

Μεγιστοποιώντας το όφελος από την αναστολή της IL-17A στην Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα



15^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ
ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 28 Σεπτεμβρίου -1 Οκτωβρίου 2023

Γεώργιος Κασίκας
Ρευματολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Σύγκριση συμφερόντων

- ◆ Υπάρχει τιμητική αμοιβή για την συγκεκριμένη ομιλία από την φαρμακευτική εταιρία
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ

Το φάσμα των Σπονδυλαρθρίτιδων (ΣΠΑ)

ΣΠΑ (Spa)

Ομάδα φλεγμονωδών νοσημάτων που μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά και προσβάλλουν τη σπονδυλική στήλη ή/και τις περιφερικές αρθρώσεις

Αξονική ΣΠΑ
χωρίς
ακτινολογικά
ευρήματα

Αγκυλοποιητική
σπονδυλίτιδα

Κυρίως αξονική ΣΠΑ

Αντιδραστική
αρθρίτιδα

Ψωριασική
αρθρίτιδα

Αρθρίτιδα των φλεγμονωδών
νόσων του εντέρου

Αδιαφοροποίητη ΣΠΑ

Κυρίως περιφερική ΣΠΑ

ΤΟ “ΟΥΚ ΑΝΕΥ ΕΚ ΤΩΝ ΩΝ” ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΤΗΣ ΑΧΙΑΛ ΣΡΑ

Inflammatory Back Pain (IBP) According to Various Criteria

Calin et al.¹

- age at onset < 40 yrs
- duration of back pain > 3 months
- insidious onset
- morning stiffness
- improvement with exercise

IBP if 4 / 5 are present.

Rudwaleit et al.²

- morn. stiffness > 30 min
- improvement with exercise, not with rest
- awakening at 2. half of the night because of pain
- alternating buttock pain

IBP if 2 / 4 are present.

IBP experts (ASAS)³

- age at onset < 40 yrs
- insidious onset
- improvement with exercise
- no improvement with rest
- pain at night
(with improvement upon getting up)

IBP if 4 / 5 are present.

Μηχανικού τύπου
οσφυαλγία
στο 30% των SpA

¹ Calin A et al. JAMA 1977;237:261; ² Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78; ³ Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-788



1^η περίπτωση (αχSra με μη φλεγμονώδους τύπου οσφυαλγία)

- ◆ Γυναίκα 45 ετών
- ◆ Κάπνισμα, ΑΥ υπό ολμεσαρτάνη
- ◆ Οσφυαλγία από 4μήνου
- ◆ Δεν πληροί κριτήρια φλεγμονώδους οσφυαλγίας
- ◆ Schober = 6cm, Πλάγιες κάμψεις Δ-Α 19-17cm
- ◆ Έκπτυξη θώρακος 4cm (με μάσκα)
- ◆ ΤΚΕ, CRP εφο
- ◆ HLA B27 (+)

Ηλικία : 44 ετών

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΚΑΝΗΣ - ΙΣΧΙΩΝ (F)

Γνωμάτευση

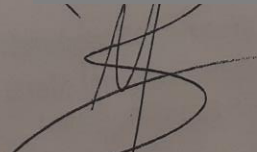
Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με ψηφιακό ακτινολογικό μηχάνημα.

Δεν ελέγχεται σαφής εικόνα λύσης της συνεχείας των απεικονιζομένων οστικών δομών. Παρατηρείται ασαφοποίηση αμφοτέρων των ιερολαγονίων αρθρώσεων και σκλήρυνση των αρθρικών τους επιφανειών. Εύρημα το οποίο χρήζει περαιτέρω ελέγχου προς την κατεύθυνση του αυτοάνοσου νοσήματος.

Ήπιες εκφυλιστικού τύπου αλλοιώσεις αμφοτέρων των κατ ισχίων αρθρώσεων.

Συνιστάται κλινική συνεκτίμηση και περαιτέρω έλεγχος.

Ο ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ



Απεικονίσεις

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI) ΙΕΡΟΛΑΓΟΝΙΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Ελήφθησαν τομαί με τη τεχνική του Spin Echo κατά τον εγκάρσιο, τον οβελιαίο και τον στεφανιαίο άξονα. Ο προσανατολισμός των εικόνων είναι T1/T2.

Δεν έγινε χορήγηση σκιαγραφικού λόγω μη επιθυμίας της εξεταζόμενης.

Σε αμφότερες τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις παρατηρούνται διαβρώσεις στις έναντι αρθρικές επιφάνειες, ετερογενής παθολογική ένταση σήματος στα μεσάρθρια διαστήματα κυρίως στην πρόσθια κάτω μοίρα αυτών, ενώ παρατηρούνται και περιοχές υπαρθρικού οστικού οιδήματος κατά μήκος τόσο της ιεράς όσο και της λαγόνιας άποψης αμφοτέρων των αρθρώσεων. Τα ως άνω ευρήματα συμβατά με αλλοιώσεις ιερολαγονίτιδας με στοιχεία ενεργότητας. Δεν παρατηρούνται σαφείς εστίες οστικού οιδήματος στη λοιπή έκταση του απεικονιζόμενου τμήματος του ιερού οστού στο πεδίο της εξέτασης. Χωρίς ευρήματα από τον ιερό σωλήνα και τα ιερά τμήματα. Χωρίς ευρήματα από τον προίερό χώρο. Δεν παρατηρούνται εστίες παθολογικής έντασης σήματος στα απεικονιζόμενα μυϊκά τμήματα.

Συμπέρασμα

Ευρήματα ιερολαγονίτιδας αμφοτερόπλευρα με στοιχεία ενεργότητας. Λοιπά όπως έχουν σημειωθεί στο κείμενο.

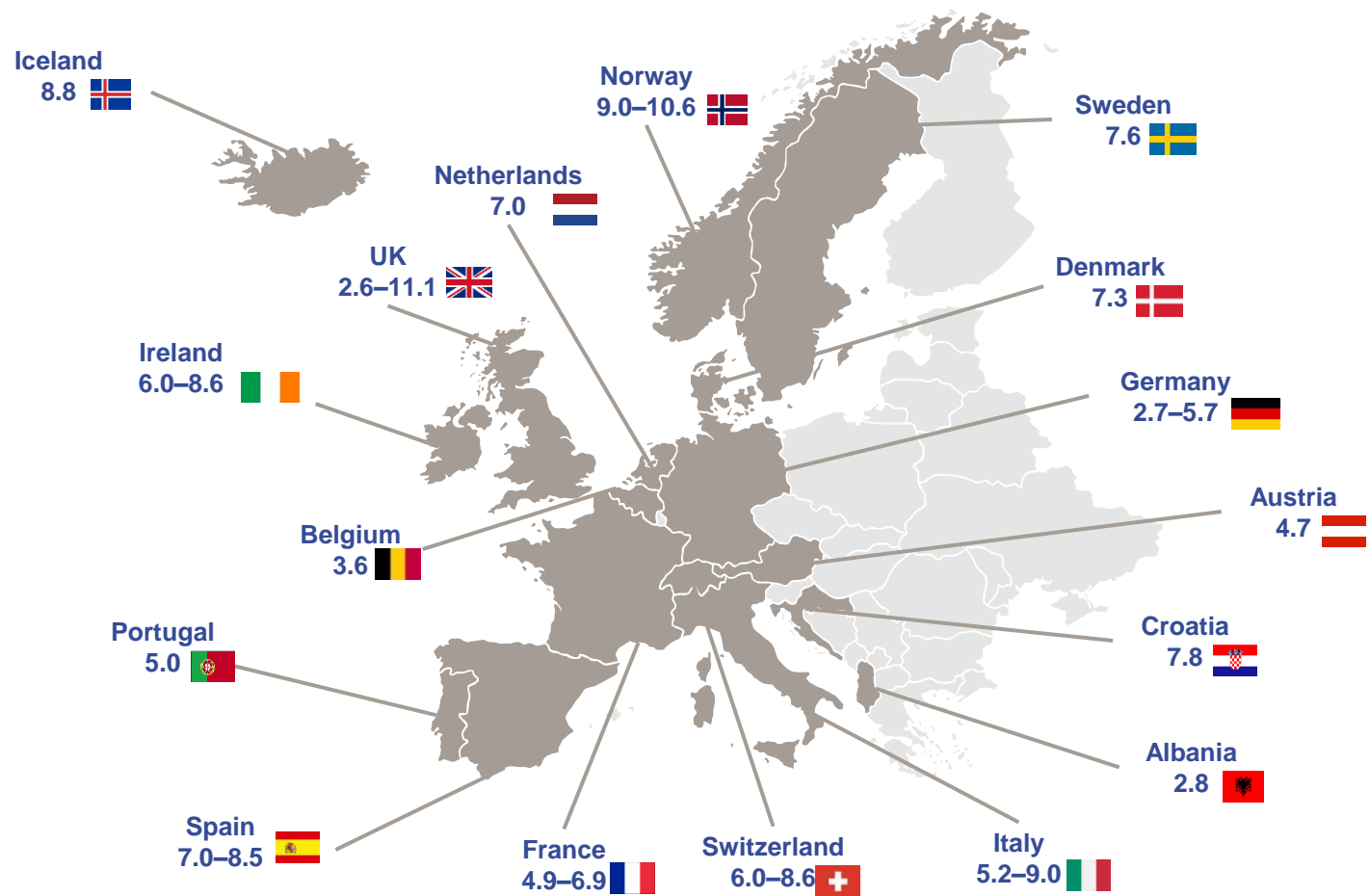
ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ (MRI) ΟΣΦΥΟΙΕΡΑΣ ΜΟΙΡΑΣ ΣΣ

Ελήφθησαν τομαί με την τεχνική του Spin echo κατά τον εγκάρσιο, τον οβελιαίο και τον στεφανιαίο άξονα. Ο προσανατολισμός των εικόνων είναι T1/T2.

Το εμβαδόν του σπονδυλικού σωλήνα φυσιολογικό. Φυσιολογικά απεικονίζονται το τελικό τμήμα του μυελικού κώνου και η ιππουρίδα. Δεν παρατηρείται οπίσθια εστιακή ή ουσιώδης κυκλοτερής προβολή των μεσοσπονδυλίων δίσκων στην ΟΜΣΣ. Δεν παρατηρείται στένωση στα πλάγια μεσοσπονδύλια τμήματα. Στην πρόσθια κάτω γωνία του σώματος του Θ12 σπονδύλου εστία παθολογικής έντασης σήματος ως επί αλλοίωσης ενθεσοπάθειας με παρουσία σύστοιχα ζώνης οστικού οιδήματος στην περιφερική μοίρα της αλλοίωσης. Το παραπάνω εύρημα σε συνδυασμό και με τα ευρήματα στην MRI ιερολαγονίων πιθανότατα αφορά αλλοίωση στο πλαίσιο φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας. Στο ως άνω επίπεδο διακρίνεται και μια πολύ μικρή εστία ενθεσοπάθειας στην πρόσθια άνω γωνία του σώματος του Ο1 σπονδύλου με ελάχιστο γραμμοειδές οίδημα στην παρυφή αυτής. Περιφερικότερα δεν παρατηρούνται έτερες εστίες οστικού οιδήματος από τον λοιπό έλεγχο στους οσφυϊκούς σπονδύλους. Δεν παρατηρούνται υπερτροφικές εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην ΟΜΣΣ. Δεν παρατηρείται σπονδυλολίθωση. Δεν παρατηρείται παρασπονδυλική εξεργασία.

Συμπέρασμα

Εστίες ενθεσοπάθειας με ζώνες οστικού οιδήματος την πρόσθια κάτω γωνία του σώματος του Θ12 και την πρόσθια άνω γωνία του σώματος του Ο1. Τα ως άνω, σε συνδυασμό και με τα ευρήματα στην MRI ιερολαγονίων, πιθανότατα αφορούν σε αλλοιώσεις στο πλαίσιο φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας. Λοιπά όπως έχουν σημειωθεί στο κείμενο.



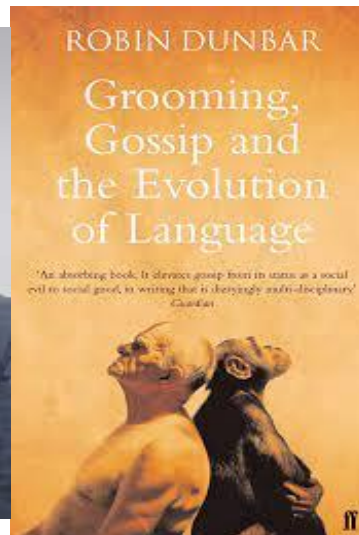
Diagnostic delay in axSpA is observed across Europe

2^η περίπτωση (therapeutic – but not diagnostic- delay)

- Άνδρας 64 ετών
- ΑΣ από 30ετίας HLA B 27 (+)
- Περιστασιακά ΜΣΑΦ και απλά παυσίπονα
- Συννοσηρότητες : ΣΝ, ΣΔ τύπου II, υπερλιπιδαιμία
- Ιερολαγονίτιδα σταδίου III δε και IV αρ
- bamboo spine



Κουτσομπολιό



Πρωινή δυσκαμψία 2ωρες

Εύκολη κόπωση 5/10

VAS global 3/10

CRP = 3mg/L

ASDAS = 2,2 (high disease activity)

Schober =1cm

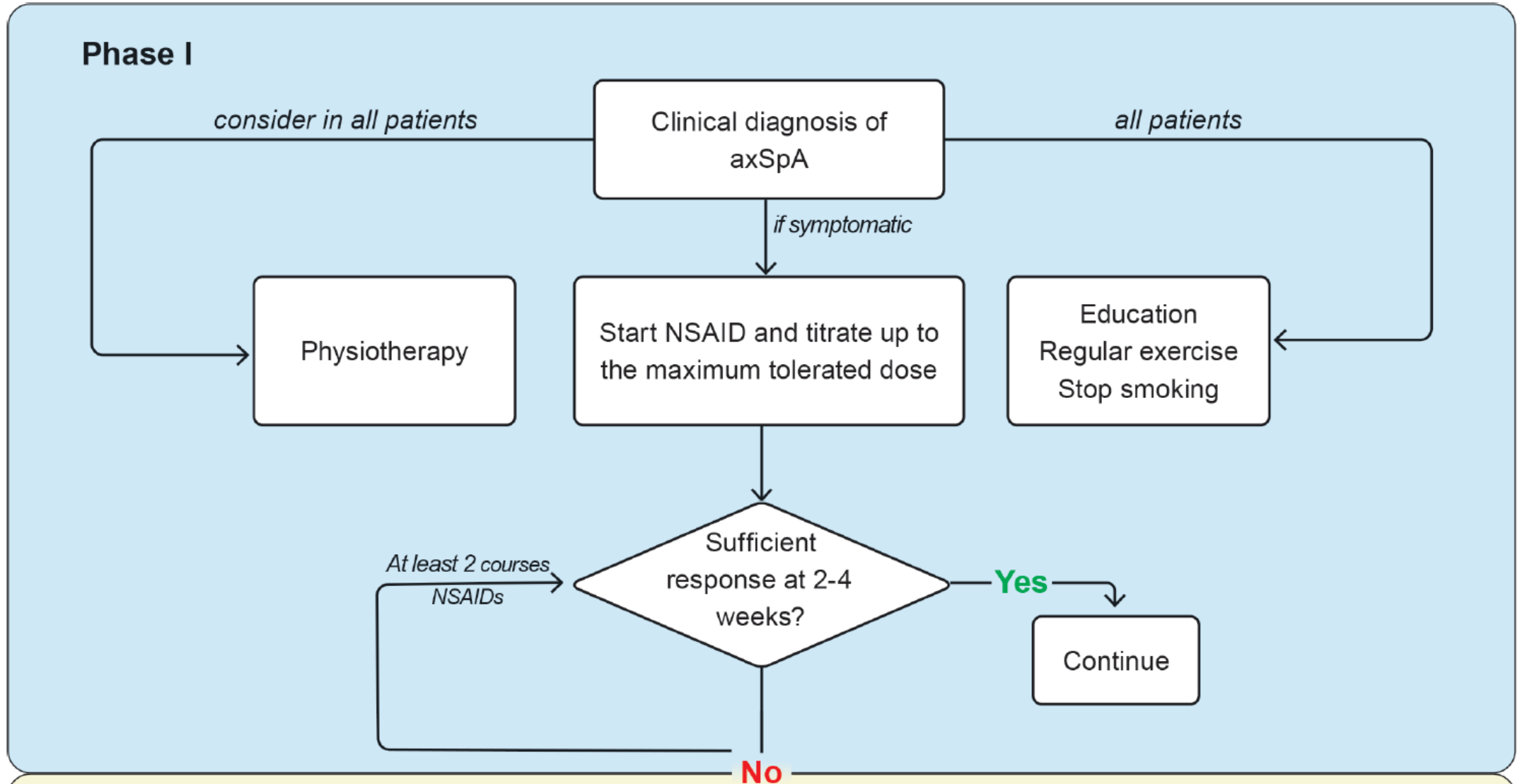
πλάγιες κάμψεις = 8cm άμφω

έκπτυξη Θώρακος = 2cm

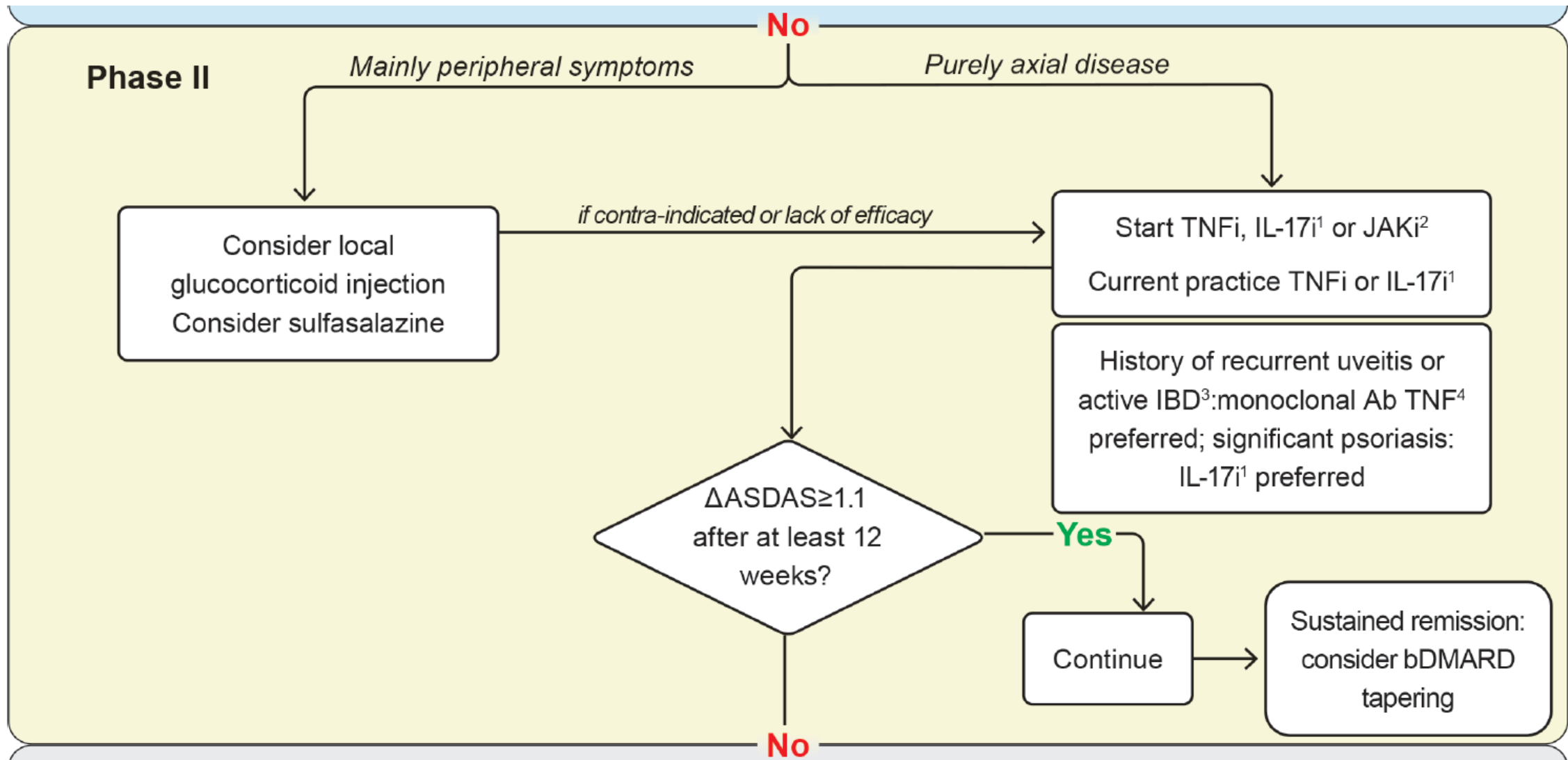
στροφές ΑΜΣΣ 50μοίρες

Ινίο τοίχος = 8cm

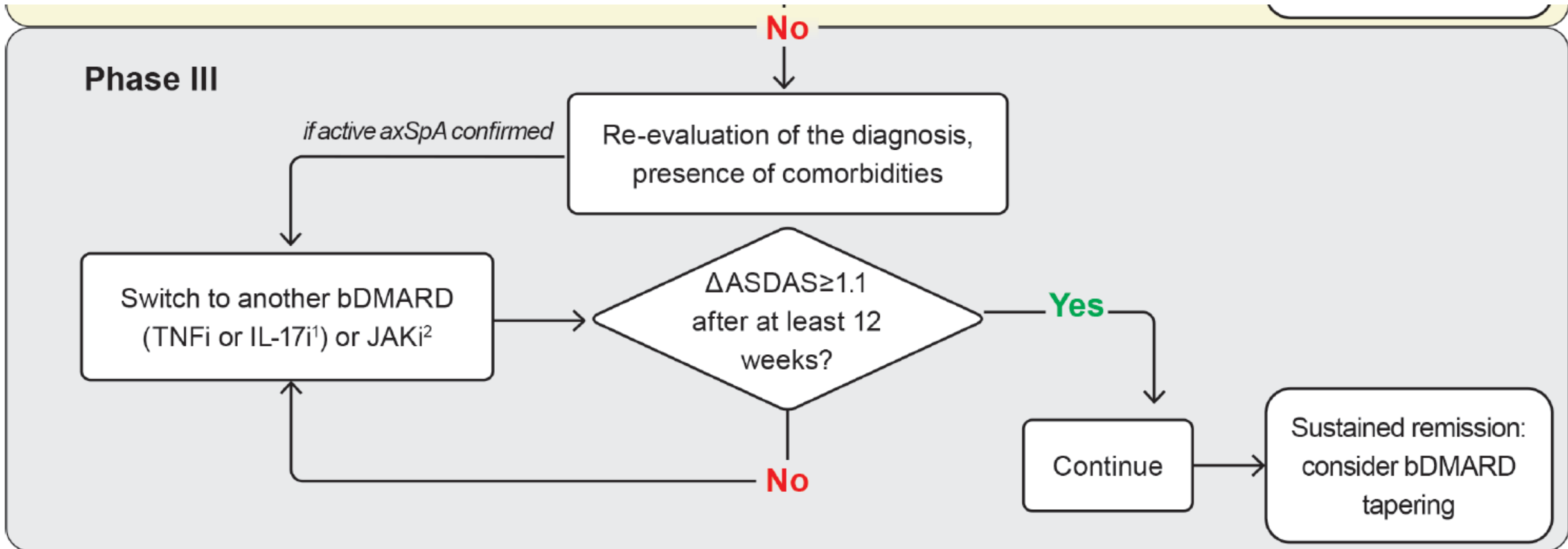
ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update



ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update



ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update



IL-17^A= Παραγωγά και Ανταποκρινόμενα κύτταρα

Πολλά κύτταρα έχουν την ικανότητα έκκρισης IL-17A...

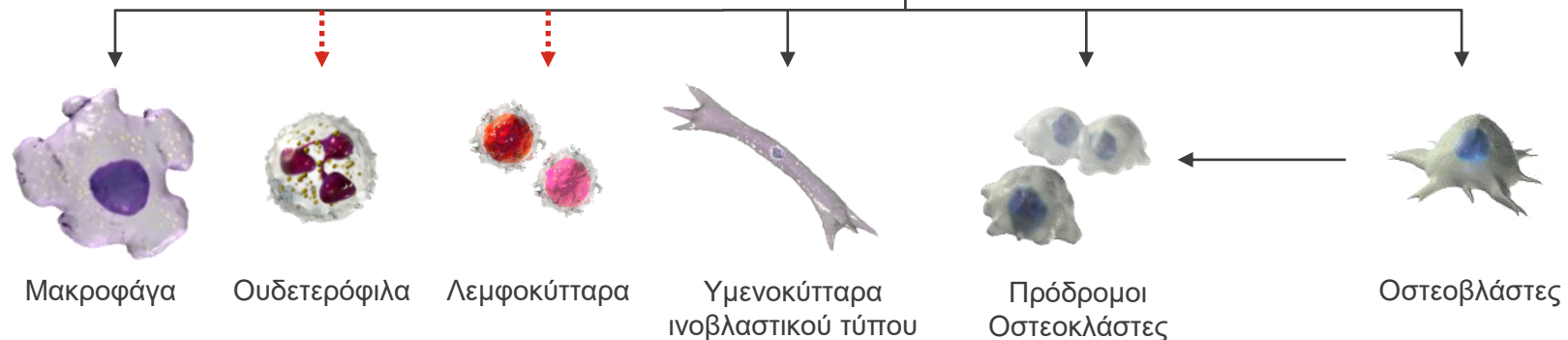
Έμφυτη ανοσία

Επίκτητη Ανοσία



...και πολλά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα IL-17RA και έχουν την ικανότητα ανταπόκρισης στην IL-17A

IL-17A



Φλεγμονή
Διαβρώσεις

Οστική απορρόφηση και
παραγωγή

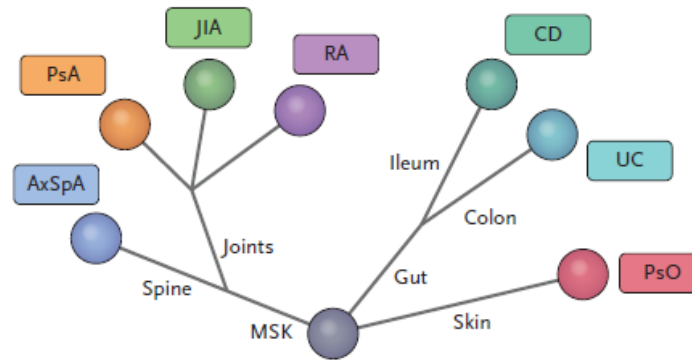
REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs

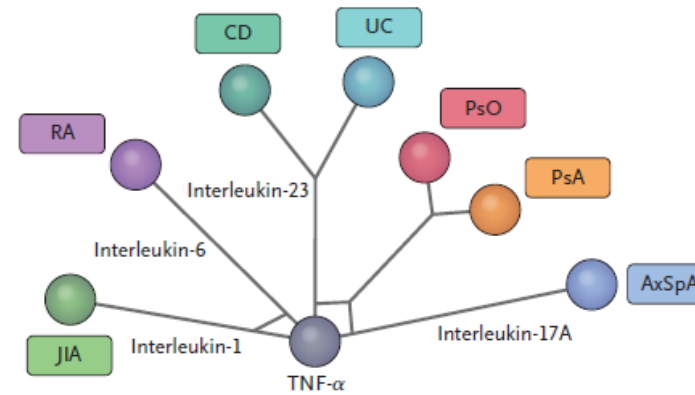
Georg Schett, M.D., Iain B. McInnes, M.D., Ph.D., and Markus F. Neurath, M.D.

Organ-Based Concept



	Joints	Spine	Ileum	Colon	Skin
RA	Dark	Light	Light	Light	Light
PsA	Dark	Dark	Light	Light	Light
JIA	Dark	Light	Light	Light	Light
AxSpA	Light	Dark	Light	Light	Light
CD	Light	Light	Dark	Light	Light
UC	Light	Light	Light	Dark	Light
PsO	Light	Light	Light	Light	Dark

Signature Cytokine-Based Concept

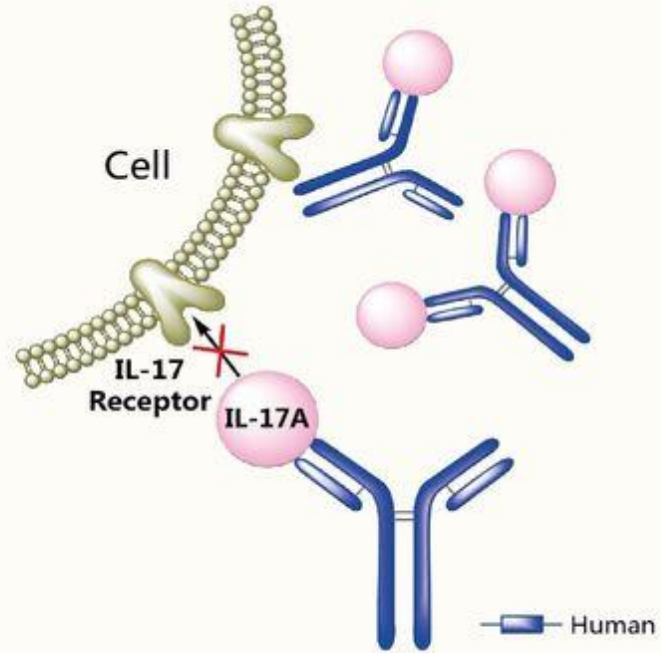


	TNF- α	Interleukin-6	Interleukin-23	Interleukin-17A	Interleukin-1
RA	Dark	Dark	Light	Light	Light
PsA	Dark	Light	Dark	Dark	Light
JIA	Dark	Light	Light	Light	Dark
AxSpA	Dark	Light	Light	Light	Light
CD	Dark	Light	Dark	Light	Light
UC	Dark	Light	Dark	Light	Light
PsO	Dark	Light	Light	Light	Light

Figure 1. Organ-Based and Signature Cytokine-Based Concepts of Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs) of the Joints and Gut.

The top panel shows IMIDs of the joints and gut on the basis of the affected organs. The chart at the right shows the extent of organ involvement, with the darkest squares indicating that the organ is usually involved, the medium-color squares indicating that the organ is sometimes involved, and the lightest squares indicating that the organ is involved rarely or not at all. The bottom panel shows IMIDs of the joints and gut on the basis of the signature cytokine. The chart at the right shows the response to cytokine inhibition, with dark squares indicating a response and light squares indicating little or no response. AxSpA denotes axial spondyloarthritis, CD Crohn's disease, JIA juvenile idiopathic arthritis, MSK musculoskeletal disease, PsA psoriatic arthritis, PsO psoriasis, RA rheumatoid arthritis, TNF- α tumor necrosis factor α , and UC ulcerative colitis.

Ixekizumab



Επισκόπηση κλινικών μελετών του ixekizumab στην axSpA (1)

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 : ASAS 40,

Συμπτώματα, σημεία
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: ASAS 40,

Συμπτώματα, σημεία
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: ASAS 40,

Συμπτώματα, σημεία,
λειτουργικότητα, δομικές
βλάβες (MRI), ποιότητα ζωής

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

^aAdalimumab 40 mg Q2W treatment arm served as active reference for comparison with placebo. ^bPrimary endpoint at 16 weeks, trial extension through 52 weeks, followed by long-term trial COAST-Y.

^cPrimary endpoint at 52 weeks for US, at 16 weeks for other countries, followed by long-term trial COAST-Y. ^dLabel dose for AS in the US is Q4W.

1. van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2018;392:2441-2451. 2. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611. 3. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64.

Επισκόπηση κλινικών μελετών του ixekizumab στην axSpA (2)



axSpA, completed COAST-V, -W, or -X¹
N=773 (RWP, N=155)

- Open-label (518pts) - RCT (155pts)^A
- Q4W, Q2W
- 104 εβδομάδες

COAST-Y



Δοσολογία
80 mg Q4W ή Q2W^B



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

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

Οι ασθενείς που ολοκληρώνουν 52 εβδομάδες στις 3 μελέτες (COAST-V, -W και -X) έχουν τη δυνατότητα να ενταχθούν στη μακροπρόθεσμη δοκιμή COAST-Y

1. Landewé RBM, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1022–1030.^A The RWP (starting at Week 24) is placebo-controlled. RWP=Randomized Withdrawal Period. ^B Label dose for AS in the US is Q4W.

**Το ixekizumab στη θεραπεία ασθενών με AS/r-axSpA:
bDMARD-naive και
TNFi experienced**

Αποτελεσματικότητα (αποτελέσματα 16 και 52 εβδομάδων)

ASAS 40 Improvement Criteria

Improvement of $\geq 40\%$ and $\geq 2^*$ units in at least 3 out of 4 domains

**Patient global
Pain**
Function
Inflammation*****

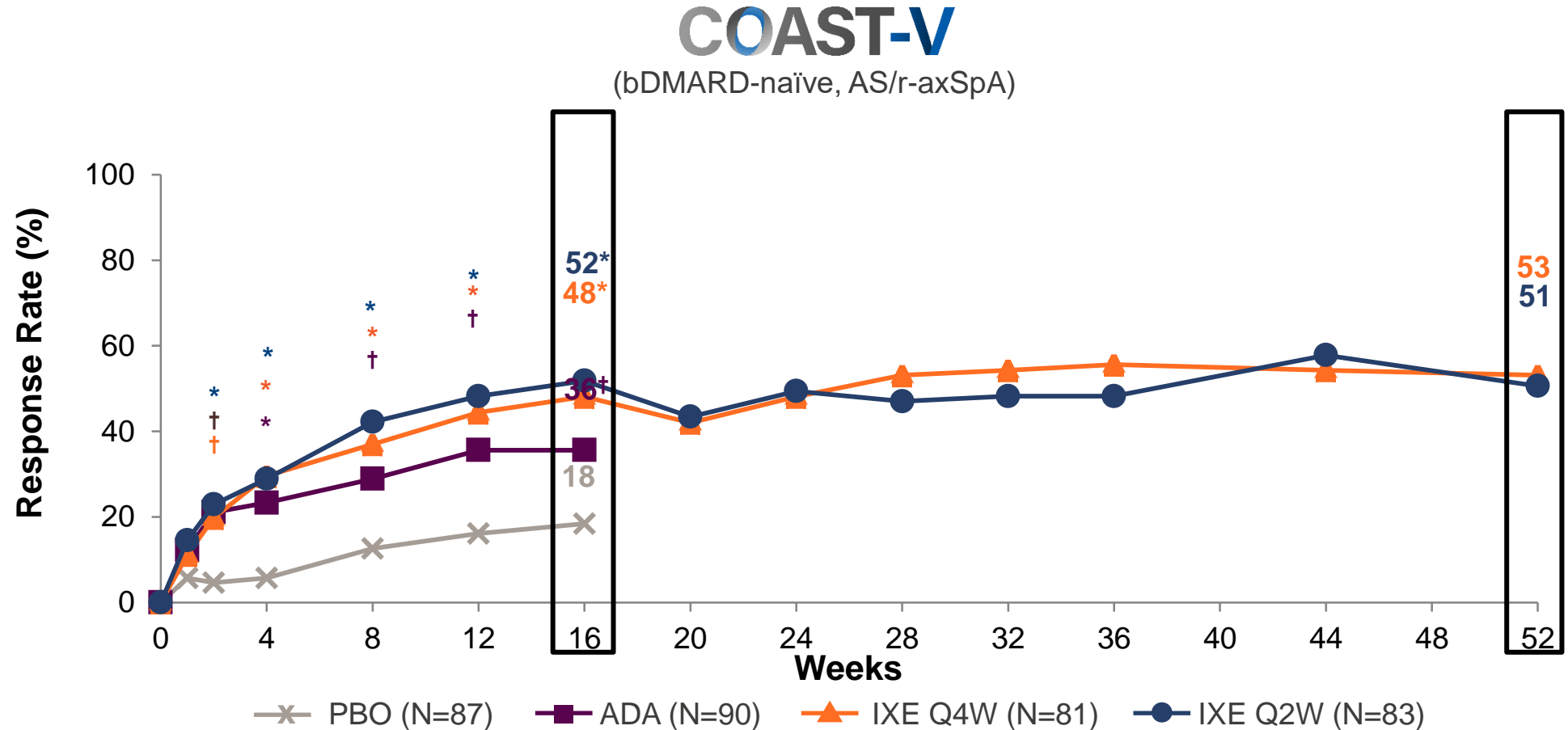
No worsening in remaining domain

* on a 0-10 scale

** spinal pain or BASDAI question 2

*** mean of BASDAI questions 5 and 6

Ποσοστά απόκρισης ASAS40 μέχρι την εβδομάδα 52



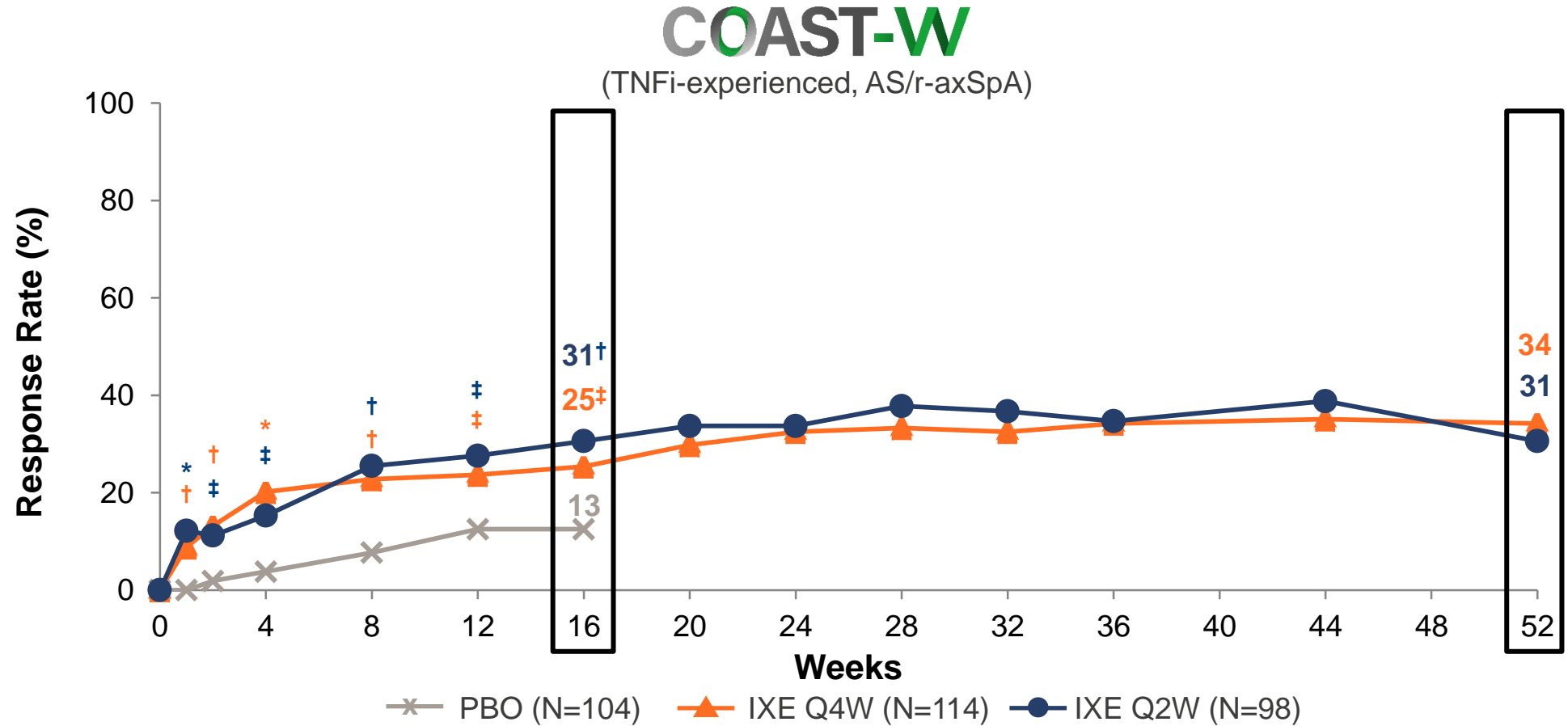
Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο ποσοστό απόκρισης ASAS40 έναντι PBO παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 στο COAST-V. Οι απαντήσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

*p<.001 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO.

Note: ADA represents an active reference; COAST-V was not powered to test equivalence or noninferiority of active treatment groups to each other, including IXE vs. ADA.¹

1. van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2018;392:2441-2451. 2. van der Heijde D, et al. Presented at the 2018 ACR Annual Meeting. Poster 1864. 3. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-185.

Ποσοστά απόκρισης ASAS40 μέχρι την εβδομάδα 52



Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο ποσοστό απόκρισης ASAS40 έναντι PBO παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 1 στο COAST-W. Οι απαντήσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

*p<.001 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO; ‡p<.05 vs. PBO.

1. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:599-611. 2. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:176-185.

ASDAS

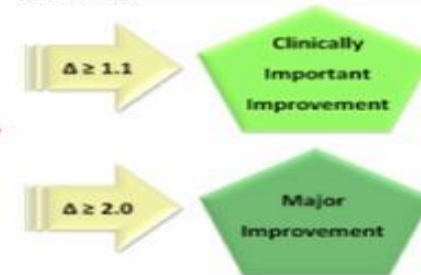
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Back Pain [0-10]	<input type="text"/>
Duration Morning Stiffness [0-10]	<input type="text"/>
Patient Global [0-10]	<input type="text"/>
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	<input type="text"/>
C-Reactive Protein (mg/l)	<input type="text"/>
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	<input type="text"/>
ASDAS-CRP	<input type="text"/>
ASDAS-ESR	<input type="text"/>

ASDAS disease activity states



ASDAS improvement criteria



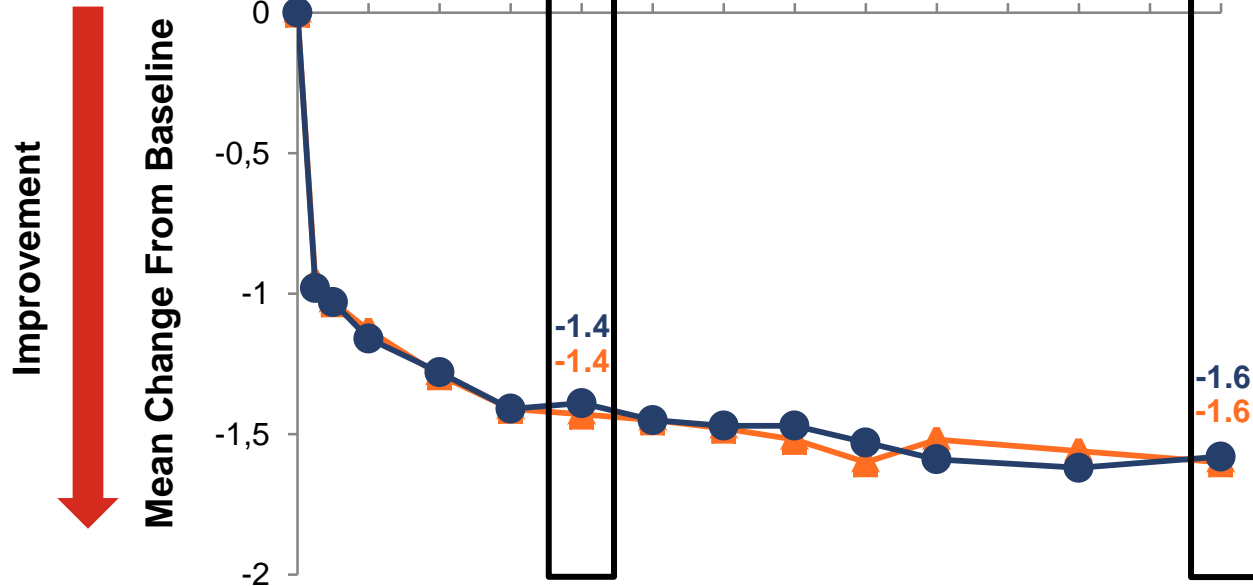
A CRP value <math>< 2\text{mg/L}</math> is not allowed. If the conventional CRP is below the limit of detection or if the high sensitivity CRP is <math>< 2\text{mg/L}</math>, the constant value of 2mg/L should be used.

Μεταβολή ASDAS μέχρι την εβδομάδα 52

COAST-V

(bDMARD-naïve, AS/r-axSpA)¹

Weeks

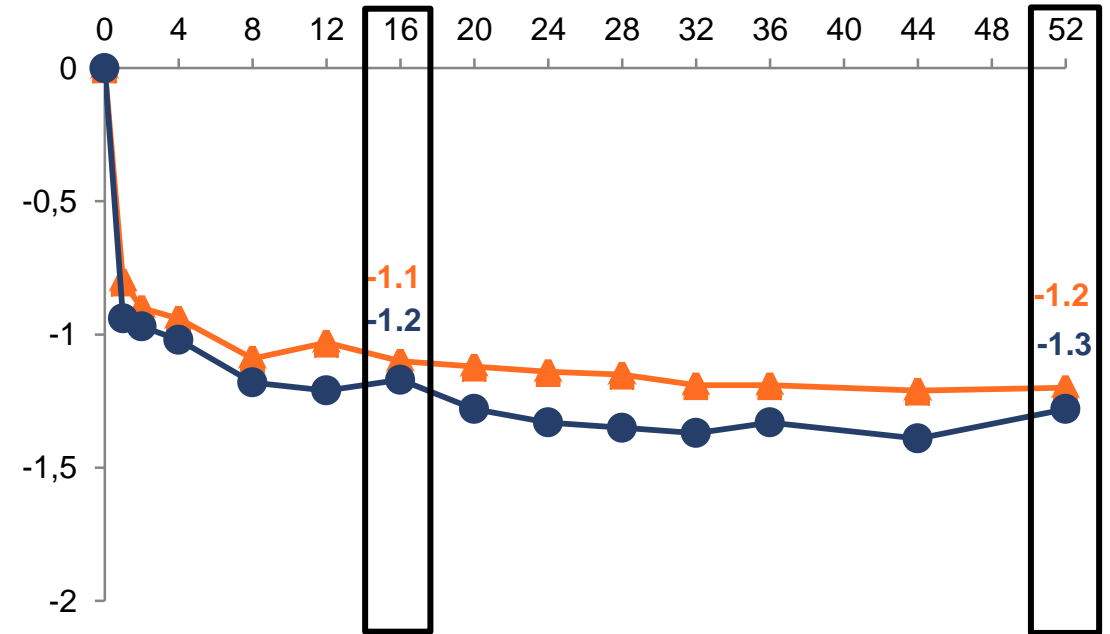


▲ IXE Q4W/IXE Q4W (N=81) ● IXE Q2W/IXE Q2W (N=83)
 Baseline mean: IXE Q4W/IXE Q4W =3.7, IXE Q2W/IXE Q2W =3.8

COAST-W

(TNFi experienced, AS/r-axSpA)²

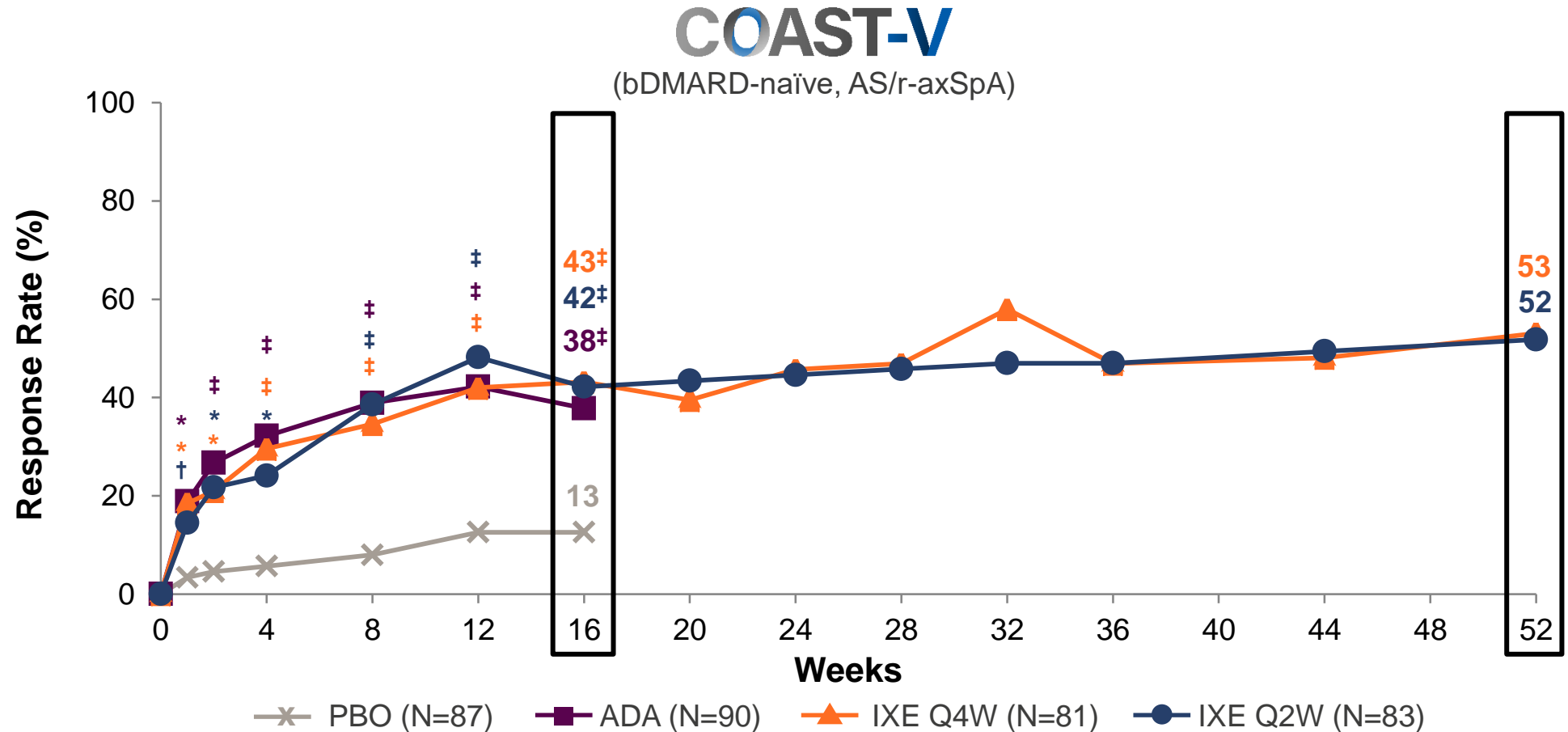
Weeks



▲ IXE Q4W/IXE Q4W (N=114) ● IXE Q2W/IXE Q2W (N=98)
 Baseline mean: IXE Q4W/IXE Q4W =4.2, IXE Q2W/IXE Q4W IXE Q2W=4.2

Το μέγεθος της βελτίωσης έναντι του PBO ήταν παρόμοιο σε ασθενείς με bDMARD-naïve και με αποτυχία σε TNFi. Οι απαντήσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

ASDAS <2.1 (LDA) Ποσοστά απόκρισης μέχρι την εβδομάδα 52¹⁻³



Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IXE που πέτυχαν χαμηλή ενεργότητα της νόσου την Εβδομάδα 16 ήταν σημαντικά περισσότεροι από το PBO. Οι απαντήσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52

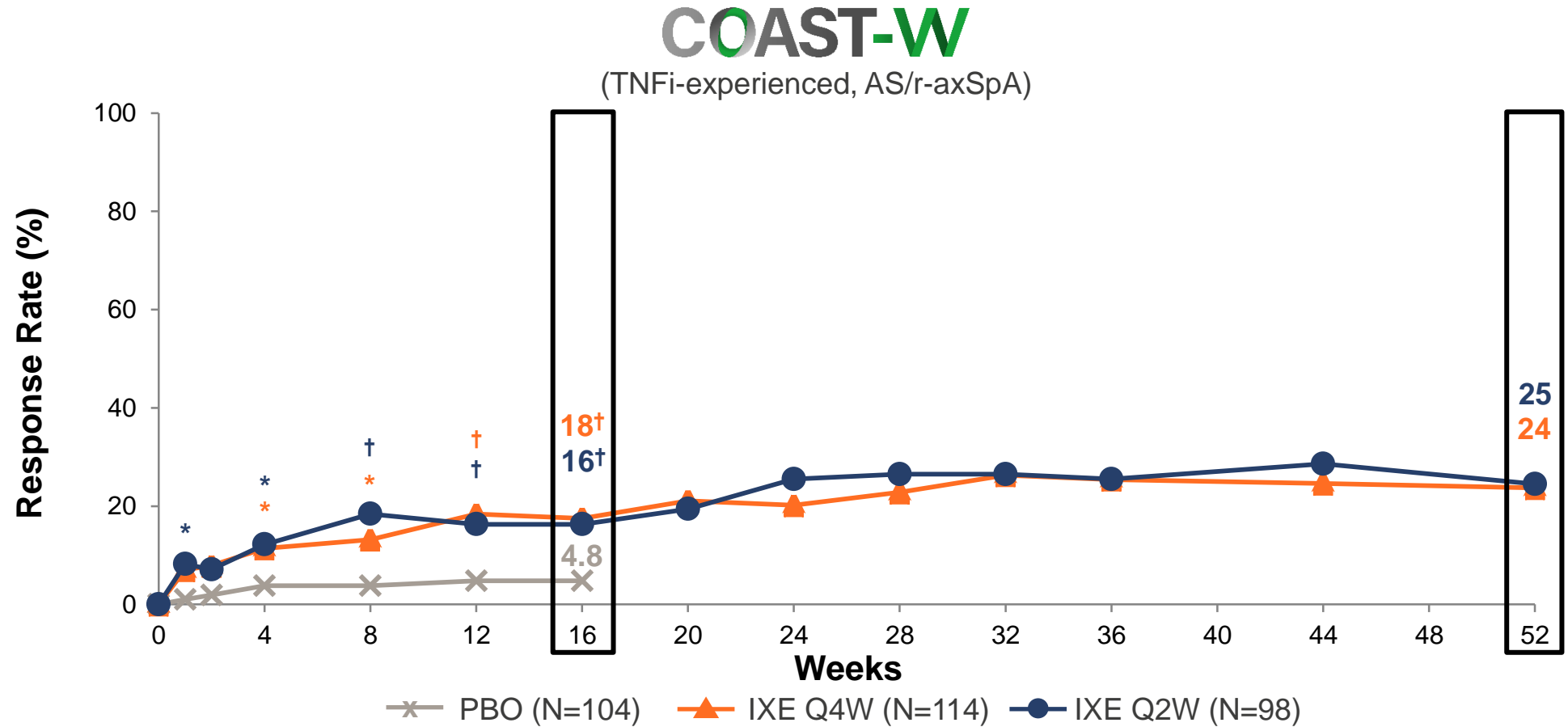
*p<.01 vs. PBO; †p<.05 vs. PBO; ‡p<.001 vs. PBO.

ASDAS Low Disease Activity/Inactive Disease = ASDAS Score of <2.1. Post-hoc analysis: ASDAS <2.1 response was not a prespecified major secondary endpoint in COAST-V.

Note: ADA represents an active reference arm; the study was not powered to test equivalence or noninferiority of active treatment groups to each other, including IXE vs. ADA.¹

1. van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2018;392:2441-2451. 2. Data on file, Eli Lilly and Company. 3. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-185.

ASDAS <2.1 (LDA) Ποσοστά απόκρισης μέχρι την εβδομάδα 52^{1,2}



Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IXE που πέτυχαν χαμηλή ενεργότητα της νόσου την Εβδομάδα 16 ήταν σημαντικά περισσότεροι από το PBO. Οι απαντήσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52

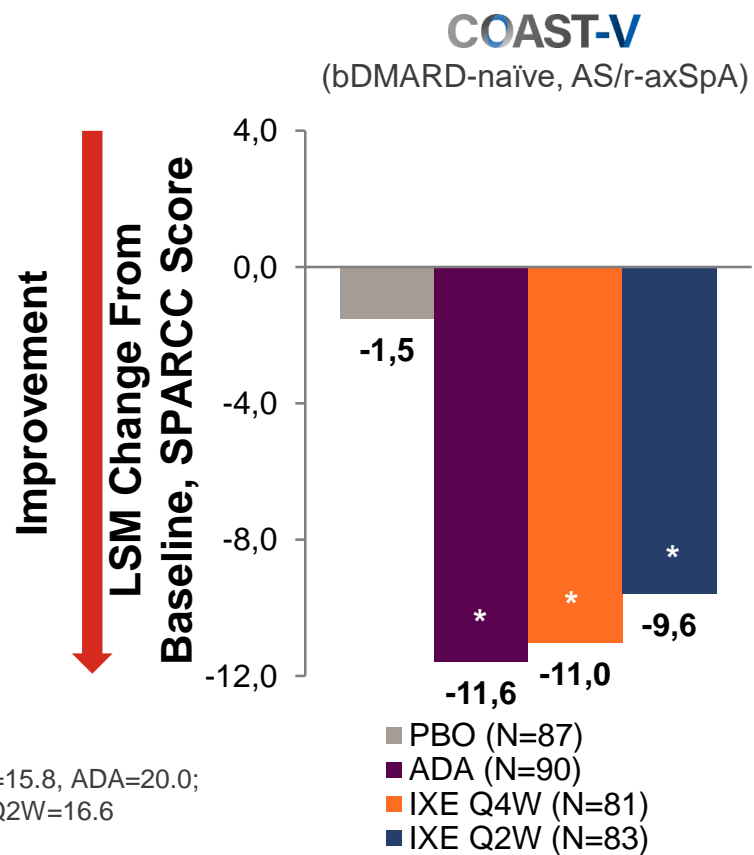
*p<.05 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO.

ASDAS Low Disease Activity/Inactive Disease = ASDAS Score of <2.1.

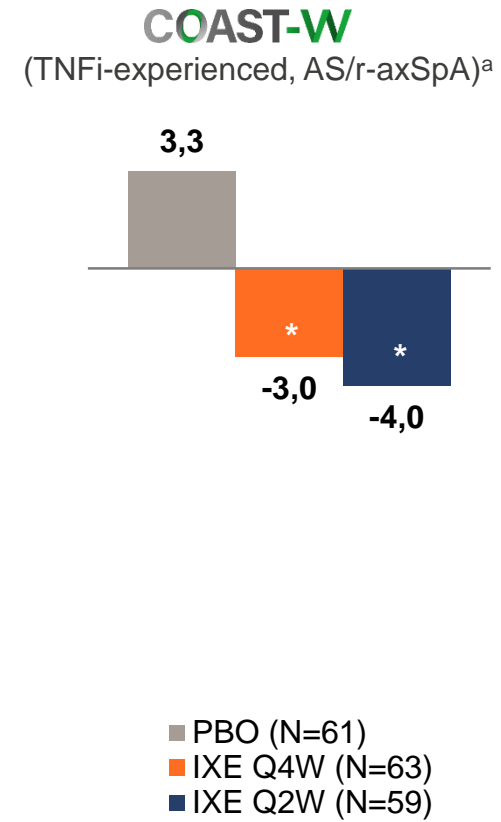
1. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:176-185. 2. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:599-611.

Σημαντική επίδραση στη φλεγμονή, όπως εκτιμάται από τη MRI ΣΣ

MRI ΣΣ (SPARCC) από την έναρξη στην εβδομάδα 16, πληθυσμός ITT^{1,2}



Baseline mean: PBO=15.8, ADA=20.0;
IXE Q4W=14.5, IXE Q2W=16.6



Baseline mean: PBO=6.4, IXE
Q4W=8.3, IXE Q2W=11.1

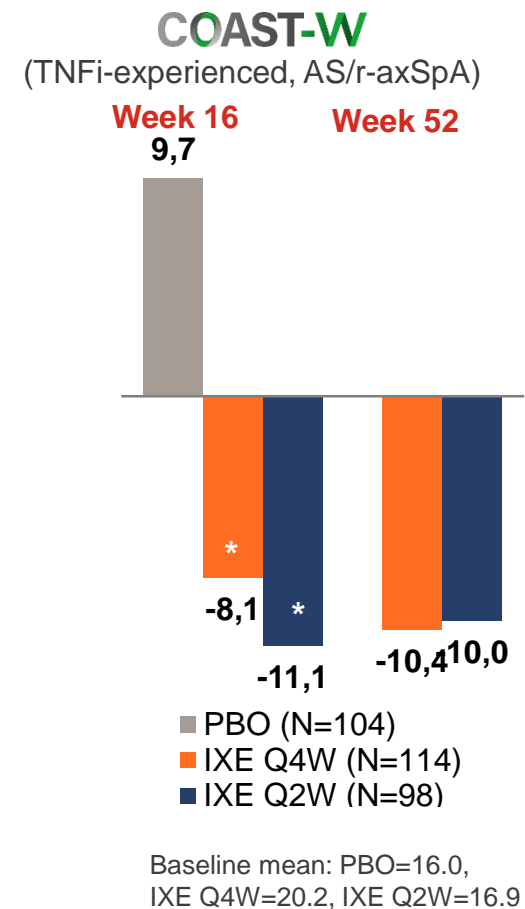
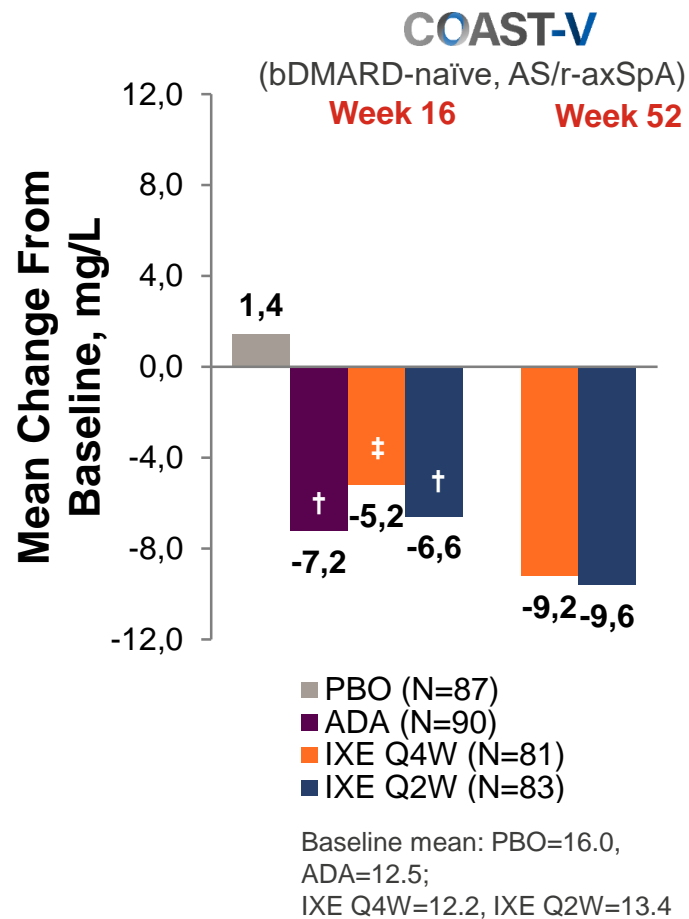
*p<.001 vs. PBO; .^aOnly patients who participated in the MRI addendum.

Notes: ADA represents an active reference arm; the study was not powered to test equivalence or noninferiority of active treatment groups to each other, including IXE vs. ADA.¹ SPARCC maximum score=414 (23 DVU).¹

1. van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2018;392:2441-2451. 2. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611. 3. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-185.

Σημαντική επίδραση στη φλεγμονή, όπως εκτιμάται με τη CRP

Μεταβολή CRP από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 16 και 52¹⁻³



*p≤.001 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO; ‡p<.05 vs. PBO. ^aOnly patients who participated in the MRI addendum.

Notes: ADA represents an active reference arm; the study was not powered to test equivalence or noninferiority of active treatment groups to each other, including IXE vs. ADA.¹ SPARCC maximum score=414 (23 DVU).¹

1. van der Heijde D, et al. *Lancet*. 2018;392:2441-2451. 2. Deodhar A, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611. 3. Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-185.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) on an NRS

Please answer the following questions relating to the last week.

1. How would you describe the overall level of fatigue / tiredness you have experienced?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

2. How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

3. How would you describe the overall level of pain / swelling in joints other than neck, back, hips you have had?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

4. How would you describe the level of discomfort you have had from an area tender to touch or pressure?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

5. How would you describe the level of morning stiffness you have had from the time you wake up?

none 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 very severe

6. How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 hour 1 hour 2 or more hours

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.

Alternatively, a VAS between 0 and 10 cm or 0 and 100 mm can be used. ASAS prefers to use a NRS.

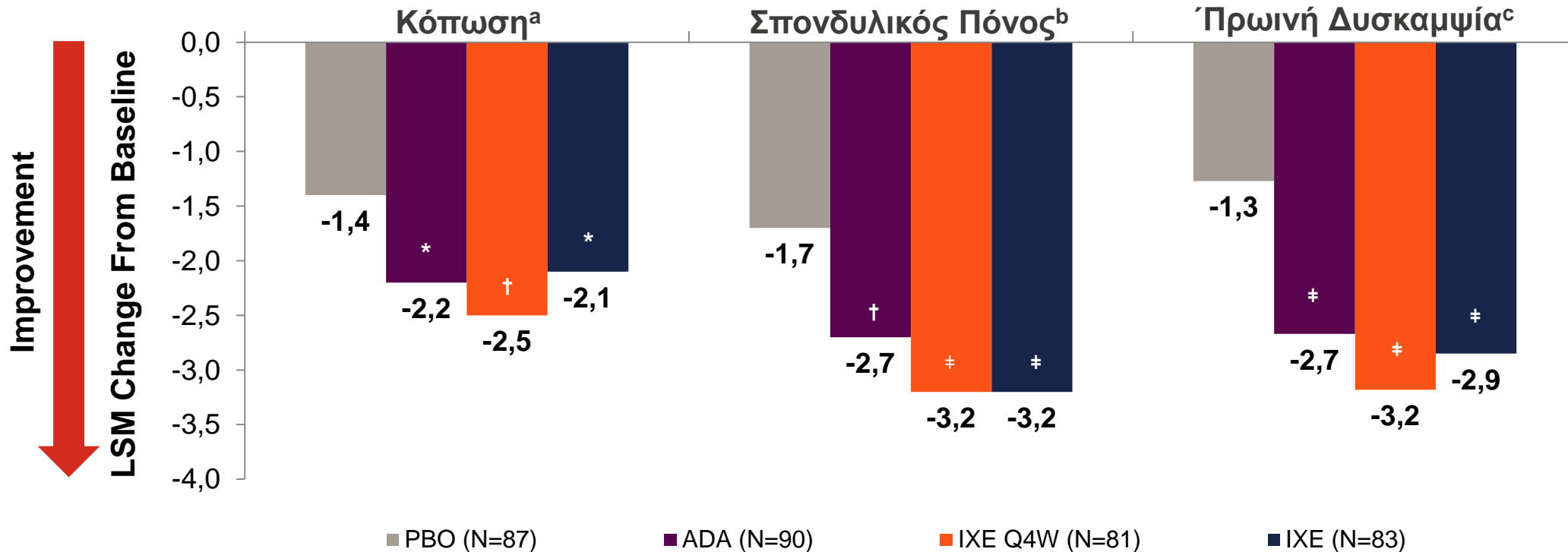
Adapted from Garrett S et al. J Rheumatol 1994;21:2286-91 (with permission)



Συμπτώματα, αλλαγή από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 16^{1,2}

COAST-V

(bDMARD-naïve, AS/r-axSpA)



Οι ασθενείς που έλαβαν Ixekizumab εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις έναντι του PBO στα κοινά συμπτώματα as/ r- axSpA

*p<.05 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO; ‡p<.001 vs. PBO.

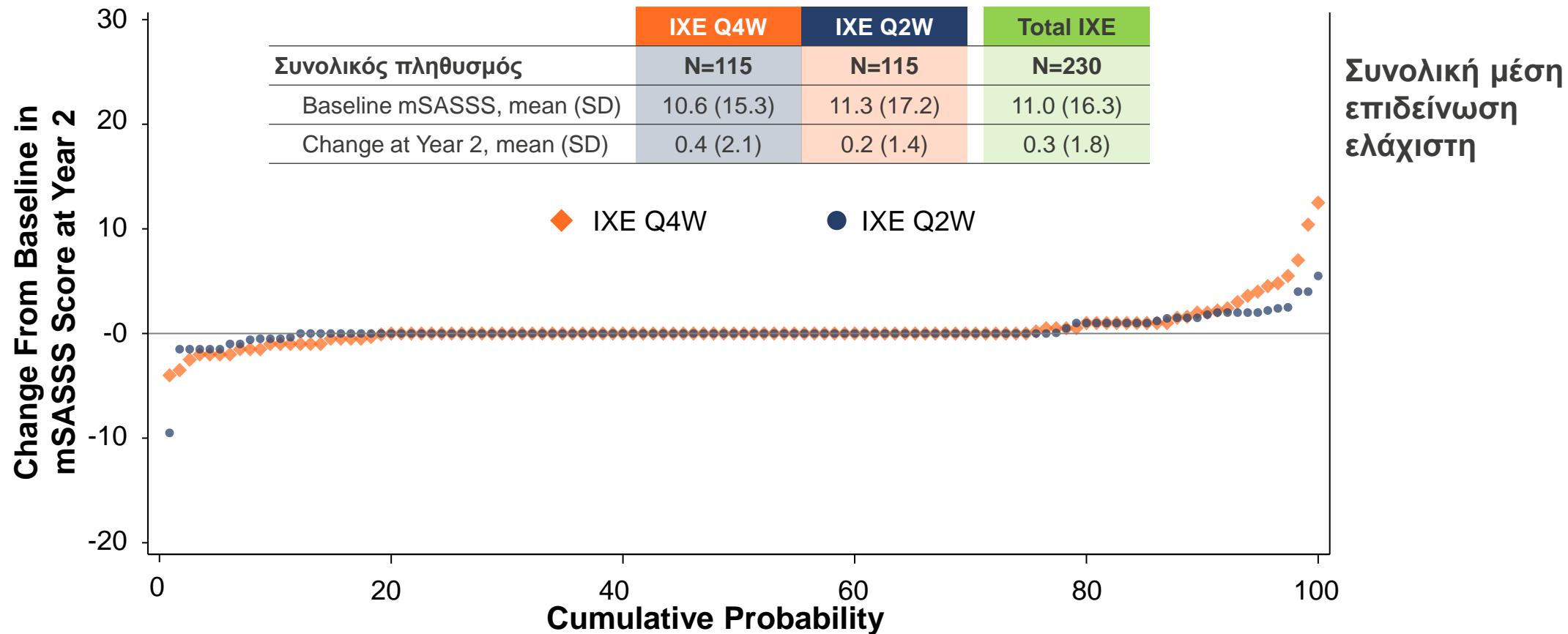
^aNumeric rating scale developed by Eli Lilly. ^bASAS spinal pain numeric rating score. ^cMean of BASDAI questions 5/6.

Note: ADA represents an active reference arm; the study was not powered to test equivalence or noninferiority of active treatment groups to each other, including IXE vs. ADA.²

1. Mease P, et al. *Rheumatol Ther.* 2019;6:435-450. 2. van der Heijde D, et al. *Lancet.* 2018;392:2441-2451.

Αλλαγή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία mSASSS στο έτος 2

Συνολικός πληθυσμός με ακτινολογικά δεδομένα (COAST-V, -W, -Y)



Χωρίς ακτινολογική επιδείνωση η πλειονότητα των ασθενών
 Προγνωστικοί παράγοντες επιδείνωσης : άνδρες, ηλικία >40, HLA B27 +, συνδεσμοφύτα,
 Φλεγμονή σε MRI (SPARCC) σε 0 και 52 w

1η περίπτωση (45 ετών, μη φλεγμονώδη οσφυαλγία)

- BASDAI = 4,4 ASDAS (CRP) = 2,32 (HDA)
- Έναρξη βιοομοειδούς ανταλιμουμάμπης

- Βελτίωση στο 6μηνο
- BASDAI = 2,6 ASDAS (CRP) = 1,66 (LDA)

- 2 έτη μετά αλωπεκία εντοπισμένη όπισθεν δεξιού ωτός
- Διακοπή βιοομοειδούς

- Έναρξη IXEKIZUMAB
- Στο 6μηνο BASDAI = 2,1 ASDAS = 1,4
- Η αλωπεκία έχει βελτιωθεί

Περίπτωση 2 (καθυστέρηση στη λήψη αγωγής)

Πρωινή δυσκαμψία 2ωρες

Εύκολη κόπωση 5/10

VAS global 3/10

CRP = 3mg/L

ASDAS = 2,2 (high disease activity)

Schober = 1cm

πλάγια κάμψη = 8cm άμφω

στροφές AMΣΣ 50 μοίρες

έκπτυξη θώρακος = 2cm

Ινίο τοίχος = 18cm

Έναρξη ΙΧΕΚΙΖΟΥΜΑΒ

- 3 μήνες μετά :
- χωρίς ΜΣΑΦ ή απλά παυσίπινα
- **VAS global = 1/10**
- **ASDAS = 1,3 (inactive disease)**
- **πλάγια κάμψη = 10cm άμφω**
- **στροφές AMΣΣ = 60 μοίρες**

QUIZ TIME

- Ποια η σχέση των λιονταριών του Ηρακλείου με την Ακρόπολη



Κρήνη Μοροζίνη
(τα Λιοντάρια)



Ακρόπολη

Το ixekizumab στη θεραπεία της nr-axSpA:
Αποτελεσματικότητα (αποτελέσματα μέχρι την εβδομάδα 52)

Επισκόπηση κλινικών μελετών του ixekizumab στην Non-Radiographic axSpA

COAST-X



**nr-axSpA,
bDMARD-naïve¹**

N=303

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



Δοσολογία

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



Εκβάσεις ASAS 40

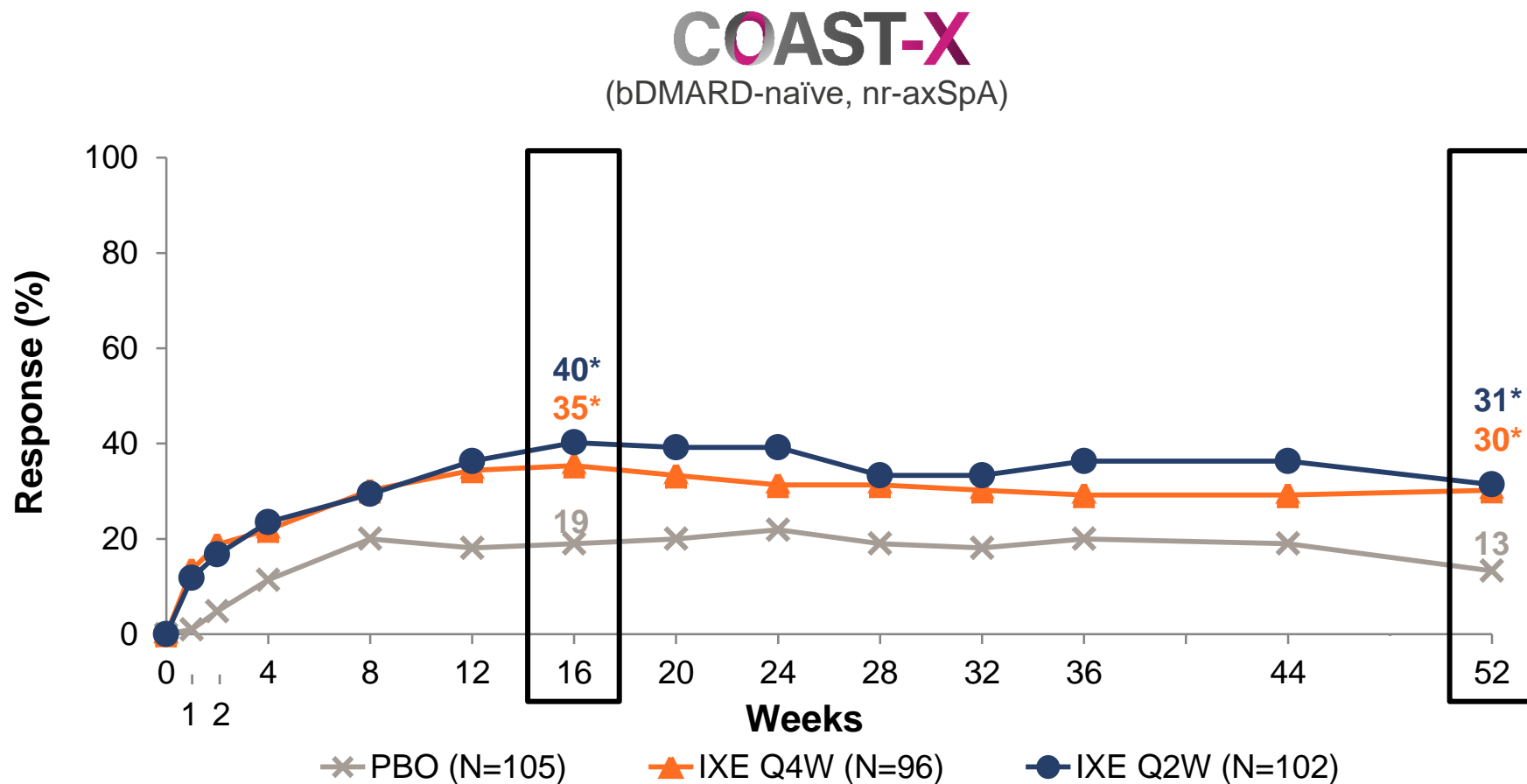
Σημεία, συμπτώματα,
λειτουργικότητα, δομικές
βλάβες (MRI), ποιότητα ζωής

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

a. **Primary endpoint at 52 weeks for US, at 16 weeks for other countries**, followed by long-term trial COAST-Y. ^b Label dose for AS in the US is Q4W.

1. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64.

Ανταπόκριση ASAS40 μέχρι την εβδομάδα 52



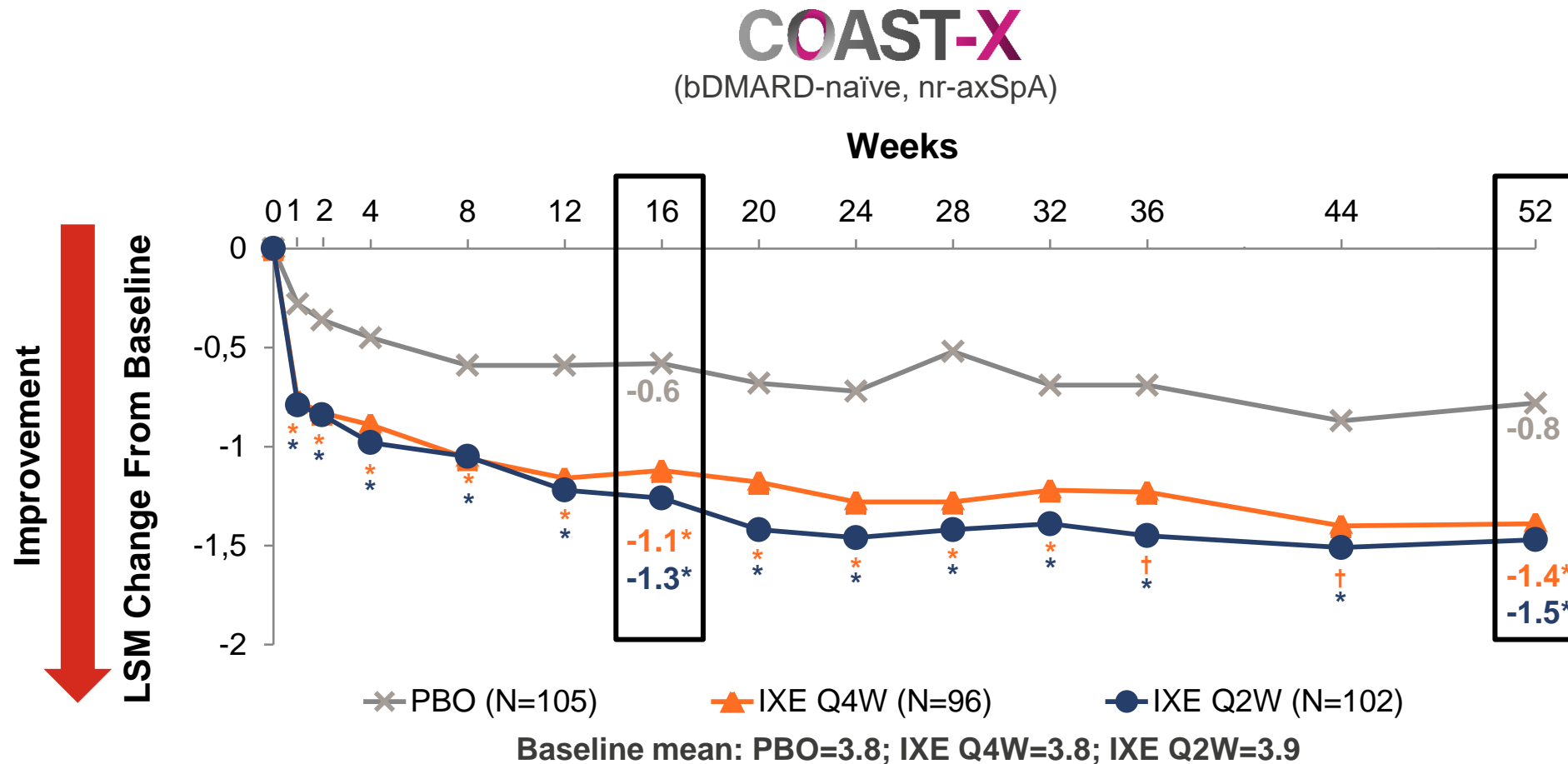
Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν απόκριση ASAS40 για κάθε δόση IXE έναντι PBO στις Εβδομάδες 16 και 52

* $p < .01$ vs. PBO.

Note: NRI analysis was used for imputation of missing data including the whole switched treatment population.

Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64.

Μεταβολή του ASDAS από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 52^{1,2}

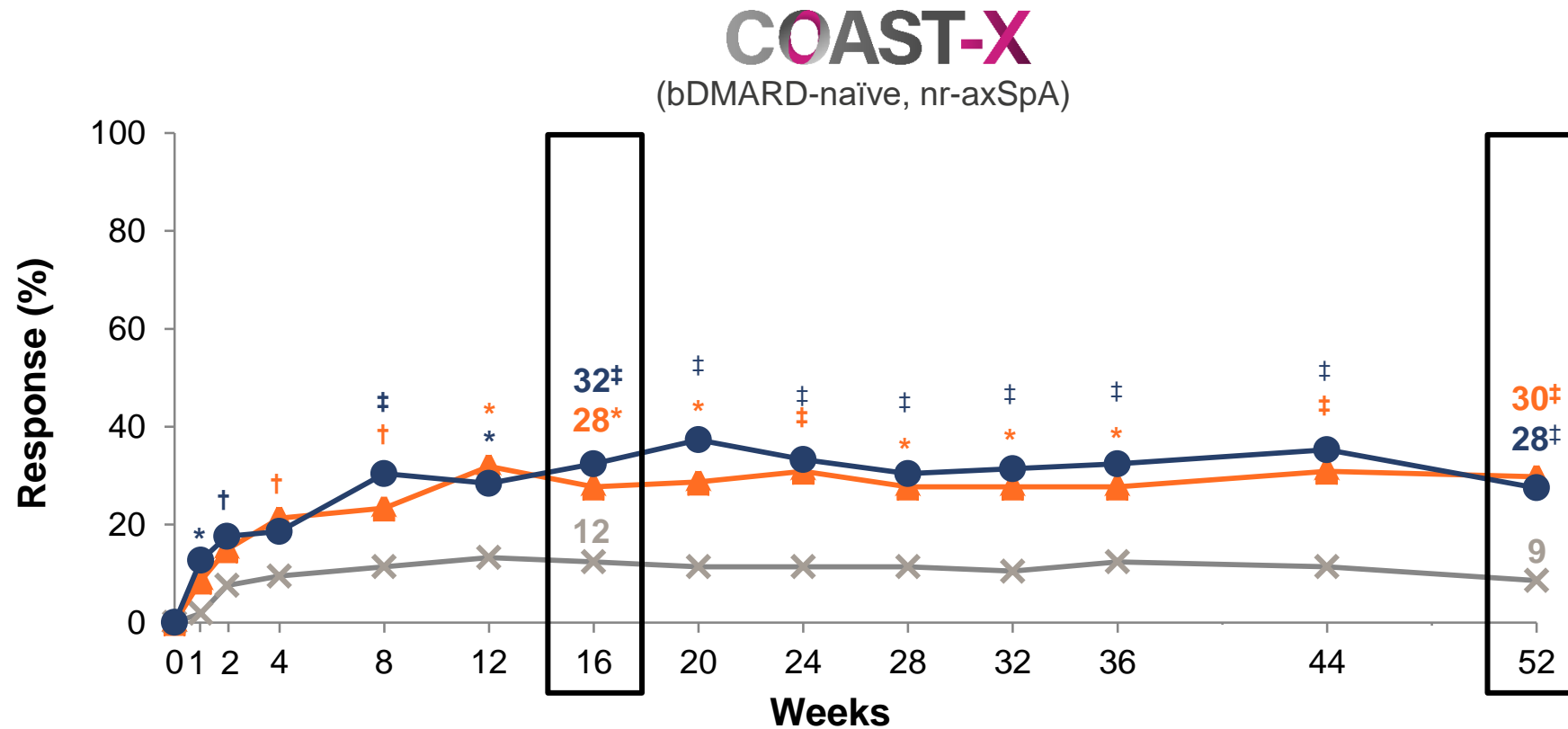


Η βελτίωση του ASDAS ήταν σημαντική για ασθενείς που έλαβαν IXE έναντι PBO τις Εβδομάδες 16 και 52 στην COAST-X

*p<.001 vs. PBO; †p<.01 vs. PBO.

1. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64. 2. Data on file, Eli Lilly and Company.

ASDAS <2.1 (χαμηλή ενεργότητα νόσου) μέχρι την εβδομάδα 52^{1,2}



—x— PBO (N=105)

—▲— IXE Q4W (N=94)

—●— IXE Q2W (N=102)

Baseline mean: PBO=3.8; IXE Q4W=3.8; IXE Q2W=3.9

Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ASDAS LDA για κάθε δόση IXE έναντι PBO στις Εβδομάδες 16 και 52

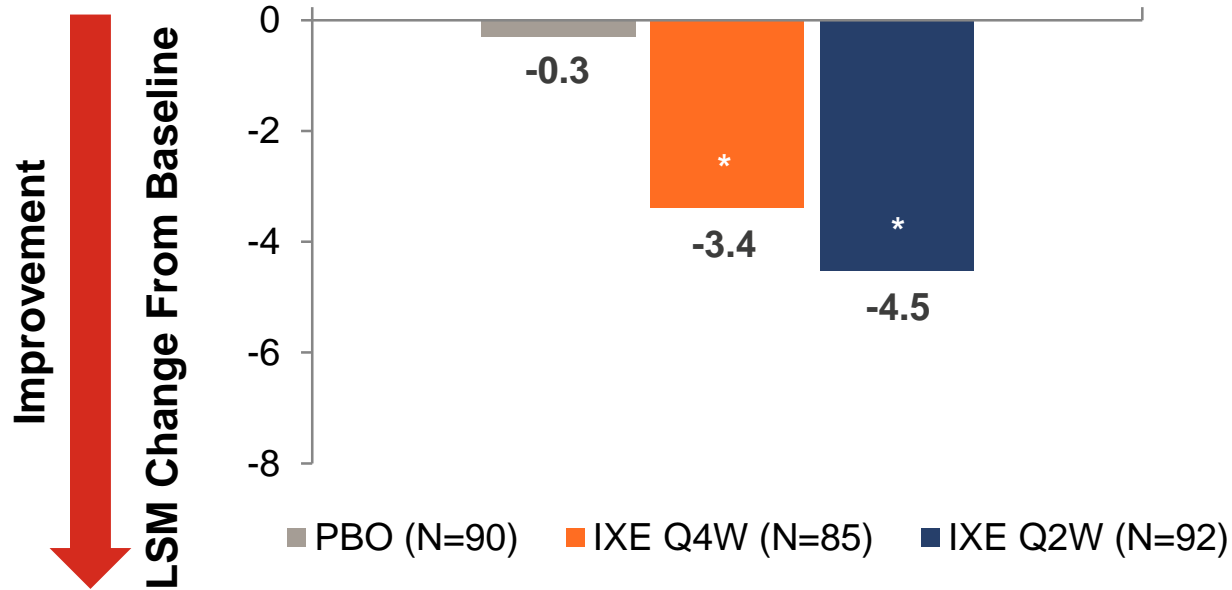
*p<.01 vs. PBO; †p<.05 vs. PBO; ‡p<.001 vs. PBO.

1. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64. 2. Data on file, Eli Lilly and Company.

Μεταβολή της MRI SIJ (SPARCC) από έναρξη στις 16w και 52w^{1,2}

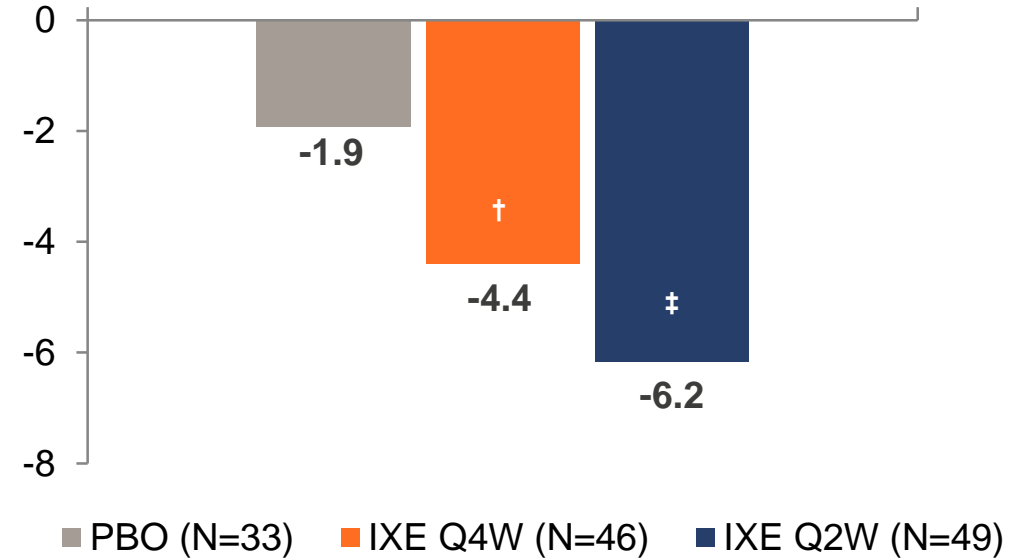
COAST-X
(bDMARD-naïve, nr-axSpA)

Εβδομάδα 16



Baseline mean: PBO=6.3; IXE Q4W=5.1; IXE Q2W=7.4

Εβδομάδα 52



Baseline mean: PBO=8.0; IXE Q4W=5.7; IXE Q2W=9.1

Σημαντικές βελτιώσεις στη μεταβολή της μαγνητικής τομογραφίας SIJ (SPARCC) από την αρχική τιμή για το IXE έναντι του PBO στις Εβδομάδες 16 και 52 παρατηρήθηκαν και για τις δύο δόσεις IXE

*p<.0001 vs. PBO; †p<.05 vs. PBO; ‡p<.001 vs. PBO.
1. Deodhar A, et al. *Lancet*. 2020;395:53-64.

Το ixekizumab στη θεραπεία της axSpA:

Αποτελεσματικότητα – Ασφάλεια μακροχρόνια (3 έτη, COAST – Y)

Συμπεράσματα από ανάλυση δεδομένων 3ετίας από το COAST πρόγραμμα¹⁻³

- Διατήρηση κλινικής αποτελεσματικότητας σε όλους τους μελετηθέντες πληθυσμούς
 - naïve axial SpA
 - TNFi experienced axial SpA
 - non radiologic axial SpA
- >50% όσων διέκοψαν τη θεραπεία δεν παρουσίασαν flare έως και τις 40w
- Οι περισσότεροι που παρουσίασαν έξαρση με τη διακοπή της ιξεκιζουμάμπης, βελτιώθηκαν με την επαναχορήγηση
- Δεν υπήρξε, στην τριετία, καμία νέα ή μη αναμενόμενη παρενέργεια

Εκβάσεις Ασφάλειας

Επιλεγμένες παράμετροι μακροχρόνιας ασφάλειας

Όλες οι μελέτες σε PsO, PsA, axSpA ΙΧΕ μέχρι το 2019

	PsO N=5898	PsA N=1401	AxSpA N=929
	n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	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^α	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	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	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]

^aThe data represents externally adjudicated cases. IR was calculated as the total of “definite” and “probable” cases/total PY multiplied by 100. ^bIn the axSpA program, 1 patient with an event of ulcerative colitis was reported in the placebo group and later adjudicated as Crohn’s disease; and another placebo patient with history of ulcerative colitis had a reported event of ulcerative colitis but was later adjudicated as ‘insufficient information’. ^cIn the PsA program, 1 patient had a reported event of anal abscess and anal fistula; this event was considered consistent with inflammatory bowel disease but was not adjudicated as Crohn’s disease or ulcerative colitis due to insufficient information. ^dBroad definition according to SMQ or sub-SMQ classification.

Επιλεγμένες παράμετροι μακροχρόνιας ασφάλειας

Όλες οι μελέτες σε PsO, PsA, axSpA ΙΧΕ μέχρι το 2019

	PsO N=5898	PsA N=1401	AxSpA N=929
	n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	n (%) [IR/100 PY, 95% CI]	n (%) [IR/100 PY, 95% CI]
Ιρίτιδα	3 (<0.1) [<0.1, 0.0-0.1]	1 (0.1) [<0.1, 0.0-0.3]	6 (0.6) [0.4, 0.2-1.0]
Ιριδοκυκλίτιδα	2 (<0.1) [<0.1, 0.0 to <0.1]	0 (0.0) [0.0, NA]	42 (4.5) [3.1, 2.3-4.3]
Ευκαιριακές λοιμώξεις	512 (8.7) [3.0, 2.7-3.2]	86 (6.1) [3.9, 3.1-4.8]	23 (2.5) [1.7, 1.1-2.6]
Στοματική καντιντίαση	140 (2.4) [0.8, 0.7-1.0]	16 (1.1) [0.7, 0.4-1.2]	1 (0.1) [0.1, 0.0-0.5]
Καντιντίαση οισοφάγου	13 (0.2) [0.1, 0.0-0.1]	2 (0.1) [0.1, 0.0-0.4]	3 (0.3) [0.2, 0.1-0.7]
Έρπητος ζωστήρας	110 (1.9) [0.6, 0.5-0.8]	16 (1.1) [0.7, 0.4-1.2]	11 (1.2) [0.8, 0.5-1.5]
Λανθάνουσες TB λοιμώξεις	105 (1.8) [0.6, 0.5-0.7]	22 (1.6) [1.0, 0.6-1.5]	1 (0.1) [0.1, 0.0-0.5]
Έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο	45 (0.8) [0.3, 0.2-0.4]	6 (0.4) [0.3, 0.1-0.6]	2 (0.2) [0.1, 0.0-0.6]
Εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο	21 (0.4) [0.1, 0.1-0.2]	4 (0.3) [0.2, 0.1-0.5]	0 (0.0) [0.0, 0.0-0.6]
MACE	85 (1.5) [0.5, 0.4-0.6]	12 (0.9) [0.5, 0.3-0.9]	2 (0.2) [0.1, 0.0-0.6]

^aThe data represents externally adjudicated cases. IR was calculated as the total of “definite” and “probable” cases/total PY multiplied by 100. ^bIn the axSpA program, 1 patient with an event of ulcerative colitis was reported in the placebo group and later adjudicated as Crohn’s disease; and another placebo patient with history of ulcerative colitis had a reported event of ulcerative colitis but was later adjudicated as ‘insufficient information’. ^cIn the PsA program, 1 patient had a reported event of anal abscess and anal fistula; this event was considered consistent with inflammatory bowel disease but was not adjudicated as Crohn’s disease or ulcerative colitis due to insufficient information. ^dBroad definition according to SMQ or sub-SMQ classification.

Genovese MC, et al. *Rheumatology (Oxford)*.2020; doi:10.1093/rheumatology/keaa189 (Ahead of print).

Η εγκεκριμένη δοσολογία του ixekizumab

- Psa
- Ax- Spa



- Psa



Απάντηση στο QUIZ



Φραντσέσκο Μοροζίνι (1619-1694)
Ενετός ευγενής