



Διαχείριση του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου: Αναστέλλοντας την δράση της ιντερφερόνης I

Κλειώ Π. Μαυραγάνη
29.09.2022

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο
ΕΠΕΜΥ

Υβριδικό
Με φυσική παρουσία

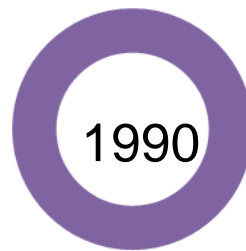
Ρόδος
29 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ – 2 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2022
Ξενοδοχείο Rodos Palace

www.epemy.gr

Ιντερφερόνη τύπου I και αυτοάνοσα νοσήματα



Κυκλοφορούσα
ιντερφερόνη σε ασθενείς
με ΣΕΛ και SS- Συσχέτιση με
ενεργή νόσο



Επαγωγή κλινικού
λύκου μετά από
θεραπεία με
ιντερφερόνη



Αυξημένη έκφραση
γονιδίων που επάγονται
από ιντερφερόνη τύπου I
σε περιφερικά μονοπύρρηνα
κύτταρα ασθενών με ΣΕΛ

Hooks, Moutsopoulos et al, N Engl J Med. 1979 Jul 5;301(1):5-8.

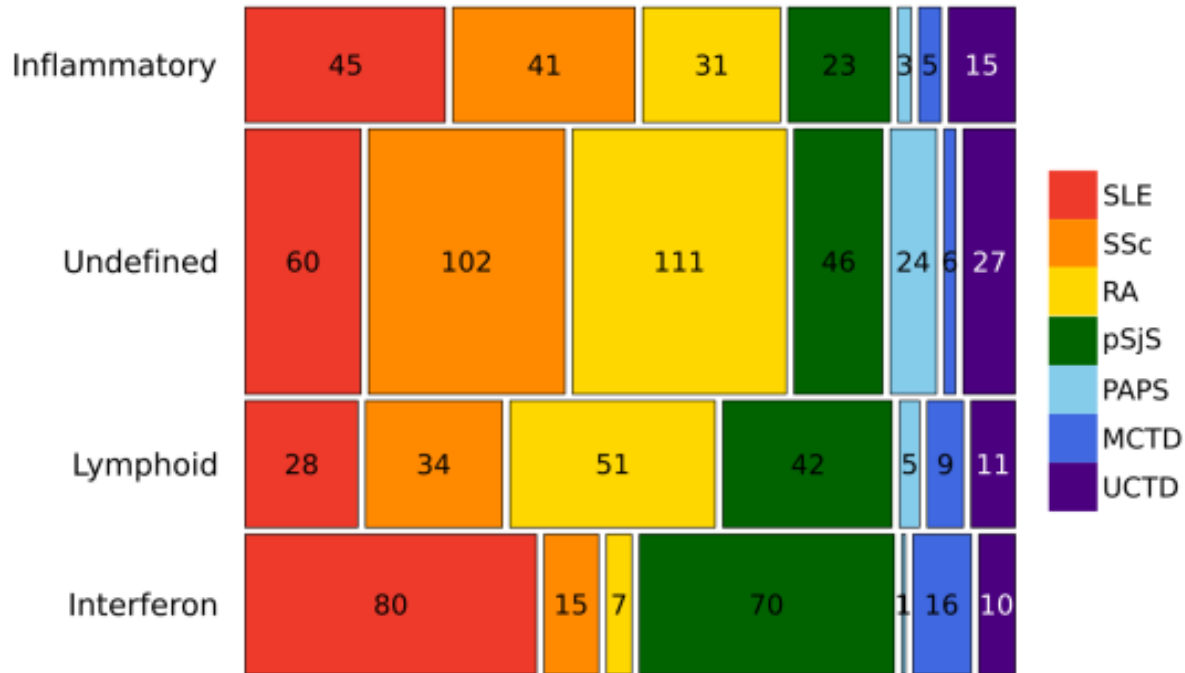
Rönblom LE, J Intern Med. 1990 Mar;227(3):207-10.

Baechler et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 2003

Bennett et al, J Exp Med, 2003

Crow et al, Arthriis Res Ther, 2003

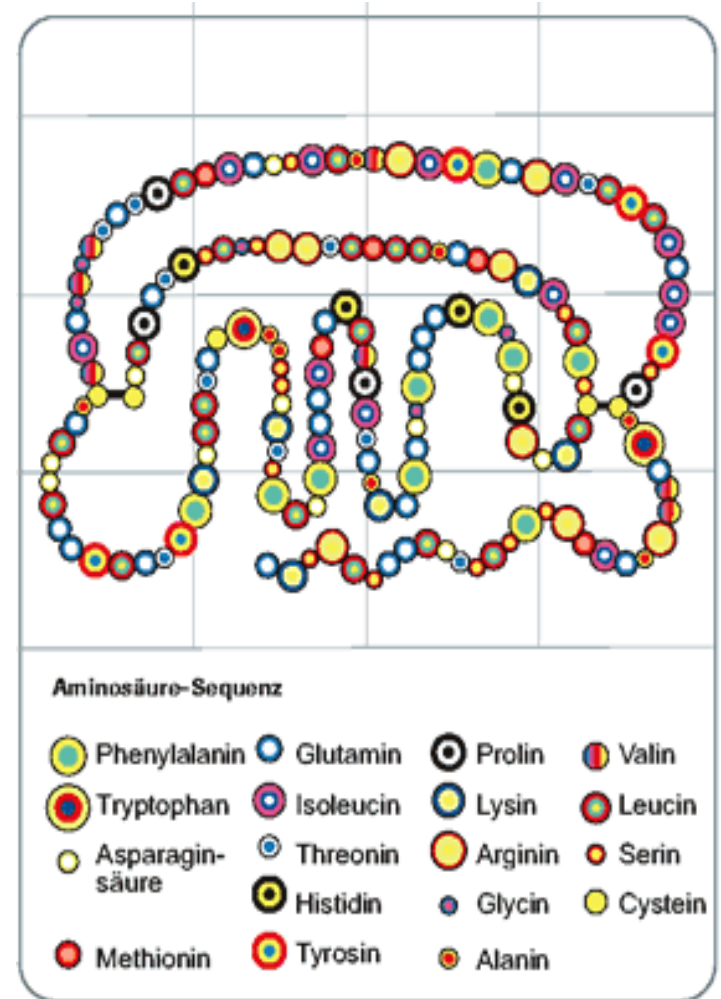
Αυτοάνοσα νοσήματα- Μοριακή ταξινόμηση



955 ασθενείς με 7
συστηματικά αυτοάνοσα
νοσήματα και 267 υγιείς
μάρτυρες

Ιντερφερόνες

- 1957 (Isaacs and Lindenmann)
- Ουσίες που «παρεμβαίνουν» (interfere) στον πολλαπλασιασμό των ιών σε κυτταρικές καλλιέργειες
- Φυσικές πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες
- Εκκρίνονται από τα ευκαρυωτικά κύτταρα σε απάντηση σε ιογενείς λοιμώξεις, νεοπλασίες
- Μέρος της ελικοειδούς οικογένειας των κυτταροκινών

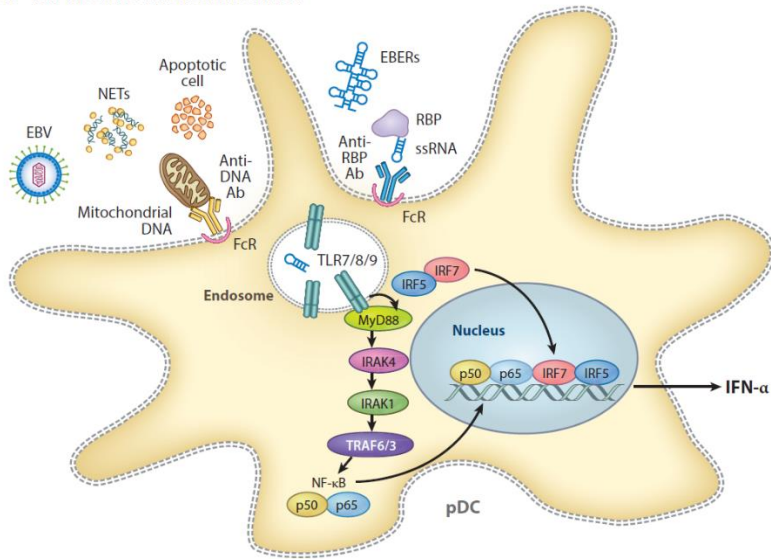


Τύποι ιντερφερονών

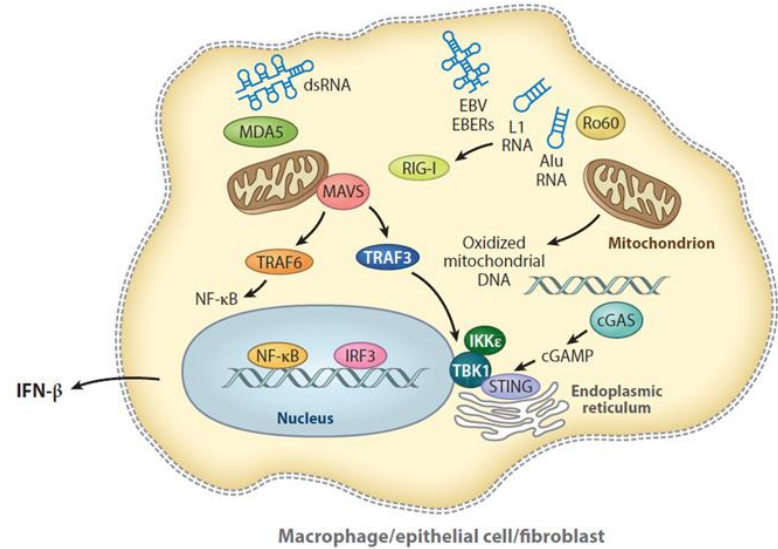
Τύπος I	Τύπος II	Τύπος III
13 IFN α 's, IFN β , IFN κ , IFN ϵ , και IFN ω	IFN γ	IFN λ s (IL-28 α and β , IL-29)
Χρωμόσωμα 9	Χρωμόσωμα 12	
Παράγεται κατά τη διάρκεια μηχανισμών φυσικής ανοσίας- Προστασία από την εισβολή ιών	Παράγεται κατά τη διάρκεια επίκτητων ανοσολογικών αποκρίσεων	Παρόμοιες δράσεις με τον τύπο I, διαφορετικός υποδοχέας
Πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα, ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα	NK, T κύτταρα, μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα	Πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

Πως παράγεται η ιντερφερόνη τύπου I;

a TLR-mediated induction of IFN-I



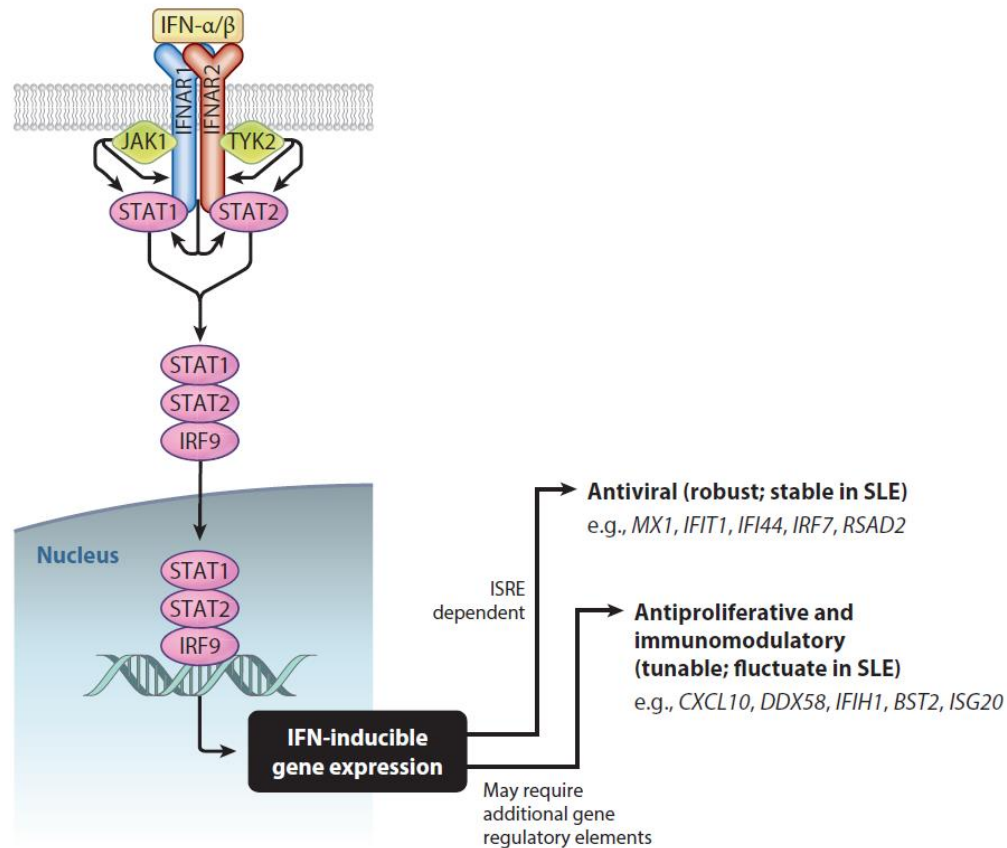
b Cytosolic sensor-mediated induction of IFN-I



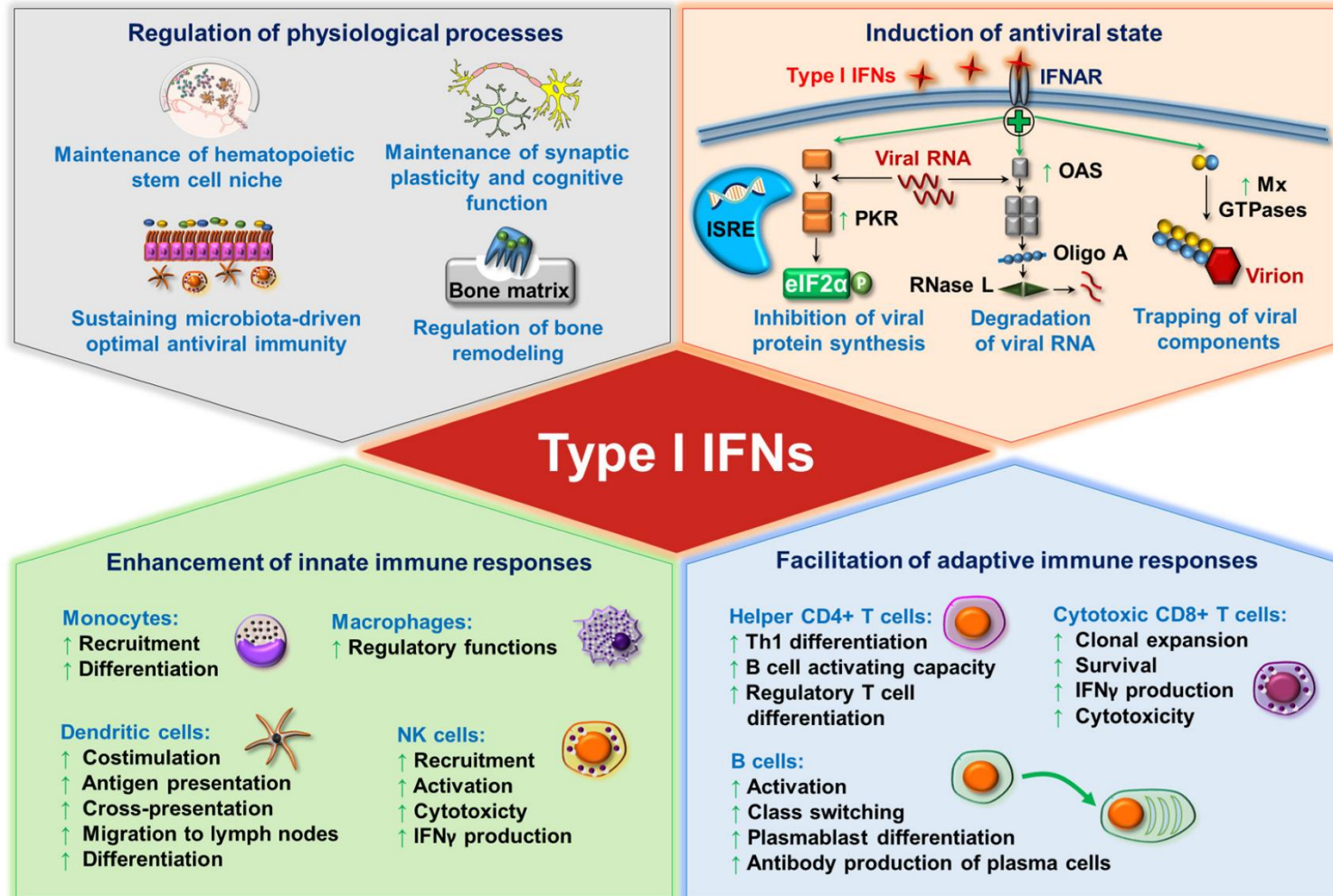
Πού οφείλονται τα αυξημένα επίπεδα τύπου I ιντερφερόνης στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα;

- Γενετικές διαταραχές
- Νουκλεϊκά οξέα προερχόμενα από ουδετερόφιλα τα οποία υπόκεινται ΝΕΤωση
- Ανοσυμπλέγματα που περιλαμβάνουν ενδογενή νουκλεϊκά οξέα
- Ενδογενή ρετροστοιχεία (LINE-1, Alu)
- Υπολειμματικό μιτοχονδριακό DNA στα ώριμα ερυθρά ασθενών με ΣΕΛ

Σηματοδότηση τύπου I ιντερφερόνης μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα IFN α/β



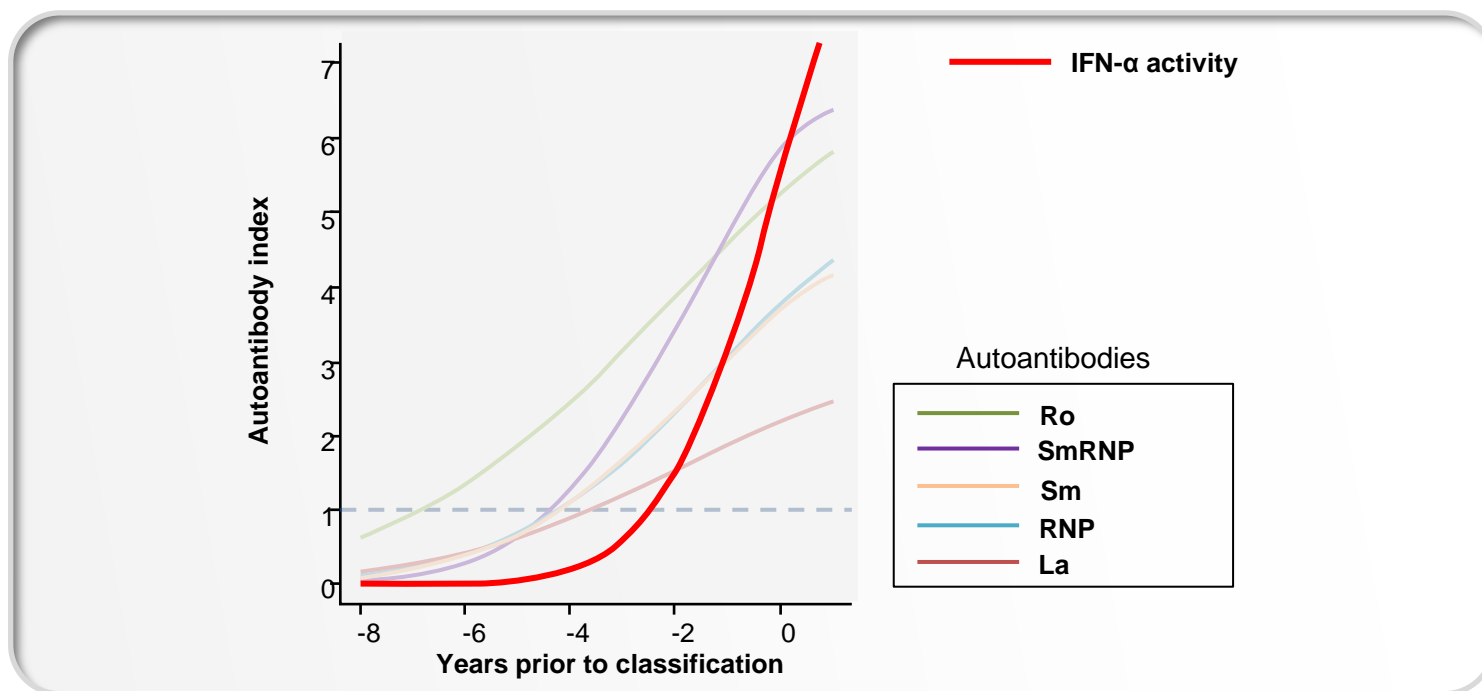
Interferon type I - Multiple biological actions



Ιντερφερόνη τύπου Ι, βιολογικές δράσεις και κλινικές συσχετίσεις στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο

Variable	Beta Coefficient	Odds Ratio (95% C.I.)	P-value
Anti-RBP	2.54	12.71 (2.15, 75.11)	0.004
Renal	2.32	10.21 (1.81, 57.50)	0.007
Low complement (C)	2.00	7.38 (1.39, 39.20)	0.017
SDI	0.41	1.51 (1.01, 2.24)	0.038
HCQ	-1.59	0.20 (0.04, 1.09)	0.058
Caucasian	-1.58	0.21 (0.03, 1.29)	0.085

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων και τύπου I ιντερφερόνης εμφανίζονται πριν τις κλινικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

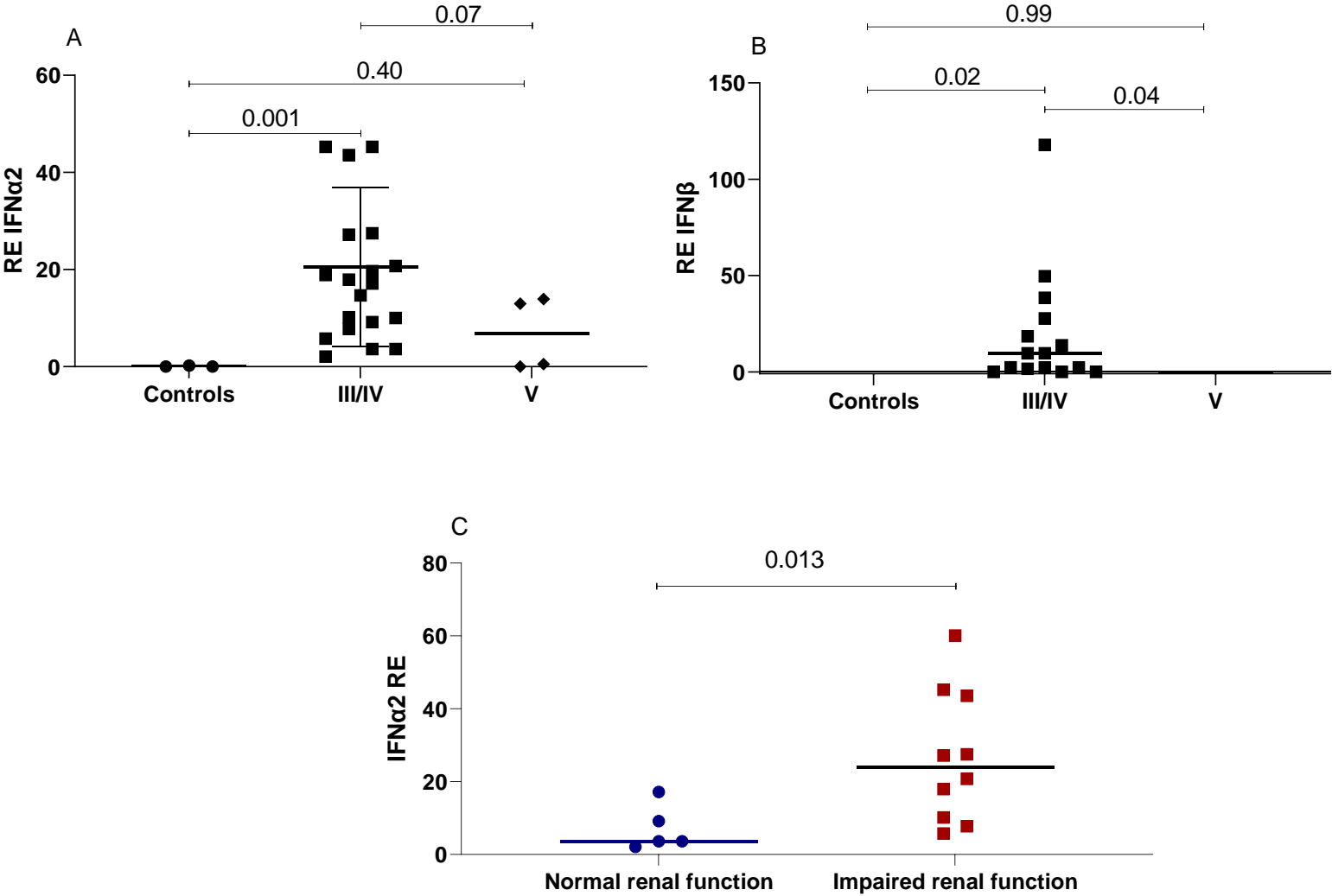


Munroe ME, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2014-2021.

High Systemic Type I Interferon Activity is Associated with Active Class III/IV Lupus Nephritis

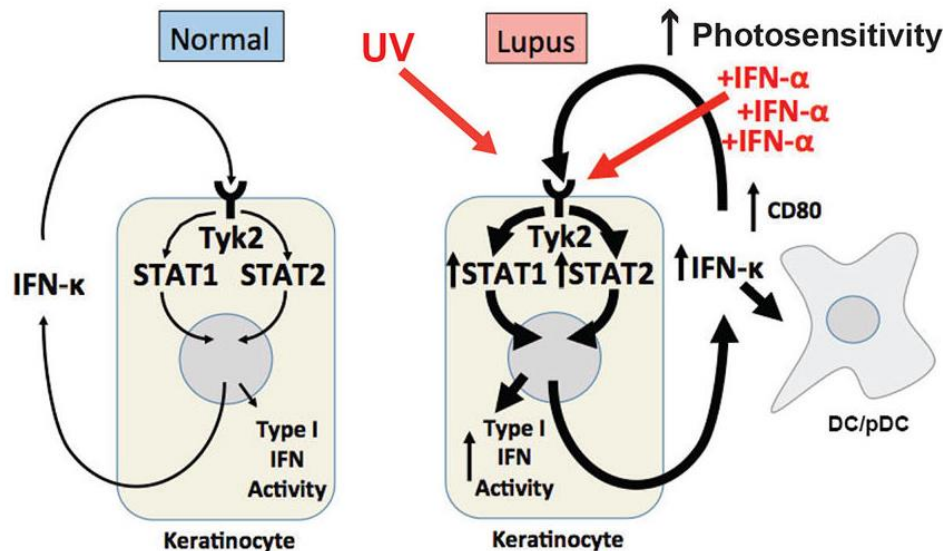
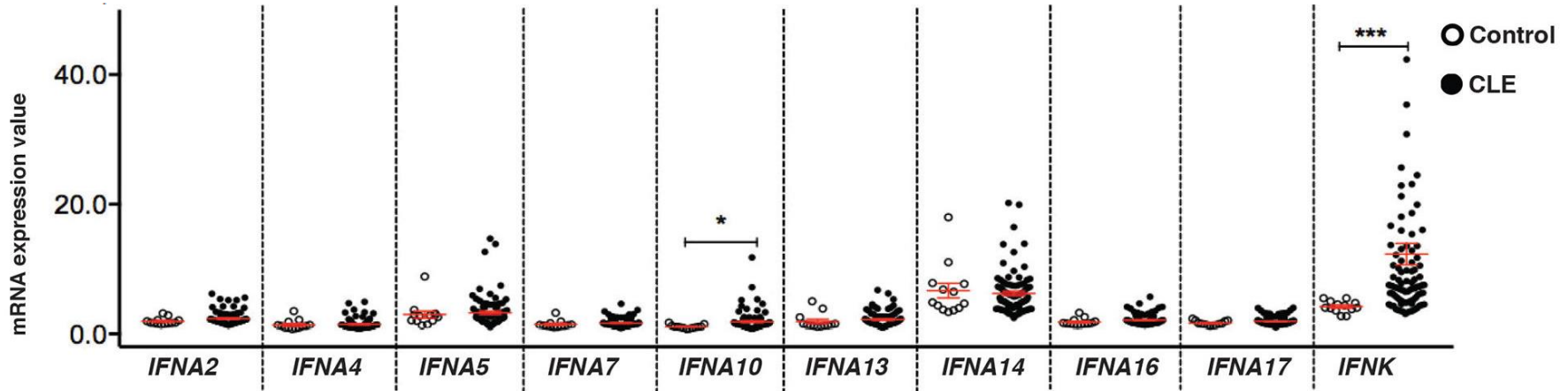
- Αυξημένα ποσοστά νεφρίτιδας τύπου III/IV LN σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης τύπου I (OR=5.48, $p=4.0 \times 10^{-7}$).
- Ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την παρουσία νεφρίτιδας τύπου III/IV σε σχέση με C3 και αντί-DNA

Αυξημένα επίπεδα ενεργότητας τύπου I ιντερφερόνης σε ασθενείς με υπερπλαστική νεφρίτιδα λύκου

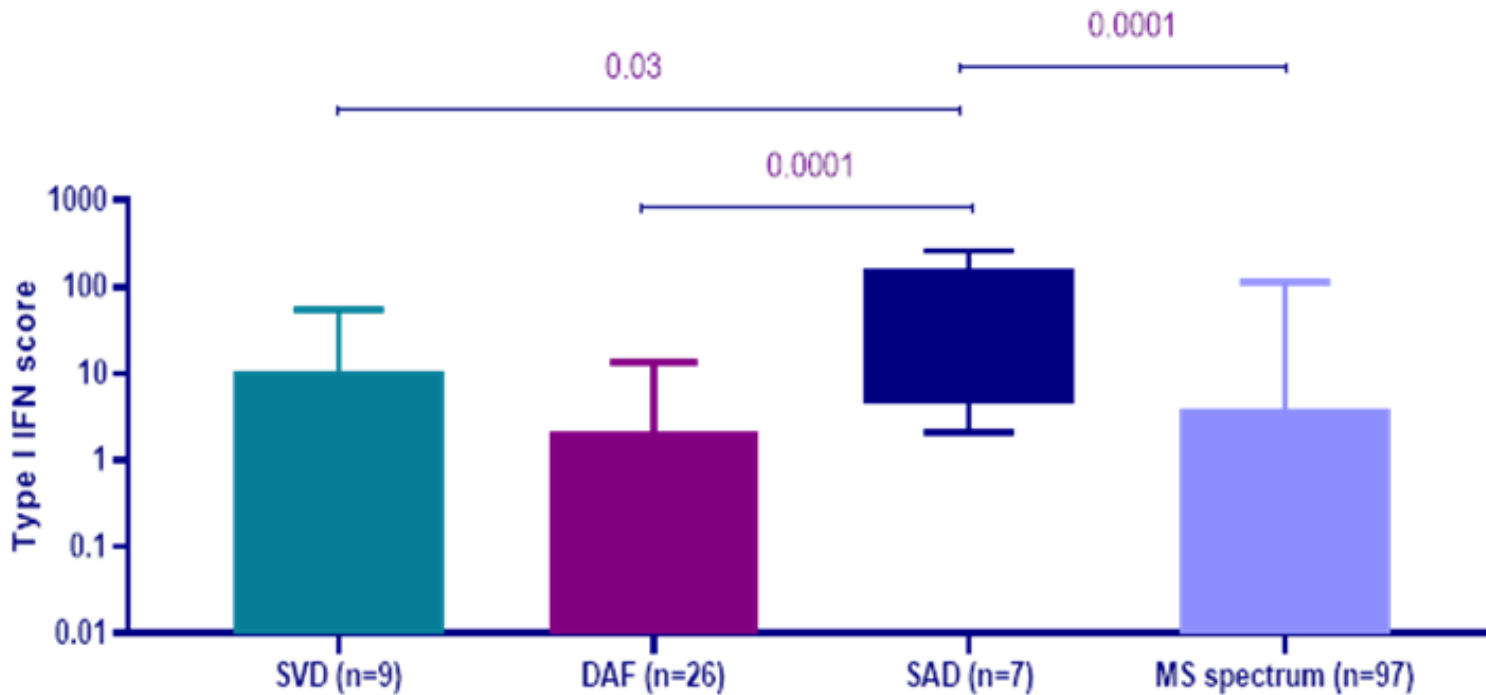


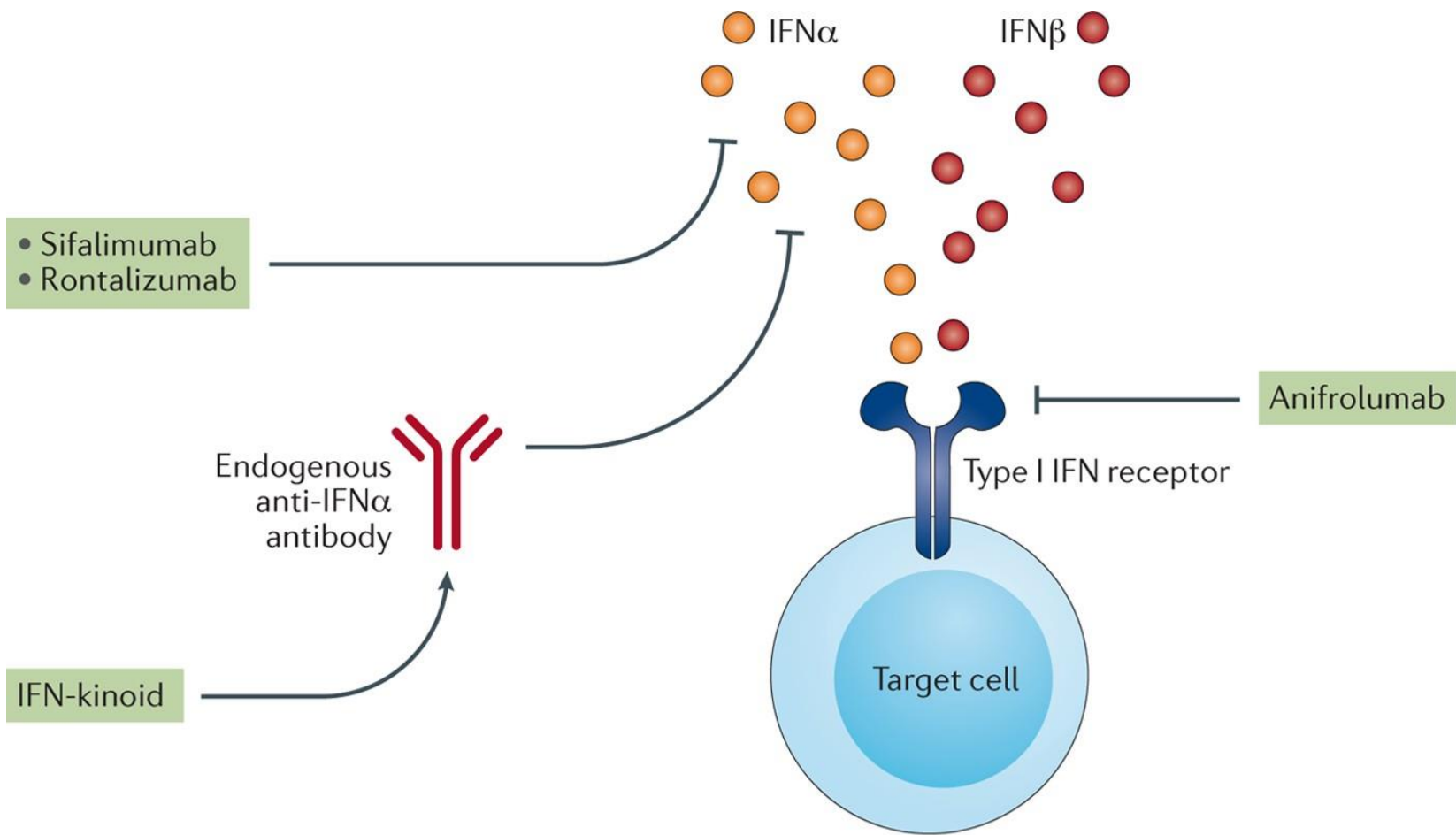
Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal derived interferon kappa

MK Sarkar¹, GA Hile^{2,3}, LC Tsoi^{1,4,5}, X Xing¹, J Liu², Y Liang¹, CC Berthier⁶, WR Swindell¹, M Patrick¹, S Shuai¹, PS Tsou², R Uppala¹, MA Beamer¹, A Srivastava⁷, SL Bielas⁷, PW Harms^{1,8}, S Getsios⁹, JT Elder¹, JJ Voorhees¹, JE Gudjonsson^{#1}, and JM Kahlenberg^{#2}



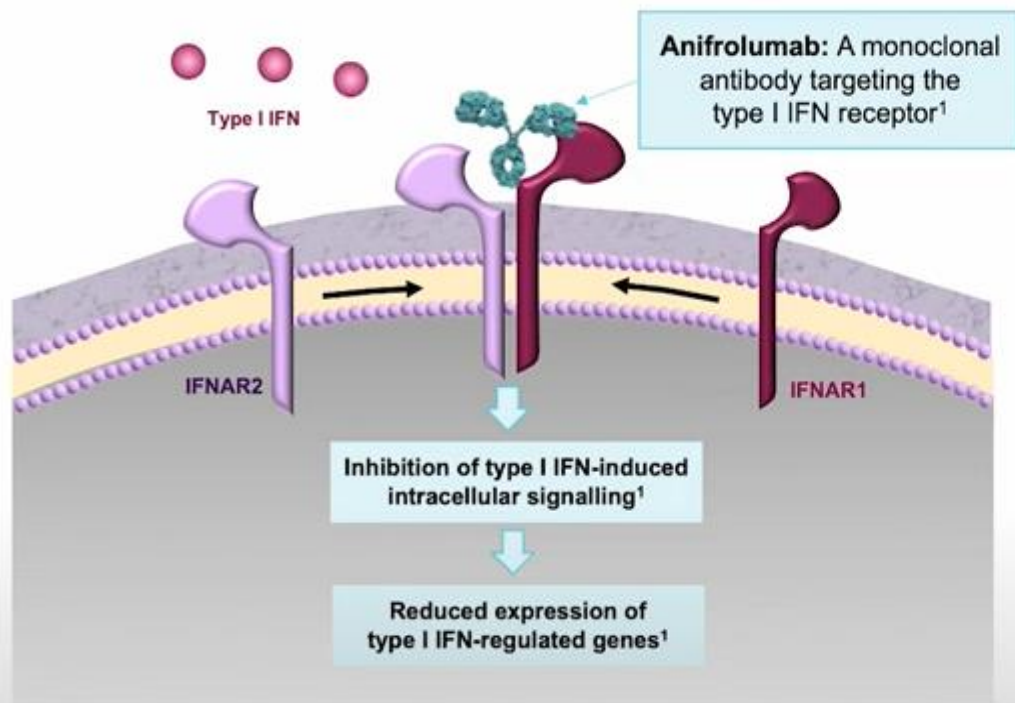
Αυξημένα επίπεδα ενεργότητας τύπου I ιντερφερόνης σε ασθενείς με εκδηλώσεις προσομοιάζουσες με σκλήρυνση κατά πλάκας και πληρούν κριτήρια για συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα





Anifrolumab-Τι είναι;

IgGκ μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της υπομονάδας 1 του υποδοχέα της ιντερφερόνης I



- ✓ Anifrolumab is approved in several countries for the treatment of adult patients with SLE who are receiving standard therapy²⁻⁴

IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; IFNAR, interferon- α receptor; SLE, systemic lupus erythematosus.

1. Riggs JM, et al. *Lupus Sci Med*. 2018;5:e000261. 2. SAPHNELO. Prescribing Information. July 2021. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761123s000bl.pdf. 3. AstraZeneca. Saphnelo approved in Japan for systemic lupus erythematosus. September 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/saphnelo-approved-in-japan-for-sle.html>. Accessed on February 14, 2022. 4. AstraZeneca. Saphnelo recommended for approval in the EU by CHMP for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. December 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/saphnelo-recommended-for-eu-approval-for-sle.html#:~:text=Saphnelo%20was%20recently%20approved%20in,are%20ongoing%20in%20additional%20countries>. Accessed on February 14, 2022.

Anifrolumab-Ποια είναι η δόση και η οδός χορήγησης;

- 300mg κάθε 4 εβδομάδες
- iv, έγχυση 30 λεπτών



PHARMACY PRACTICE NEWS

**FDA Approves Saphnelo, First New
Treatment for Lupus in 10 Years**

**Lupus Foundation of America
Celebrates FDA Approval of Saphnelo™
(Anifrolumab-fnia) as a New Treatment
for Lupus**

Lupus Research Alliance Applauds U.S. FDA
Approval of AstraZeneca's anifrolumab-fnia
(Saphnelo™) for Systemic Lupus
Erythematosus (SLE)

Μελέτες έγκρισης

Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus

Richard Furie,¹ Munther Khamashta,² Joan T. Merrill,³ Victoria P. Werth,⁴ Kenneth Kalunian,⁵ Philip Brohawn,⁶ Gabor G. Illei,⁶ Jorn Drappa,⁶ Liangwei Wang,⁶ and Stephen Yoo,⁷ for the CD1013 Study Investigators

Furie R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):376-386.

Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial

*Richard A Furie, Eric F Morand, Ian N Bruce, Susan Manzi, Kenneth C Kalunian, Edward M Vital, Theresa Lawrence Ford, Ramesh Gupta, Falk Hiepe, Mittermayer Santiago, Philip Z Brohawn, Anna Berglind, Raj Tummala, on behalf of the TULIP-1 study investigators**

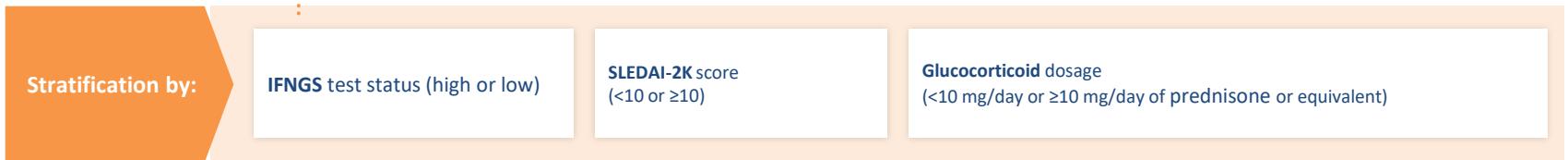
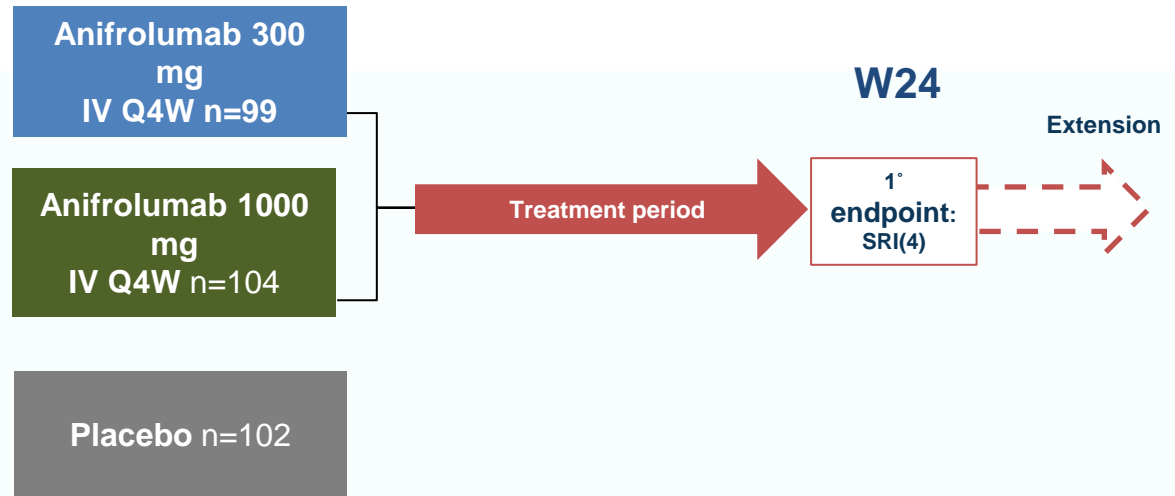
Furie et al, Lancet Rheumatol 2019; 1: e208–19

Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglind, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators*

Morand EF, N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):211-221.

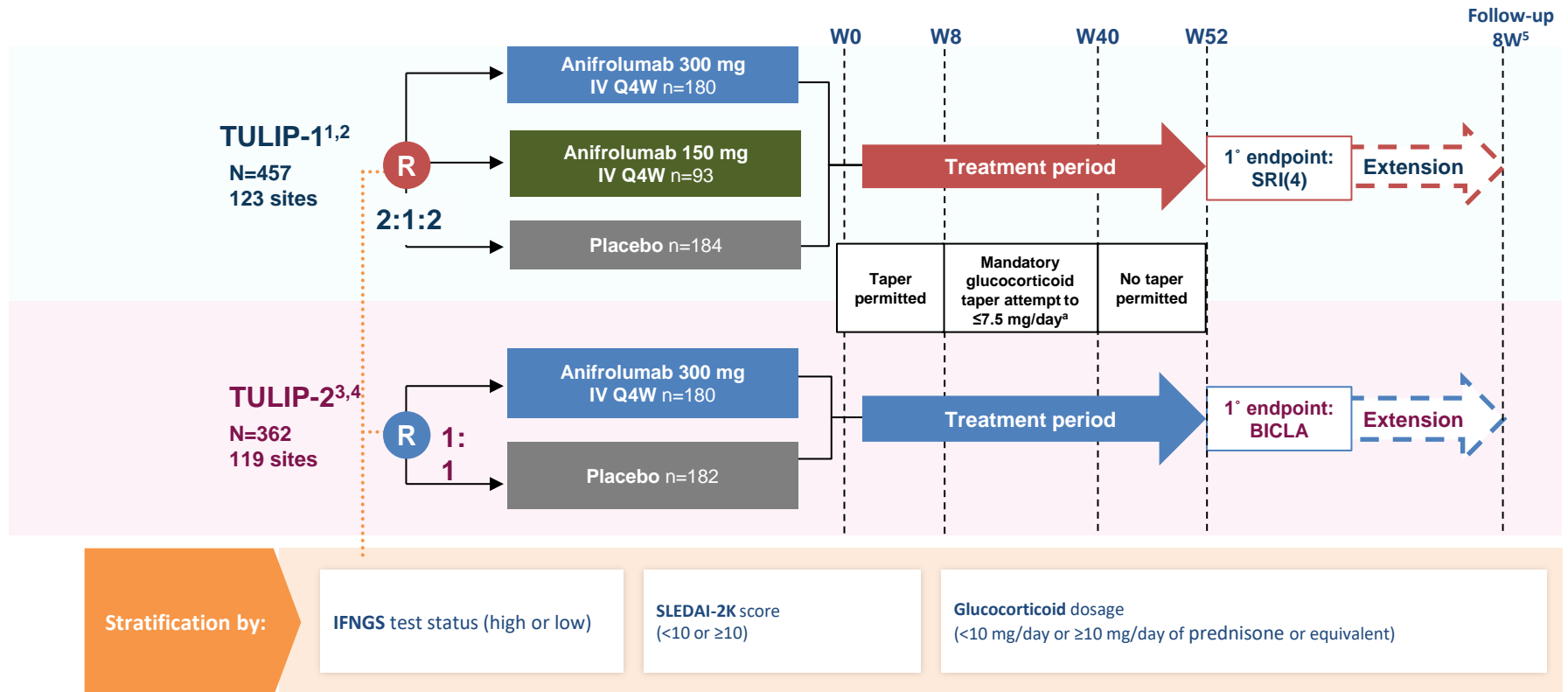
MUSE-Σχεδιασμός



^aFor patients with baseline glucocorticoid dosage ≥10 mg/day prednisone or equivalent.

1. Furie RA, et al. Supplementary Appendix. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19. 2. Furie RA, et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19. 3. Morand EF, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21. 4. Morand EF, et al. Supplementary Appendix. *N Engl J Med.* 2020;382:211–221.

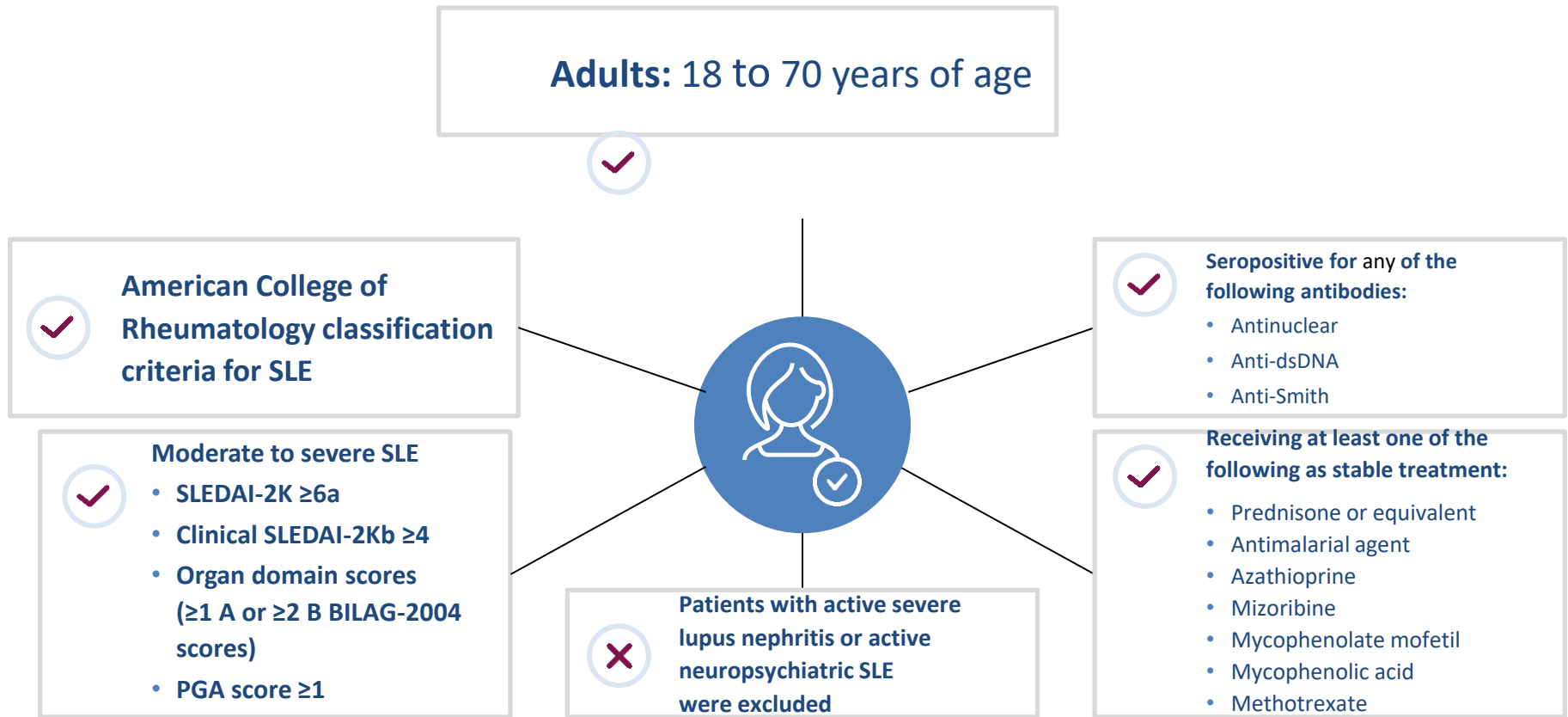
Παρόμοιος σχεδιασμός TULIP-1 και TULIP-2 μελετών



^aFor patients with baseline glucocorticoid dosage ≥10 mg/day prednisone or equivalent.

1. Furie RA, et al. Supplementary Appendix. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19. 2. Furie RA, et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19. 3. Morand EF, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21. 4. Morand EF, et al. Supplementary Appendix. *N Engl J Med.* 2020;382:211–221.

Κριτήρια εισαγωγής- Αποκλεισμού



^aExcluding fever, lupus-related headache, or organic brain syndrome; ^bSLEDAI-2K without laboratory results.

1. Morand EF, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21. 2. Furie RA, et al. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208–19. 3. TULIP 2 CSP: AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical study protocol D3461C00004. May 23, 2019.

Δημογραφικά στοιχεία

	Total Population		
	Trial 1 (N = 305)	Trial 2 (N = 457)	Trial 3 (N = 362)
Mean Age (years)	40	41	42
Female (%)	93	92	93
White (%)	42	71	60
Black/African American (%)	13	14	12
Asian (%)	7	5	17
Hispanic or Latino (%)	42	19	30
Baseline SLEDAI-2K score			
Mean (SD)	10.9 (4.1)	11.3 (3.72)	11.5 (3.76)
≥ 10 points, n (%)	182 (60)	328 (72)	260 (72)
BILAG organ system scoring (Overall)			
At least one A, n (%)	152 (50)	217 (48)	176 (49)
No A and at least 2 Bs, n (%)	134 (44)	211 (46)	169 (47)
Positive Anti-dsDNA levels, n (%)	185 (77)	207 (45)	159 (44)
Abnormal ANA, n (%)	299 (98)	412 (90)	325 (90)
Abnormal Complement C3 level, n (%)	119 (39)	157 (34)	144 (40)
Abnormal Complement C4 level, n (%)	74 (24)	95 (21)	95 (26)
Baseline SLE treatment			
OCS, n (%)	258 (85)	381 (83)	292 (81)
Antimalarials, n (%)	219 (72)	334 (73)	252 (70)
Immunosuppressants, n (%)	150 (49)	214 (47)	174 (48)

Αποτελέσματα

Πρωτογενή καταληκτικά σημεία

Phase 3

Phase 3

Phase 2

TULIP-2

N=362

TULIP-1

N=457

MUSE

N=305

PRIMARY ENDPOINTS

BICLA response at 52 weeks

SRI-4 response at 52 weeks

SRI-4 response and sustained reduction in OCS at 24 weeks

SAPHNELO 300 mg + ST vs placebo + ST

47.8% vs 31.5%

Difference (95% CI): 16.3% (6.3, 26.3)

P = 0.001

49.0% vs 43.0%

Difference (95% CI): 6.0% (-4.2, 16.2)

Primary endpoint did not meet statistical significance

34.3% vs 17.6%

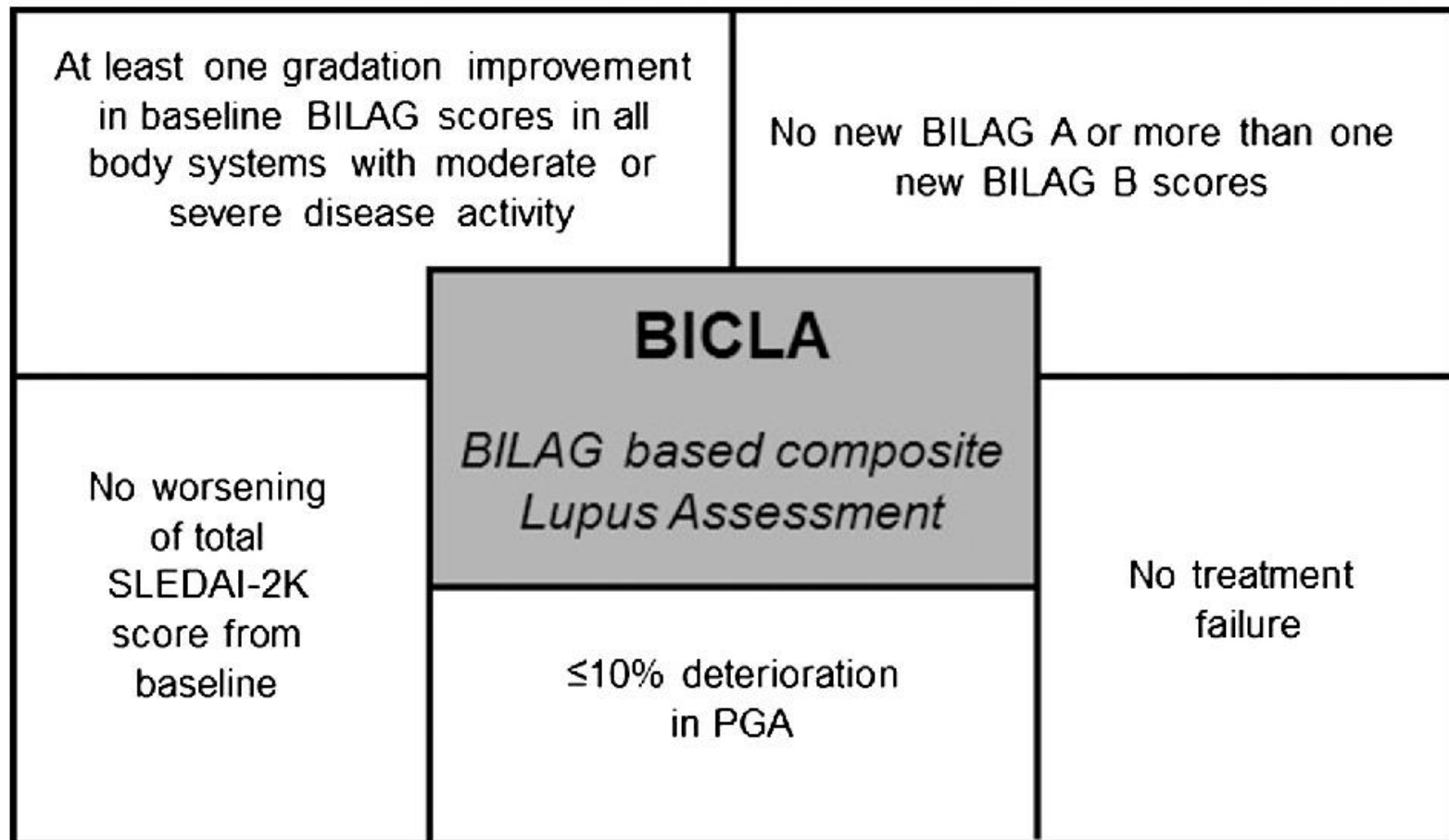
Odds ratio (90% CI): 2.4 (1.3, 4.3)

P = 0.014

SRI-4: Systemic lupus erythematosus responder index-4

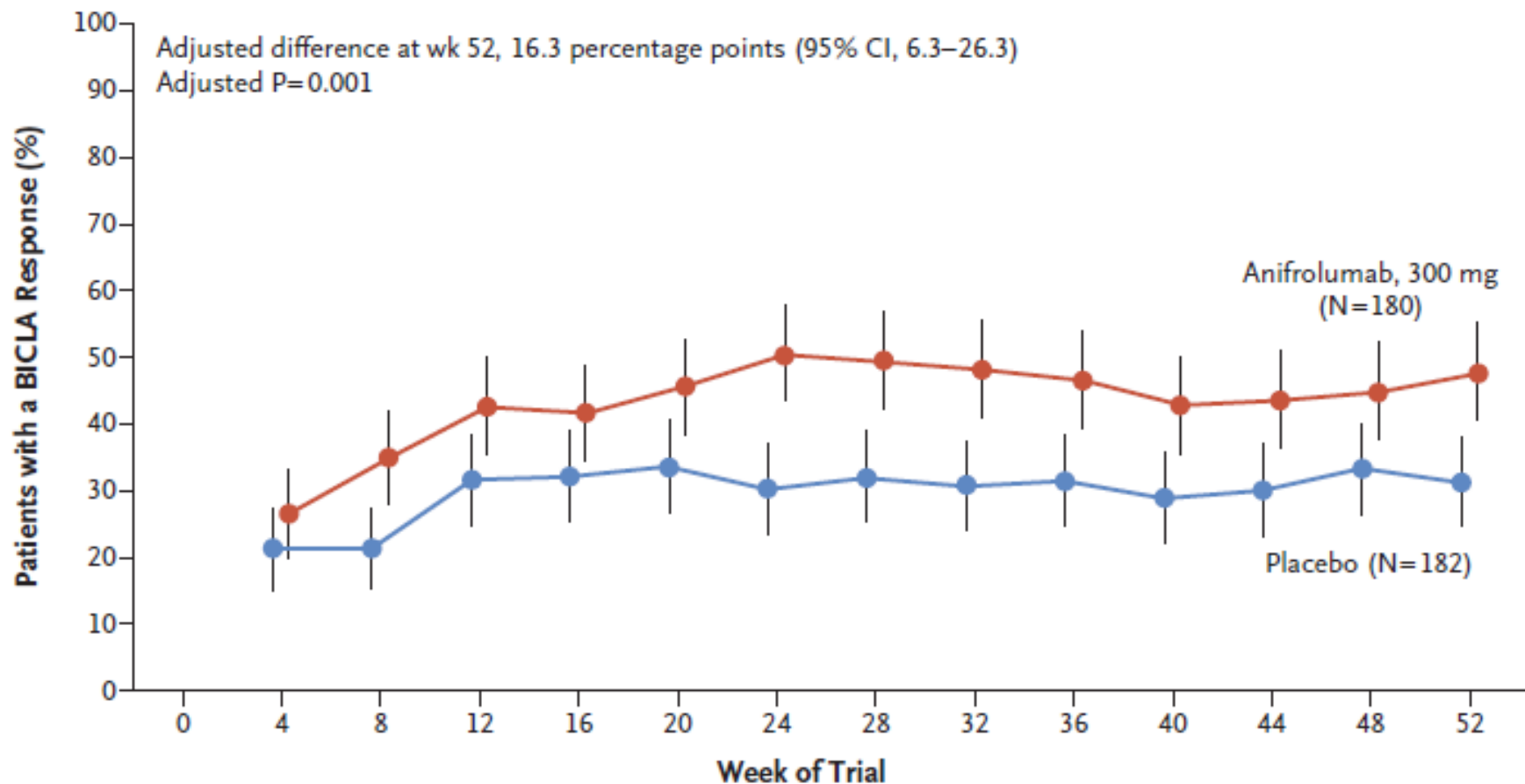
1. Μείωση ≥ 4 βαθμών στο δείκτη SELENA- SLEDAI
2. Όχι νέο BILAG-A ή ≤ 1 νέο BILAG B
3. Απουσία επιδείνωσης PGA ≥ 0.3 (0 χωρίς ενεργότητα νόσου, 3 max ενεργότητα νόσου)

BICLA Response



Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Anifrolumab με βελτίωση της απάντησης BILAG

BICLA Responses over Time



BICLA Response Rate at Week 52

	Trial 1 ^{*,†}		Trial 2 ^{*,†}		Trial 3 [‡]	
	Anifrolumab- fnia 300 mg (N=99)	Placebo (N=102)	Anifrolumab- fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=184)	Anifrolumab- fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=182)
BICLA Response Rate§						
Responder, n (%)	54 (54.6)	27 (25.8)	85 (47.1)	55 (30.2)	86 (47.8)	57 (31.5)
Difference in Response Rates (95% CI)	28.8 (15.7, 41.9)		17.0 (7.2, 26.8)		16.3 (6.3, 26.3) p-value = 0.001	
Components of BICLA Response§						
BILAG Improvement, n (%)	54 (54.5)	28 (27.5)	85 (47.2)	58 (31.5)	88 (48.9)	59 (32.4)
No Worsening of SLEDAI-2K, n (%)	73 (73.7)	61 (59.8)	121 (67.2)	104 (56.5)	122 (67.8)	94 (51.6)
No Worsening of PGA, n (%)	76 (76.8)	62 (60.8)	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)

Κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Ποσοστά ασθενών με μείωση κορτικοστεροειδών

Μείωση CLASI (Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index)

≥50% βελτίωση σε ευαισθησία/οίδημα αρθρώσεων

Ποσοστό εξάρσεων ανά έτος

Κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Ποσοστά ασθενών με μείωση κορτικοστεροειδών

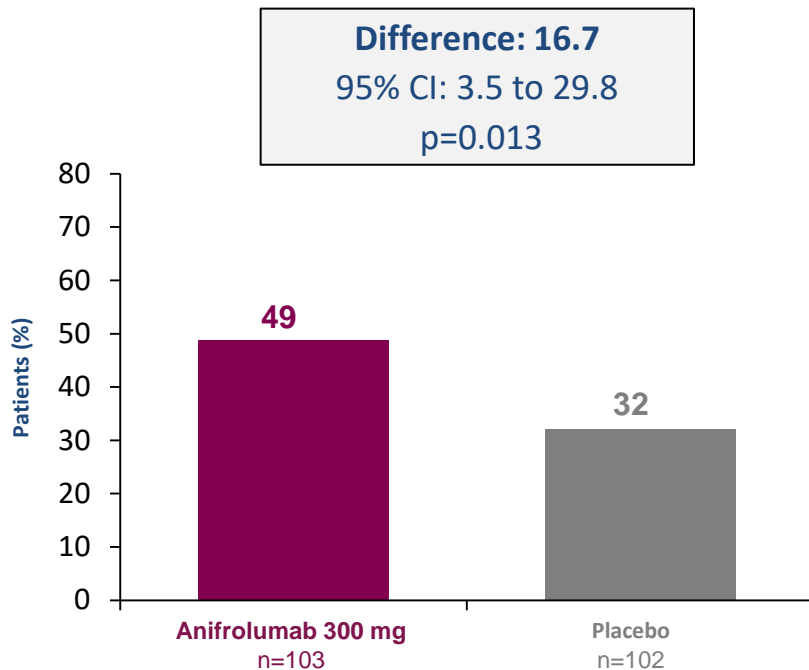
≥50% βελτίωση σε ευαισθησία/οίδημα αρθρώσεων

Μείωση CLASI (Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index)

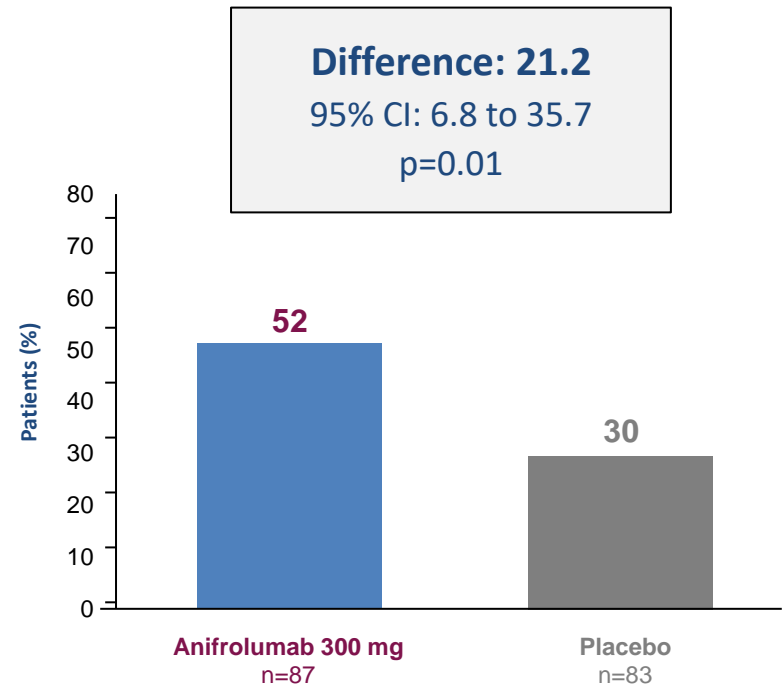
Ετήσιο ποσοστό εξάρσεων

Αυξημένο ποσοστό ασθενών με σταθερά μειωμένη δόση κορτικοστεροειδών 7.5 mg ημερησίως από την εβδομάδα 40 -52

TULIP-1



TULIP-2



Κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Ποσοστά ασθενών με μείωση κορτικοστεροειδών

Μείωση CLASI (Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index)

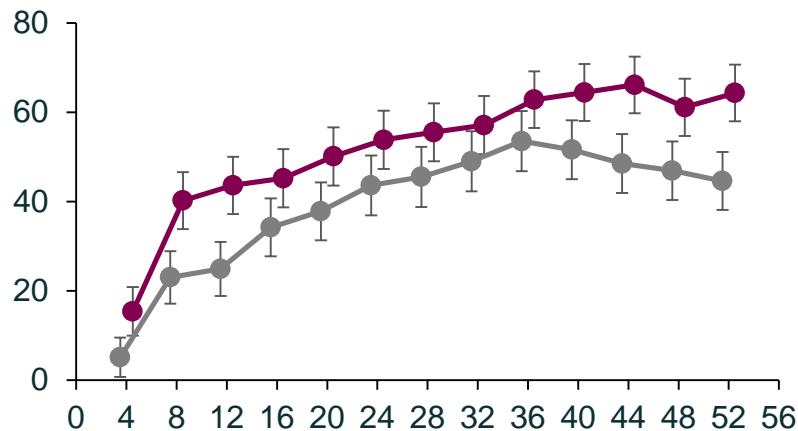
≥50% βελτίωση σε ευαισθησία/οίδημα αρθρώσεων

Ετήσιο ποσοστό εξάρσεων

Αυξημένο ποσοστό ασθενών με μείωση του CLASI score $\geq 50\%$ από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την 12^η εβδομάδα στην ομάδα του Anifrolumab

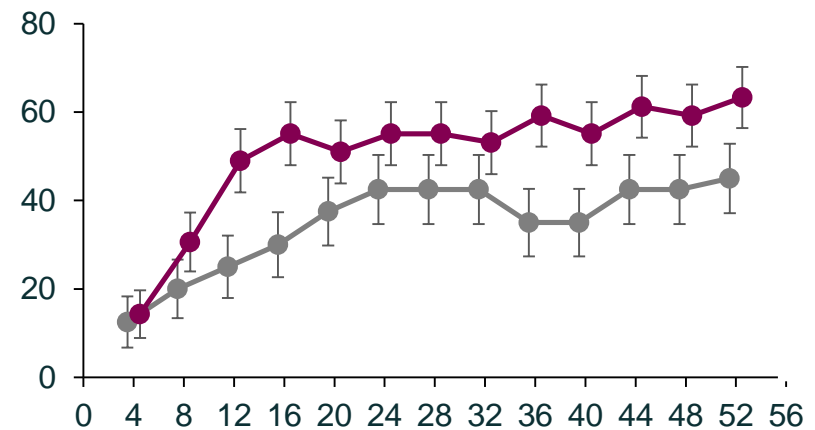
TULIP-1

Difference: 18.7
95% CI: 1.4 to 36.0
 $p=0.034$



TULIP-2

Difference: 24
95% CI: 4.3 to 43.6
 $p=0.04$



Week 1

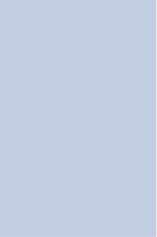


Week 40

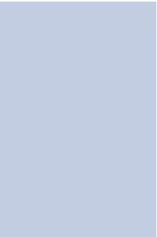


Patient was receiving anifrolumab 300 mg Q4W

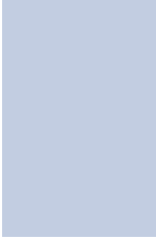
Κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία



Ποσοστά ασθενών με μείωση κορτικοστεροειδών



≥50% βελτίωση σε ευαισθησία/οίδημα αρθρώσεων

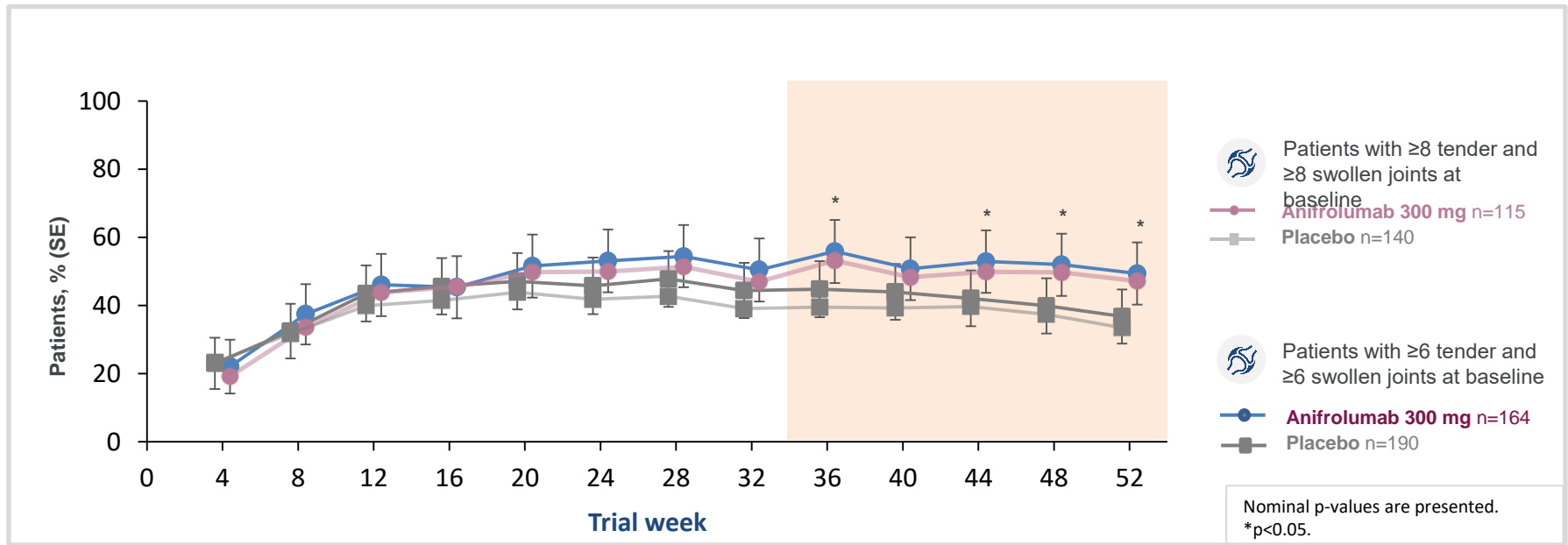


Μείωση CLASI (Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index)



Ετήσιο ποσοστό εξάρσεων

Ποσοστό ασθενών με βελτίωση $\geq 50\%$ στον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων



At W36, W44, W48, and W52, more patients had improved joint counts with anifrolumab vs placebo

Results are descriptive only.

- Points are estimates and bars are standard errors.
 - ^aSwollen and tender joint count responder rates were adjusted for the factors which randomization was stratified using the stratified Cochran-Mantel-Haenszel method.
- Morand EF, et al. Poster 1828. Presented at: American College of Rheumatology All-Virtual Annual Meeting; November 5–9, 2020.

Κύρια δευτερογενή καταληκτικά σημεία

Ποσοστά ασθενών με μείωση κορτικοστεροειδών

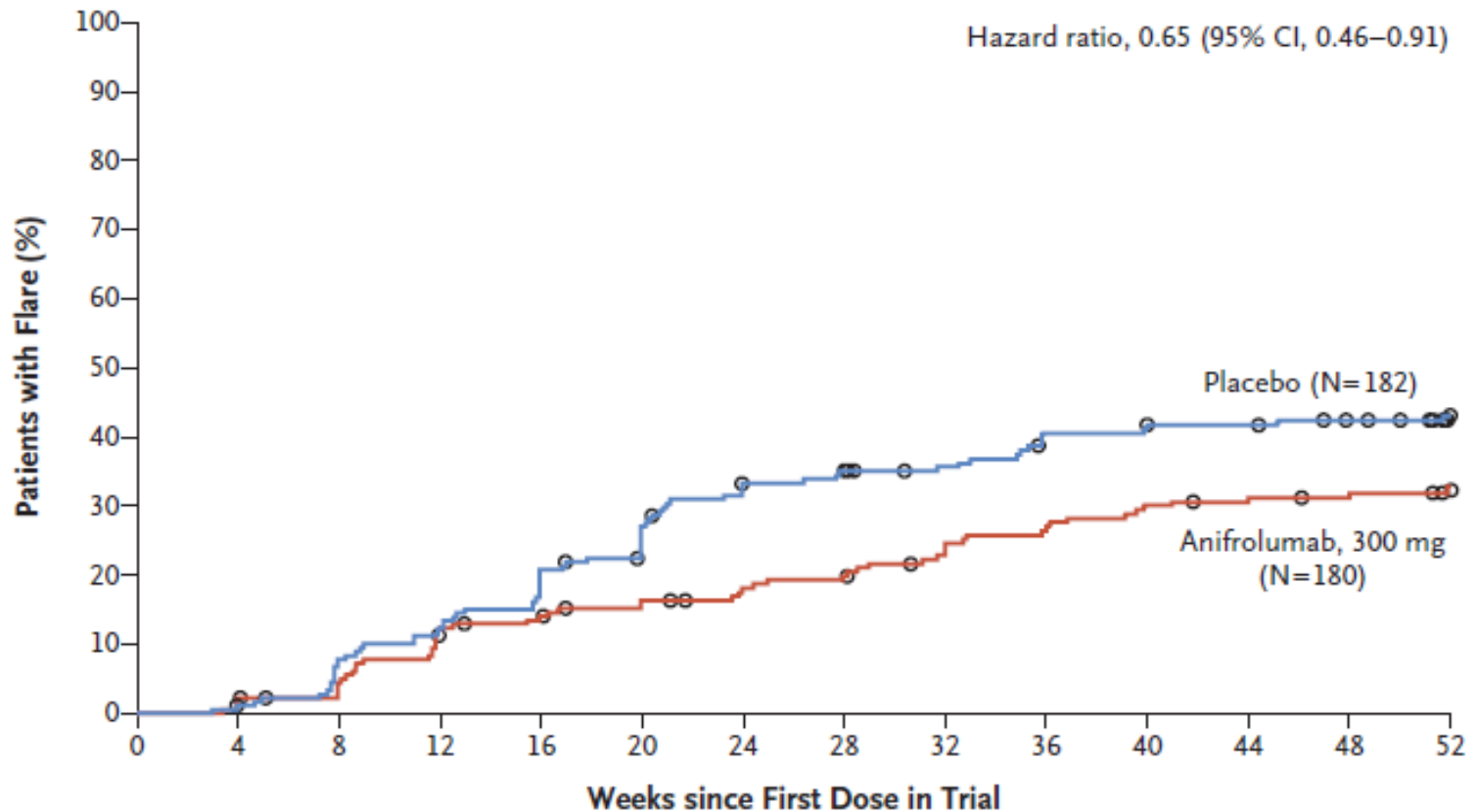
Μείωση CLASI (Cutaneous lupus erythematosus Disease Area and Severity Index)

≥50% βελτίωση σε ευαισθησία/οίδημα αρθρώσεων

Ετήσιο ποσοστό εξάρσεων

Μειωμένα ποσοστά ασθενών με έξαρση νόσου (p=0.08)

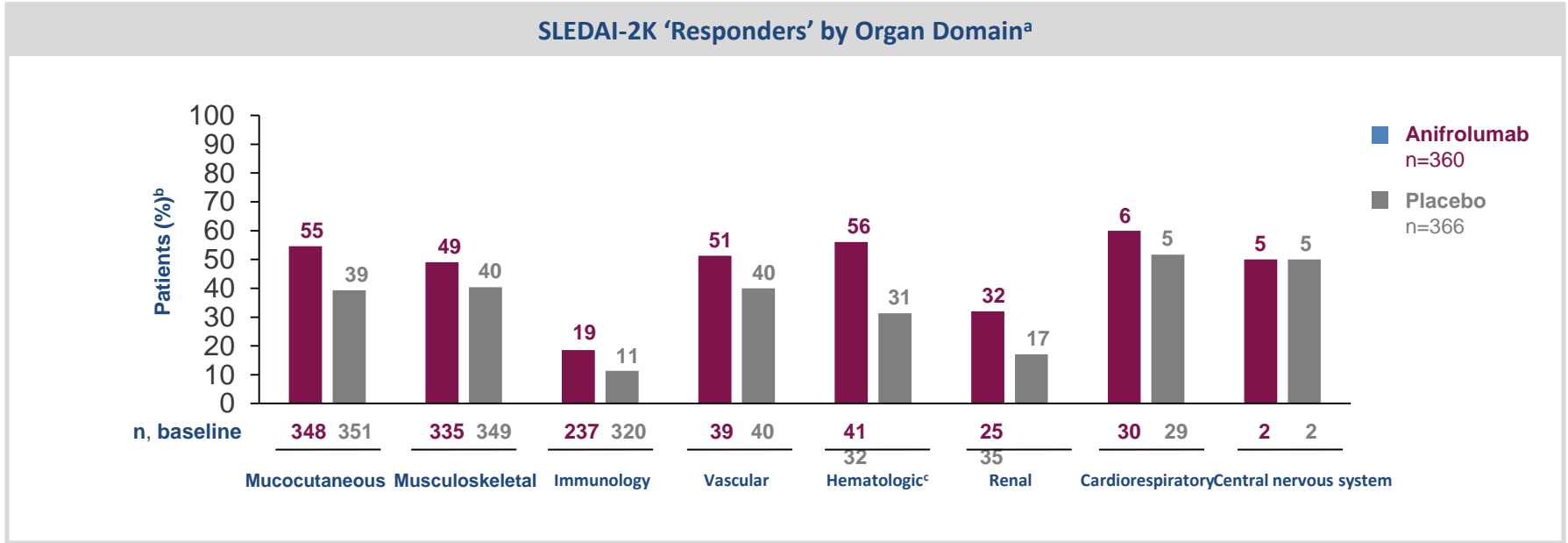
Time to First Flare



No. at Risk

Placebo	182	181	167	159	149	137	120	113	107	98	97	95	91	77
Anifrolumab, 300 mg	180	179	175	158	153	147	141	138	130	124	118	116	114	103

Efficacy Across SLEDAI-2K Organ Domain Scores at Week 52

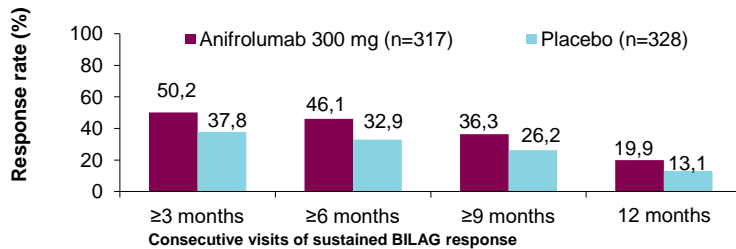


More patients responded in the mucocutaneous, musculoskeletal, and immunologic SLEDAI-2K domains with anifrolumab 300 mg than with placebo; similar results were also seen in less frequently affected domains

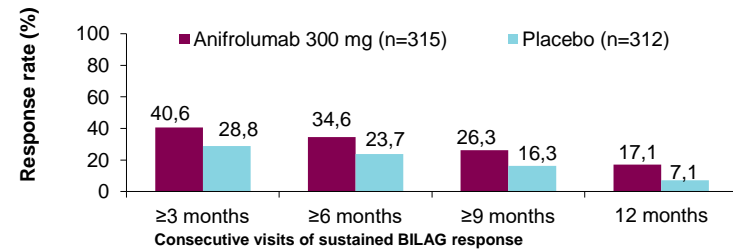
^aPatients treated with restricted medication beyond protocol-allowed threshold, and those who discontinued anifrolumab, are regarded as nonresponders. SLEDAI-2K responder rates were calculated using a stratified Cochran–Mantel–Haenszel approach; ^bPatients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system manifestations were excluded; ^cExcluding fever. Morand EF, et al. Poster 1828. Presented at: American College of Rheumatology All-Virtual Annual Meeting; November 5–9, 2020.

BILAG Response in the (A) Musculoskeletal, (B) Mucocutaneous, (C) Constitutional Domains in Pooled TULIP-1 and TULIP-2 Trials on Consecutive Visits Up to and Including Week 52

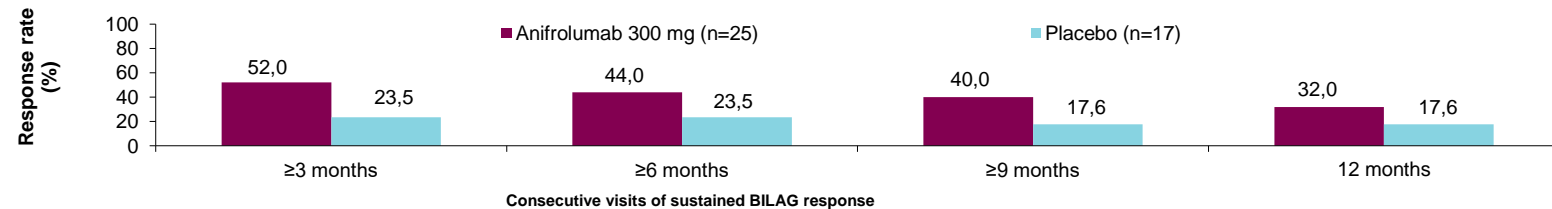
A. Musculoskeletal



B. Mucocutaneous

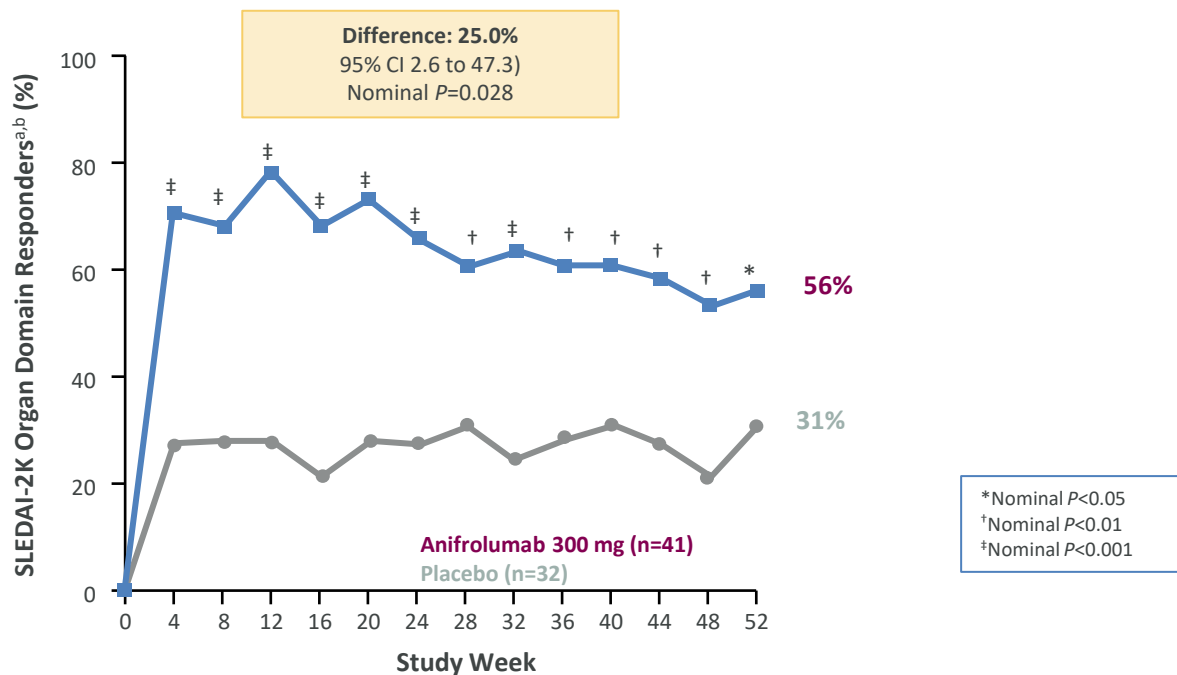


C. Constitutional



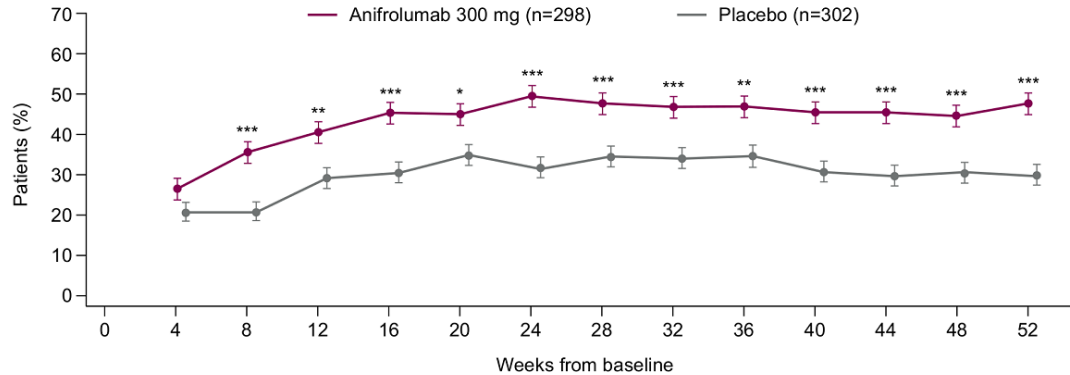
- BILAG, British Isles Lupus Assessment Group.
Organ domains with <20 patients with organ involvement at baseline are not shown (gastrointestinal, neuropsychiatric, ophthalmic, and hematologic).

Βελτίωση αιματολογικών παραμέτρων στις 52 εβδομάδες



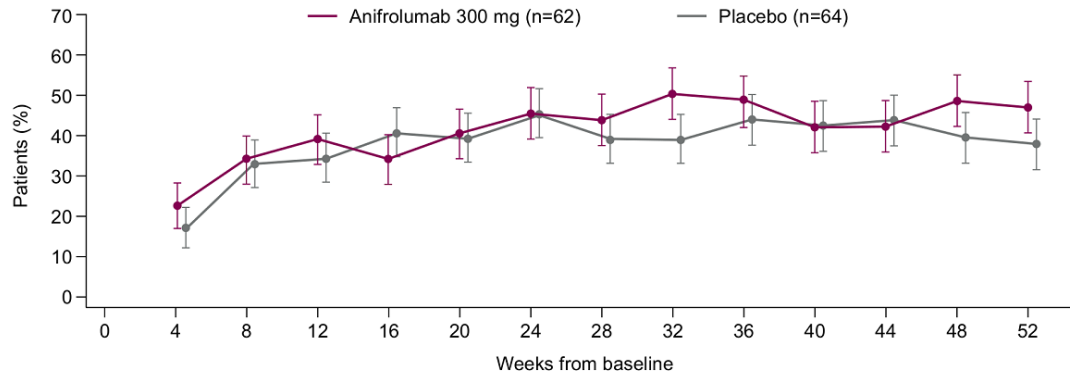
Η παρουσία της σφραγίδας της ιντερφερόνης επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία;

A



Anifrolumab 300 mg n =	298	298	298	298	298	298	298	298	298	298	298	298	298
Placebo n =	302	302	302	302	302	302	302	302	302	302	302	302	302

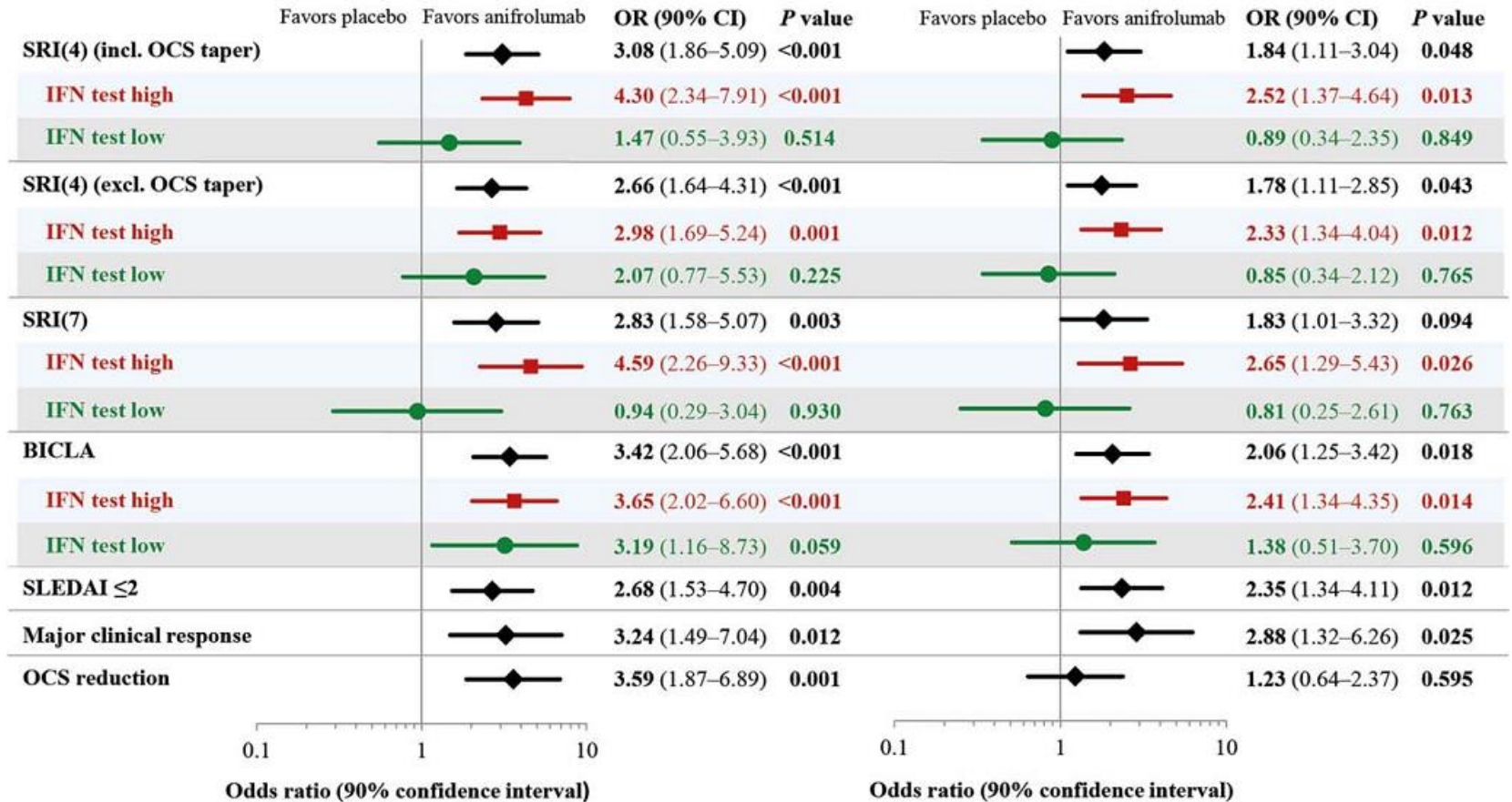
B



Anifrolumab 300 mg n =	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Placebo n =	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64

Anifrolumab 300 mg

Anifrolumab 1,000 mg



Δεδομένα ασφάλειας

ADVERSE REACTIONS OCCURRING IN $\geq 2\%$ OF PATIENTS ON SAPHNELO 300 MG IN THREE CLINICAL TRIALS AT 52 WEEKS¹

Adverse reaction	SAPHNELO + ST (n=459), %	Placebo + ST (n=466), %
Upper respiratory tract infection*	34	23
Bronchitis [†]	11	5.2
Infusion-related reactions	9.4	7.1
Herpes zoster	6.1	1.3
Cough	5.0	3.2
Respiratory tract infection [‡]	3.3	1.5
Hypersensitivity	2.8	0.6

All patients received standard therapy. *Upper respiratory tract infections (including Upper respiratory tract infections, Nasopharyngitis, Pharyngitis).

[†]Bronchitis (including Bronchitis, Bronchitis viral, Tracheobronchitis)

[‡]Respiratory tract infection (including Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Respiratory tract infection bacterial).

**Safety profile was evaluated
across 3 clinical trials involving more
than 1000 adult patients**

Anifrolumab-Αντενδείξεις

- Αναφυλακτική αντίδραση στο anifrolumab

Anifrolumab-Σημεία προσοχής

- Δεν συγχορηγείται με άλλους βιολογικούς παράγοντες
- Αυξημένος κίνδυνος για λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, γρίπη
- Περιορισμένα δεδομένα για κύηση, γαλουχία, κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου

Συμπεράσματα

- Το anifrolumab είναι η πρώτη εγκεκριμένη βιολογική θεραπεία κατά της οδού της ιντερφερόνης τύπου I για το μέτριο-σοβαρό συστηματικό ερυθματώδη λύκο χωρίς προσβολή νεφρού και ΚΝΣ
- Μειώνει την ενεργότητα της νόσου ειδικά όσον αφορά τις δερματικές και μυοσκελετικές εκδηλώσεις
- Μεγαλύτερες θεραπευτικές αποκρίσεις έχουν οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα γονιδίων που επάγονται από τύπου I ιντερφερόνη
- Αυξημένος κίνδυνος για αντιδράσεις έκχυσης, λοιώξεις ανώτερου αναπνευστικού και έρπητα ζωστήρα
- Αναμένονται περισσότερες μελέτες για το ρόλο σε ασθενείς με ΣΕΛ με νεφρική ή ΚΝΣ προσβολή

Ευχαριστώ πολύ για την
προσοχή σας



