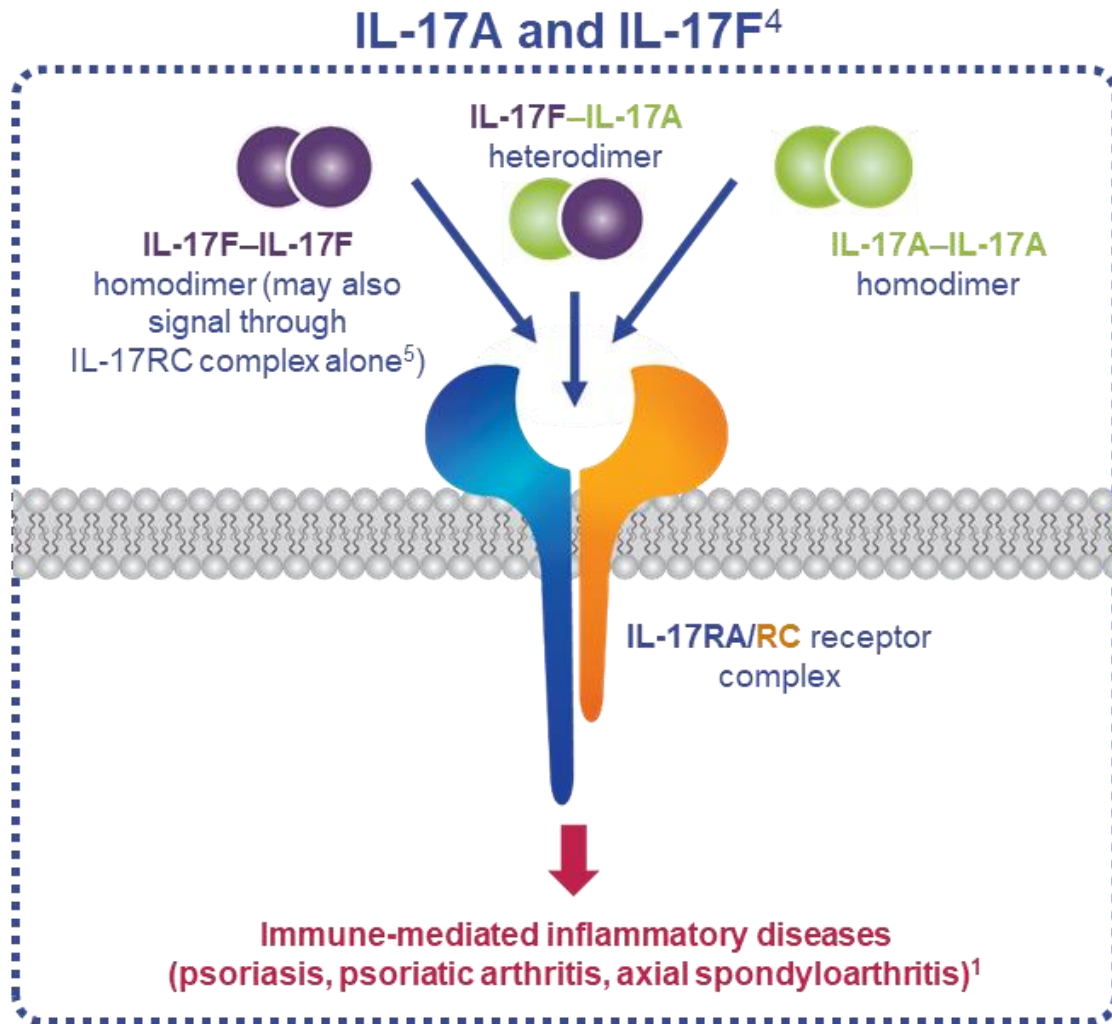
COAST-V, W and Y

Το ixekizumab κατέδειξε μείωση του ρυθμού ακτινολογικής εξέλιξης στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών με ακτινολογικά δεδομένα

Αναστολείς της IL-17



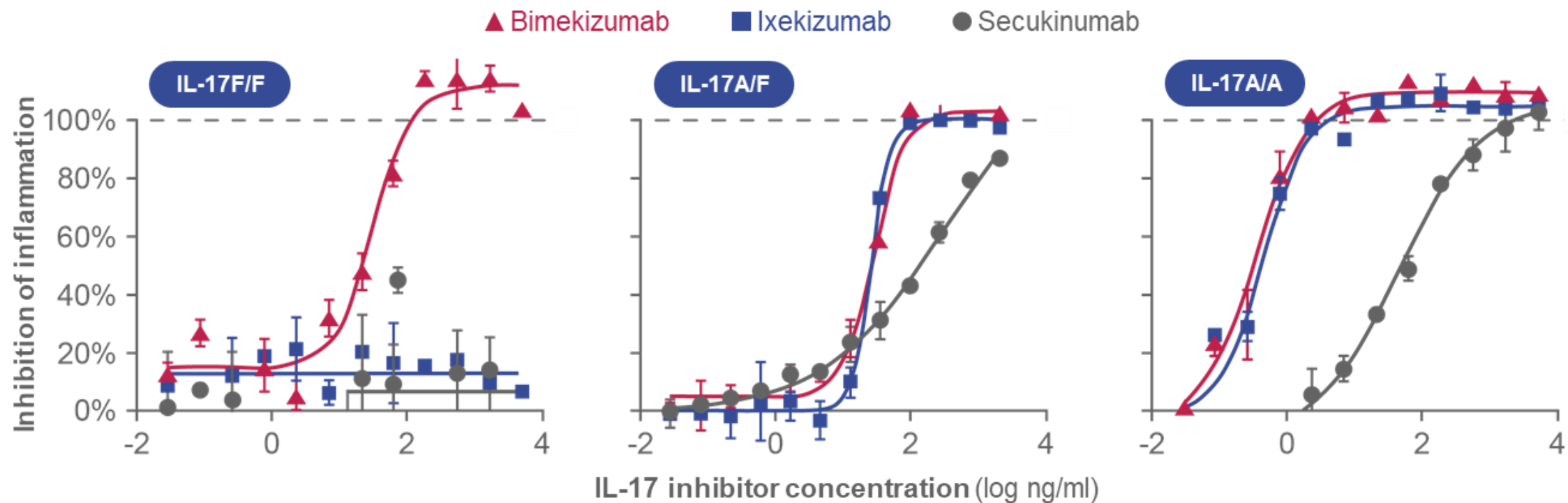
Bimekizumab: μηχανισμός δράσης



Humanised Monoclonal IgG1 Antibody
anti-IL-17 A and F (IL-17A/F)

Selectively Inhibits IL-17F in Addition to IL-17A
Targets All 3 Dimers (IL-17A/A, IL-17A/F and IL-17F/F)

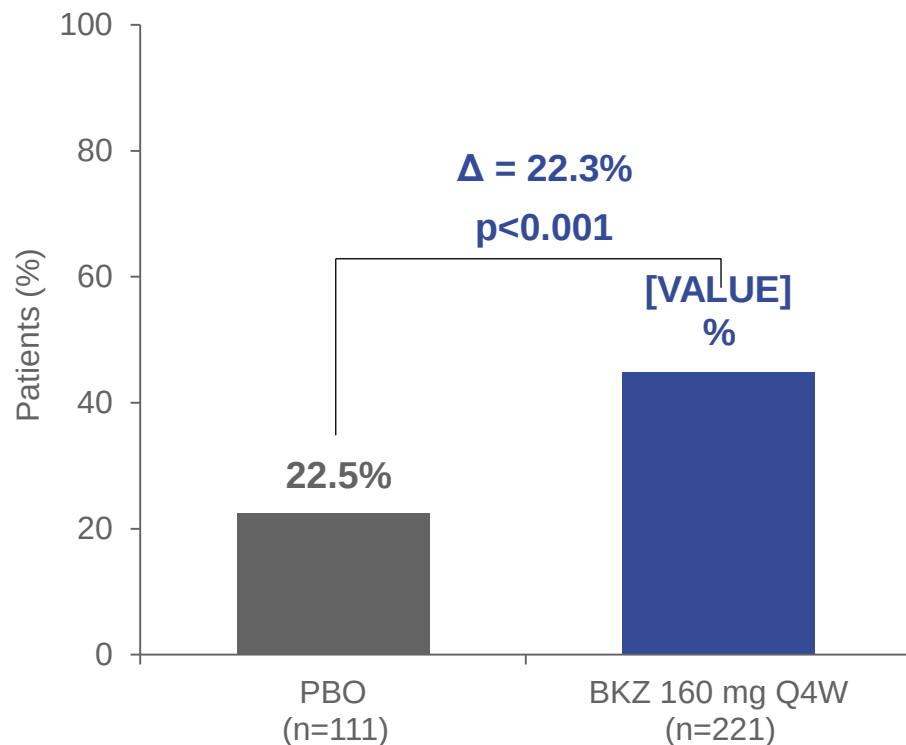
Σύγκριση affinity διαφόρων IL-17 αναστολέων



Bimekizumab: αποτελεσματικότητα τόσο στην r- όσο και στην nr-AxSpA

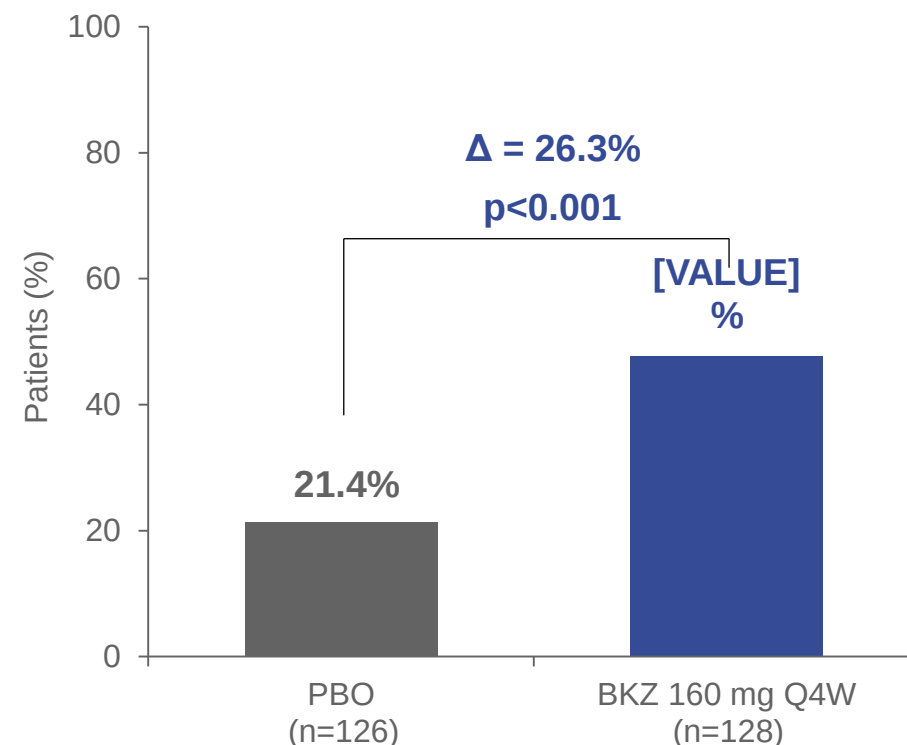
Patients with AS (BE MOBILE 2)

ASAS40 response at Week 16 (NRI)



Patients with nr-axSpA (BE MOBILE 1)

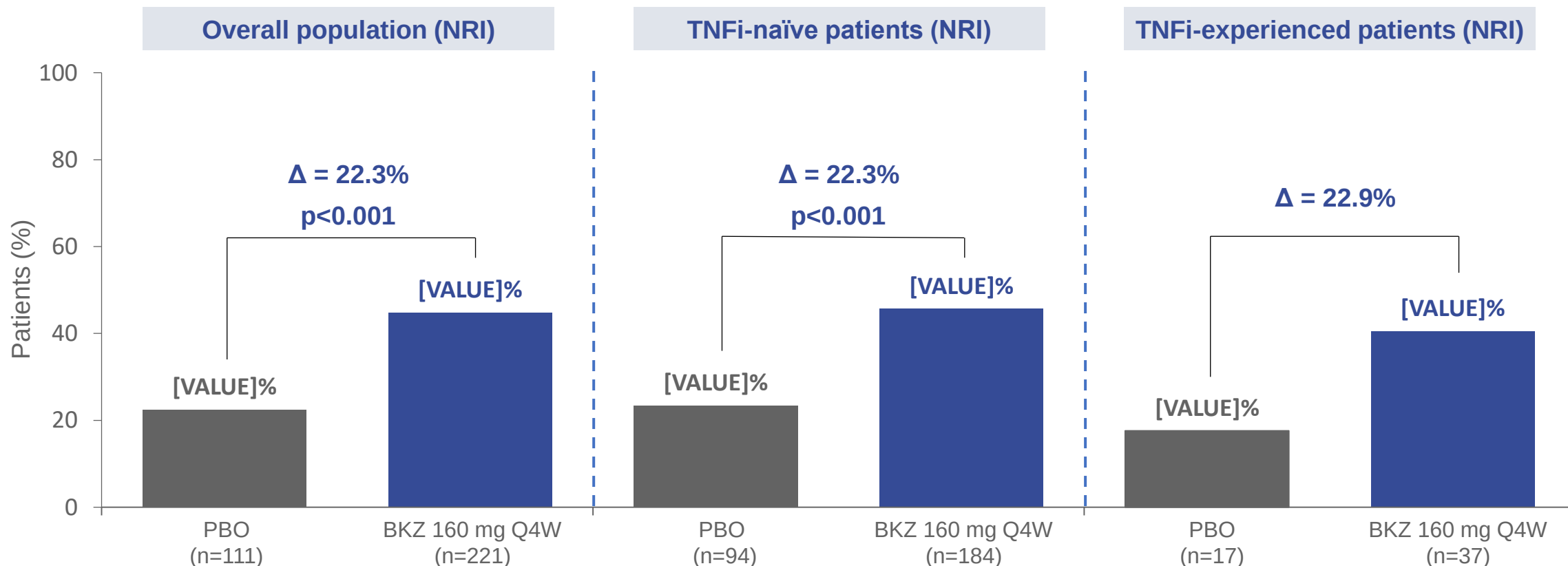
ASAS40 response at Week 16 (NRI)



Το bimekizumab κατέδειξε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της ενεργότητας τόσο σε ακτινολογική όσο και σε μη ακτινολογική ΑξΣπΑ

Bimekizumab: αποτελεσματικότητα τόσο σε TNF naïve όσο και TNF experienced ασθενείς

BE-MOBILE 2



Το bimekizumab κατέδειξε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα τόσο σε naïve όσο και σε experienced ασθενείς



IL-17 αναστολείς: Ασφάλεια

IL-17 αναστολείς: Ασφάλεια

Γενικώς είναι ασφαλή φάρμακα

Exposure Adjusted IR of AEs (SEC) per 100 patient-years

Serious Infections 1.2

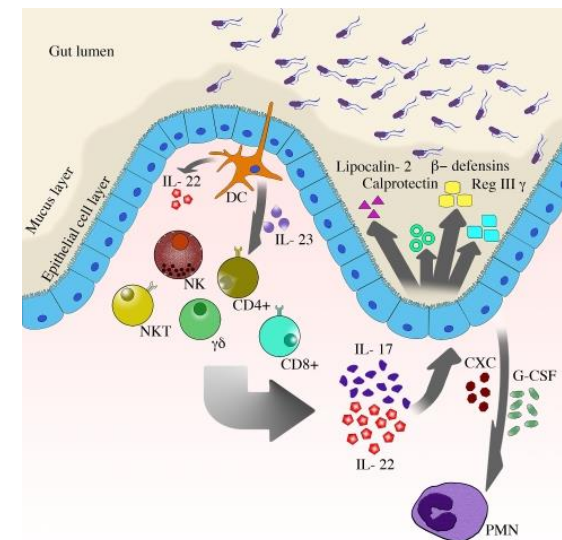
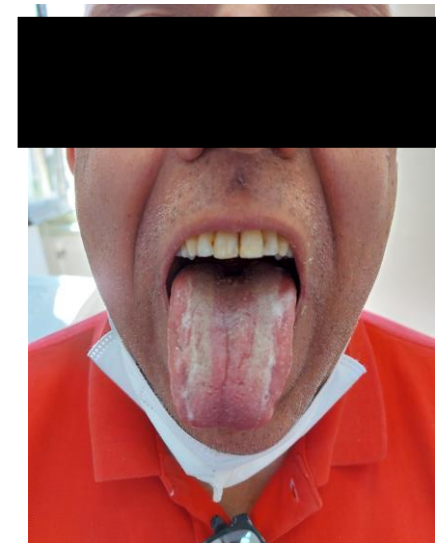
Candida Infections 0.7

MACEs 0.6

Malignancy 0.5

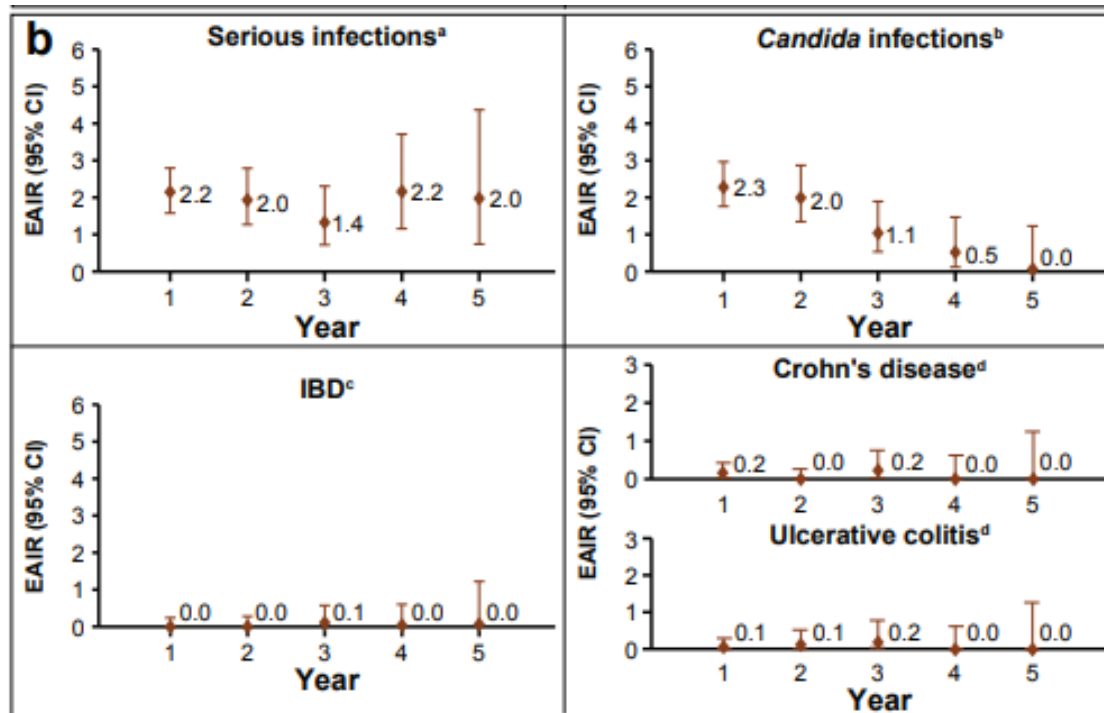
Συχνότερες ΑΕ είναι οι ιογενείς λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού

- Μυκητιασικές λοιμώξεις
- ΙΦΝΕ

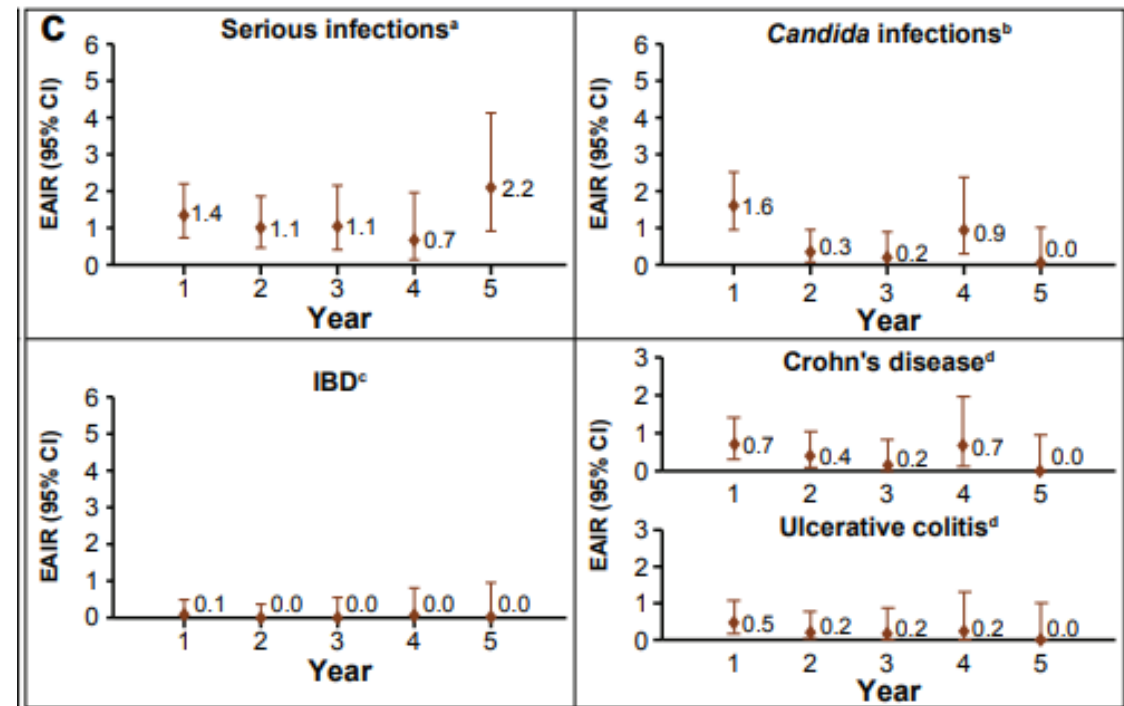


Secukinumab: ασφάλεια

Ψωριασική αρθρίτιδα



Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα



Bimekizumab: ασφάλεια

n (%)	Double-blind period (Weeks 0–16)		Overall (Weeks 0–24)
	PBO n=111	BKZ 160 mg Q4W n=221	BKZ 160 mg Q4W Total ^a N=330
Fungal infection	0	13 (5.9)	21 (6.4)
<i>Candida</i> infections	0	10 (4.5)	12 (3.6)
Oral candidiasis	0	9 (4.1)	10 (3.0)
Genital candidiasis	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Oesophageal candidiasis	0	0	1 (0.3)
Fungal infections NEC	0	5 (2.3)	10 (3.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	5 (2.3)	5 (1.5)
Fungal skin infection	0	0	2 (0.6)
Oral fungal infection	0	0	1 (0.3)
Onychomycosis	0	0	1 (0.3)
Fungal oesophagitis	0	0	1 (0.3)
<i>Tinea</i> infections	0	1 (0.5)	2 (0.6)
<i>Tinea</i> versicolour	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Dermatophytosis of nail	0	0	1 (0.3)

- All fungal infections were mild or moderate, localised, and mucocutaneous; few led to treatment discontinuation (2 patients: 1 oral and 1 oesophageal candidiasis)

Ιxekizumab: ασφάλεια

	PsO N=5898 n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	PsA N=1401 n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	AxSpA N=929 n (%) [IR/100 PY, 95% CI]
Σοβαρές λοιμώξεις	225 (3.8) [1.3, 1.1-1.5]	28 (2.0) [1.3, 0.9-1.8]	17 (1.8) [1.3, 0.8-2.0]
Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης^a	892 (15.1) [5.1, 4.8-5.5]	259 (18.5) [11.6, 10.3-13.1]	154 (16.6) [11.5, 9.8-13.5]
Κακοήθειες	134 (2.3) [0.8, 0.7-0.9]	15 (1.1) [0.7, 0.4-1.1]	6 (0.6) [0.4, 0.2-1.0]
NMSC	51 (0.9) [0.3, 0.2-0.4]	9 (0.6) [0.4, 0.2-2.8]	0 (0) [0.0, 0.0-0.6]
Άλλες κακοήθειες πλην NMSC	89 (1.5) [0.5, 0.4-0.6]	7 (0.5) [0.3, 0.1-0.7]	6 (0.6) [0.4, 0.2-1.0]
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (κριθείσα)	29 (0.5) [0.2, 0.1-0.2]	3 (0.2) [0.1, 0.0-0.4]	13 (1.4) [1.0, 0.6-1.7]
Ελκώδης κολίτιδα	12 (0.2) [0.1, 0.0-0.1]	2 (0.1) [0.1, 0.0-0.4]	7 (0.8) [0.5, 0.2-1.1]
Νόσος του Crohn (κριθείσα)	17 (0.3) [0.1, 0.1-0.2]	1 (0.1) [0.0, 0.0-0.3]	6 (0.6) [0.4, 0.2-1.0]
Κατάθλιψη	203 (3.4) [1.2, 1.0-1.3]	37 (2.6) [1.7, 1.2-2.3]	13 (1.4) [1.0, 0.6-1.7]

Retention rate

RMD Open

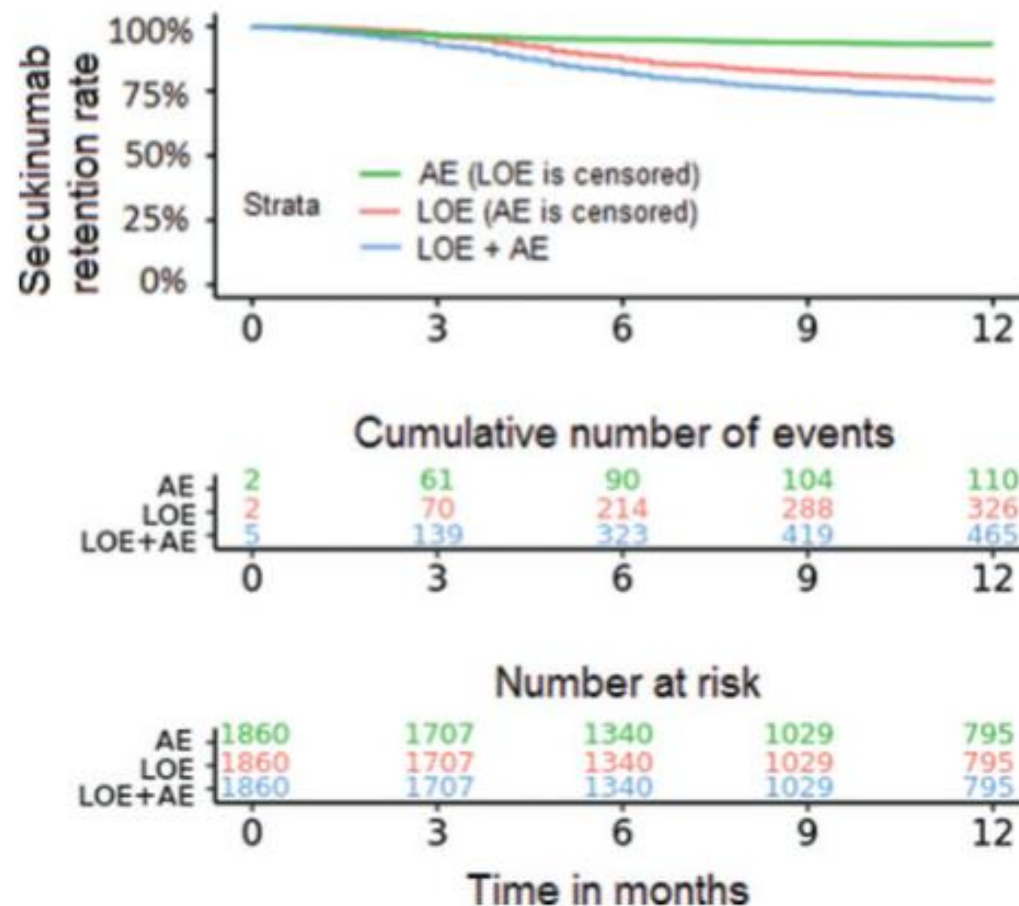
Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

Original research

Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration

SEC retention rate

Bio-naïve:	84%	
1 prior b/tsDMARD:	73%	in 12 months
≥2 prior b/tsDMARDs:	66%	





Που θα χρησιμοποιούσα και πού όχι τους IL-17 αναστολείς στην κλινική πράξη?

Ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για την ΑξΣΠΑ;



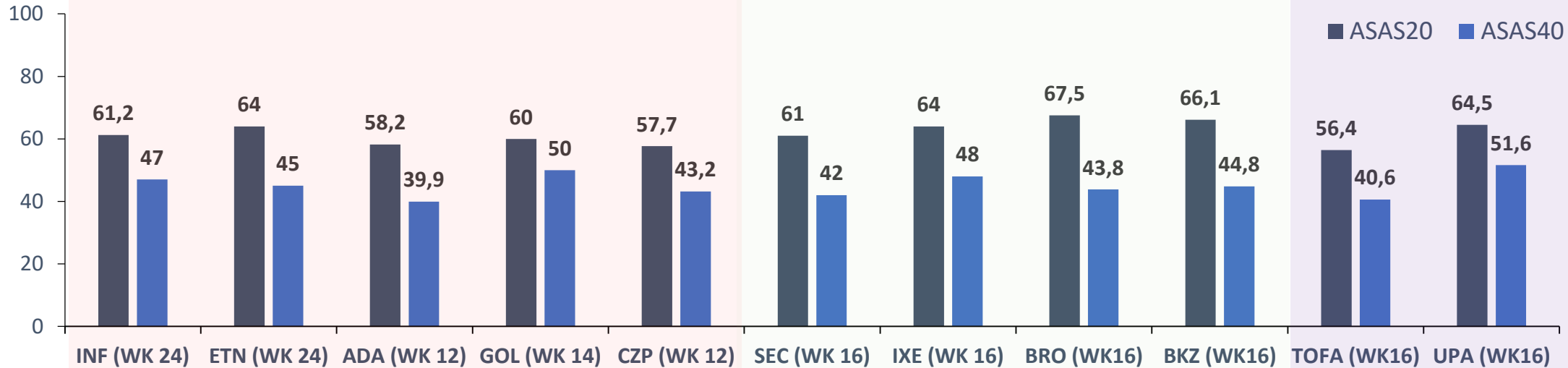
TNFi



IL-17i



JAKi



Proportions of patients receiving initial treatment achieving ASAS20 or ASAS40 response

(Data not based on head-to-head trials. The data cannot be directly compared)

Ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για την ΑξΣΠΑ;

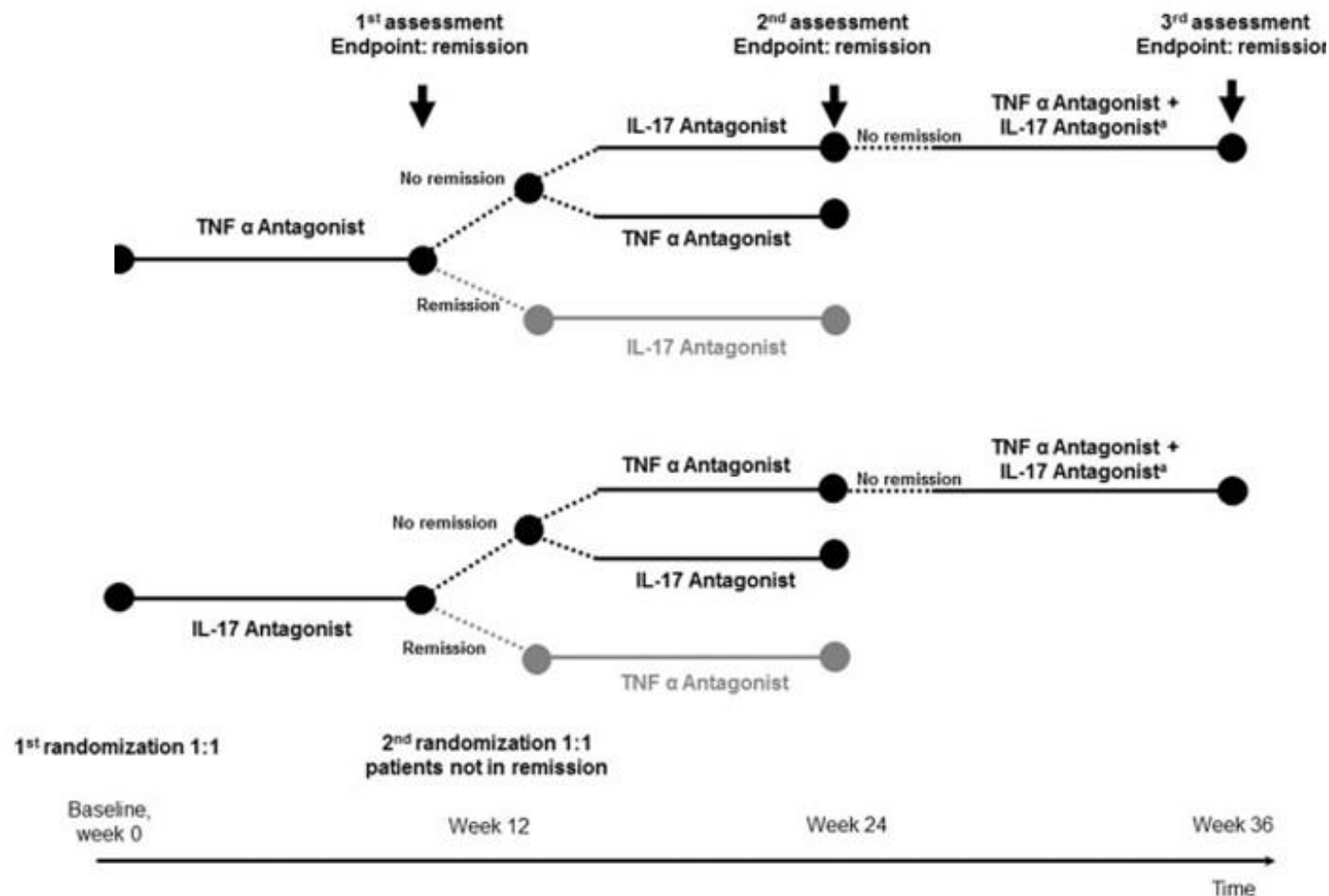
RHEUMATOLOGY

Review

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

Denis Poddubnyy^{1,2} and Joachim Sieper¹

Rheumatology 2018;57:1145-1150
doi:10.1093/rheumatology/kex361
Advance Access publication 12 October 2017



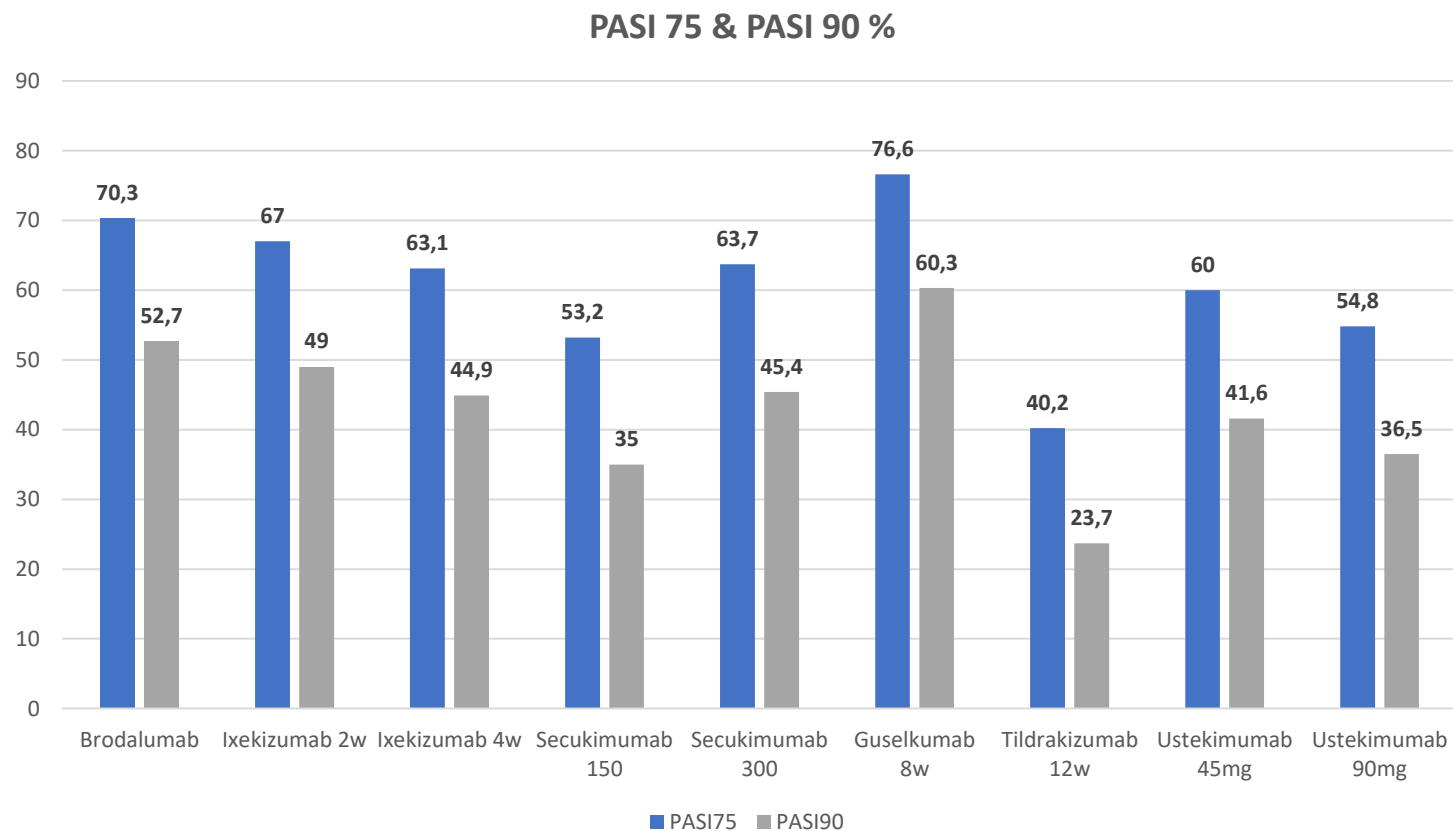
Αναστολείς IL-17 στην ΑξΣΠΑ (εξωαρθρικές εκδηλώσεις)

	Drug class		
	TNFi	IL-17i	JAKi
AxSpA	++	++	++
Uveitis	++	?	?
IBD	++	--	UC++ / CD (+)
Psoriasis	++	+++	+ / ++
Hidradenitis suppurativa	++	(+)	?

Αναστολή IL-17: Πότε στην καθημερινή πράξη;



✓ Παρουσία ψωρίασης



Αναστολή IL-17: Πότε στην καθημερινή πράξη;



- ✓ Παρουσία ψωρίασης
- ✓ Παρουσία συννοσηροτήτων που αποκλείουν τη χρήση άλλων φαρμάκων
 - Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
 - Απομυελινωτική νόσος
 - Ιστορικό HZ
- ✓ Σε προηγούμενη αποτυχία TNFi (αλλαγή MOA)
- ✓ ? Χρήση σε πιο πρώιμη νόσο?
Παθοφυσιολογική λογική: αναστολή της οστεογένεσης (SURPASS study)

Αναστολείς IL-17 στην ΑξΣΠΑ: πότε να μην τους σκεφτούμε?



- × Προσβολή εντέρου
- × Προσβολή οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- × Ιστορικό κλινικά σημαντικών και υποτροπιάζουσων μυκητιάσεων



Μηνύματα για το σπίτι

Μηνύματα για το σπíti

- Η ΑξΣΠΑ είναι μια νόσος που συχνά καθυστερεί στη διάγνωσή της, γεγονός που έχει σημαντικές επιπτώσεις στην αντιμετώπισή της
- Ο άξονας της IL-23/IL-17 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και την διαίωνιση της νόσου
- Αρκετά μόρια που αναστέλλουν το μονοπάτι της IL-17 ήδη διαθέσιμα ή σε ανάπτυξη
- Οι αναστολείς της ιντερλευκίνης-17 αποτελούν φαρμακευτικές επιλογές στην ΑξΣΠΑ με:
 - ικανοποιητική αποτελεσματικότητα
 - καλό προφίλ ασφάλειας
 - τη δική τους θέση στο προφίλ του ασθενούς που θα επωφεληθεί από τη χρήση τους