



IL-17A: Ανακαλύπτοντας νέο μονοπάτι στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

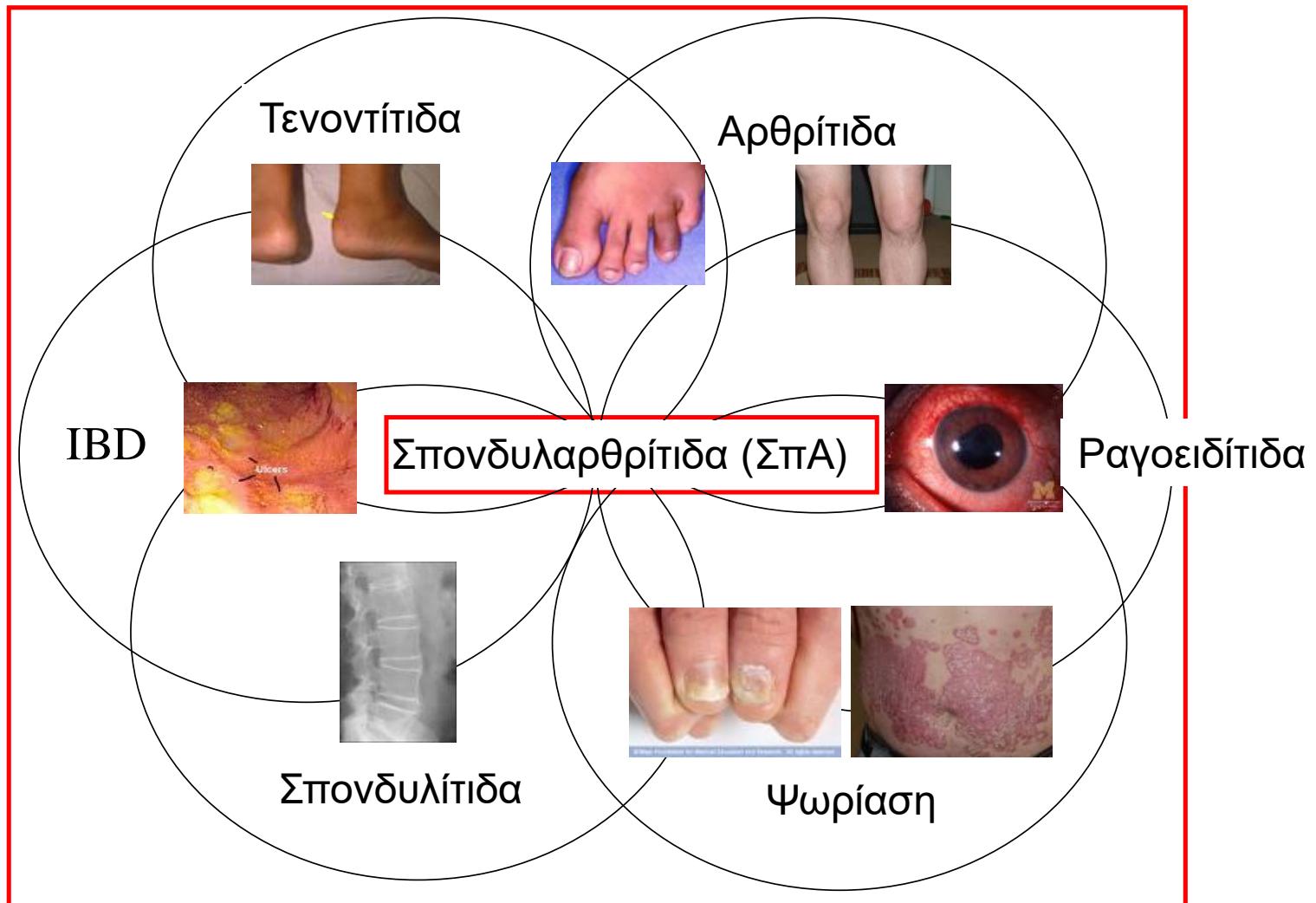
Λουκία Α. Κουτσογεωργοπούλου

Ρευματολόγος

Επιμελήτρια ΕΣΥ Κλινικής Παθολογικής
Φυσιολογίας



Κλινικές Εκδηλώσεις των ΣΠΑ: Φαινοτυπική Ετερογένεια



IBD, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Η Ψωριασική Αρθρίτιδα Είναι Χρόνια Φλεγμονώδης Αρθρίτιδα που Σχετίζεται με Ψωρίαση

Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ)

- Ορίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που παρατηρείται σε πιοσοστό έως και 40% των ασθενών με ψωρίαση¹⁻³ και συνήθως εκδηλώνεται εντός 7–12 ετών από την έναρξη της δερματικής νόσου²
- Ιδιαίτερα ποικιλόμορφη κλινική εικόνα με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις αρθρώσεων, οστών, τενόντων πλησίον αρθρώσεων και συνδέσμων⁴
- Συχνά εμφανίζει απρόβλεπτη πορεία^{4,5}
- Διαβρωτικές παραμορφώσεις αρθρώσεων αναφέρονται στο 40% ως 57% των ασθενών με ΨΑ³
- **Βλάβη αρθρώσεων παρατηρείται έως και στο 27% των ασθενών εντός 10 μηνών και στο 47% των ασθενών εντός 2 ετών³**
- Σχετίζεται με συννοσηρότητες που επίσης συνδέονται με την ψωρίαση^{1,3}
- Μειώνει την λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής⁶



Ασθενής με σημεία ψωρίασης και ΨΑ⁷

1. Cantini F et al. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:300-317; 2. Mease P et al. *Drugs.* 2014;74:423-441; 3. Boehncke WH et al. *Br J Dermatol.* 2014;170:772-786; 4. Radtke M et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:683-691; 5. Gottlieb A et al. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851-864; 6. Gladman D et al. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:ii14-ii17; 7. Menter A et al. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.

Διάγνωση της Ψωριασικής Αρθρίτιδας: Τα Κριτήρια CASPAR

- Η Ομάδα Έρευνας και Αξιολόγησης της Ψωρίασης και της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (GRAPPA) συνιστά ότι η διάγνωση της PsA θα πρέπει να ακολουθεί τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (CASPAR)^{1,2}
- Τα CASPAR βασίζουν την διάγνωση στην κλινική εικόνα, το ιστορικό και τα ακτινολογικά και εργαστηριακά δεδομένα και εμφανίζουν ειδικότητα 99% για την ταξινόμηση της PsA^{1,3}

Κριτήρια CASPAR

1. Ψωρίαση

α. Τρέχουσα

β. Ιστορικό

γ. Οικογενειακό ιστορικό

2. Προσβολή ονύχων από ψωρίαση

3. Αρνητική εξέταση για RF

4. Δακτυλίτιδα

α. Τρέχουσα

β. Ιστορικό

5. Ακτινολογικές ενδείξεις εξωαρθρικού σχηματισμού νέου οστού

Επί του παρόντος ύπαρξη προσβεβλημένου από ψωρίαση δέρματος ή νόσου τριχωτού κεφαλής σύμφωνα με την κρίση ρευματολόγου ή δερματολόγου ή ιστορικό ψωρίασης που μπορεί να ληφθεί από τον ασθενή, τον οικογενειακό ιατρό, το δερματολόγο ή το ρευματολόγο

Ιστορικό ψωρίασης σε συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού σύμφωνα με την αναφορά του ασθενή

Τυπική ουνχοδυστροφία από ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένης της ονυχόλυσης, της βιοθρίας και της υπερκεράτωσης, παραπρούμενης σε τρέχουσα αντικειμενική εξέταση

Με οποιαδήποτε μέθοδο εκτός από latex, αλλά κατά προτίμηση με ενζυμο-συνδεδεμένη ανοσορροφητική δοκιμασία ή νεφελομετρία σύμφωνα με το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου

Οίδημα σε ολόκληρο το δάκτυλο

Ιστορικό δακτυλίτιδας καταγεγραμμένο από ρευματολόγο

Ασαφής οστεοπόίηση κοντά στα όρια των αρθρώσεων (με αποκλεισμό όμως του σχηματισμού οστεόφυτων) σε απλές ακτινογραφίας χεριού ή ποδιού

*Ένας ασθενής για να πληροί τα κριτήρια της Ομάδας Μελέτης Ταξινόμησης Ψωριασικής Αρθρίτιδας (CASPAR) πρέπει να έχει φλεγμονώδη αρθροπάθεια (αρθρώσεις, σπονδυλική στήλη ή ένθεση) με ≥ 3 βαθμούς από 5 κατηγορίες. RF = ρευματοειδής παράγοντας

†Στην τρέχουσα ψωρίαση τίθεται βαθμολογία 2. Σε όλα τα άλλα χαρακτηριστικά τίθεται βαθμολογία 1.

CASPAR: Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας,

1. Mease P. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S64-S85; 2. Strohal R et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.

⁴2013 Dec 24 [Epub ahead of print]; 3. Mease P, Armstrong A. *Drugs*. 2014;74:423-441.

Το φορτίο της ΨΑ για τον ασθενή και την κοινωνία



Απώλεια λειτουργικότητας¹



Αυξημένο πόνο¹



Αυξημένη κατάθλιψη και άγχος^{2,3}



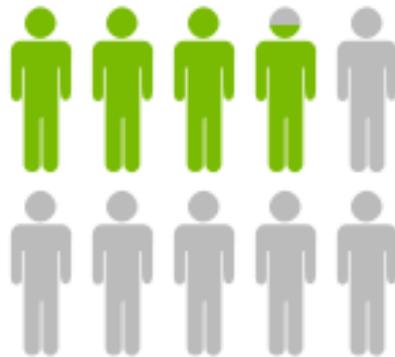
Αρνητική επίδραση στην εργασία και στην ικανότητα για εργασία^{4,5}



Υψηλά κόστη λόγω της απώλειας λειτουργικής ικανότητας και τη διαχείριση των νοσημάτων^{6,7}

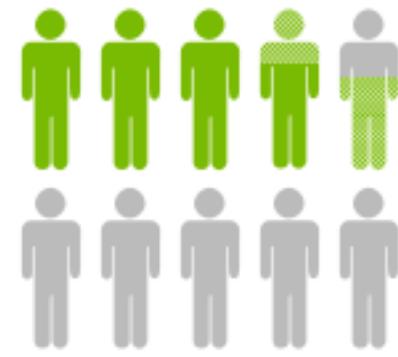
1. Salaffi F et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25. 2. Kotsis K et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1593-1601. 3. Jiang Y et al. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):503-510. 4. Tillett W et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):275-283. 5. Ward MM et al. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):497-503. 6. Ward MM. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):223-231. 7. Zhu B et al. *Clin Ther*. 2013;35(9):1376-1385.

Η ΨΑ σχετίζεται με σημαντική απώλεια παραγωγικότητας στην εργασία



39% των ασθενών

με ΨΑ που εργάζονται
αντιμετωπίζουν δυσκολίες
στην εργασία τους¹



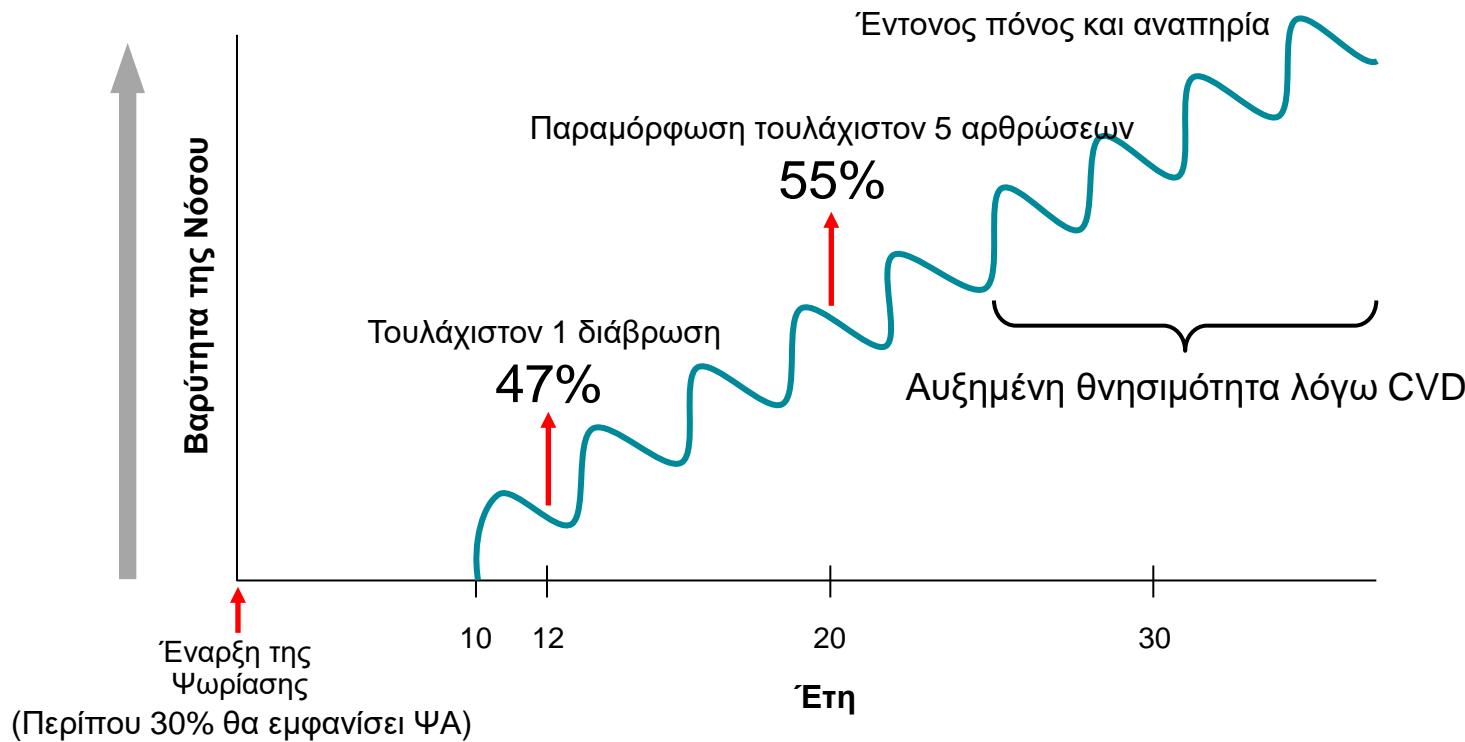
37-46% των

ασθενών με ΨΑ δεν
εργάζονται²

1. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1349-56. 2. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T.* 2010;35(12):680-689.

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ΨΑ

- Η ΨΑ συχνά διαγνώσκεται ελλιπώς ή λανθασμένα, αλλά οι συνέπειες της αποτυχίας διάγνωσης και αποτελεσματικής αντιμετώπισης μπορεί να είναι σοβαρές³



CVD, καρδιαγγειακή νόσος.

1. Lloyd P et al. *Arthritis*. 2012;2012:176298; 2. Gladman D et al. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17;

3. Landells I et al. *Skin Ther Lett*. 2008;13:4-7.

Κύριοι στόχοι στη Θεραπεία της ΨΑ

1. Έλεγχος των συμπτωμάτων και της φλεγμονής
2. Προστασία αρθρώσεων από δομικές βλάβες
3. Διατήρηση λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής
4. Πρόληψη μακροπρόθεσμων συνεπειών της νόσου
5. Έλεγχος συννοσηροτήτων

Διαθέσιμες Θεραπείες για την ΨΑ

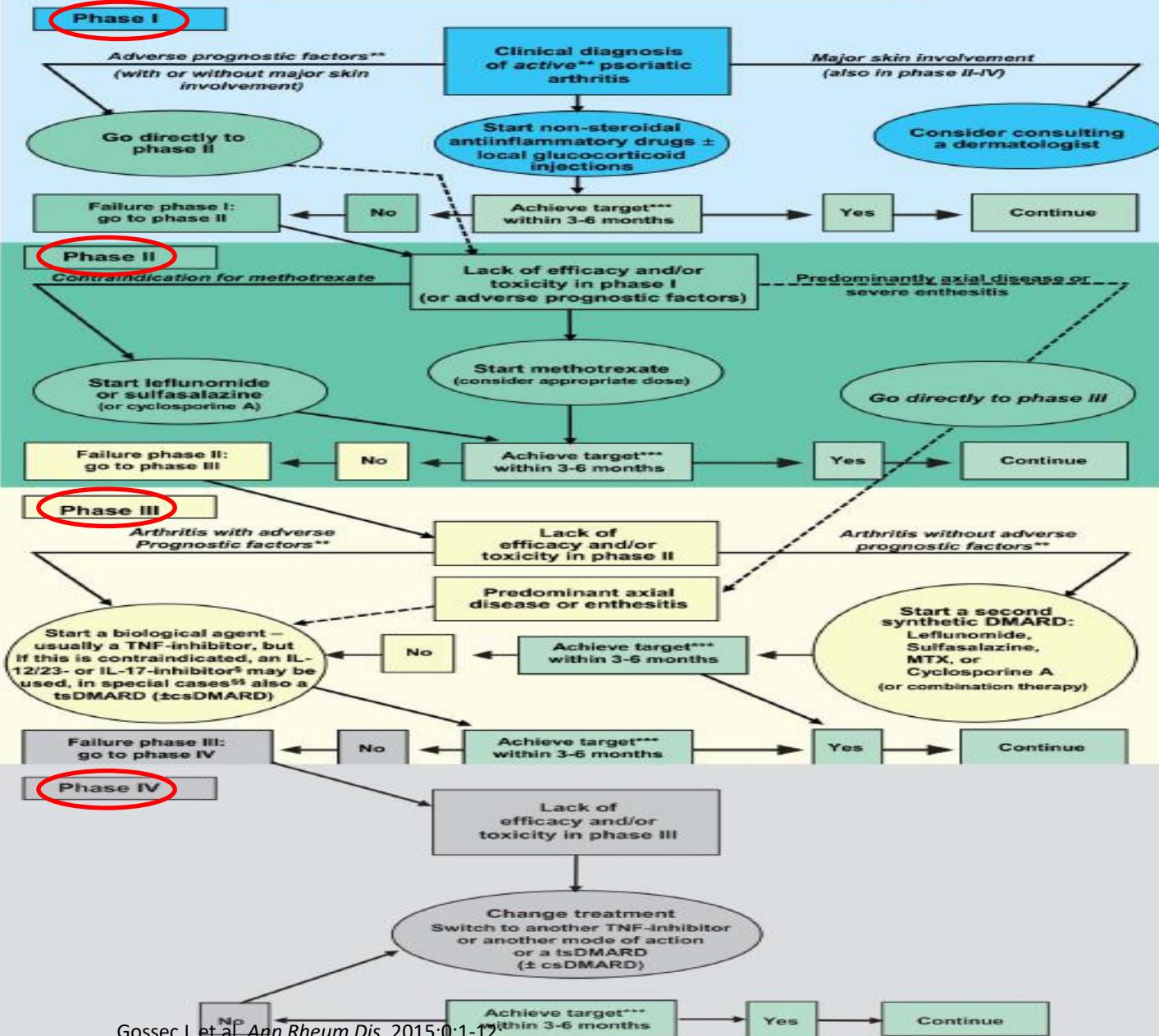
Παραδοσιακές			
ΜΣΑΦ			
Μεθοτρεξάτη			
Λεφλουνομίδη			
Βιολογικές Θεραπείες			
Κατηγορία	Στόχος	Όνομα Ουσίας (Όνομα Προϊόντος)	Μοριακή Δομή
Αναστολέας TNF	TNF	Αδαλιμουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο mAb
Αναστολέας TNF	TNF	Ετανερσέπτη	Πρωτεΐνη σύντηξης υποδοχέα
Αναστολέας TNF	TNF	Ινφλιξιμάμπη	Χιμαιρικό mAb
Αναστολέας TNF	TNF	Γκολιμουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο mAb
Αναστολέας TNF	TNF	Certolizumab pegol	Ανθρωποποιημένο mAb
Αναστολέας της IL-12/23	Υπομονάδα p40	Ουστεκινουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο mAb
Αναστολέας IL-17A	IL-17A	Σεκουκινουμάμπη	Πλήρως ανθρώπινο mAb

Διαθέσιμες Θεραπείες για την ΨΑ

Μικρομοριακές Θεραπείες

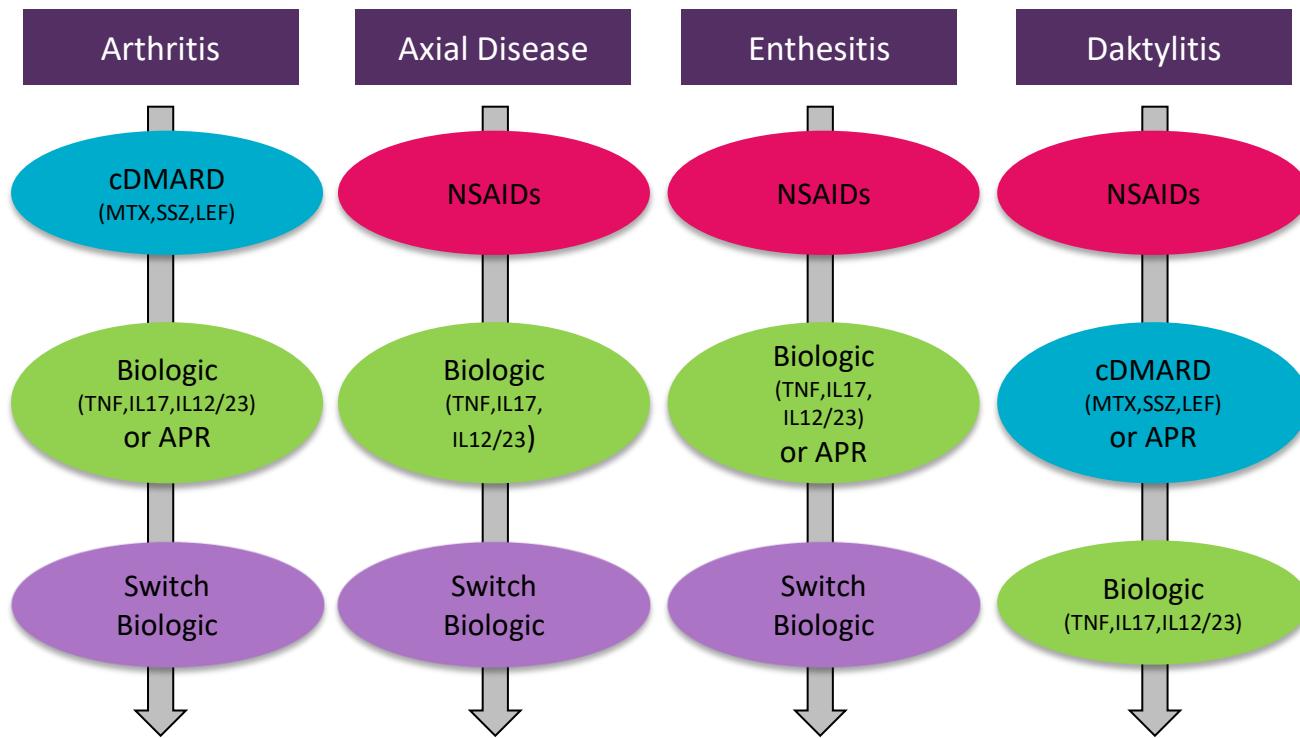
Κατηγορία	Στόχος	Όνομα Ουσίας (Όνομα Προϊόντος)	Μοριακή Δομή
Αναστολέας PDE4	PDE4	Απρεμιλάστη	Μικρό μόριο

EULAR 2015 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS*



Treatment of Psoriatic Arthritis (PsA)

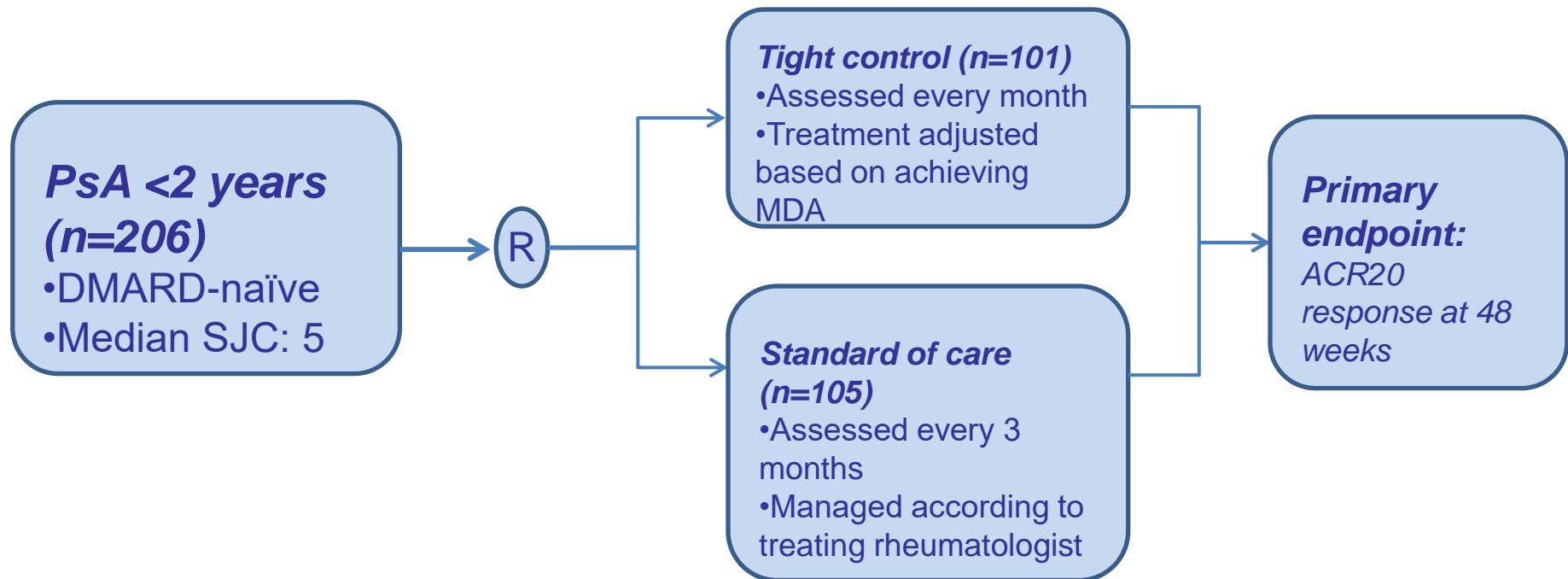
GRAPPA Guidelines 2015



Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial



Laura C Coates, Anna R Moverley, Lucy McParland, Sarah Brown, Nuria Navarro-Coy, John L O'Dwyer, David M Meads, Paul Emery, Philip G Conaghan*, Philip S Helliwell*



R, randomized; SJC, swollen joint count

Coates L, et al. *Lancet* 2015;386:2489–98

Ticopa trial αποτελέσματα

	Tight control	Standard care	% difference in proportions (95% CI)	p value
ACR20	55/89 (62%)	37/84 (44%)	17.8% (3.1-32.4)	0.0194
ACR50	44/86 (51%)	21/84 (25%)	26.2% (12.1-40.2)	0.0004
ACR70	33/87 (38%)	15/86 (17%)	20.5% (7.5-33.5)	0.0026
PASI75	44/75 (59%)	27/81 (33%)	25.3% (10.2-40.5)	0.0015

Data are n/N (%) unless otherwise indicated. ACR=American College of Rheumatology. PASI=Psoriasis Area Severity Index.

Table 3: Univariable analysis (χ^2 test of independence) for the proportion of patients in the evaluable patient population achieving a response at 48 weeks post randomisation for the key secondary endpoints

- Θεραπεύοντας τους ασθενείς με ΨΑ με βάση T2T μπορούμε να πετύχουμε ταχύτερα ύφεση της νόσου
- Η γνώση του T2T που έχει προέλθει από την εφαρμογή παρόμοιων θεραπευτικών στρατηγικών στη ΡΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη ΨΑ

T2T στην Ψωριασική αρθρίτιδα

Χαμηλή ενεργότητα νόσου
(Minimal Disease Activity - MDA)

Πολύ χαμηλή ενεργότητα νόσου
(Very low disease activity)

5/7 κριτήρια

7/7 κριτήρια

- Tender joint count ≤ 1
- Swollen joint count ≤ 1
- PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3
- Patient pain VAS ≤ 15
- Patient global activity VAS ≤ 20
- HAQ ≤ 0.5
- Tender enthesal points ≤ 1

Αποτελεσματικότητα θεραπευτικών επιλογών στις επιμέρους εκδηλώσεις της ΨΑ

Evidence for Beneficial Impact of PsA (+ or -)¹

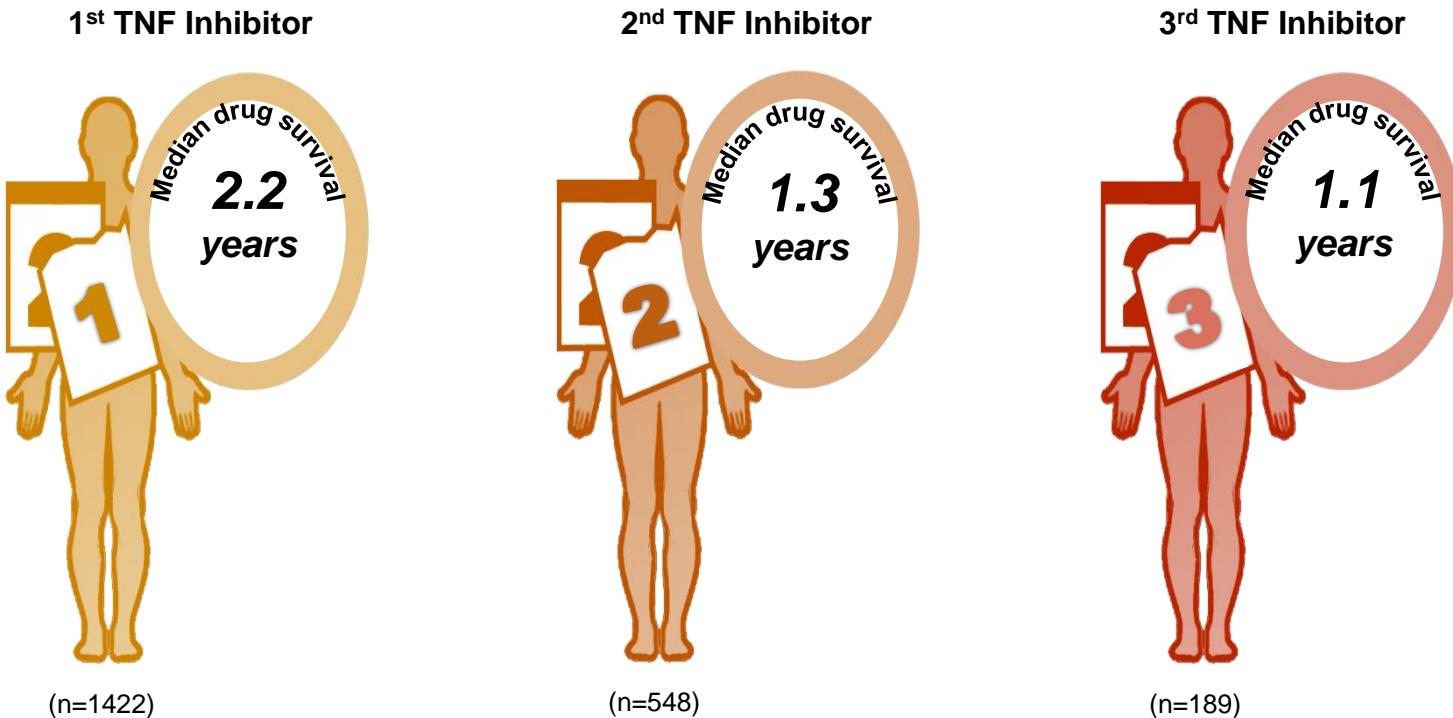
Drug	Signs/ Symptoms	Radiographic damage/ progression	Enthesitis	Dactylitis	Axial involvement
Methotrexate	+/- ^a	Inconclusive	Unknown	Unknown	-
Sulfasalazine	+	-	-	-	-
Leflunomide	+	Unknown	Unknown	Unknown	-
Cyclosporine A	+	Unknown	Unknown	Unknown	-
Anti-TNF	+	+	+ ^b	+ ^b	+ ^c
Anti-IL-12/23 ³	+	+	+	+	Unknown

1. Mease P et al. *Drugs*. 2014;74:423-441; 2. Gossec L et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4-12;

3. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-1006.

Η παραμονή στη θεραπεία με αντι-TNF στους ασθενείς με ΨΑ είναι περιορισμένη

Mean overall drug survival in PsA patients prescribed a TNF inhibitor
(mean follow-up of 2.3 years; results from the Danish Nationwide DANBIO Registry)

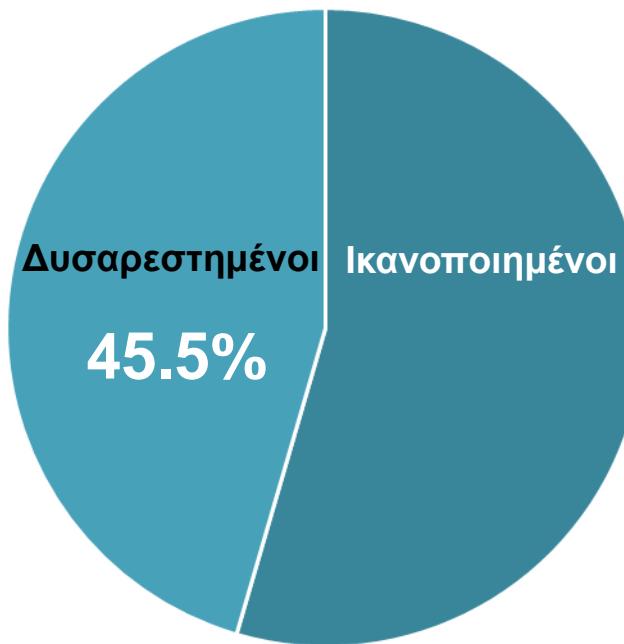


DANBIO is a nationwide Danish rheumatologic registry that was initiated in 2000 and covers 90% of patients treated with a biologic drug in routine clinical care. By January 1, 2012, 3178 patients with PsA, diagnosed according to specialists in rheumatology, had been registered in DANBIO. Of these patients, 1422 were initially biologic-naïve and had been registered in DANBIO from the time of initiation of the first TNF inhibitor.

Glintborg B, et al. *Arthritis Rheumatol* 2013;65:1213–23.

Οι μισοί ασθενείς με ΨΑ είναι δυσαρεστημένοι από τη θεραπεία που λαμβάνουν

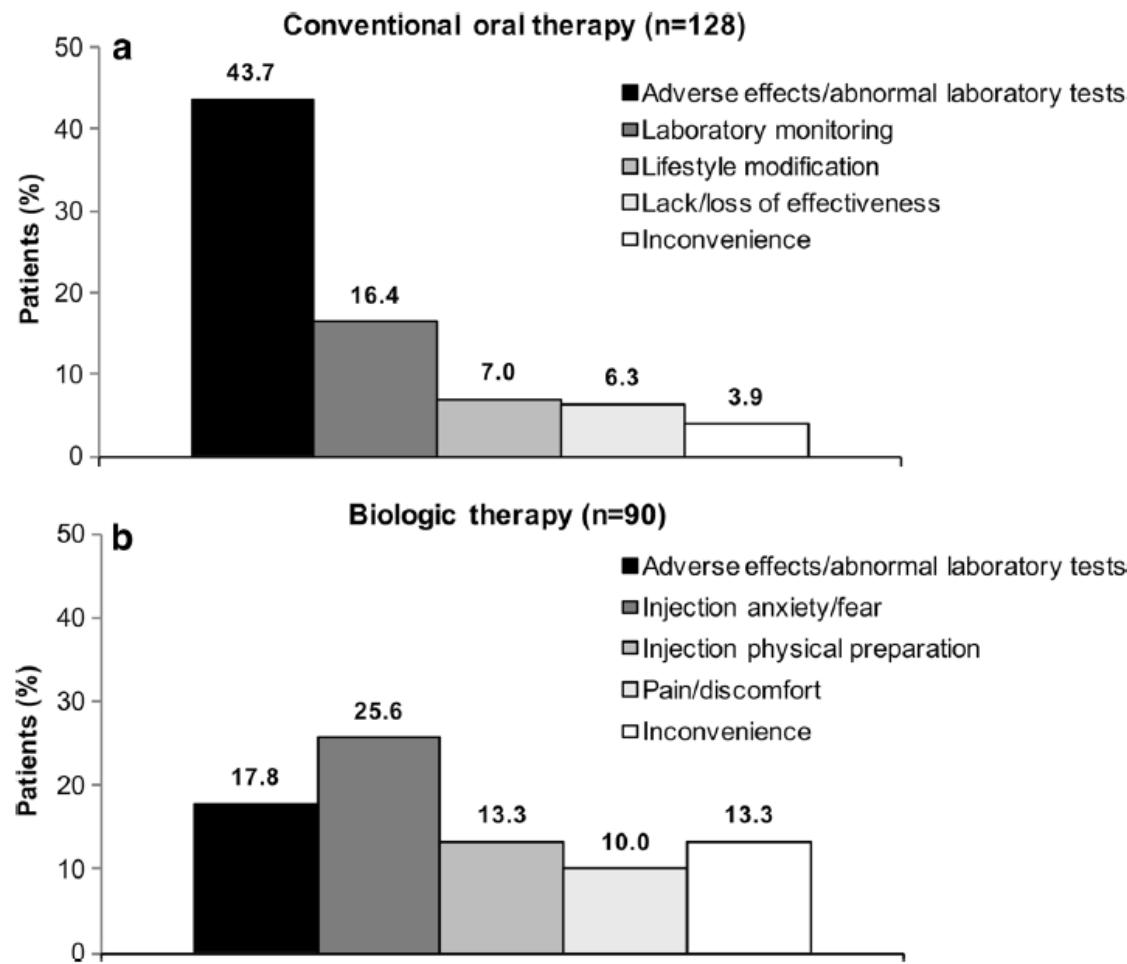
- Μεγάλα ποσοστά ασθενών με ΨΑ εκφράζουν δυσαρέσκεια για τις τρέχουσες θεραπείες



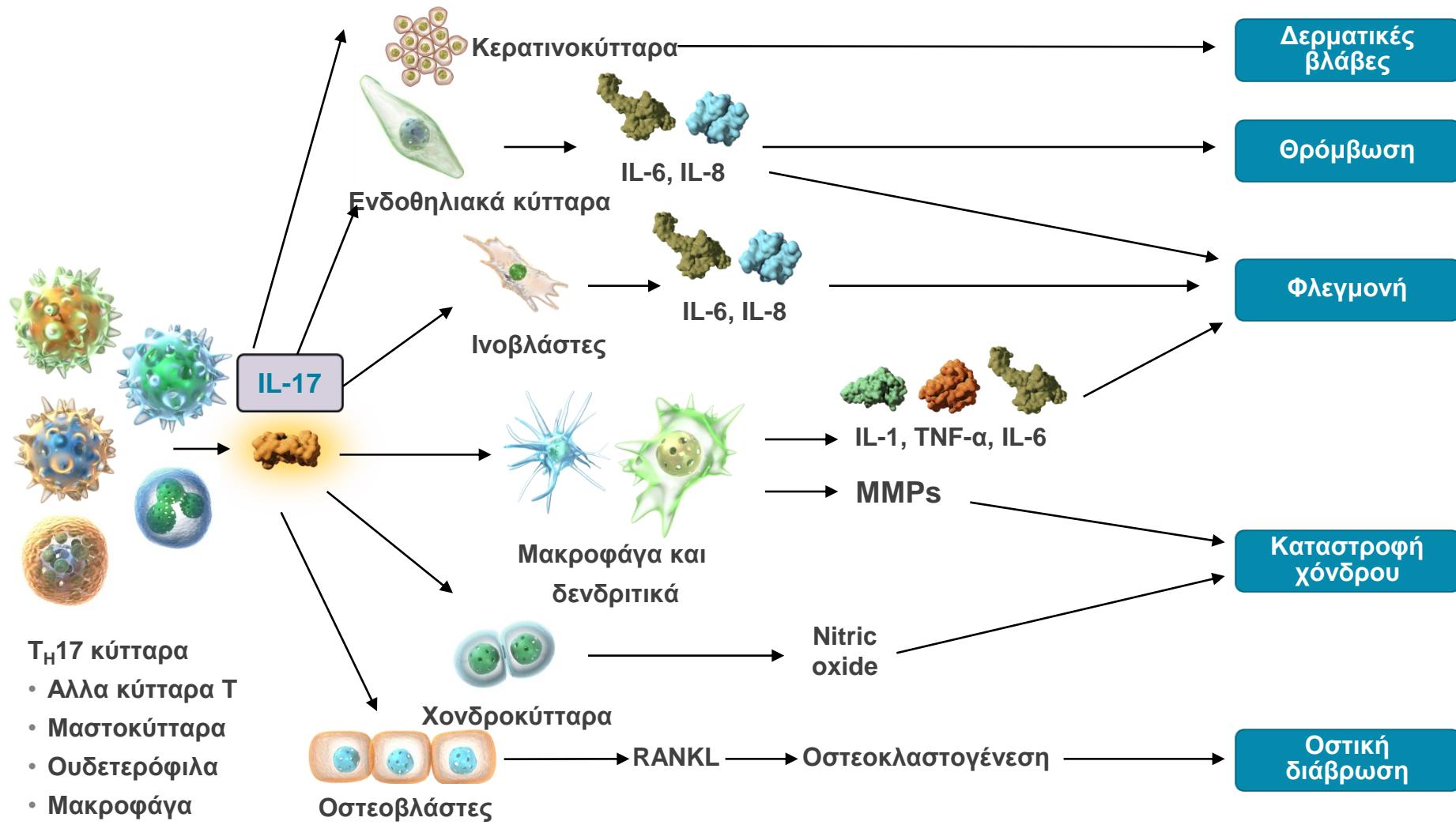
Ικανοποίηση από τη θεραπεία
σε ασθενείς με ΨΑ
(N = 1712)

Δεδομένα εθνικής μελέτης που συλλέχθηκαν από το Εθνικό Ίδρυμα Ψωρίασης ΗΠΑ

Προβληματισμοί ασθενών σχετικά με το θεραπευτικό σχήμα που λαμβάνουν



Η IL-17 παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή των αρθρώσεων και την καταστροφή της θεμέλιας ουσίας που χαρακτηρίζουν την Ψωριασική αρθρίτιδα^{1,2}

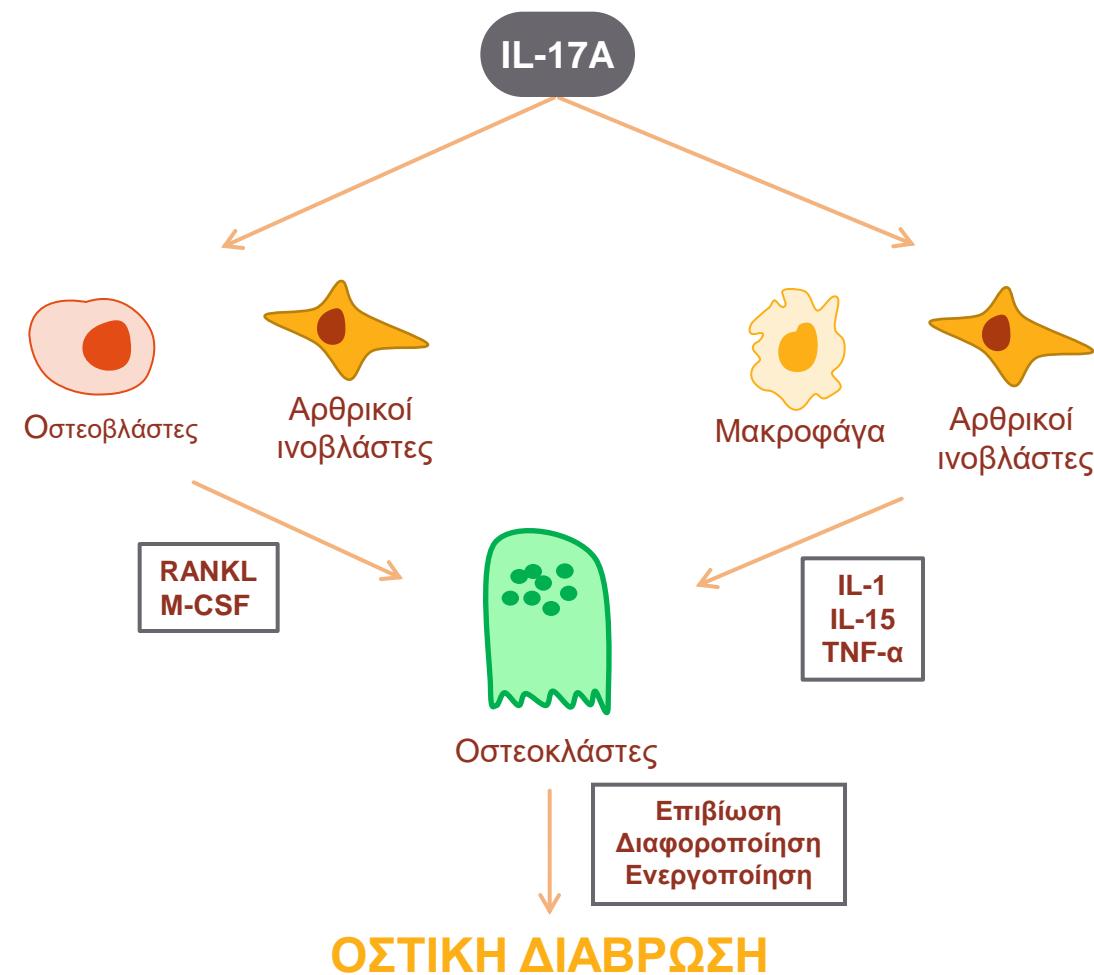


MMPs, matrix metalloproteinases; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

Adapted with permission granted from Miossec and Kolls.

1. Miossec P, Kolls JK. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-776. 2. Suzuki E et al. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502.

Το Σηματοδοτικό Μονοπάτι της IL-17A Είναι Κρίσιμο για την Οστική Διάβρωση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα^{1,2}



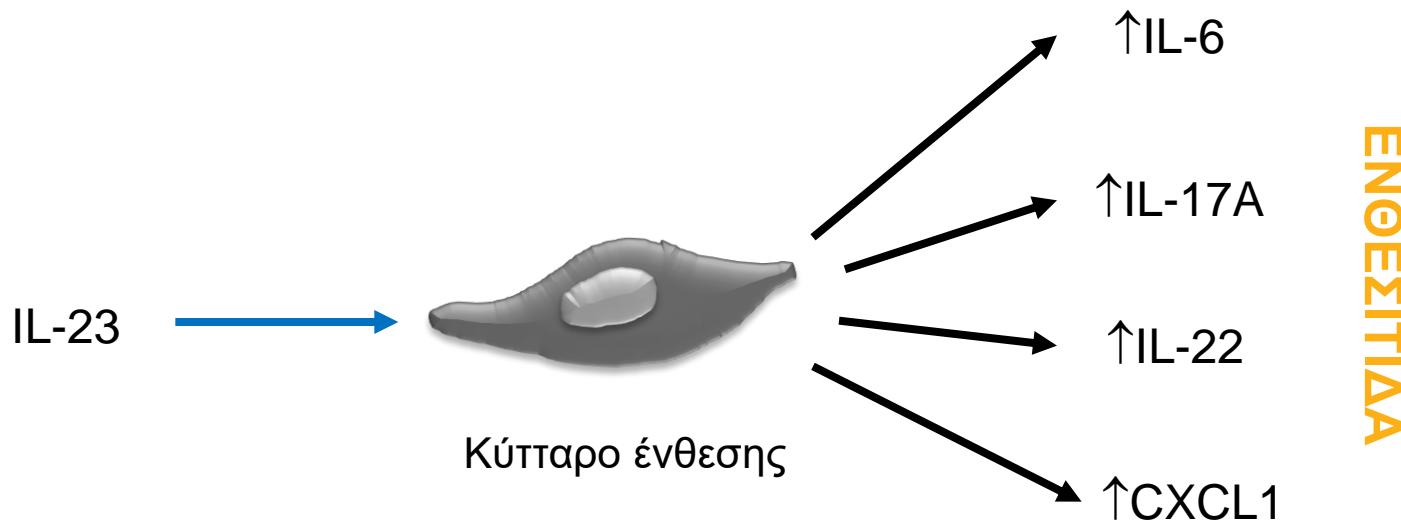
- Η ψωριασική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από καταστροφή του παρααρθρικού οστού και διαβρώσεις λόγω αυξημένης δραστηριότητας των οστεοκλαστών³
- Ο σχηματισμός, η διαφοροποίηση και η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών προάγεται από την IL-17A³
- Η IL-17A ενδέχεται να κινητοποιεί επίσης την καταστροφή της θεμέλιας ουσίας μέσω διέγερσης της απελευθέρωσης NO από χονδροκύτταρα και MMP από μακροφάγα¹

M-CSF, παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων, MMP, μεταλοπρωτεΐνη θεμέλιας ουσίας, NO, νιτρικό οξείδιο, RANKL, Υποδοχέας ενεργοποιητής του συνδέτη του πυρηνικού παράγοντα κάπτα-Β

1. Miossec P, Kolls JK. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763–76; 2. Braun T, et al. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:235;

3. Maruotti N, et al. *Clin Exp Med*. 2011;11:137–145

Η IL-17Α σχετίζεται με ενθεσίτιδα στις ΣΠΑ



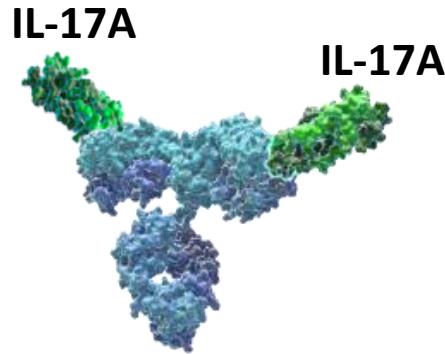
- Η IL-17Α αυξορυθμίζεται στα κύτταρα της ένθεσης από την IL-23¹
- Τα υψηλά επίπεδα ορού της IL-17 συσχετίζονται με ύπαρξη ενθεσίτιδας σε ασθενείς με ΣΠΑ²

CXCL1, συνδέτης χημειοκίνης 1

1. Sherlock JP, et al. *Nat Med*. 2012;18:1069–1077; 2. Romero-Sánchez C, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:828–34

Secukinumab – ο πρώτος εγκεκριμένος αναστολέας της IL-17A

Δεσμεύει και αναστέλλει τη δράση της IL-17A ανεξάρτητα της κυτταρικής πηγής της



Secukinumab
(bound to IL-17A
cytokine)

Υψηλή Εκλεκτικότητα

Πλήρως ανθρώπινο IgG1/κ μονοκλωνικό αντίσωμα με υψηλή εκλεκτικότητα και συγγένεια με την ανθρώπινη IL-17A

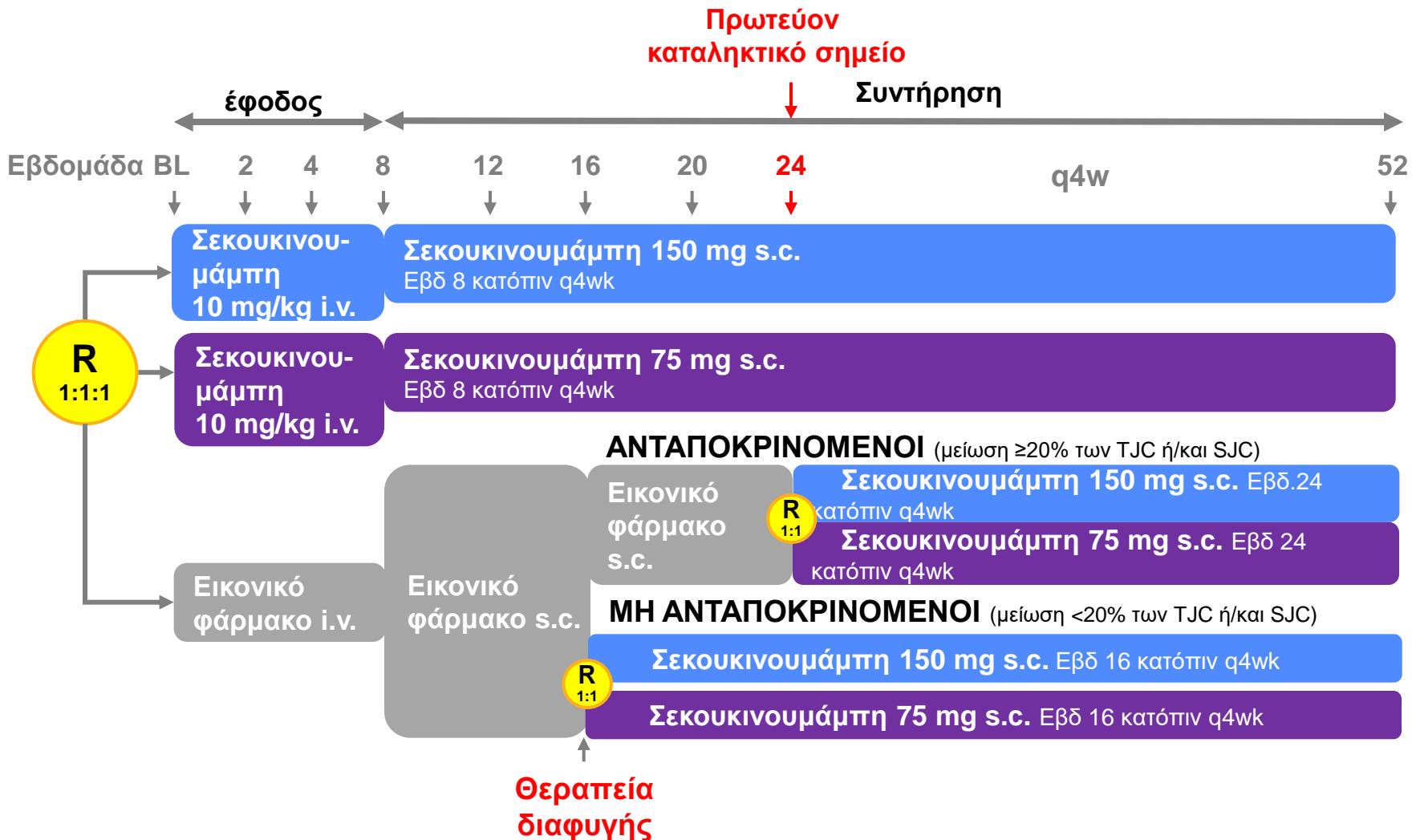
Χρόνος ημίσειας ζωής

~ 27 ημέρες

Κλινικό πρόγραμμα ΨΑ

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 1:

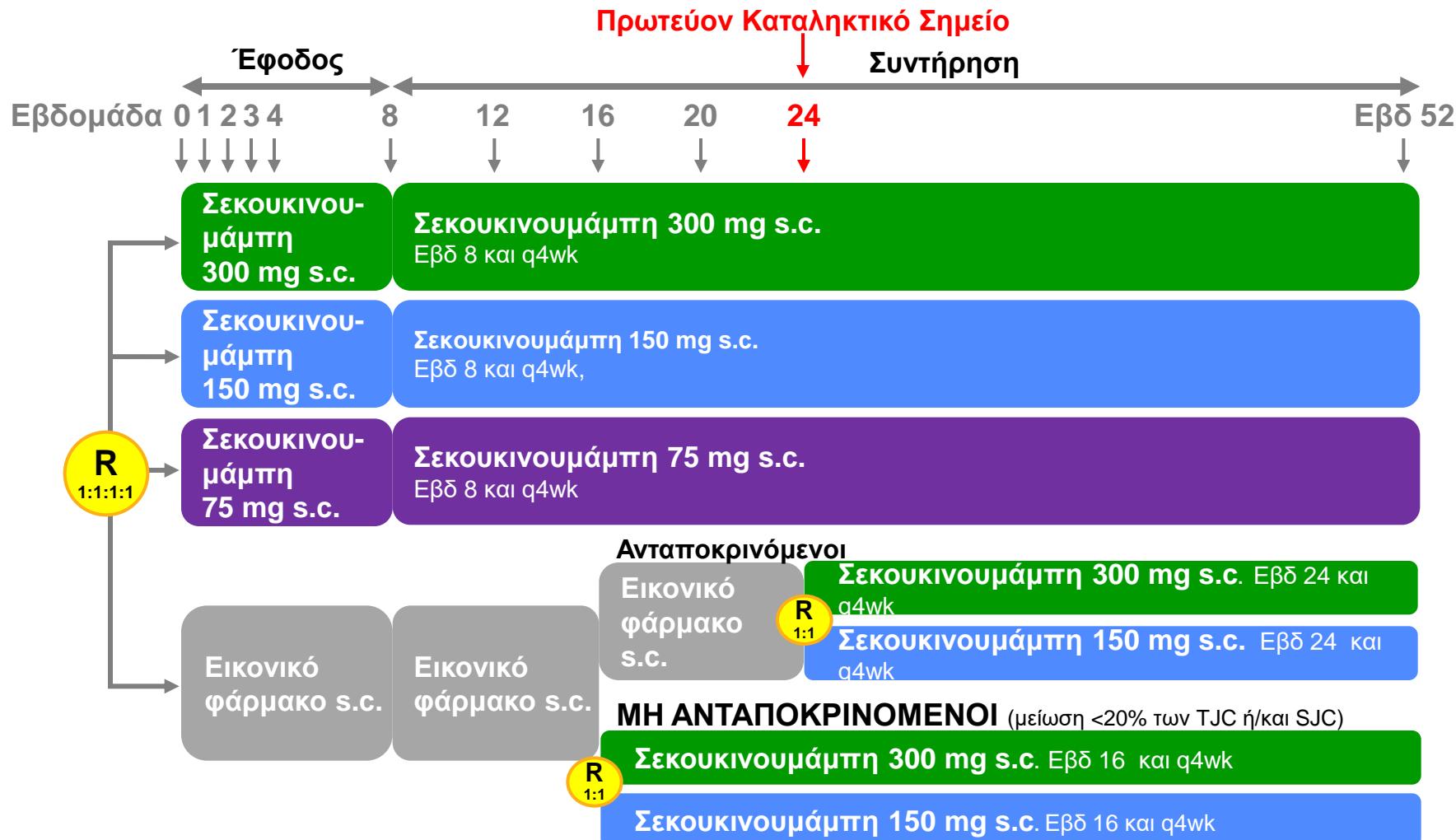
Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβει αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
Mease PJ, et al. N Engl J Med 2015;373:1329–39

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 2:

Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβε αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπταρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
Mease PJ, et al. N Engl J Med 2015;373:1329-39

Τα Χαρακτηριστικά του Σημείου Αναφοράς Ήταν Ισορροπημένα Μεταξύ των Ομάδων

Χαρακτηριστικό	FUTURE 1			FUTURE 2			
	SEC IV→150 mg s.c. (n = 202)	SEC IV→ 75 mg s.c. (n = 202)	PBO (n = 202)	SEC 300 mg s.c. (n = 100)	SEC 150 mg s.c. (n = 100)	SEC 75 mg s.c. (n = 99)	PBO (n = 98)
Ηλικία, μέση, έτη	49.6	48.8	48.5	46.9	46.5	48.6	49.9
Θήλυ φύλο, %	52.5	58.4	52.5	49.0	45.0	52.5	60.2
Βάρος, μέσο kg	84.2	84.5	80.0	85.4	91.2	85.6	86.2
Λευκή φυλή, %	80.2	81.7	76.2	96.0	90.0	90.9	95.9
Ψωρίαση ($\geq 3\%$ συνολικής επιφάνειας σώματος), %	53.5	53.5	54.0	41.0	58.0	50.5	43.9
DAS28-CRP, μέση τιμή	4.8	4.9	4.9	4.8	4.9	4.7	4.7
HAQ-DI, μέση τιμή	1.2	1.3	1.2	1.3	1.2	1.2	1.2
Δακτυλίτιδα, %	51.5	51.5	57.4	46.0	32.0	33.3	27.6
Ενθεσίτιδα, %	62.4	63.9	57.9	56.0	64.0	68.7	66.3
TJC (78 αρθρώσεις)	23.4	23.8	25.1	20.2	24.1	22.2	23.4
SJC (76 αρθρώσεις)	12.7	12.5	14.9	11.2	11.9	10.8	12.1
Χωρίς ιστορικό αντ-TNF, %	70.8	70.3	70.8	67.0	63.0	65.7	64.3
Λήψη μεθοτρεξάτης, %	59.9	60.4	61.9	44.0	44.0	47.5	51.0

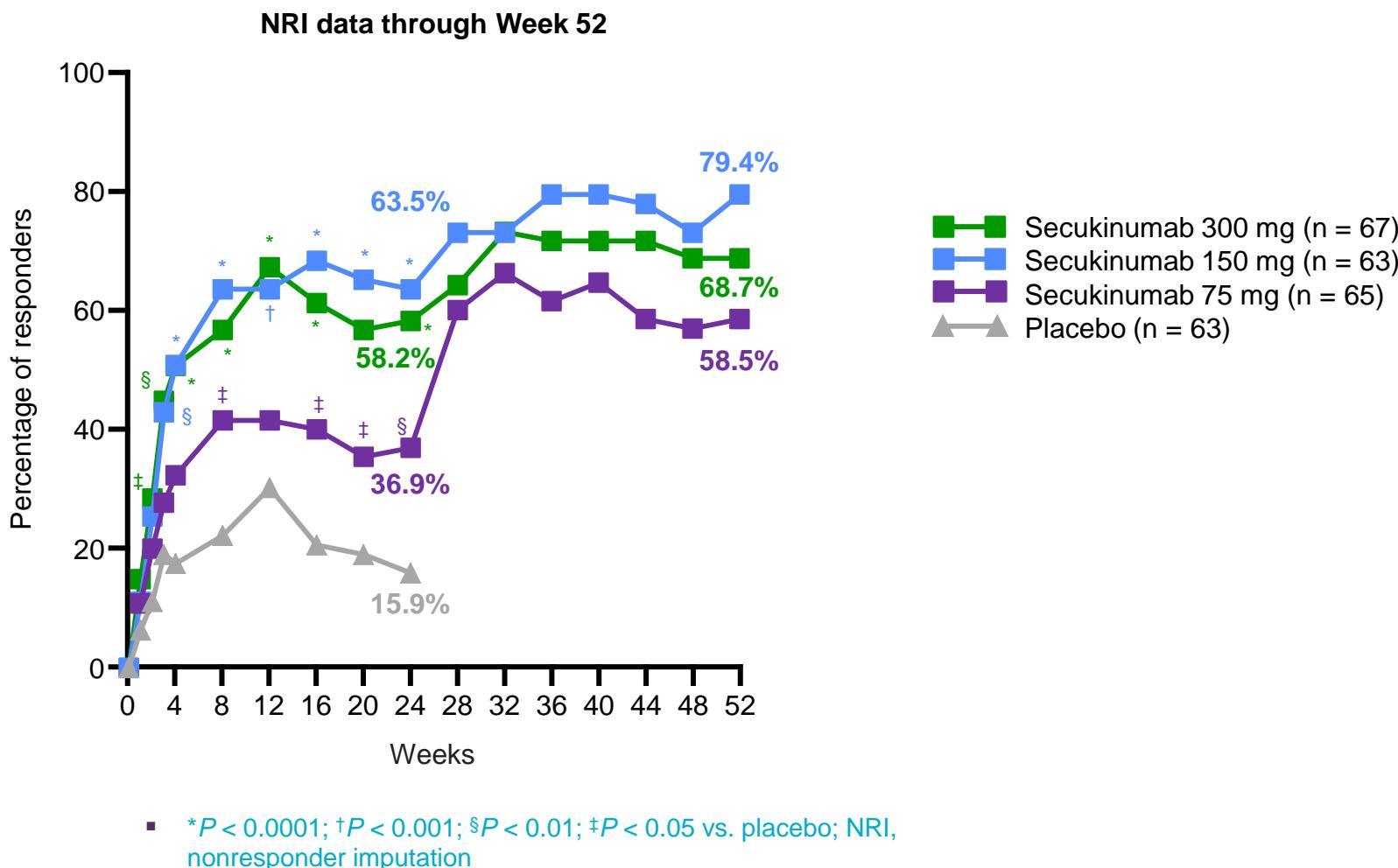
SEC, Σεκουκινούματη

Mease PJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1329–39

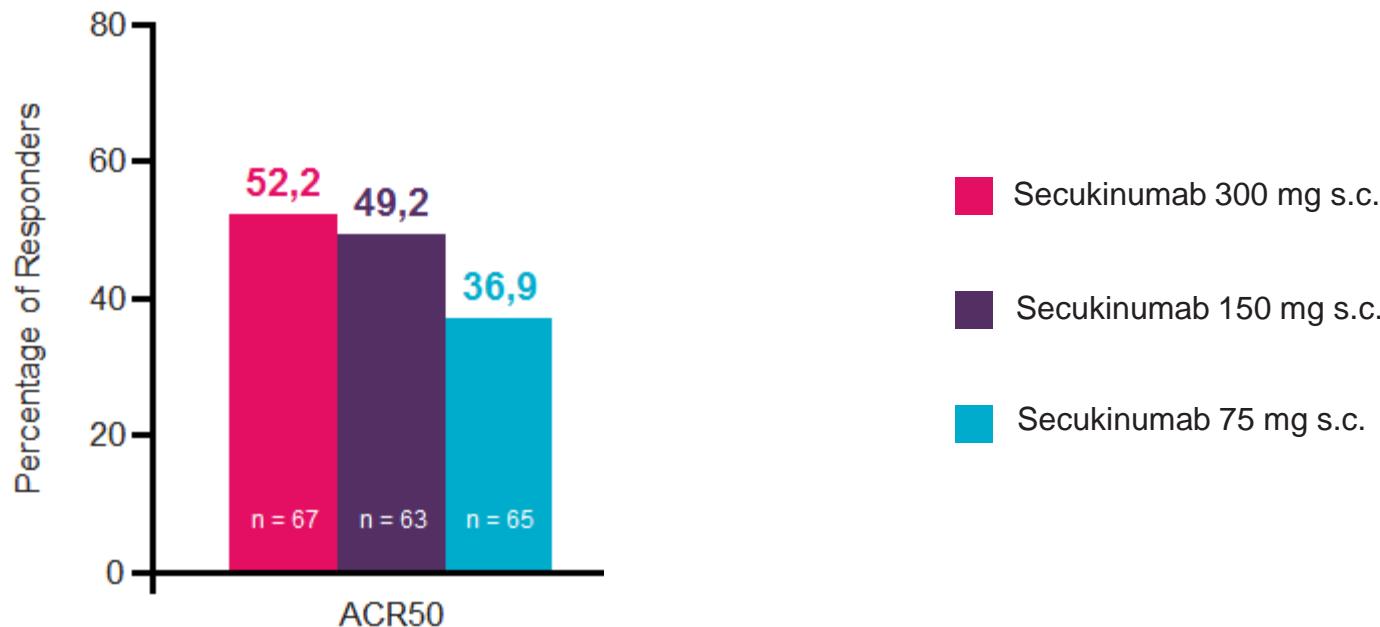
FUTURE 2:

To Secukinumab δείχνει
θεραπευτικό όφελος στους
ασθενείς που δεν έχουν λάβει
προηγούμενη aTNF θεραπεία

FUTURE 2: ~80% ασθενών εμφανίζουν άμεση & παρατεταμένη απάντηση κατά ACR20

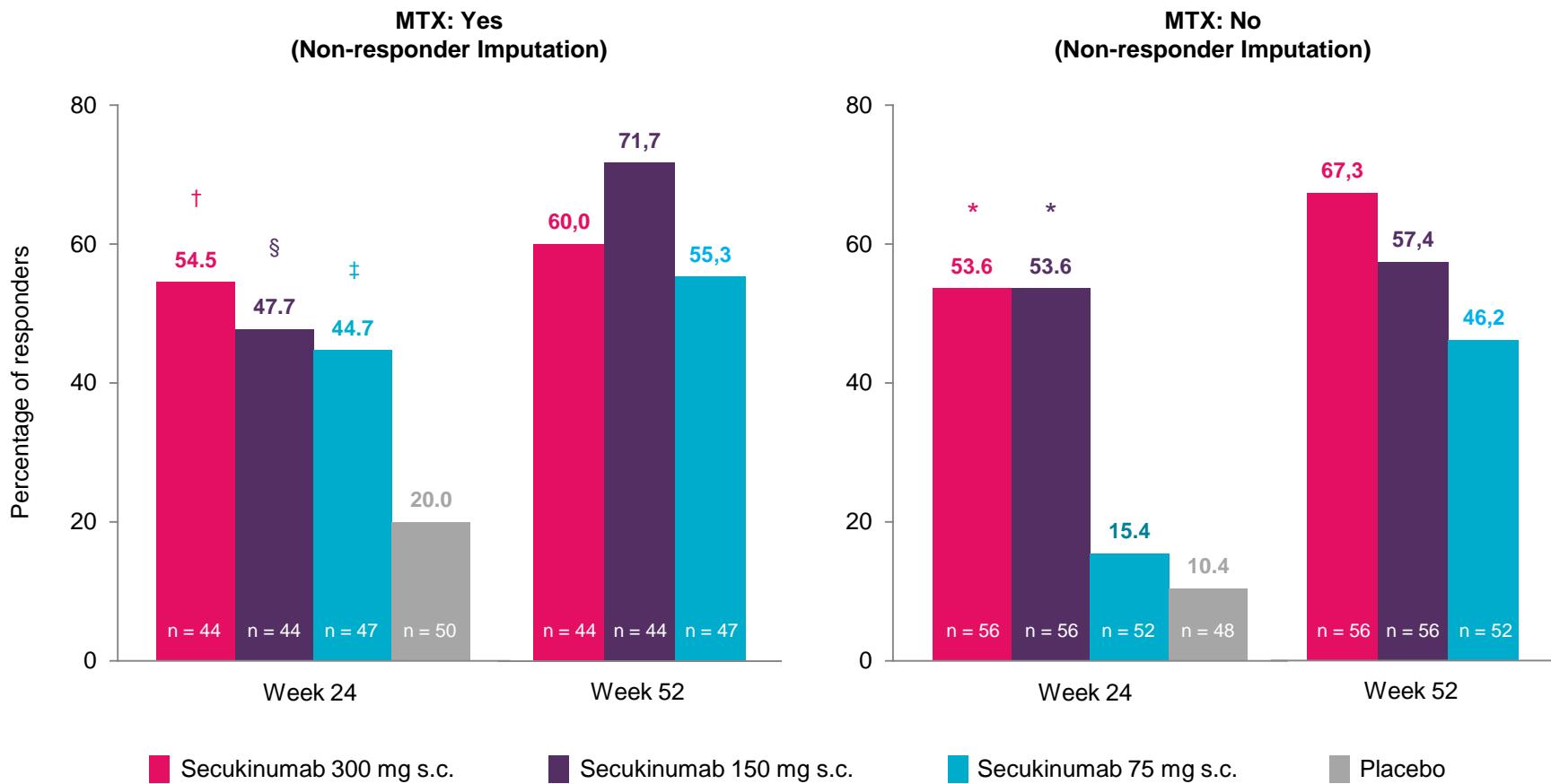


FUTURE 2: ~50% ασθενών εμφανίζουν ασθενών εμφανίζουν άμεση & παρατεταμένη απάντηση κατά ACR50 μέχρι την εβδομάδα 52



Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation); Anti-TNF-IR, subjects with inadequate response or intolerance to previous therapy with an anti-TNF;

FUTURE 2: Η συγχορήγηση MTX με Secukinumab δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα (ACR20)

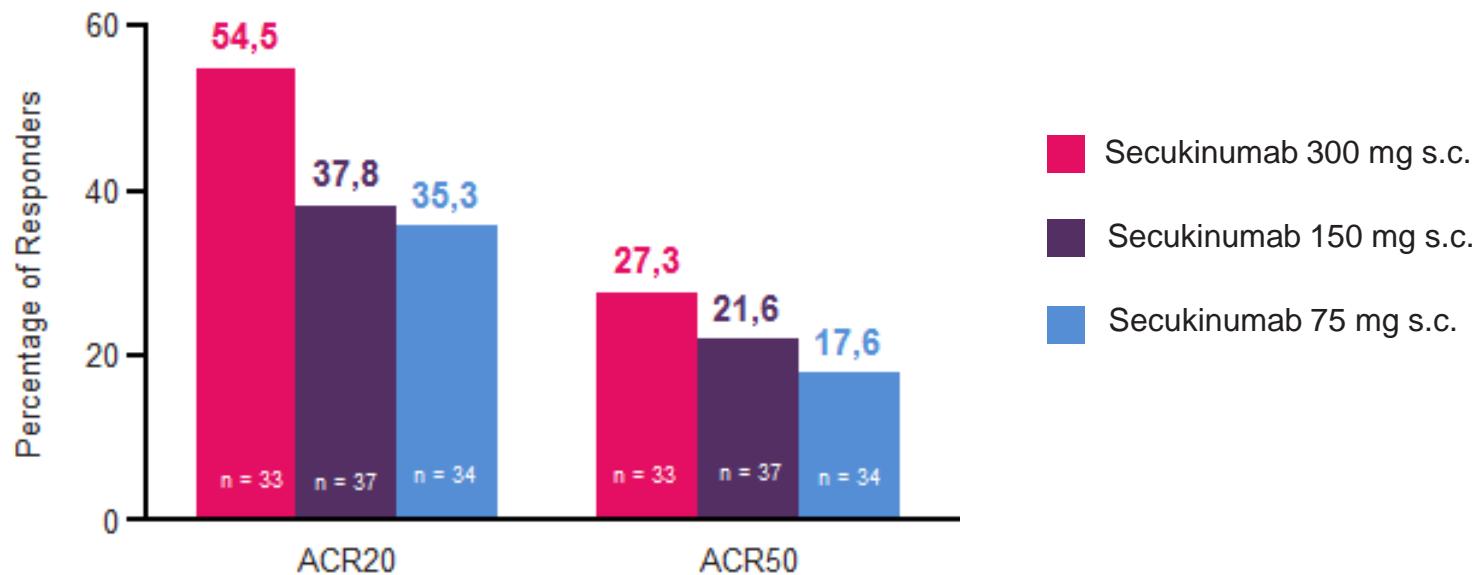


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation)

**Το Secukinumab δείχνει
θεραπευτικό όφελος και στους
ασθενείς που δεν
ανταποκρίθηκαν στην
προηγούμενη aTNF θεραπεία**

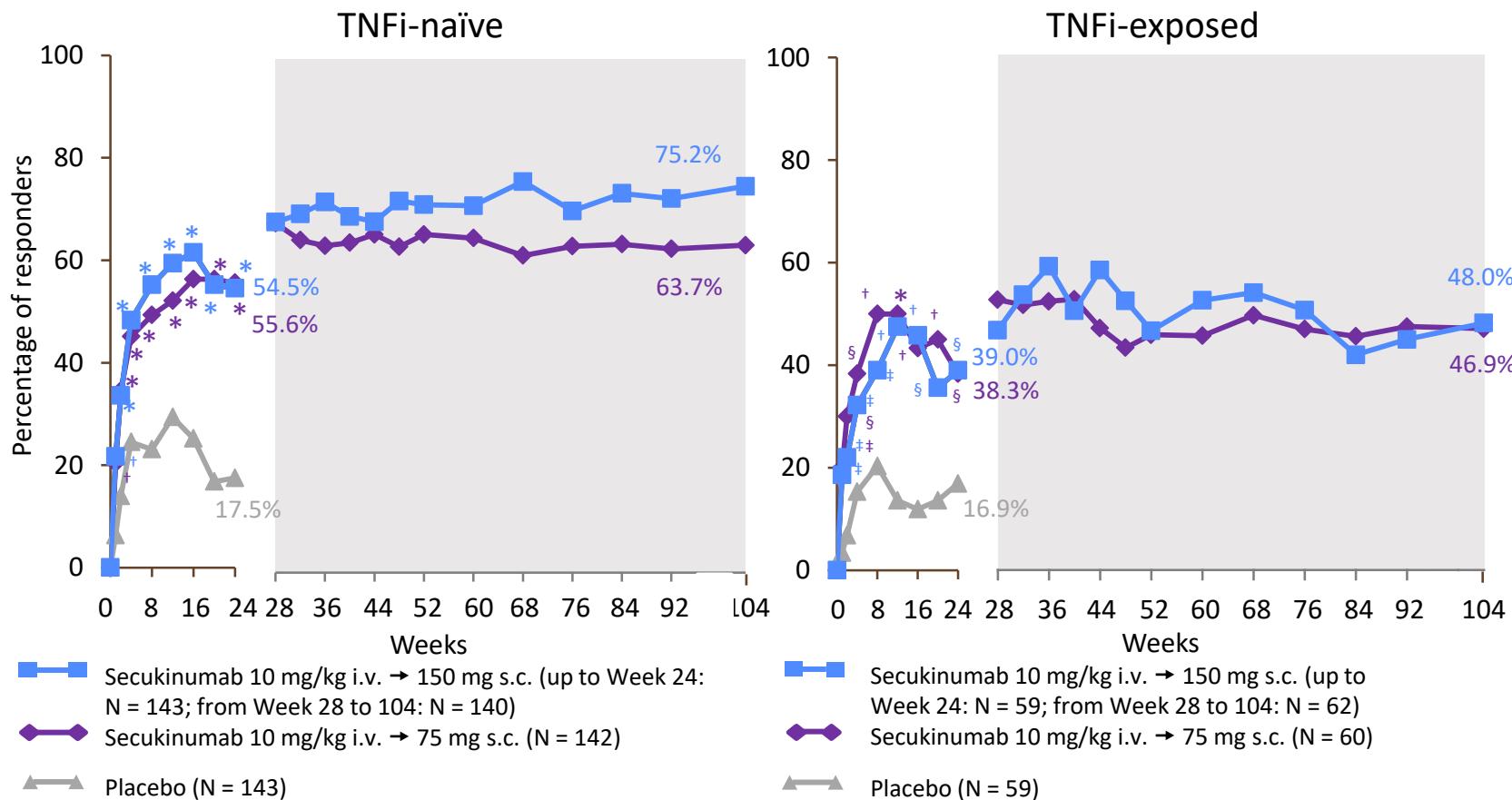
FUTURE 2: Η ανταπόκριση κατά ACR 20 & 50 με το Secukinumab διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52



Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation); Anti-TNF-IR, subjects with inadequate response or intolerance to previous therapy with an anti-TNF;

FUTURE 1 αποτελέσματα: Δεδομένα 2ετίας

Άμεση και παρατεταμένη απάντηση κατά ACR20 στη 2ετία σε TNFi-naïve και TNFi-exposed

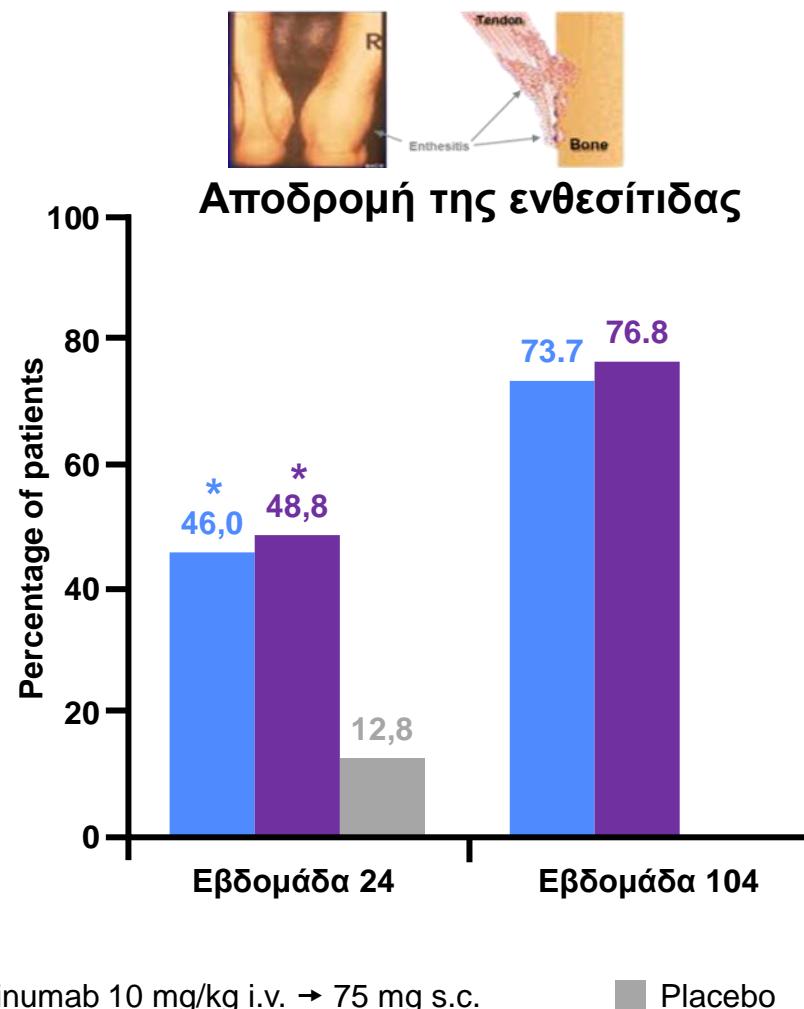
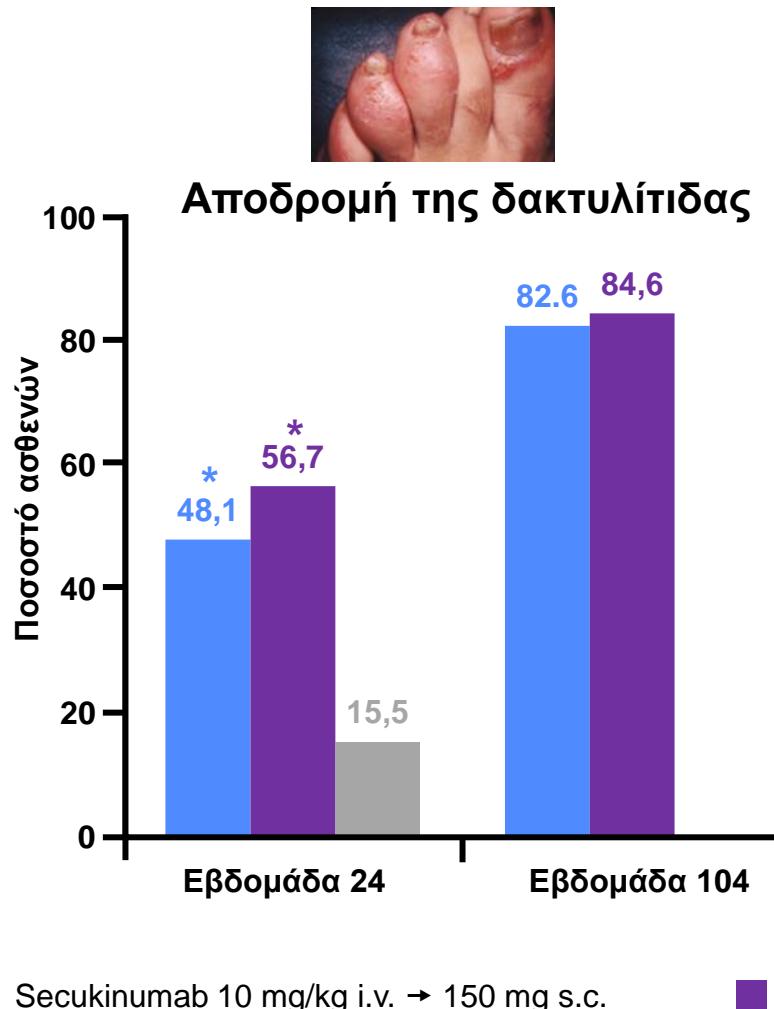


* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ versus placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)
Non-responder imputation through Week 24 and multiple imputation from Week 28 to Week 104 (shaded)

Mease P, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39; Novartis Data on File.

Kavanaugh A, et al. *Arthritis Care Res.* 2016 Oct 1. doi: 10.1002/acr.23111. [Epub ahead of print]

FUTURE 1: Αποδρομή δακτυλίτιδας & ενθεσίτιδας ~ 80% των ασθενών την 2ετία



*P < 0.0001 versus placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)

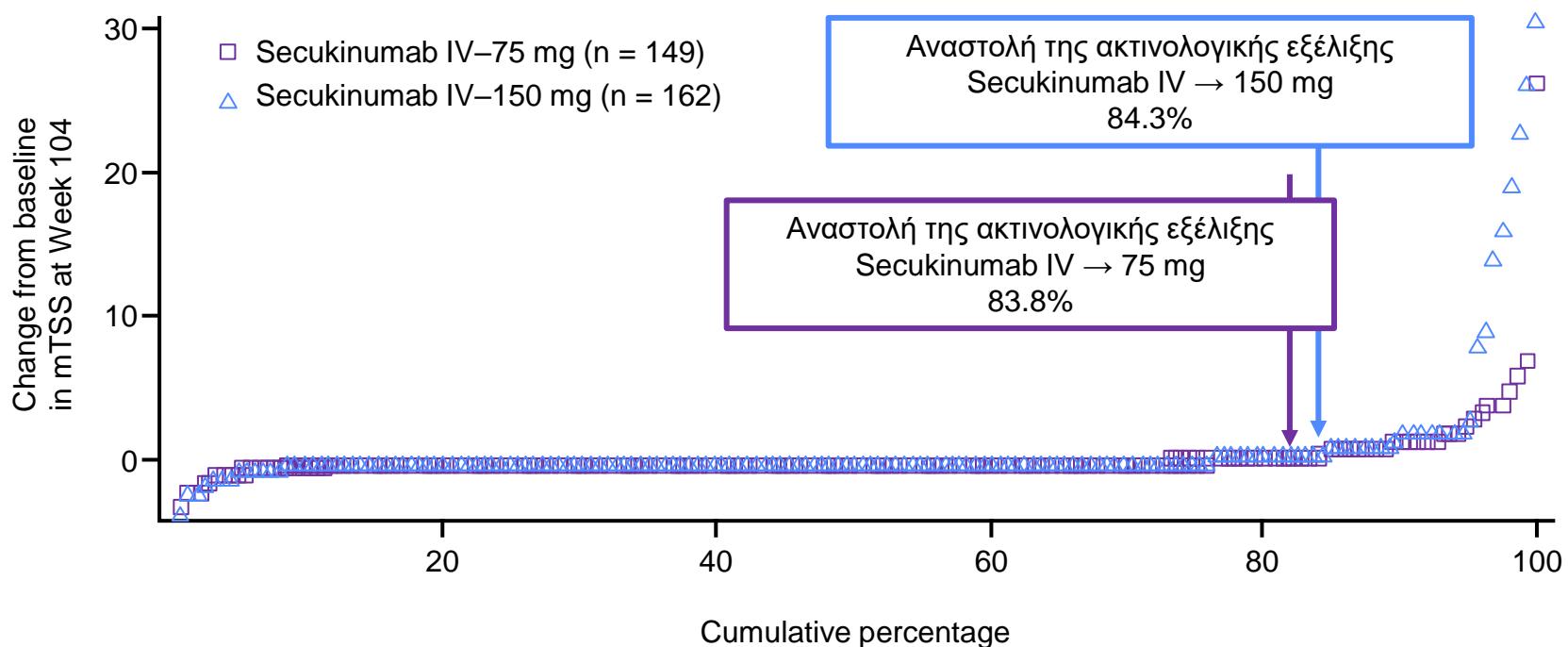
Resolution of dactylitis and enthesitis amongst those patients with these symptoms at baseline (dactylitis: N = 104 [150 mg], 104 [75 mg], and 116 [placebo]; enthesitis: N = 126 [150 mg], 129 [75 mg], and 117 [placebo])

Non-responder imputation at Week 24 and multiple imputation at Week 104

1. Mease P, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1329–39

2. Kavanaugh A, et al. *Arthritis Care Res*. 2016 Oct 1. doi: 10.1002/acr.23111. [Epub ahead of print]

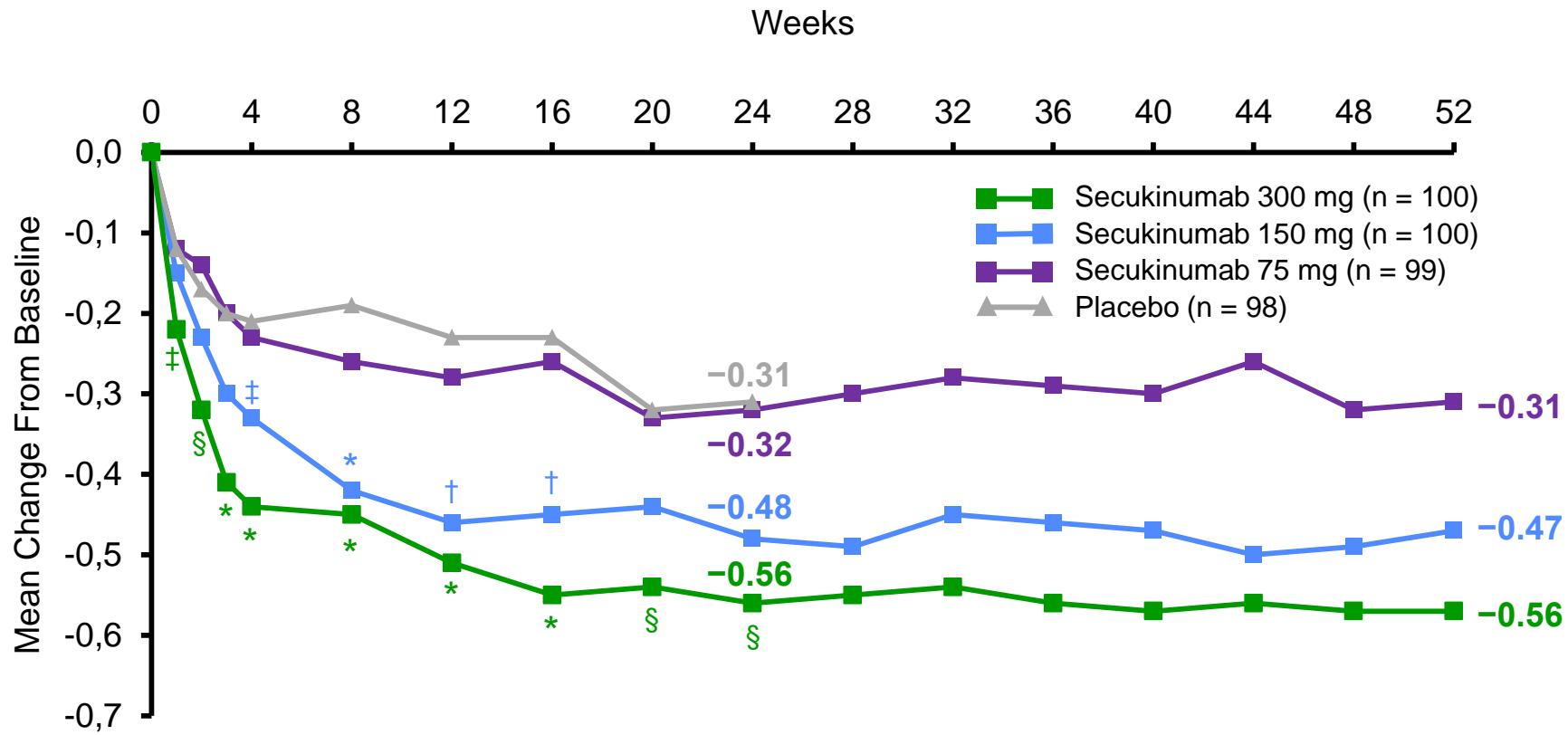
~ 80% των ασθενών πέτυχαν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης μέχρι τη 2ετία



- Non-progression defined as a change in modified total Sharp score (mTSS) from baseline ≤ 0.5

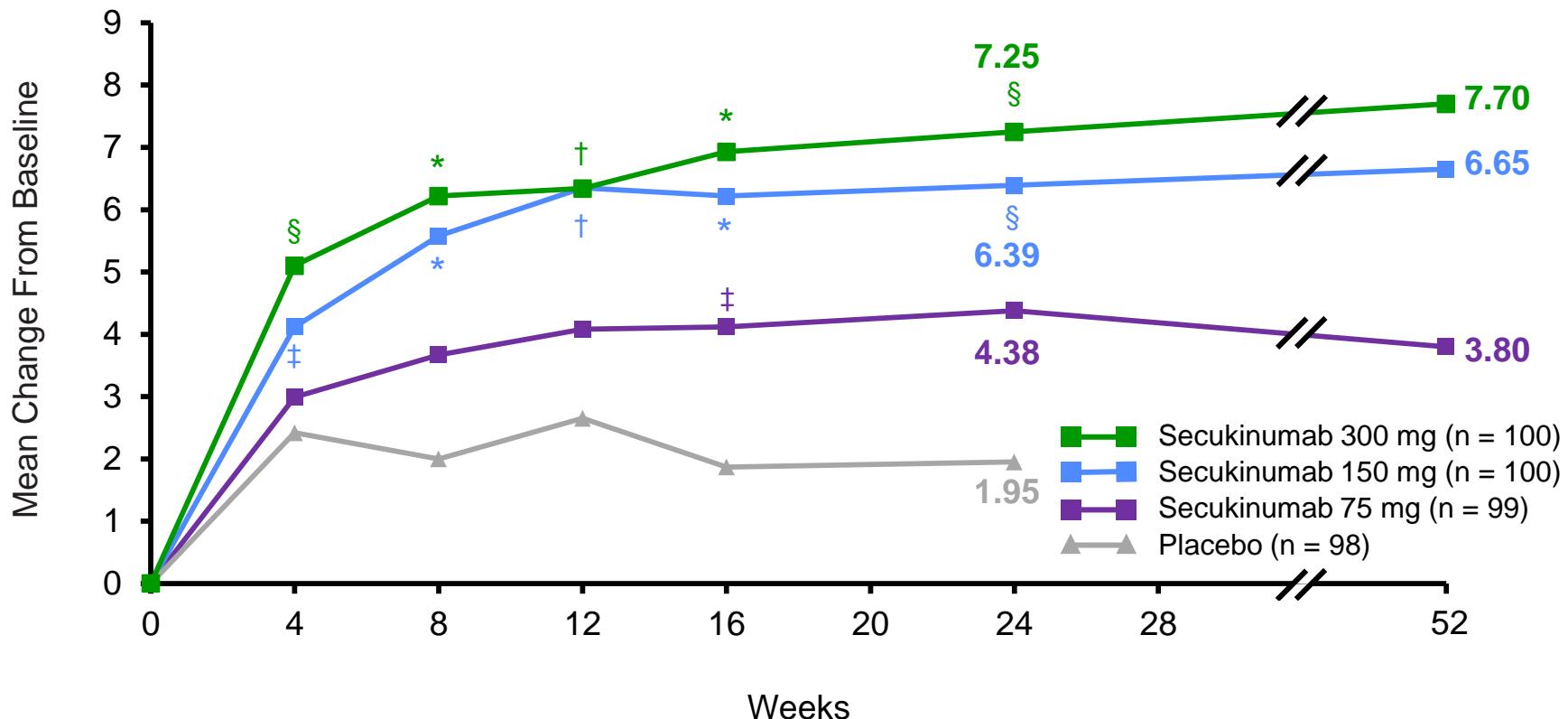
Σωματική λειτουργία και Ποιότητα Ζωής

Ταχεία Βελτίωση του δείκτη Ποιότητας Ζωής (HAQ-DI) - FUTURE 2



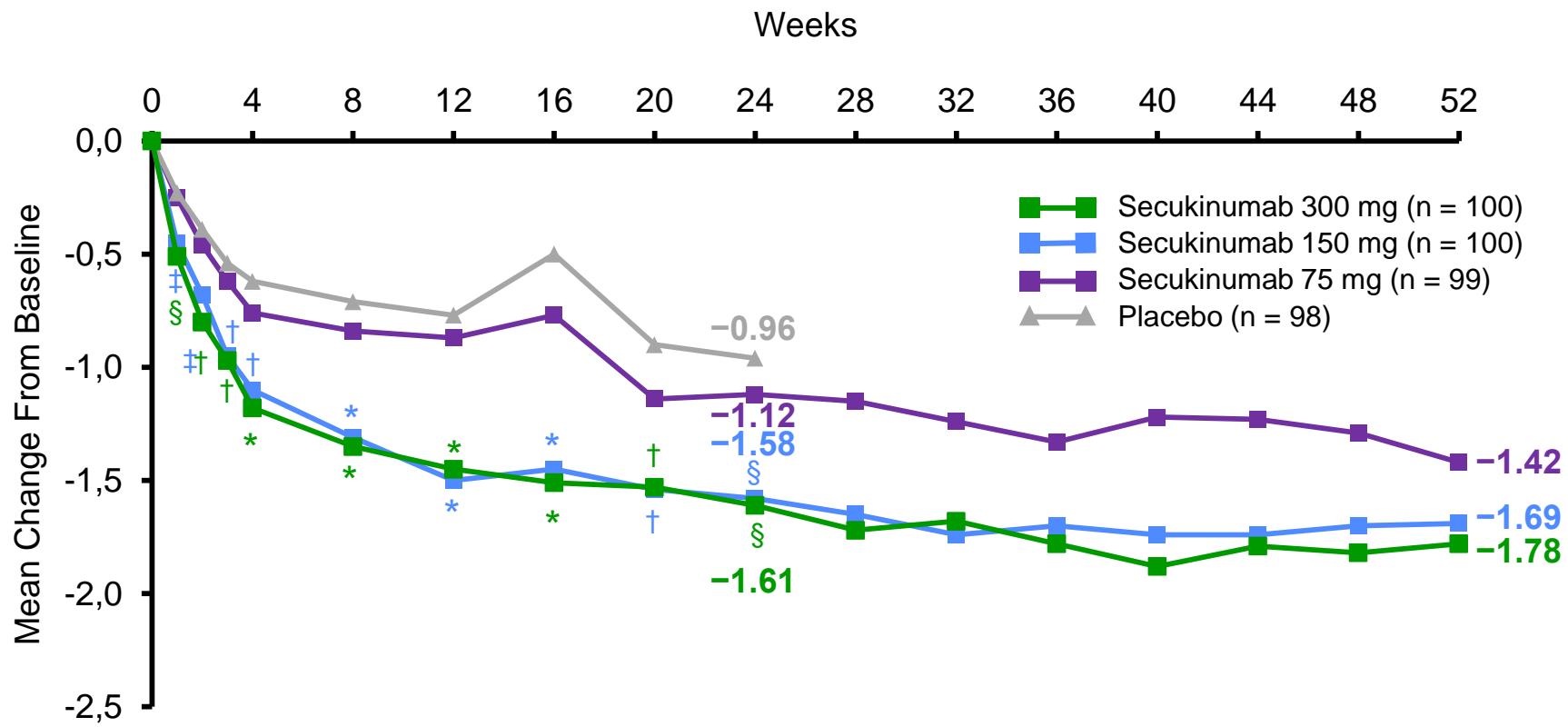
*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)
Means are from mixed-effect model repeated measures shown through Week 52

Ταχεία Βελτίωση στη Σωματική Λειτουργία σύμφωνα με το δείκτη SF-36 PCS - FUTURE 2



*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)
Means are from mixed-effect model repeated measures shown through Week 52

Σημαντική μείωση στη δραστηριότητα της νόσου (DAS28-CRP) – FUTURE 2



*P < 0.0001, †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-value adjusted for multiplicity of testing at Week 24)
Least squares mean are from mixed-effect model repeated measures shown up to Week 52

**Δεδομένα ασφάλειας από τις
μελέτες FUTURE**

Συγκεντρωτικά δεδομένα Ασφάλειας

Variable	Περίοδος Ελέγχου με Εικονικό Φάρμακο: 16 Εβδομάδες		Συνολική Περίοδος Ασφάλειας
	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 703	Εικονικό φάρμακο N = 300	
Μέση έκθεση, ημέρες (SD)	112.0 (14.3)	110.1 (15.1)	358.1 (158.6)
Ελάχιστη-μεγαλύτερη έκθεση, ημέρες	8–226	28–156	8–721
Θάνατοι, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)¶
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΣ, n (%)	11 (1.6)	6 (2.0)	24 (2.5)
	No. of Events (%)		No. of Events, n (EAIR per 100 pt–yrs)
Οποιαδήποτε ΑΕ	414 (58.9)	175 (58.3)	732 (210.3)
Οποιαδήποτε ΣΑΕ	24 (3.4)	12 (4.0)	82 (9.0)
Πιο συχνά ΑΣ^b			
Ρινοφαρυγγίτιδα	49 (7.0)	17 (5.7)	140 (16.4)
Λοιμώξεις ουροποιητικού	44 (6.3)	17 (5.7)	146 (16.8)
Κεφαλαλγία	35 (5.0)	10 (3.3)	67 (7.4)
ΑΣ Ειδικού ενδιαφέροντος			
Λοιμώξεις <i>Candida</i>	205 (29.2) 5 (0.7)	77 (25.5) 0	494 (82.4) 15 (1.6)
Νόσος Crohn's	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Ουδετεροπενία	9 (1.3)	7 (2.3)	16 (1.7)
MACE ^c	1 (0.1)	0	7 (0.7)
Κακοήθεις ή αδιευκρίνιστοι όγκοι	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)

Ανοσογονικότητα: 1 (0.2%)

Safety reporting period was from baseline until Week 52 (FUTURE 1) or Week 24 (FUTURE 2) visit of last patient

^aIncludes patients from the placebo group re-randomized to secukinumab treatment. ^bEvents occurring in ≥5.0% of patients in the 'any secukinumab' group through Week 16 or events with an exposure-adjusted incidence rate (EAIR) of ≥10.0 per 100 subject-years in the any 'secukinumab group' during the entire safety reporting period; ^cAdjudicated events. ¶Death due to cerebrovascular accident at Day 245 in female patient with history of CV disease

Mease P et al. Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl 2): 870–871. Poster SAT0579 at European League Against Rheumatism (EULAR) June 2015, Rome, Italy.

Προφίλ ασφαλείας Secukinumab



Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί **42 κλινικές δοκιμές** με το secukinumab σε διάφορες ενδείξεις (ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα)...



Συνολικά **6,804 ασθενείς** έχουν λάβει θεραπεία με secukinumab σε τυφλοποιημένες και ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες.



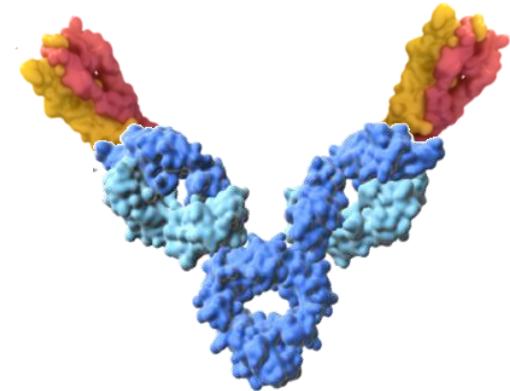
Συμπεριλαμβανομένων των **4** τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο εγκριτικών μελετών **Φάσης III στην ΑΣ & ΨΑ**

Καταδεικνύοντας ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας σε περισσότερους από **590 (ΑΣ)**
+ 1003 (ΨΑ) ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδες



Secukinumab

- Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-17A
- $t_{1/2}$: 3-4 εβδομάδες (~27 ημ.)
- Υποδόρια χορήγηση
- Έγκριση για:



Secukinumab

	Δόση φόρτισης	Δόση συντήρησης
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	150 mg SC 0-1-2-3-4 εβδ.	150 mg SC ανά μήνα
Ψωρίαση	300 mg (150 mg 2x1) SC 0-1-2-3-4 εβδ.	300 mg (150 mg 2x1) SC ανά μήνα
Ψωριασική αρθρίτιδα		
TNFi-naïve	150 mg SC 0-1-2-3-4 εβδ.	150 mg SC ανά μήνα
TNFi-IR (ΨΑ) Μέτρια-σοβαρή Ψωρίαση	300 mg (150 mg 2x1) SC 0-1-2-3-4 εβδ.	300 mg (150 mg 2x1) SC ανά μήνα

✓ **Ασθενής 51 ετών, με ιστορικό Θυρεοειδίτιδας Hashimoto, ΣΔ-II, δυσλιπιδαιμίας και μετρίου βαθμού ανεπάρκειας μιτροειδούς και τριγλώχινας**

- ✓ **Παρακολουθείται στα εξωτερικά ρευματολογικά ιατρεία της Παθολογικής Φυσιολογίας από το 1998 πάσχουσα από ψωριασική αρθρίτιδα.**
- ✓ **Η ασθενής εμφάνιζε : εκτεταμένο ψωριασιόμορφο εξάνθημα κεφαλής, κορμού και άκρων**
- ✓ **Προσβολή ΑΜΣΣ, αρθρίτιδα γονάτων άμφω, ΣΚΣ άμφω και ωλένια νευρίτιδα αγκώνων με αποτέλεσμα να έχει χειρουργηθεί 4 φορές.**
- ✓ **Αρχικώς ετέθη σε αγωγή με ΜΤΧ και κυκλοσπορίνη με μικρή ανταπόκριση (συχνές εξάρσεις)**
- ✓ **Από τον 05/2012 ετέθη σε αγωγή με Remicade (300 mg / 6 εβδομάδες).**
- ✓ **Τον 02/16 λόγω έξαρσης της νόσου έγινε έναρξη αγωγής με Cosentyx**

➤ FOLLOW UP

- BASELINE : VAS 65 → swollen 6, tender 20, εξάνθημα : area with lesion 20%
- ΣΤΟ 3 MHNO : VAS 20 → swollen 0, tender 8, εξάνθημα : area with lesion 8%
- WEEK 24 (καθυστέρησε μόνη της 5 εβδομάδες) : VAS 25 → tender 10, swollen 1
- WEEK 32 : VAS 9 → tender 4, swollen 0 , εξάνθημα : area with lesion 5%

