

**ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ I**



**«Στοχεύοντας στον ολοκληρωμένο έλεγχο της φλεγμονής στις Σπονδυλαρθρίτιδες»**

**Η σημασία της διπλής αναστολής των IL-17A και IL-17F στις Σπονδυλαρθρίτιδες**

Ευάγγελος Θεοδώρου  
Ρευματολόγος  
Επιμελητής Ρευματολογικής Κλινικής  
251 Γ.Ν.Α., Αθήνα

# Σύγκριση συμφερόντων

- **Τιμητική αμοιβή από την UCB για τη συγκεκριμένη παρουσίαση**

Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και συμβουλευτικές δραστηριότητες (την τελευταία 2ετία) από:

- Novartis, Amgen, Pfizer, Abbvie, Genesis, Aenorasis, GSK, UCB, Pharmaserve-Lilly, SOBI, MSD, FARAN

# Γιατί αυτή η παρουσίαση

## Είναι το Bimekizumab κάτι διαφορετικό από τους υπόλοιπους αναστολείς της IL17;

- Διπλή αναστολή IL17A και F;
- Έχουν διακριτούς ρόλους οι A και F στην παθοφυσιολογία των ΣΠΑ;
- Η IL17F είναι σημαντική σε όλες τις εκφάνσεις της νόσου;

## Το Bimekizumab είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε σχέση με το SoC;

- Μελέτες φάσης II ( BE AGILE ) και ( BE ACTIVE) σε ΑΣ και ΨΑ
- Μελέτη φάσης III (BE MOBILE – BE MOVING) σε ΑξΣΠΑ
- Μελέτη φάσης III (BE OPTIMAL)- BE COMPLETE – BE VITAL) σε ΨΑ

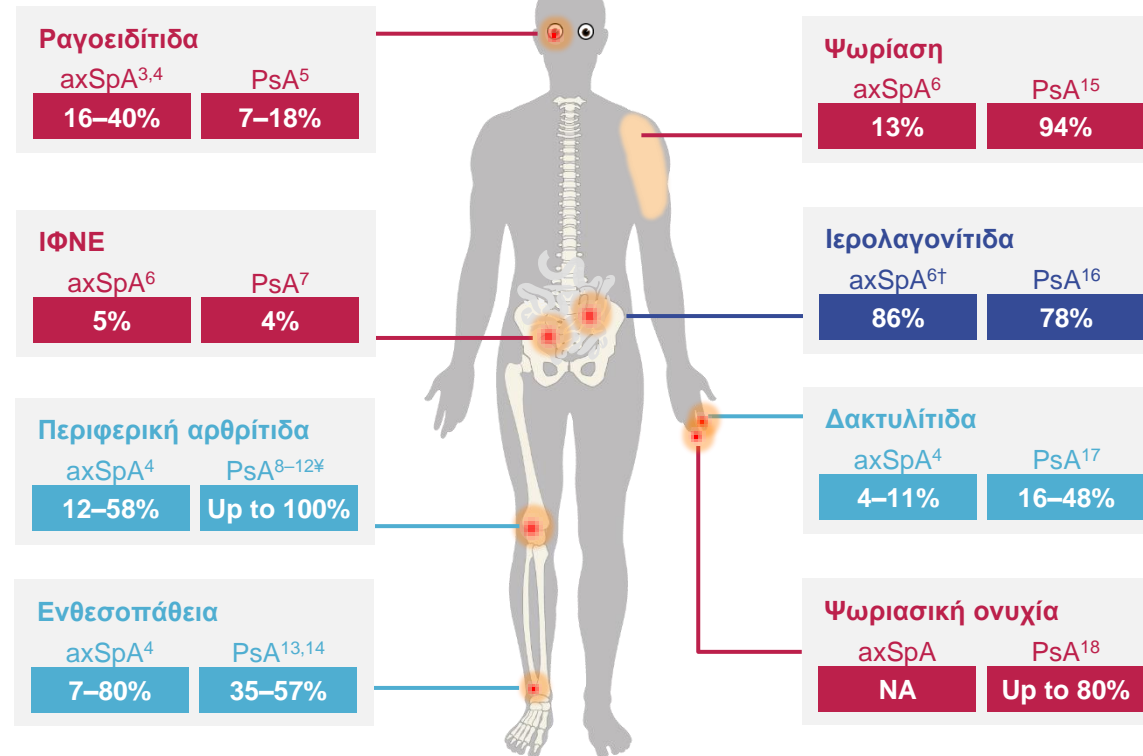
# Το «φάσμα» της Σπονδυλαρθρίτιδας



# Οι ασθενείς με SpA έχουν πολλά επικαλυπτόμενα κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς με ΑξΣΠΑ μπορεί να έχουν **κοινά κλινικά χαρακτηριστικά**, να εμφανίζουν **οικογενή κληρονομικότητα** και να έχουν **θετικότητα HLA-B27**<sup>1</sup>

- Εξω-μυοσκελετικές εκδηλώσεις(ΕΜΕ)** συμπεριλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας, της ψωρίασης, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) και των νυχιών ασθενεία<sup>1-2,18</sup>
- Ιερολαγονίτιδα και σπονδυλίτιδα** (φλεγμονή μιας ή και των δύο ιερολαγονίων αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης)<sup>1,2</sup>
- Περιφερικές αρθρικές εκδηλώσεις** που περιλαμβάνουν περιφερική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα<sup>1,2</sup>



**Ο επιπολασμός των ΕΜΕ και των περιφερικών αρθρικών εκδηλώσεων ποικίλλει μεταξύ των υποτύπων της νόσου ΣΠΑ<sup>2</sup>**

1. Garg N et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):663–672.  
 2. Collantes E et al. Rheumatology. 2007;46(8):1309–1315.  
 3. Rosenbaum J et al. Clin Exp Rheum. 2002;20:S143–S145.  
 4. de Winter JJ et al. Arthritis Res Ther. 2016;18:196  
 5. Chen H and Chou C. Curr Rheumatol Rev. 2008;4:111–14.  
 6. Van den Berg et al. Rheumatology. 2013; 52:1492–1499.  
 7. Williamson L et al. J Rheumatol. 2004;31:1469–70.

8. Moll J and Wright V. Semin Arthritis Rheum. 1973;3:55–78.  
 9. Torre Alonso J et al. Br J Rheumatol. 1991;30:245–50.  
 10. Helliwell PS and Taylor WJ. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl II):ii3–ii8.  
 11. Gladman D. Ann Rheum Dis. 2006;65 Suppl 3, iii22–iii24.  
 12. Acosta Felquer ML and FitzGerald O. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(Suppl 93):S26–S30.  
 13. Kaeley GS et al. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):35–43.

14. D'Agostino MA et al. Arthritis Rheum. 2003;48(2):523–533.  
 15. Kane D et al. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(12): 1460–1468.  
 16. Battistone MJ et al. Skeletal Radiol. 1999; 28(4):196–201.  
 17. Helliwell P et al. J Rheumatol. 2005; 32: 1745–1750.  
 18. Sobolewski P et al. Reumatologia. 2017;55(3):131–135.

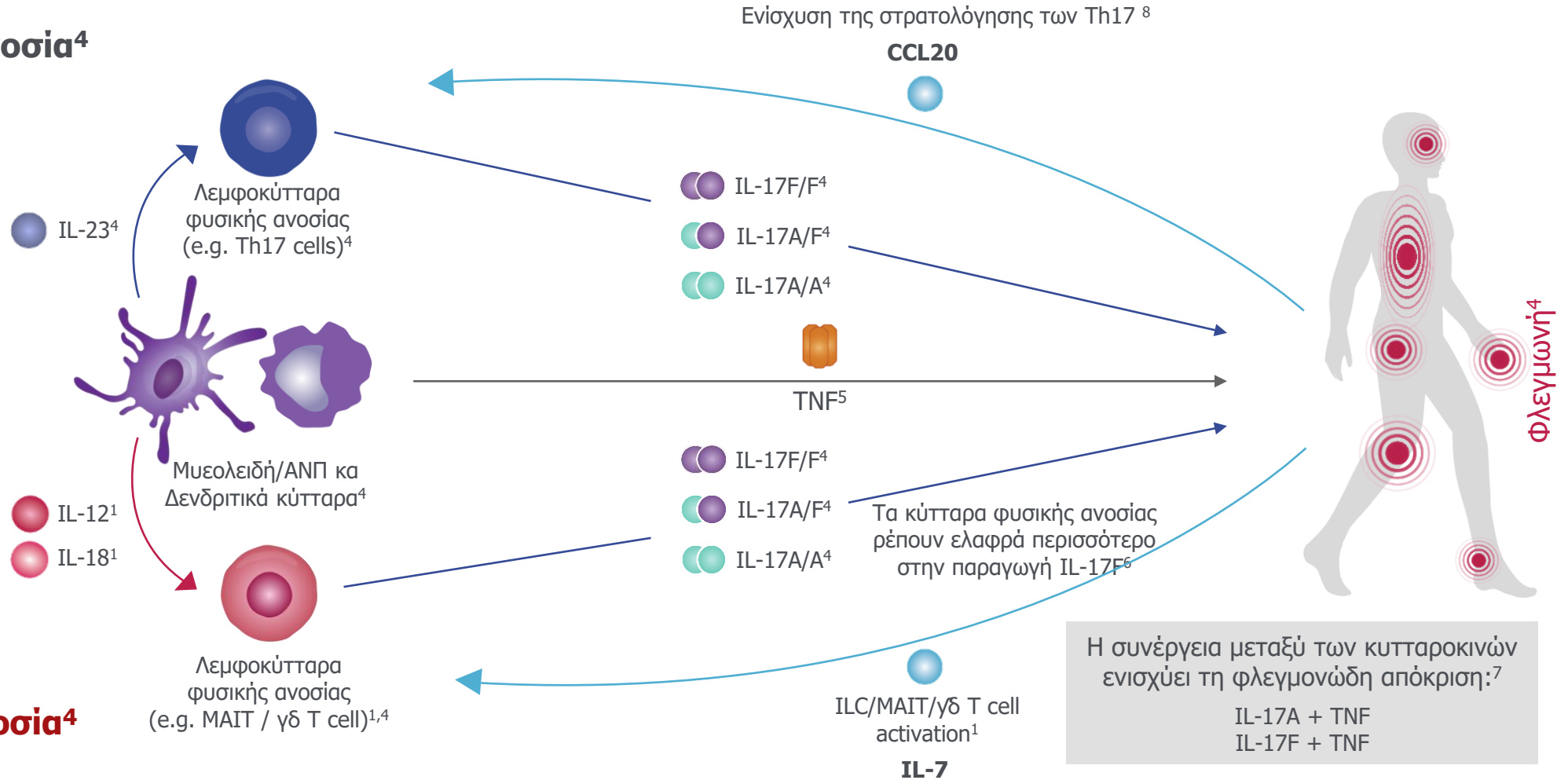
<sup>‡</sup>Based on symmetrical polyarthritis, asymmetrical mono-/oligo-arthritis, distal interphalangeal joint involvement, arthritis mutilans and peripheral joints; <sup>†</sup>Sacroiliitis on MRI

# Ο ρόλος των κυτταροκινών ως εξωκυττάριων στόχων στην παθοφυσιολογία ΣΠΑ<sup>1-3</sup>

## Επίκτητη ανοσία<sup>4</sup>

Εξάρτηση από IL-23<sup>1-3</sup>

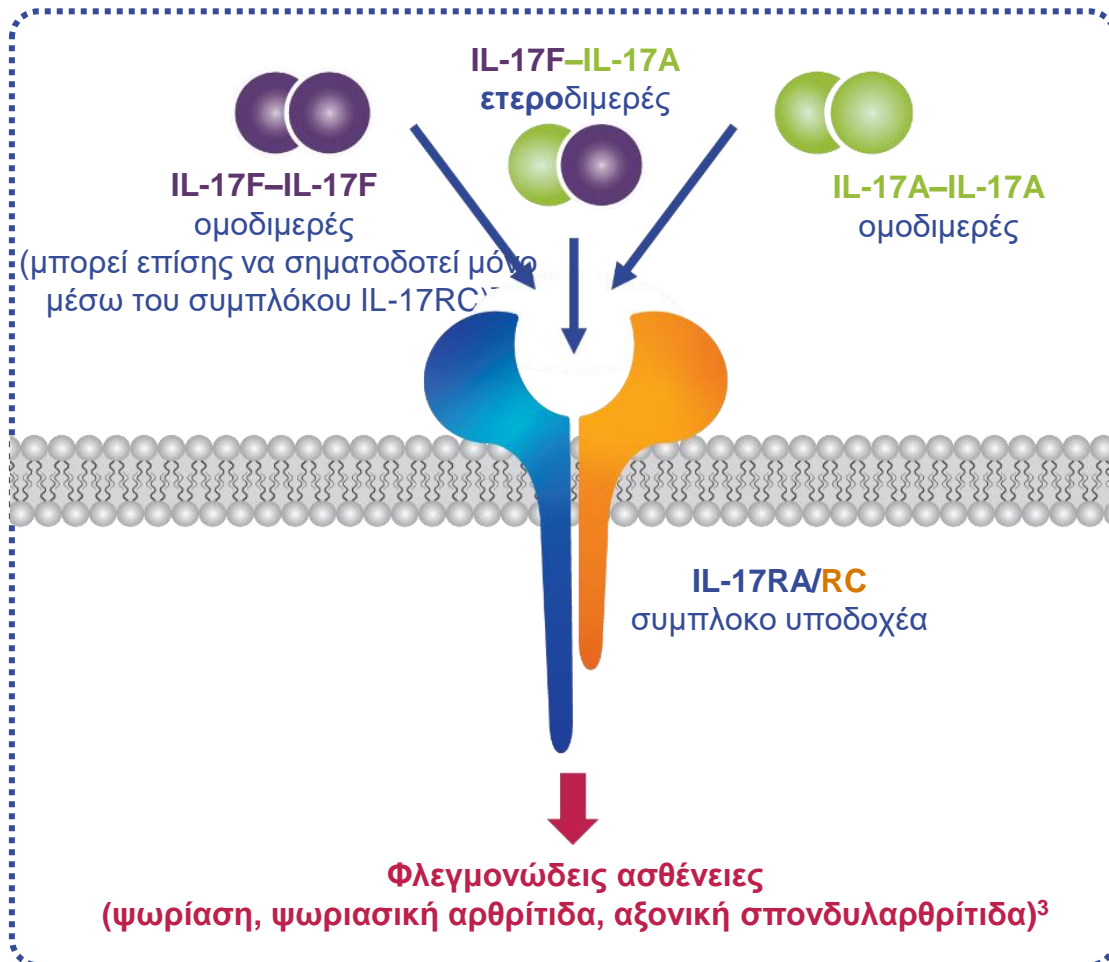
## Φυσική Ανοσία<sup>4</sup>



Example cell types are shown; not an exhaustive list. APC: antigen-presenting cell; CCL20: C-C motif chemokine ligand 20; IL: interleukin; ILC: innate lymphoid cell; MAIT: mucosal-associated invariant T cell; Th17: T helper 17 cell; SpA: spondyloarthritis; TNF: tumour necrosis factor; γδT: gamma delta T cell.

1. Rosine N, Miceli-Richard C. Front Immunol. 2021;11:553742. 2. McGonagle DG et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1167–1178. 3. McGonagle D et al. Front Immunol. 2021;12:614255. 4. Tsukazaki H, Kaito T. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6401. 5. Blanco P et al. Cytokine Growth Factor Rev. 2008;19(1):41–52. 6. Cole S et al. Front Immunol. 2020;11:585134. 7. Glatt S et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–532. 8. Russell T et al. Cells. 2021;10(2):341.

# Η IL-17F έχει **επικαλυπτόμενη βιολογία** με την IL-17A και σχηματίζει ετερο- και ομοδιμερή. Και τα δύο παράγονται από κύτταρα της επίκτητης και φυσικής ανοσίας και δίνουν σήμα **μέσω του ίδιου υποδοχέα**<sup>1-4</sup>

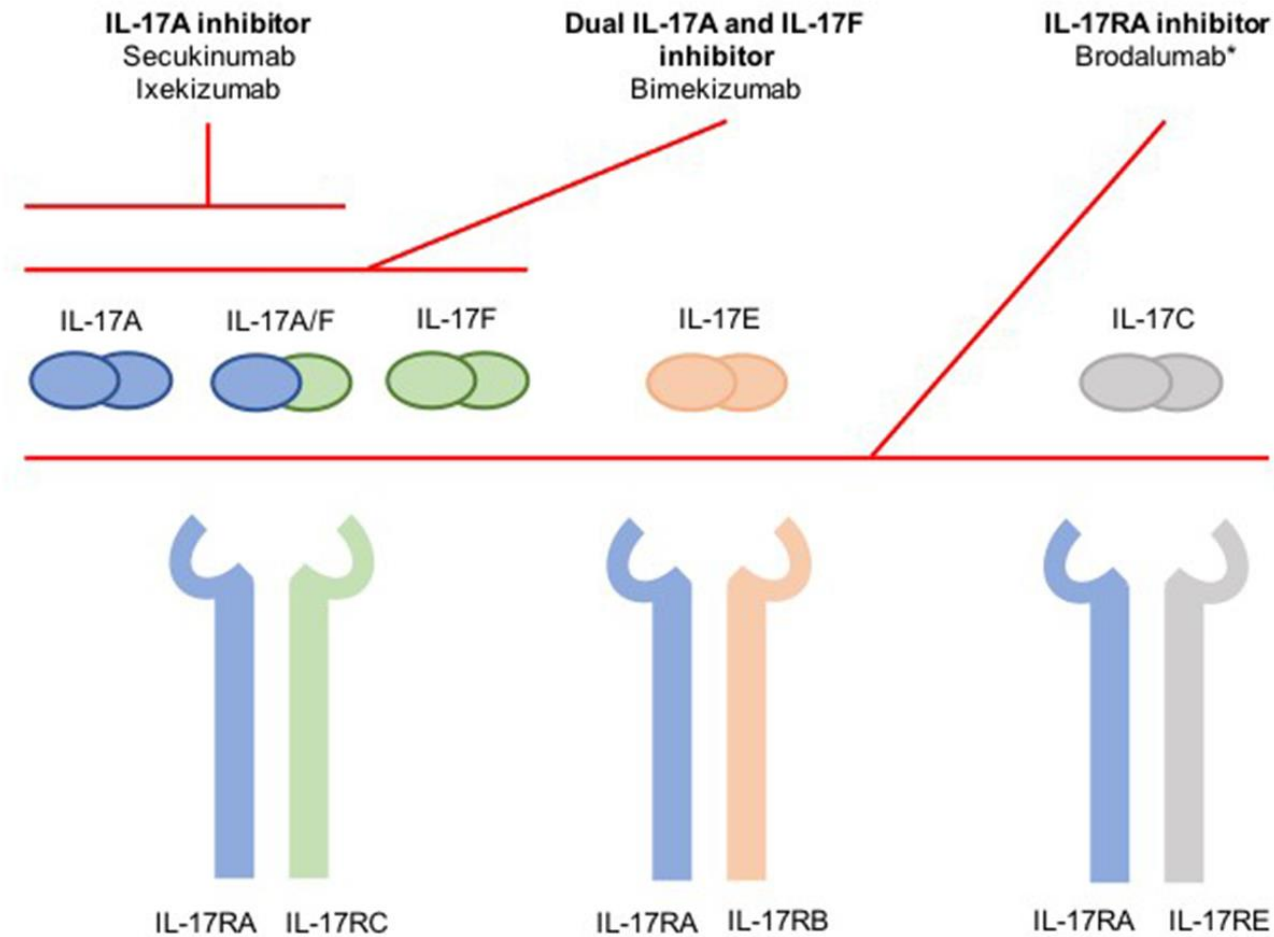


~50% κοινή δομική ομολογία μεταξύ IL-17F και IL-17A και επικαλυπτόμενες βιολογικές λειτουργίες<sup>1,2</sup>

Οι IL-17F και IL-17A εκφράζονται σε περιοχές φλεγμονής<sup>5</sup> και συνεργάζονται ανεξάρτητα με άλλες κυτταροκίνες για τη διαμεσολάβηση της χρόνιας φλεγμονής<sup>3,6</sup>

Οι IL-17F και IL-17A παράγονται από διάφορα κύτταρα τόσο της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας<sup>4</sup>

# Φαρμακευτική θεραπεία σε ΨΑ/ΑξΣΠΑ μέσω αναστολής IL17



**Figure 1** Summarized schematic of inhibition of the IL-17 cytokine family. \*Not approved for psoriatic arthritis.

**Notes:** Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, BioDrugs, Reis J, Vender R, Torres T. Bimekizumab: the first dual inhibitor of interleukin (IL)-17A and IL-17F for the treatment of psoriatic disease and ankylosing spondylitis. COPYRIGHT 2019.<sup>6</sup>

**Abbreviations:** IL, interleukin; IL-17RA, IL-17 receptor A; IL-17RB, IL-17 receptor B; IL-17RC, IL-17 receptor C; IL-17RE, IL-17 receptor E.



# Το bimekizumab αναστέλλει την IL-17F επιπρόσθετα στην IL-17A και στοχεύει τα διμερή IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F<sup>1,2</sup>

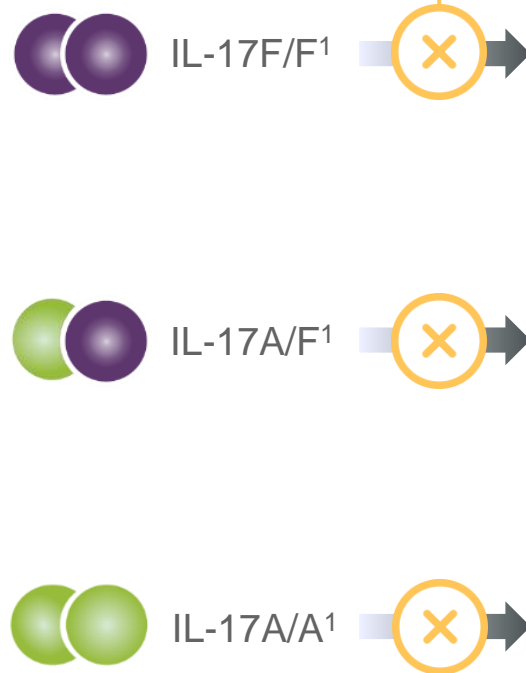
**Φυσική Ανοσιακή απάντηση<sup>1</sup>**



**Επίκτητη Ανοσιακή απάντηση<sup>1</sup>**

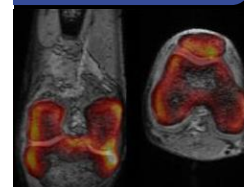


**IL-17A and F αναστολέας (BKZ)**



**Φλεγμονή και οστεοπαραγωγή σε ΑΞΣΠΑ<sup>3</sup>**

**Περιφερική Αρθρωση<sup>6</sup>**



**Υπερμεταβολική δραστηριότητα**

**Δέρμα<sup>1</sup>**



**Υπερκεράτωση**

**Ιερολαγόνια<sup>8</sup>**



**Οστικό (μυελικό) οίδημα**

**ΣΣ<sup>9</sup>**

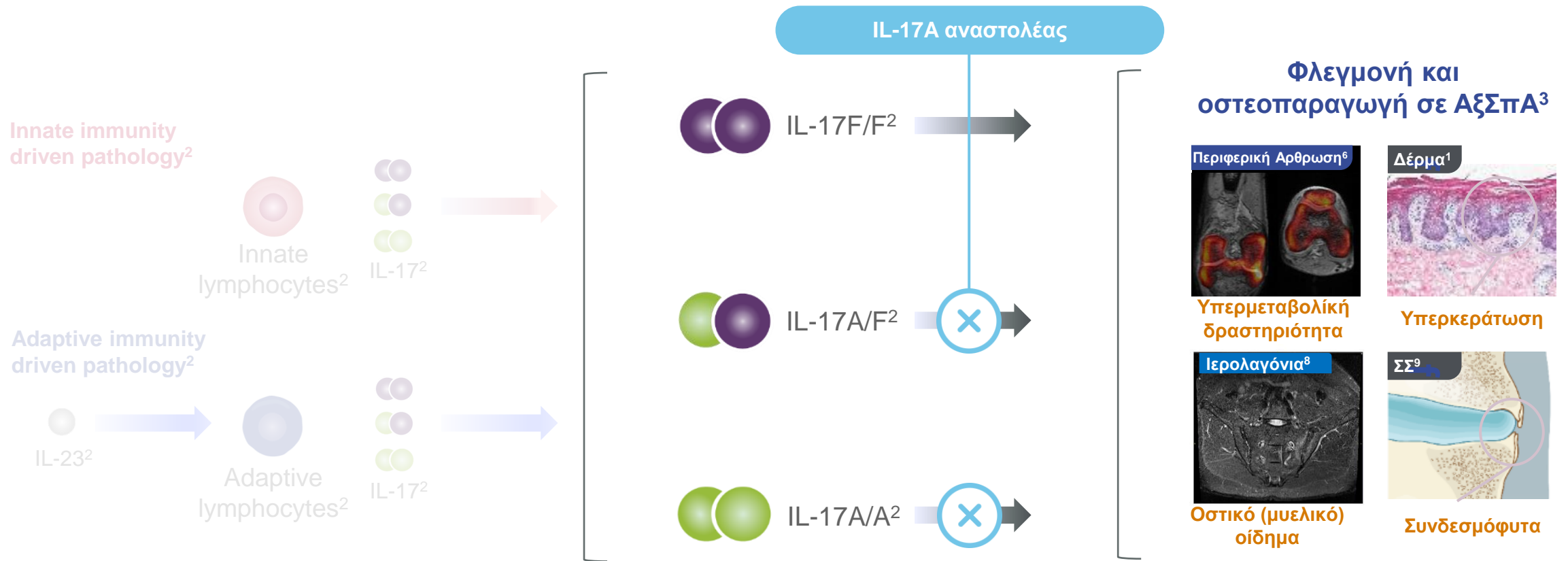


**Συνδεσμοφύτα**

Η παραγωγή της IL-17 στη φυσική ανοσία μπορεί να είναι ανεξάρτητη της επίδρασης IL-23<sup>3,4</sup>

Η IL-17 και ο TNF συνεργάζονται για να ενισχύσουν την φλεγμονή<sup>2</sup>

# Αναστολή της IL-17A σε ΣπΑ<sup>1</sup>



IL-17 production by innate lymphocytes can be independent of IL-23<sup>3,4</sup>

Η IL-17 και ο TNF συνεργάζονται για να ενισχύσουν την φλεγμονή<sup>2</sup>

• \*Reprinted from ACR Convergence held on 3<sup>rd</sup> – 9<sup>th</sup> November 2021. The American College of Rheumatology does not guarantee, warrant, or endorse any commercial products or services. Reprinted by UCB.  
 • Example cell types are shown; not an exhaustive list. IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor.

1. Adams R et al. Front Immunol. 2020;11:1894. 2. Tsukazaki H, Kaito T. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6401. 3. Cole S et al. Front Immunol. 2020;11:585134. 4. Łukasik Z et al. Rheumatology (Oxford). 2021;60(Suppl 4):iv16-iv27. 5. Glatt S et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–532. 6. Shah M et al. RMD Open. 2020;6(2):e001306. 7. Adapted from Soldati E et al. PLoS One. 2021;16(5):e0251788. 8. Adapted from Gottlieb A et al. PLoS One. 2015;10:e0134703. 9. Nicolaes J et al. ACR Convergence 2021. Poster 0157. 10. Adapted from Poddubnyy D and Sieper J. Curr Rheumatol Rep. 2017;19(9):55.

Το Bimekizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 σχεδιασμένο να αναστέλλει εκλεκτικά την IL-17F (εκτός από την IL-17A), η οποία **στοχεύει και τα 3 διμερή (IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F)**<sup>1,2</sup>

Η μεταβλητή περιοχή του bimekizumab έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται επιλεκτικά και με τα δύο IL-17A και IL-17F<sup>1,2</sup>



Bimekizumab is a **humanised monoclonal IgG1 antibody**<sup>1</sup>

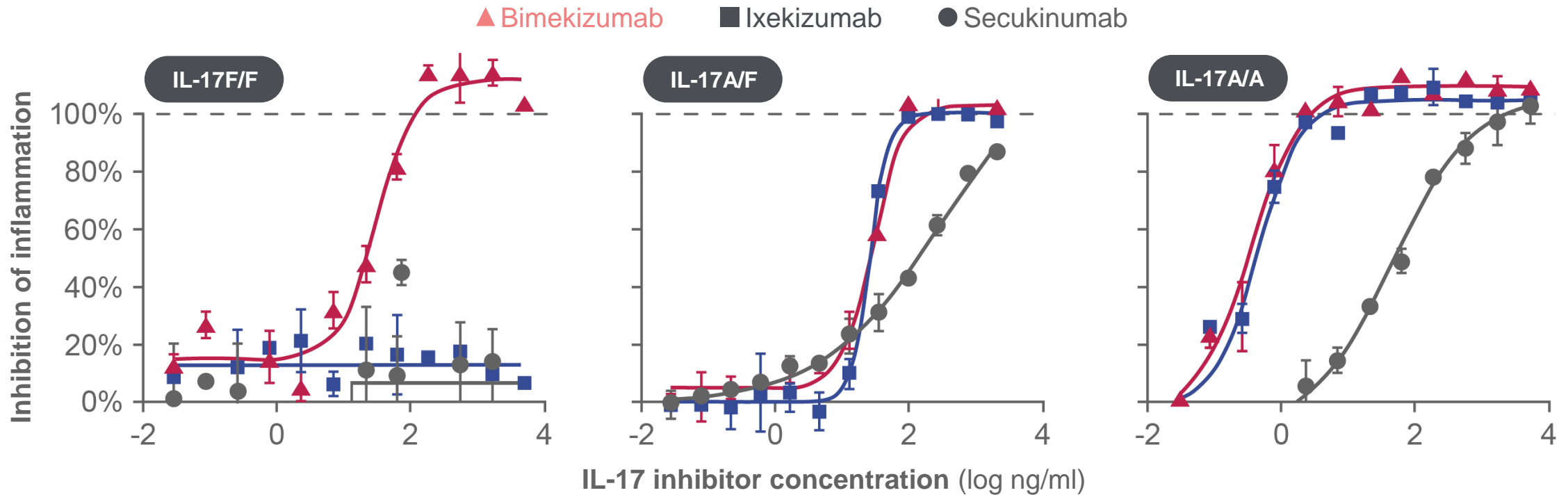
Αναφερόμενες συγγένειες (KD) του bimekizumab και των αναστολέων IL-17A για την ανθρώπινη IL-17A και IL-17F<sup>2</sup>

Affinity (pM)	Secukinumab	Ixekizumab	Bimekizumab
IL-17A/A	129	1.8	<b>3.2</b>
IL-17A/F	2,400	1.8	<b>26</b>
IL-17F/F	NB	NB	<b>23</b>

NB: no binding. Binding affinities should not be seen as a direct comparison due to different assays used to measure  $K_D$

- KD: Equilibrium dissociation constant.

Το Bimekizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 σχεδιασμένο να αναστέλλει εκλεκτικά την IL-17F (εκτός από την IL-17A), η οποία **στοχεύει και τα 3 διμερή (IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F)<sup>1,2</sup>**



- Μελέτη δερματικών ινοβλαστών που διεγείρονται με διμερή IL-17A/A, A/F και F/F (προκλινικά δεδομένα UCB). Τα κύτταρα συν-διεγέρθηκαν με TNF. Παραγωγή IL-6 που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της φλεγμονής.

# Η διπλή αναστολή της IL-17F και IL-17A με το Bimekizumab ρυθμίζει την παραγωγή κυτταροκινών και μειώνει τη φλεγμονή σε μοντέλα SpA<sup>1,2</sup>

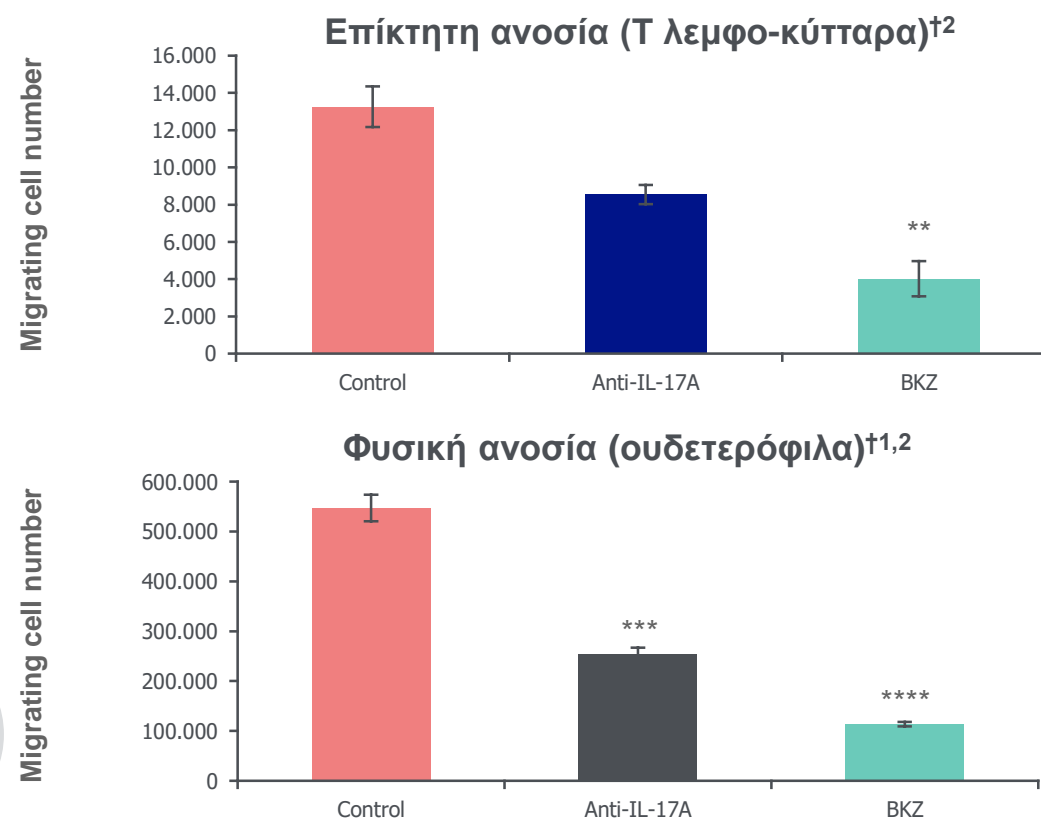
Η αναστολή της IL-17A και της IL-17F με το bimekizumab καταστέλλει τη μεταγραφή στην ΨΑ<sup>1</sup>

## Προ-φλεγμονώδης γονιδιακή έκφραση\*

	PsA	+Anti-IL-17A	+BKZ
CXCL1	14.88	4.97	2.19
CXCL8	14.06	5.65	4.26
C3	8.90	2.63	2.31
CXCL3	10.07	3.14	1.52
CXCL6	10.85	6.88	2.98
CCL20	4.91	1.66	1.41
IL-6	4.71	3.38	2.79
CCL7	8.65	6.32	5.66
CXCL10	55.04	59.51	40.76
IL-15RA	8.56	8.97	8.53
LIF	4.52	2.66	2.62

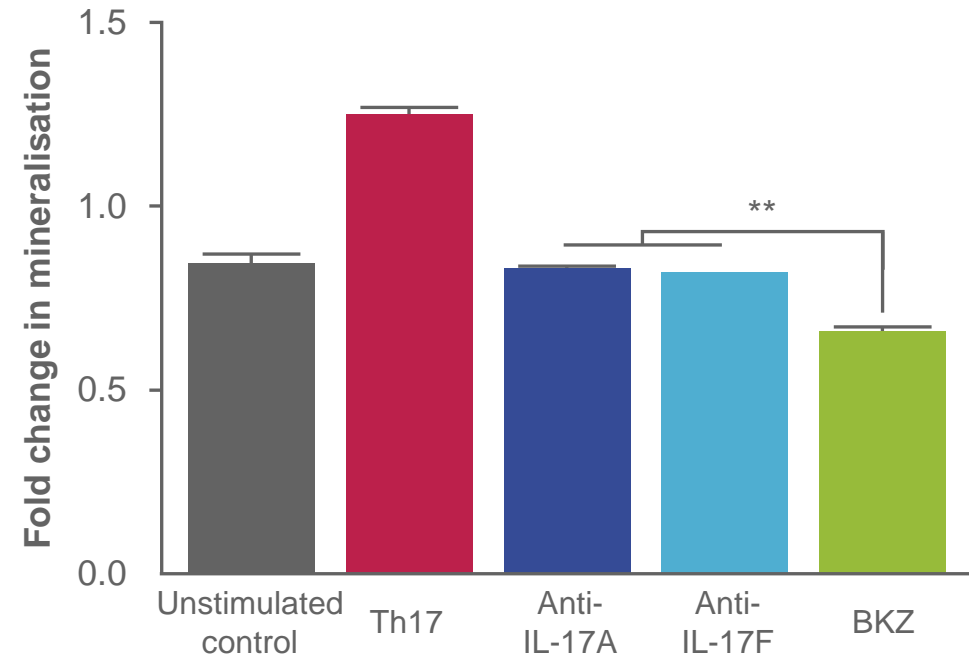
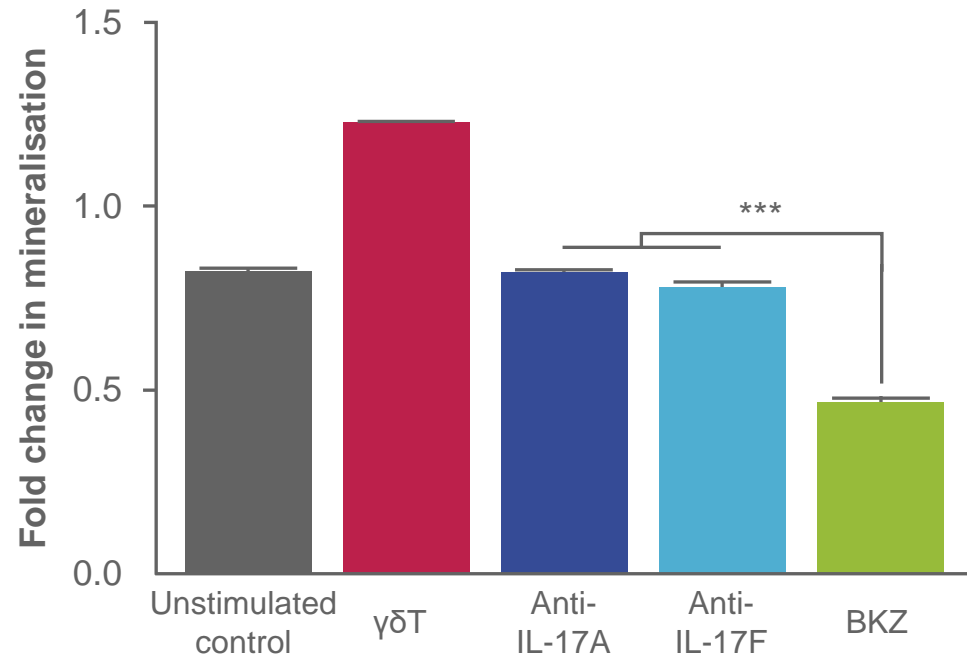
Η αναστολή της IL-17F επιπλέον της IL-17A έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή των προ-φλεγμονωδών γονιδίων των υμενοκυττάρων που είναι αυξημένα στην ΨΑ<sup>1</sup>

Η διπλή εξουδετέρωση εμποδίζει τη μετανάστευση των κυττάρων της επίκτητης αλλά και της φυσικής ανοσίας<sup>1,2</sup>



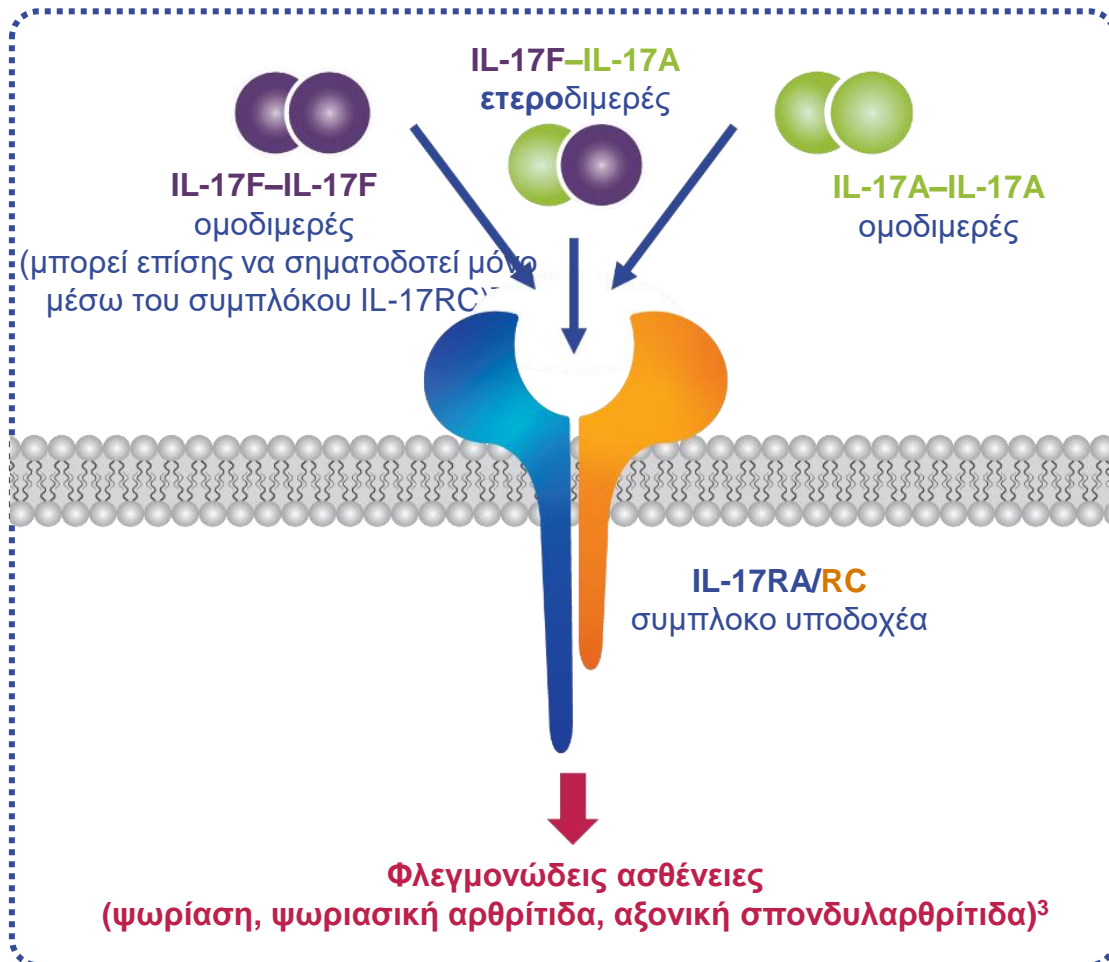
\*Assay conducted using an antibody with IL-17A affinity matched to BKZ. The panel presents genes that had a fold change  $\geq 3$  for Th17 stimulation under IgG conditions. Values were subject to conditional formatting (three colour scale: maximum value—red, minimum value—green, median value—yellow) for each target gene across groups. <sup>†</sup>Data shown are mean  $\pm$  SEM. \*\*\*P<0.01; \*\*\*\*P<0.001; \*\*\*\*\*P<0.0001 vs. IgG control. Fibroblasts were activated with Th17-cell supernatant (1:10) to induce migration and treated with specific antibodies.

# Η διπλή αναστολή της IL-17F και IL-17A με το Bimekizumab ρυθμίζει την διαφοροποίηση σε οστεοκύτταρα σε in vitro μοντέλα ΑξΣΠΑ



**Το bimekizumab αναστέλλει τον σχηματισμό οστού in-vitro με τη μεσολάβηση T-λεμφοκυττάρων, από ό,τι η αναστολή μόνο της IL-17A ή της IL-17F**

# Η διπλή αναστολή της IL-17F σε συνδυασμό με την IL-17A καταστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών και μειώνει τη φλεγμονή σε in vitro μοντέλα ΨΑ και ΑΞΣΠΑ<sup>1-3</sup>



*In vitro* μοντέλα\* ΨΑ και ΑΞΣΠΑ δείχνουν ότι η αναστολή της IL-17F επιπλέον της IL-17A έχει ως αποτέλεσμα:

Αυξημένη καταστολή των προ-φλεγμονωδών γονιδίων υμενοκυττάρων αυξημένη στην ΨΑ<sup>1</sup>

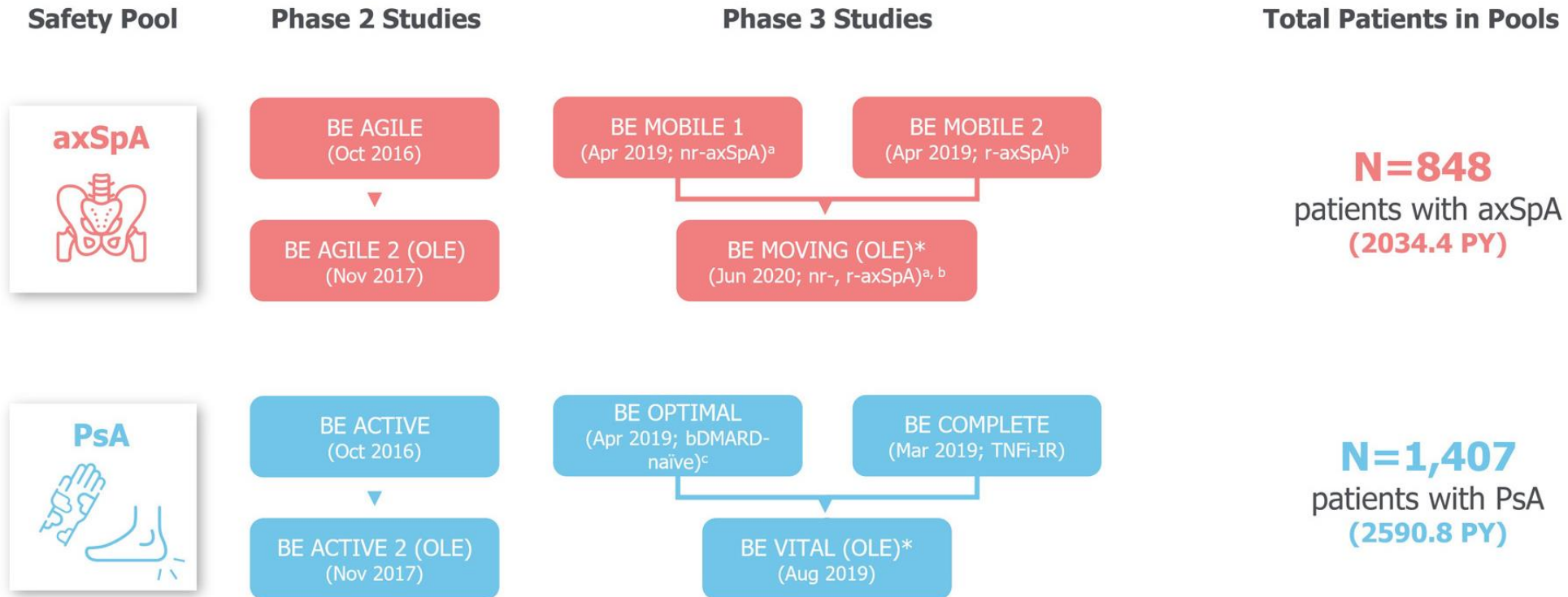
Μειωμένη μετανάστευση των κυττάρων της επίκτητης καθώς και της φυσικής ανοσιακής απάντησης<sup>1,2</sup>

Μειωμένη δραστηριότητα των stem cells στο περίοστεο για την παραγωγή οστού<sup>3</sup>

\*There are no head to head data comparing the clinical efficacy of BKZ vs IL-17A inhibitors in PsA or axSpA. IL: interleukin; IL-17R: Interleukin 17 receptor.

1. Glatt S et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–532. 2. Shaw. Psoriasis Gene to Clinic 2017. London, United Kingdom. Oral Presentation. 3. Shah et al. RMD Open. 2020;6(2):e001306. 4. Yang XO et al. J Exp Med. 2008;1063–1075. 5. Goepfert A et al. Immunity. 2020;52(3):499–512.e5.

# Μελέτες Bimekizumab



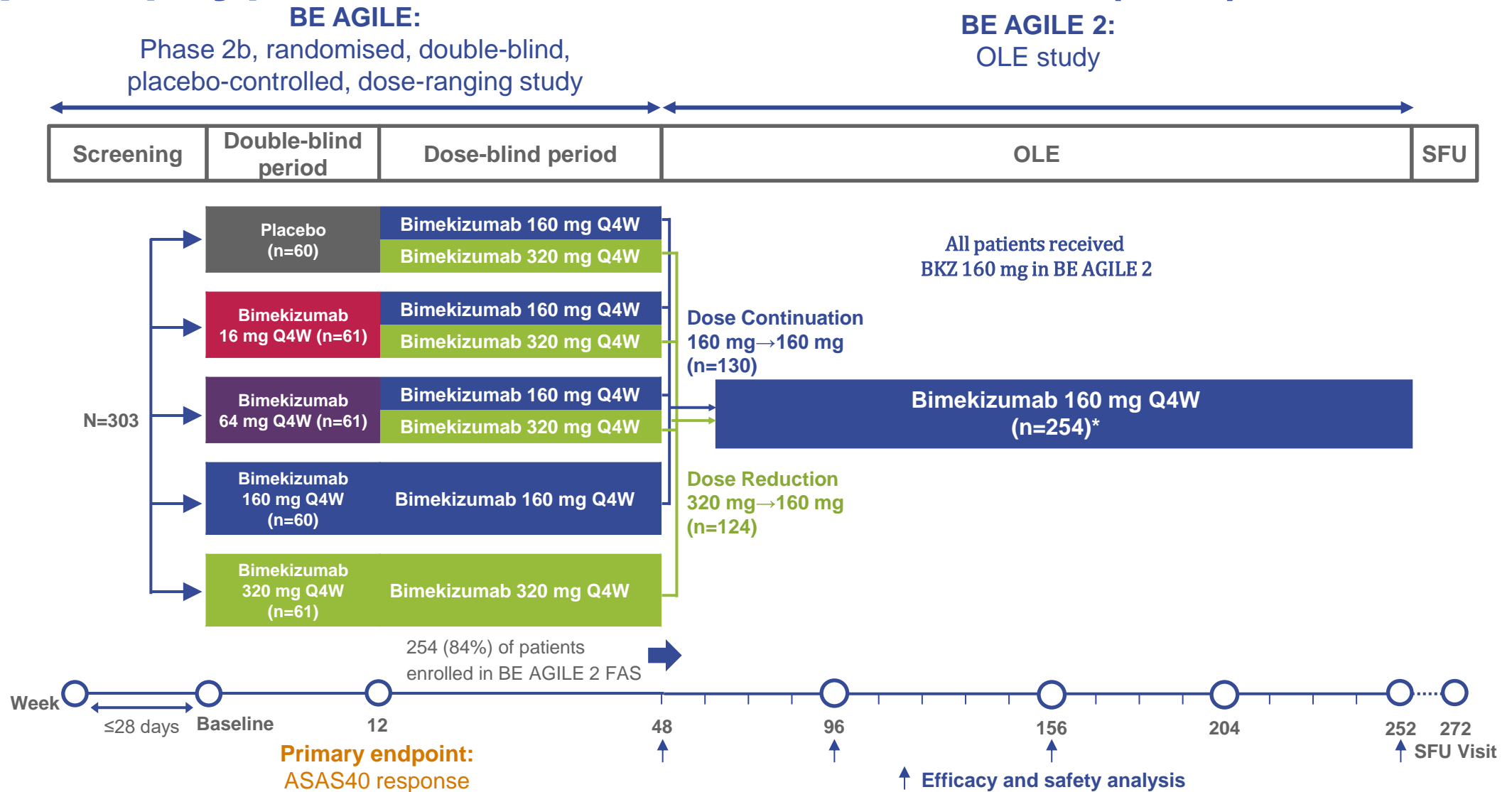
Actual study start dates provided. \*Study ongoing. [a] Patients with nr-axSpA met ASAS classification criteria. Patients with radiographic sacroiliitis were excluded; [b] Patients with r-axSpA met modified New York criteria and fulfilled ASAS classification criteria, therefore the terms r-axSpA and AS may be used interchangeably;<sup>2</sup> [c] BE OPTIMAL also included an adalimumab treatment arm. Patients randomized to this arm are not included in the PsA safety pool. The PsA (and axSpA) safety pool only includes patients who received  $\geq 1$  dose of BKZ 160 mg Q4W.

BE AGILE: NCT02963506; BE AGILE 2: NCT03355573; BE MOBILE 1: NCT03928704; BE MOBILE 2: NCT03928743; BE MOVING: NCT04436640; BE ACTIVE: NCT02969525; BE ACTIVE 2: NCT03347110; BE OPTIMAL: NCT03895203; BE COMPLETE: NCT03896581; BE VITAL: NCT04009499.

**Abbreviations:** AS: ankylosing spondylitis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; axSpA: axial spondyloarthritis; bDMARD: biologic DMARD; BKZ: bimekizumab; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; PsA: psoriatic arthritis; pt: patient; PY: patient-year; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axSpA; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE: treatment-emergent adverse event; TNFi-IR: tumour necrosis factor inhibitor inadequate response; Wk: week.



# Σχεδιασμός μελετών BE AGILE and BE AGILE 2 (OLE)



At Week 12, patients receiving placebo, bimekizumab 16 mg Q4W or bimekizumab 64 mg Q4W were re-randomised (1:1) to bimekizumab 160 mg Q4W or bimekizumab 320 mg Q4W. \*Data reported for FAS; Safety set: n=255. ASAS40: at least 40% improvement in the Assessment of Spondyloarthritis International Society response criteria; axSpA: axial spondyloarthritis; BKZ: bimekizumab; FAS: full analysis set; OLE: open-label extension; Q4W: once every four weeks; SFU: safety follow-up.

Adapted from van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:595–604; Adapted from Baraliakos X et al. ACR Convergence 2020. Poster 1364; Adapted from van der Heijde D et al. EULAR 2021. POS0226.

# Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

## Inclusion

≥18 years of age

Inadequate response,<sup>†</sup> intolerance or contraindication(s) to NSAIDs



Documented radiographic sacroiliitis\*



Fulfilling mNY criteria for AS



Symptom duration ≥3 months



Age at onset <45 years



BASDAI and spinal pain<sup>‡</sup> scores ≥4

Prior treatment with one TNF inhibitor was permitted (if discontinued due to inadequate response, intolerance or loss of access)

## Exclusion

### Active AS, determined by:



Patients with **active/symptomatic** Crohn's disease or ulcerative colitis (UC)

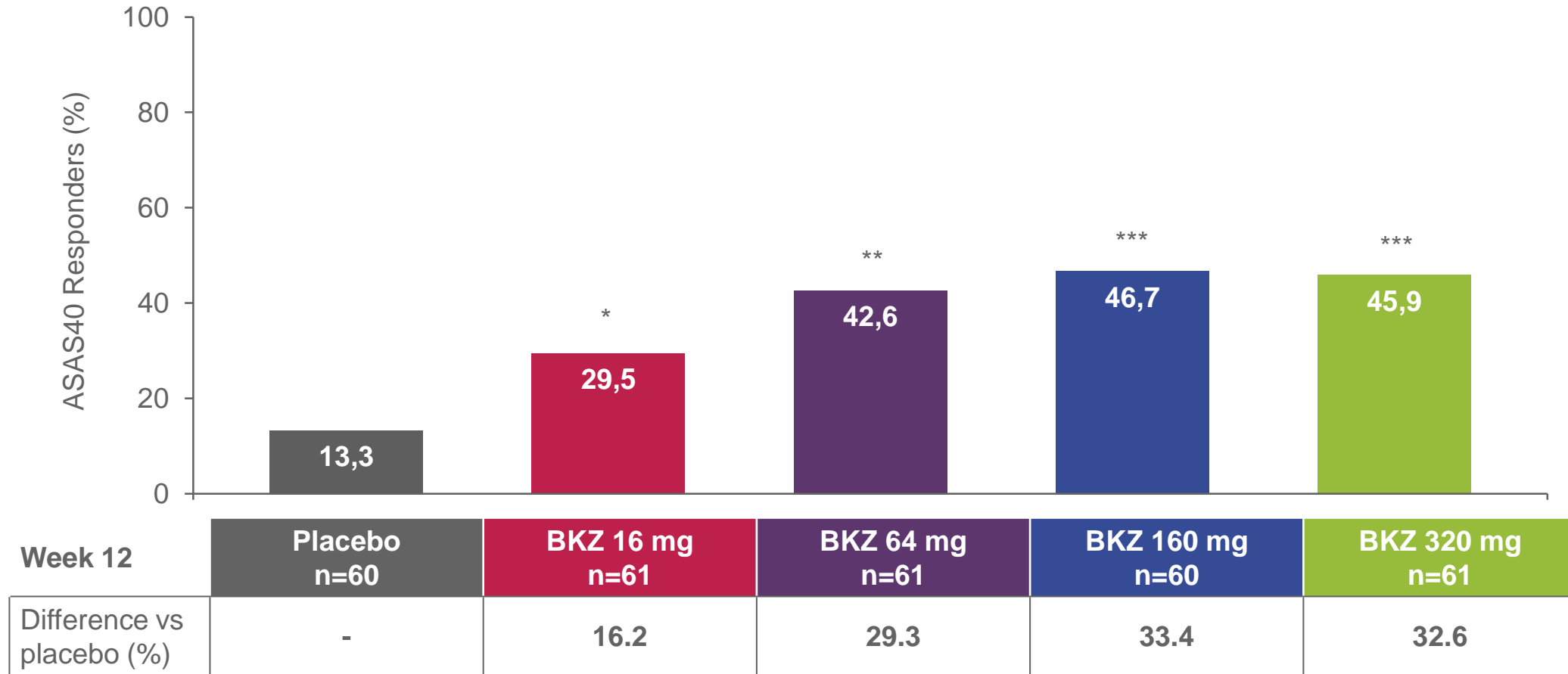
Previous history of Crohn's disease or UC was **not** an exclusion criterion

### Other exclusion criteria:

- Total ankylosis of the spine
- Concurrent or history of malignancy during the past 5 years
- Diagnosis of other inflammatory conditions (e.g. rheumatoid arthritis)
- Active infection or infection requiring antibiotics within 2 weeks of baseline
- History of chronic or recurrent infections
- Serious/life-threatening infection within 6 months of baseline
- Presence of significant, uncontrolled neuropsychiatric disorder
- Active suicidal ideation, or positive suicide behaviour within the past 6 months

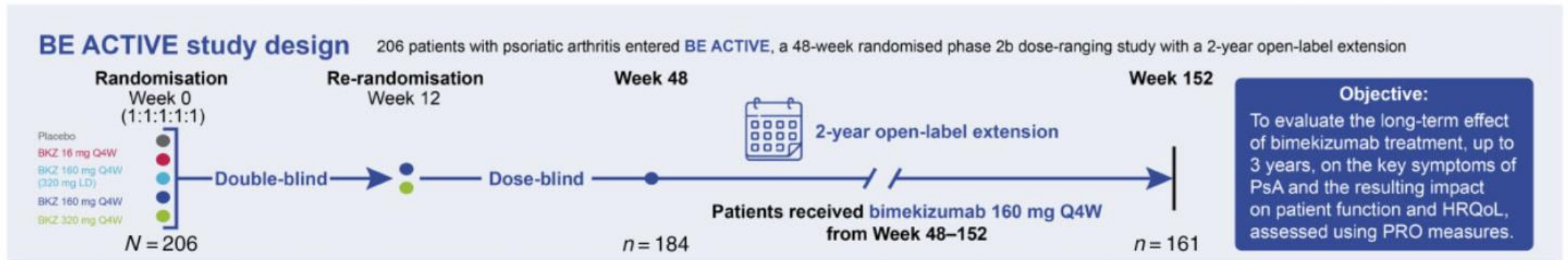
\*X-rays were centrally read by two readers and a third in case of discrepancy; <sup>†</sup>inadequate response to NSAIDs was defined as a lack of response for ≥4 weeks of continuous NSAID therapy or the lack of response to ≥2 NSAIDs at the maximum tolerated dose for ≥4 weeks, intolerance to ≥1 NSAID or contraindication(s) to NSAIDs; <sup>‡</sup>spinal pain score is BASDAI Q2. AS: ankylosing spondylitis; axSpA: axial spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; mNY: modified New York; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; TNF: tumour necrosis factor; UC: ulcerative colitis.

# Κύριο τελικό σημείο: ASAS40 την Εβδομάδα 12 (NRI, FAS)



**Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας επιτεύχθηκε, με σημαντικά περισσότερους ασθενείς που πέτυχαν ASAS40 την Εβδομάδα 12 σε όλες τις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με BKZ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο**

# Σχεδιασμός μελετών BE ACTIVE and BE ACTIVE 2 (OLE)



❖ 41 κέντρα (συμπεριλαμβανομένων ρευματολογικών ιατρείων, νοσοκομείων και ακαδημαϊκών κέντρων) στην Τσεχία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, την Πολωνία, τη Ρωσία και τις ΗΠΑ.

≥18 years of age

CS dose ≤10mg and stable dose of cDMARDs or NSAIDs until week 16

**Active PsA, determined by:**



Fulfilling CASPAR criteria for PsA



Symptom duration ≥6 months



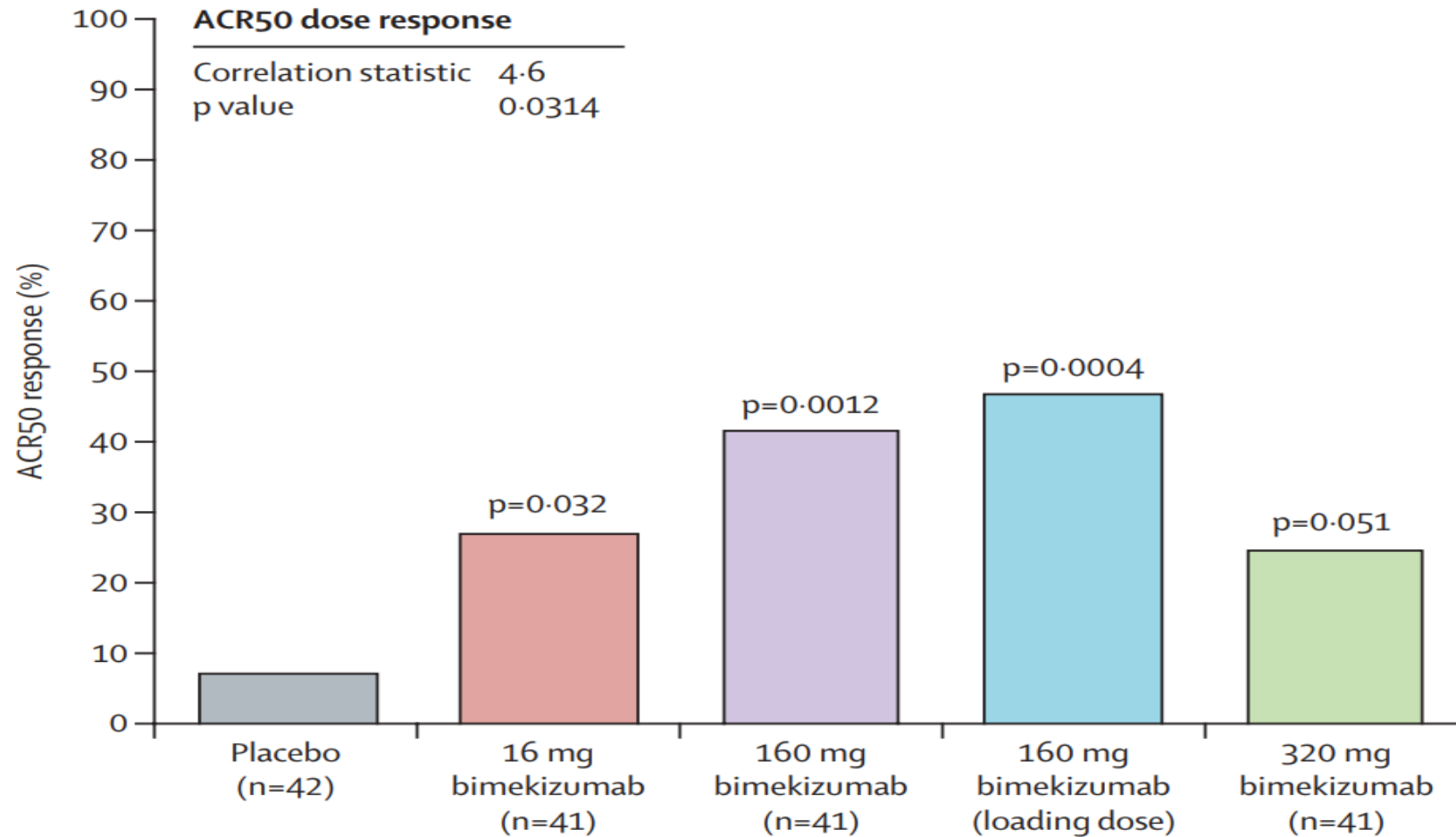
Psoriasis or history of

Absence of RF and CCP Ab

Swollen or tender joints ≥ 3

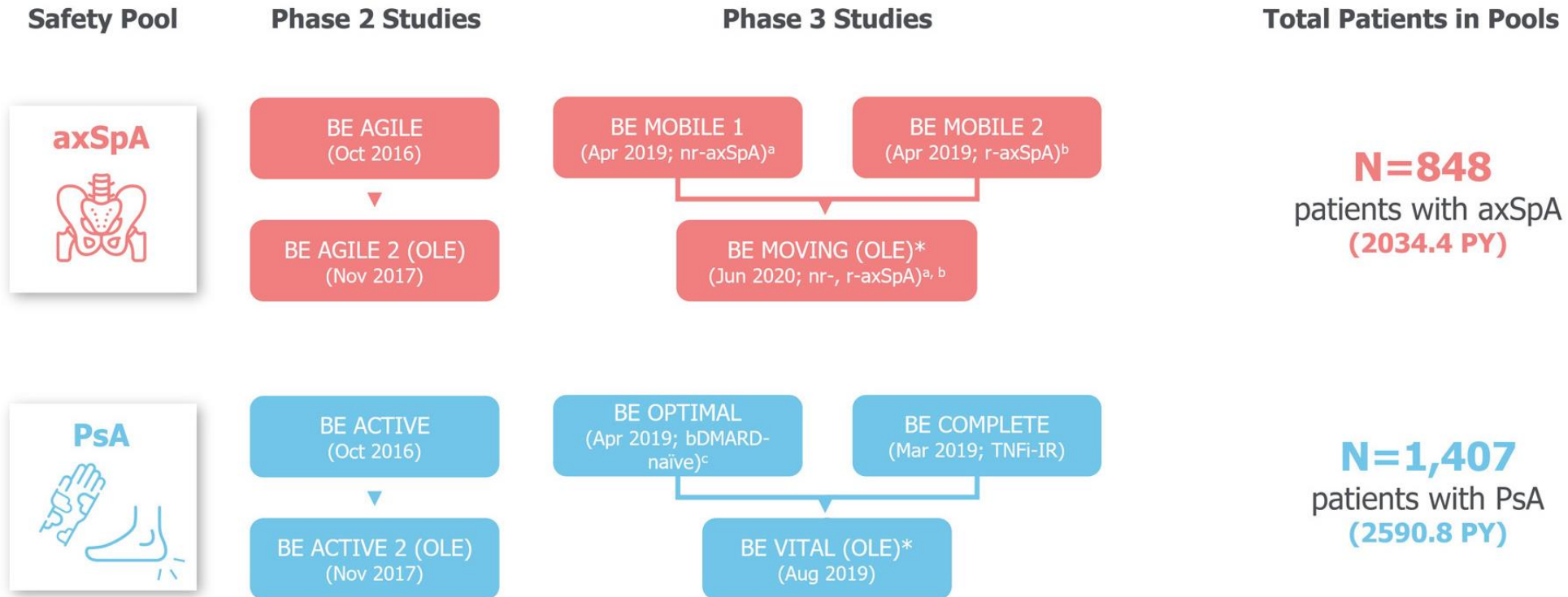
Prior treatment with one TNF inhibitor was permitted (if discontinued due to inadequate response, intolerance or loss of access)

# Κύριο τελικό σημείο: ACR50 την Εβδ. 12 (NRI, FAS) & την Εβδ. 16-48 (DBS)



Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας επιτεύχθηκε, με σημαντικά περισσότερους ασθενείς που πέτυχαν ACR50 την Εβδομάδα 12 σε όλες τις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με BKZ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο - εκτός της ομάδας 320mg

# Μελέτες Bimekizumab

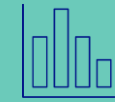


Actual study start dates provided. \*Study ongoing. [a] Patients with nr-axSpA met ASAS classification criteria. Patients with radiographic sacroiliitis were excluded; [b] Patients with r-axSpA met modified New York criteria and fulfilled ASAS classification criteria, therefore the terms r-axSpA and AS may be used interchangeably;<sup>2</sup> [c] BE OPTIMAL also included an adalimumab treatment arm. Patients randomized to this arm are not included in the PsA safety pool. The PsA (and axSpA) safety pool only includes patients who received  $\geq 1$  dose of BKZ 160 mg Q4W.

BE AGILE: NCT02963506; BE AGILE 2: NCT03355573; BE MOBILE 1: NCT03928704; BE MOBILE 2: NCT03928743; BE MOVING: NCT04436640; BE ACTIVE: NCT02969525; BE ACTIVE 2: NCT03347110; BE OPTIMAL: NCT03895203; BE COMPLETE: NCT03896581; BE VITAL: NCT04009499.

**Abbreviations:** AS: ankylosing spondylitis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; axSpA: axial spondyloarthritis; bDMARD: biologic DMARD; BKZ: bimekizumab; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; PsA: psoriatic arthritis; pt: patient; PY: patient-year; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axSpA; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TEAE: treatment-emergent adverse event; TNFi-IR: tumour necrosis factor inhibitor inadequate response; Wk: week.

# Σχεδιασμός μελετών BE OPTIMAL και BE COMPLETE



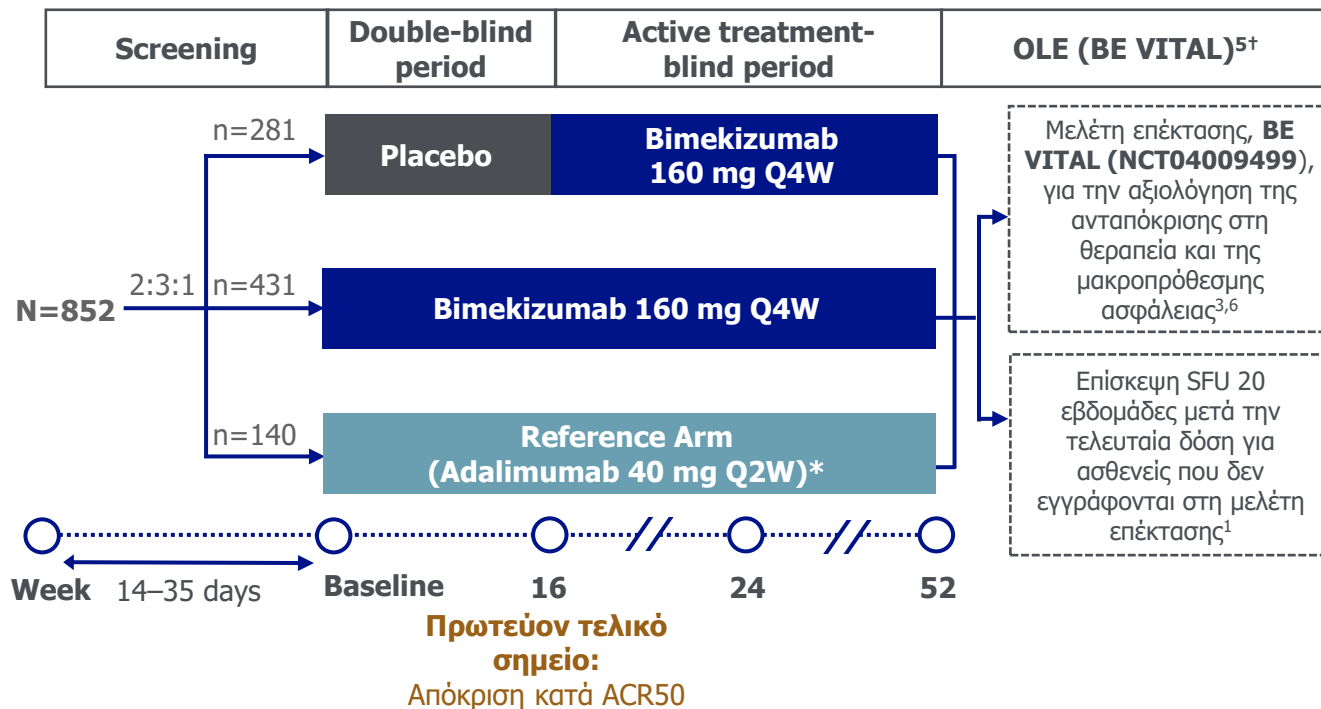
## Βασικά κριτήρια ένταξης<sup>1,2</sup>

- ≥18 ετών με ΨΑ ενηλίκων που πληροί τα κριτήρια CASPAR με διάρκεια ≥6 μήνες πριν από τον προσυμπτωματικό έλεγχο
- TJC ≥3/68 και SJC ≥3/66
- ≥1 ενεργές ψωριασικές αλλοιώσεις και/ή τεκμηριωμένο ιστορικό ΨΑ
- Ανεπαρκής ανταπόκριση ή δυσανεξία σε 1 ή 2 TNFi είτε για ΨΑ είτε για Ψ (BE COMPLETE μόνο)

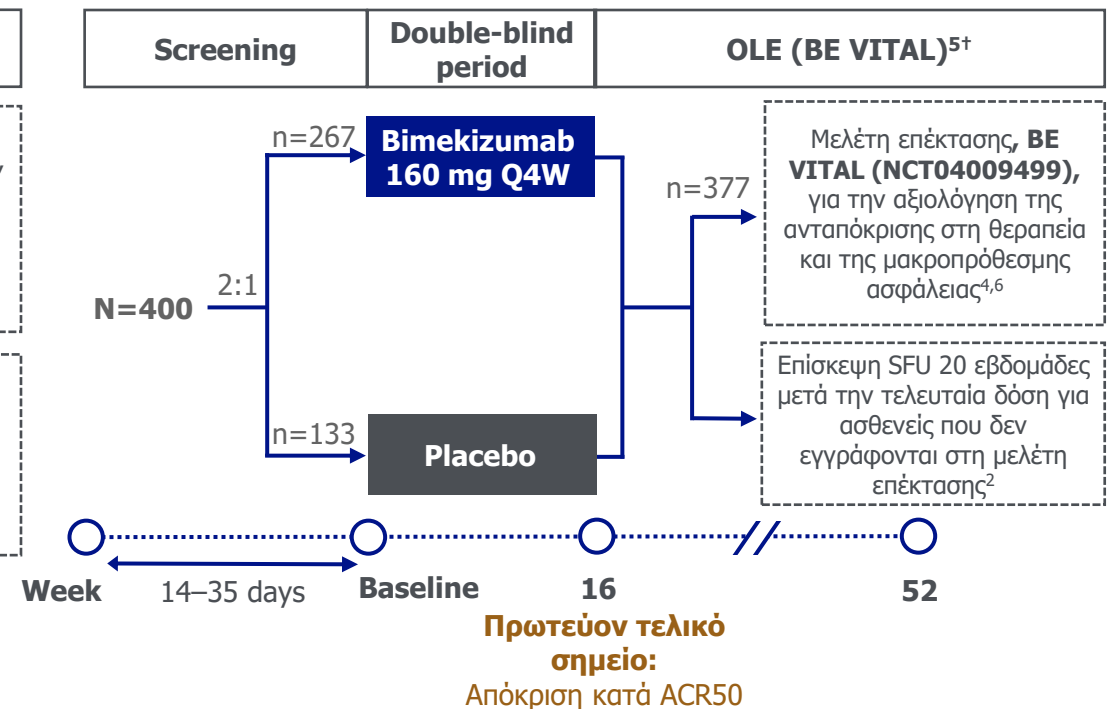
## Βασικά κριτήρια αποκλεισμού<sup>1,2</sup>

- Τρέχουσα ή προηγούμενη έκθεση σε οποιαδήποτε βιολογική ουσία (BE OPTIMAL) ή οποιαδήποτε βιολογική ουσία εκτός από TNFi (BE COMPLETE) για τη θεραπεία του ΨΑ ή του Ψ
- Ενεργός, συμπτωματικός ΙΦΝΕ κατά την έναρξη ή τον προληπτικό έλεγχο (το προηγούμενο ιστορικό δεν ήταν κριτήριο αποκλεισμού)

## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>3</sup>



## BE COMPLETE (TNFi-IR patients)<sup>4</sup>

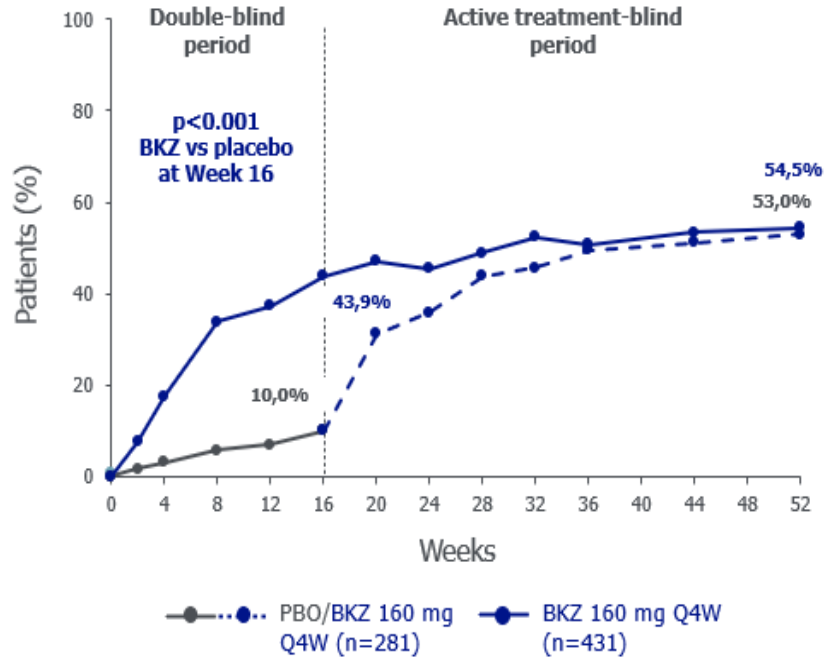


• BKZ-treated patients were eligible to receive rescue therapy from Week 16 at the discretion of the investigator, while continuing to receive BKZ.<sup>1,5</sup> \*The adalimumab 40 mg Q2W treatment arm served as an active reference.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Response to treatment to 140 weeks and safety to 212 weeks from BE VITAL entry visit.<sup>6</sup> The BE OPTIMAL study was not powered for statistical comparisons of adalimumab to bimekizumab or adalimumab to placebo.<sup>1</sup>  
 CASPAR: classification criteria for psoriatic arthritis.

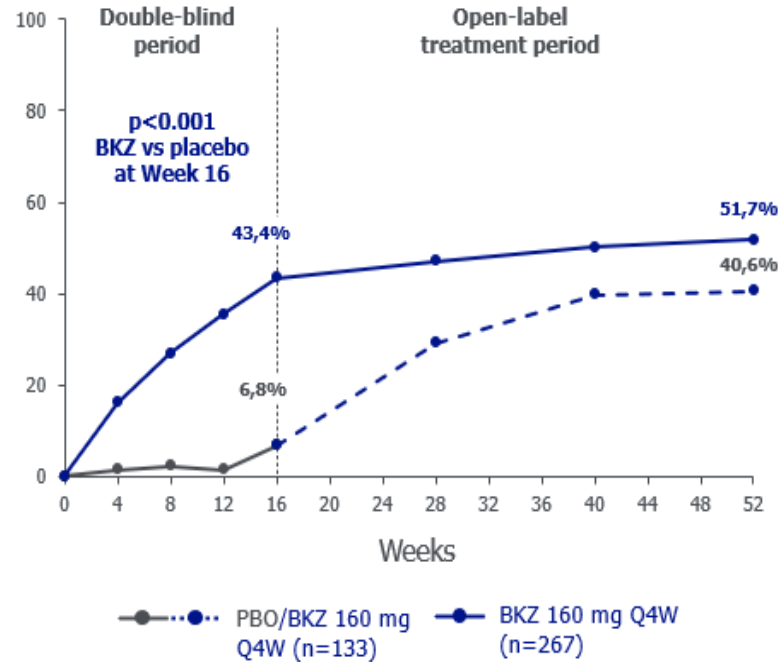
• 1. McInnes IB et al. Lancet. 2023;401(10370):25–37. 2. Merola JF et al. Lancet. 2023;401(10370):38–48.  
 3. Adapted from McInnes IB et al. Lancet. 2023;401(10370):Suppl. 4. Adapted from Merola JF et al. Lancet. 2023;401(10370):Suppl. 5. Coates LC et al. EULAR 2023. Presentation PO50231. 6. PA0012, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009499>. Accessed January 2024.

# Ανταπόκριση κατά ACR50 με το BKZ στην εβδ. 52 (NRI)

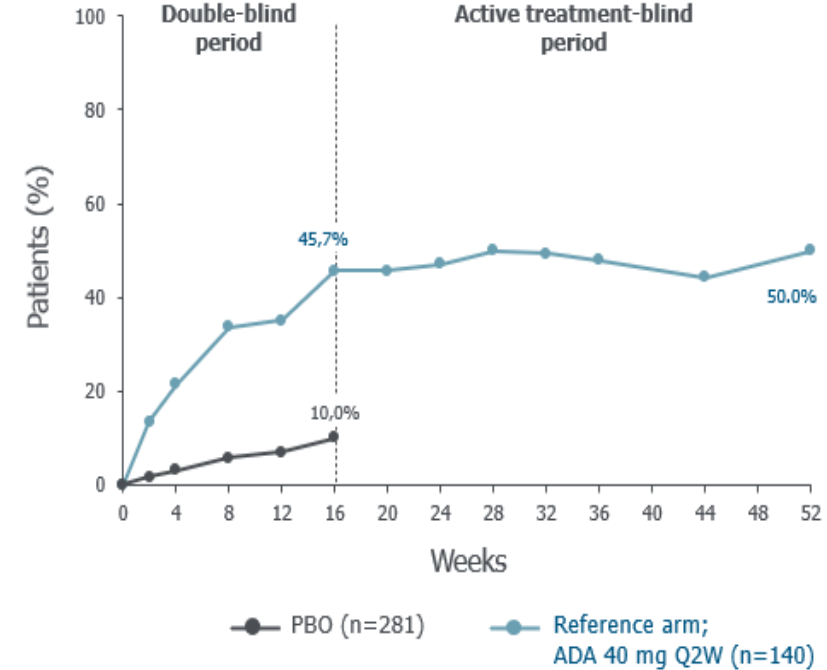
**BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1</sup>**



**BE COMPLETE + OLE (TNFi-IR patients)<sup>2,3</sup>**



**BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)**

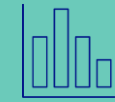


**Non-responder imputation.** Randomised set. Primary endpoint: ACR50 at Week 16. BE OPTIMAL: p value for BKZ vs placebo was calculated using a logistic regression model with treatment, bone erosion at baseline and region as stratification factors. BE COMPLETE: p value calculated using a logistic regression model with treatment, prior TNFi exposure, and region as stratification factors.<sup>2,3</sup>

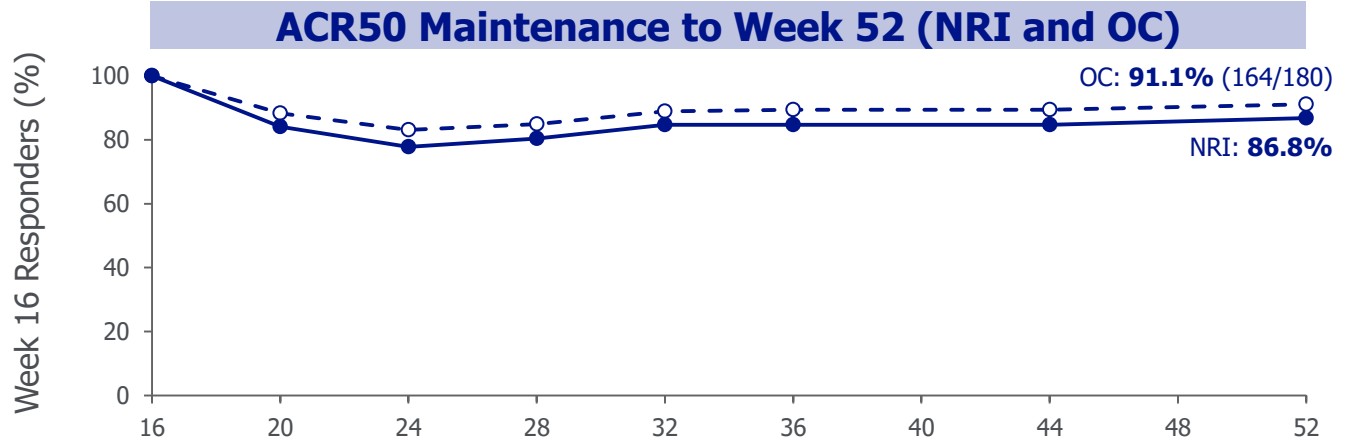
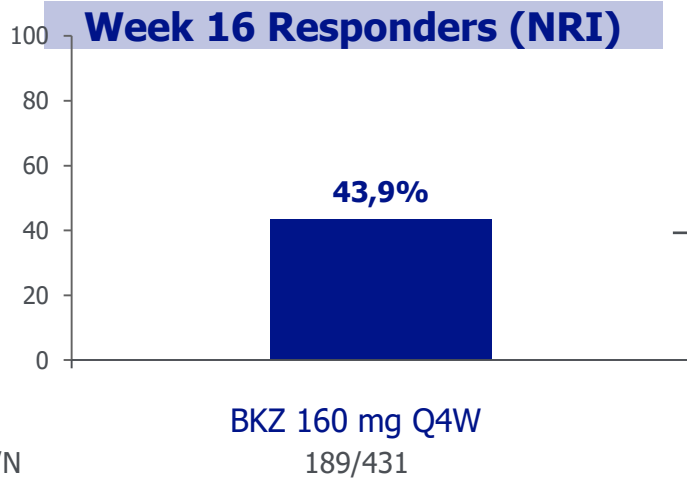
- 1. Adapted from Ritchlin CT et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(11):1404–1414.
- 2. Adapted from Coates L et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9). Abstract 2230.
- 3. Adapted from Merola JF et al. Lancet. 2023;401(10370):38–48.



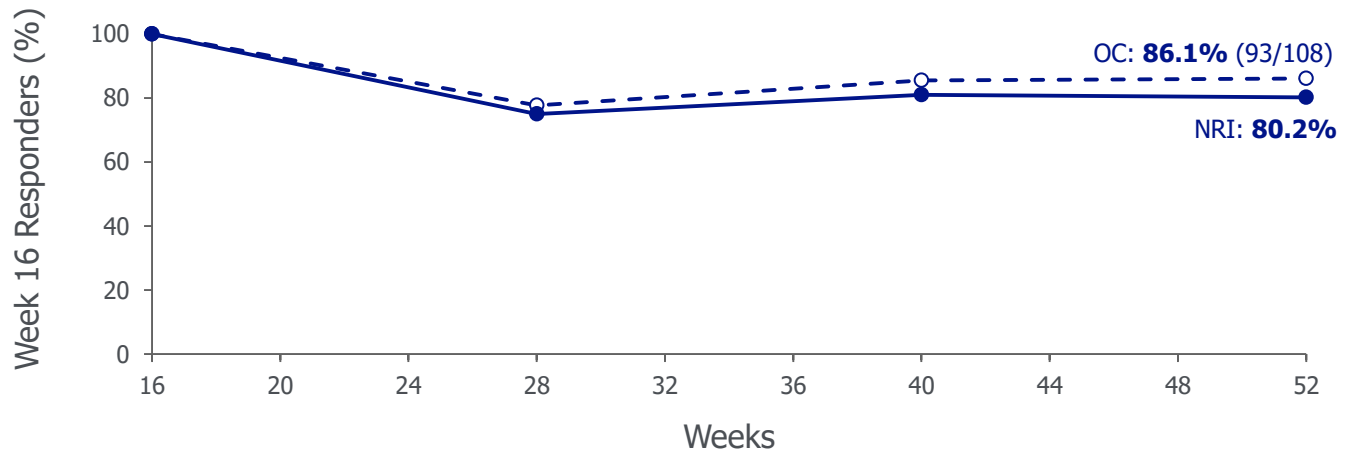
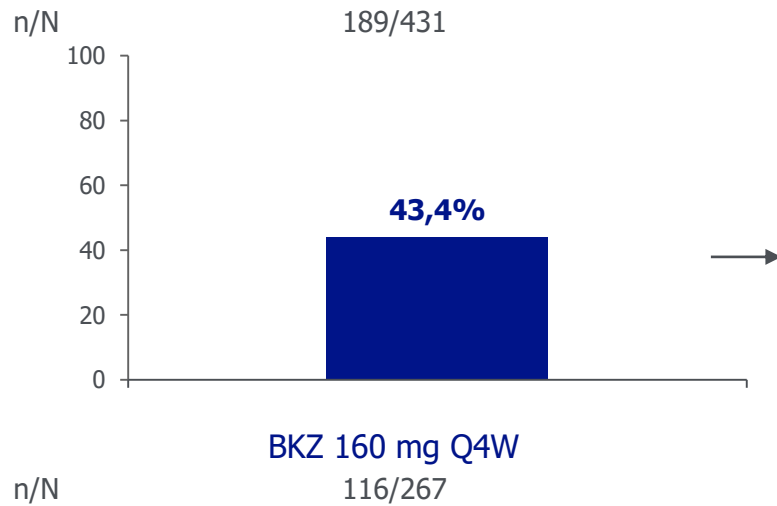
# Διατήρηση των απαντήσεων κατά ACR50 στην Εβδομάδα 52 ασθενών που ανταποκρίθηκαν την Εβδ. 16 (NRI και OC)



**BE OPTIMAL**  
(bDMARD-naïve)<sup>1</sup>



**BE COMPLETE**  
(TNFi-IR)<sup>2</sup>



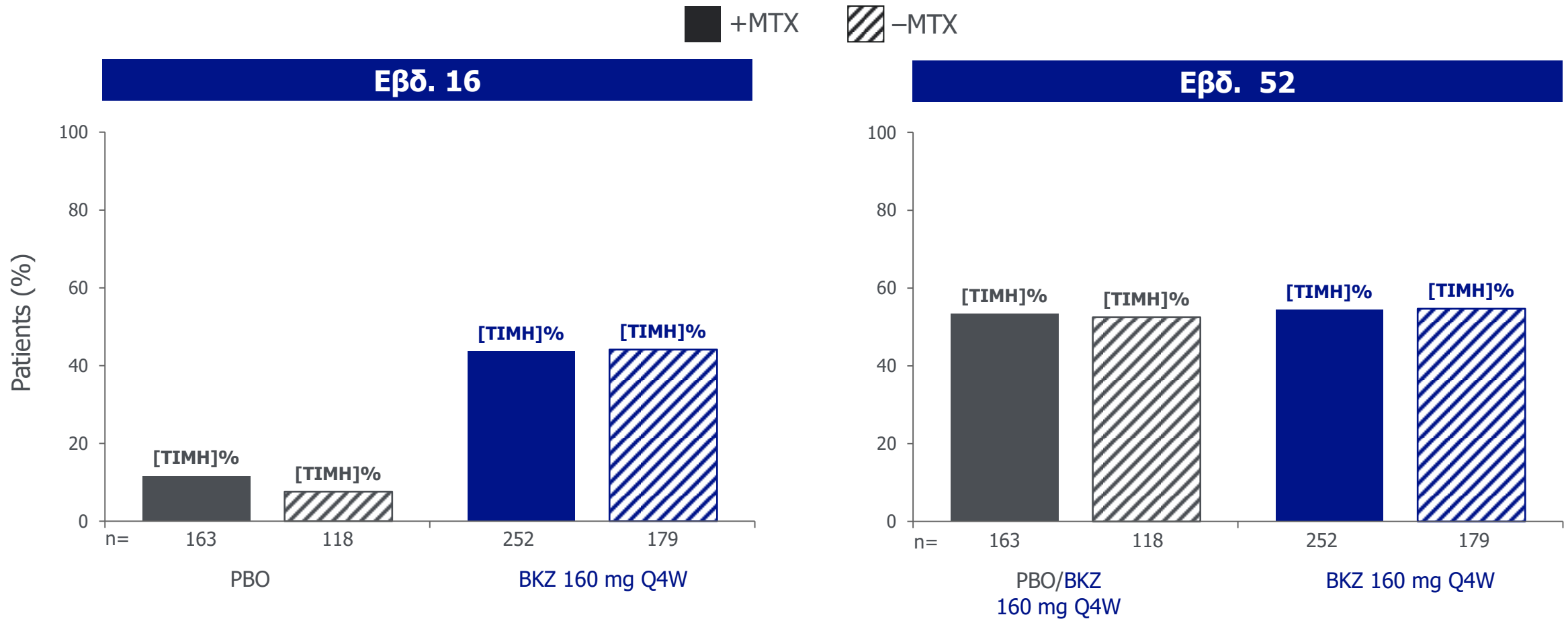
-○- BKZ 160 mg Q4W [OC]:  
BE OPTIMAL, n=189; BE COMPLETE, n=116

-●- BKZ 160 mg Q4W [NRI]:  
BE OPTIMAL, n=189; BE COMPLETE, n=116

**Non-responder imputation** (Week 16 responders and maintenance to Week 52); **Observed case** (maintenance to Week 52). Randomised set.

1. Adapted from Tillett WR et al. ACR 2023. Poster 1437.  
2. Adapted from Tillett WR et al. ACR 2023. Poster 2252.

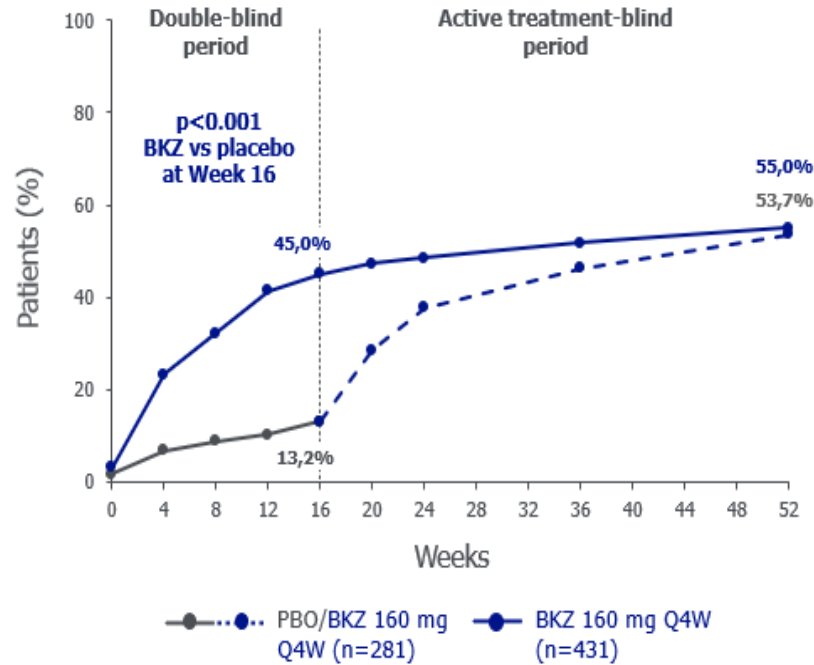
# BE OPTIMAL: Ανταπόκριση κατά ACR50 +/- MTX την Εβδ. 52 (NRI)



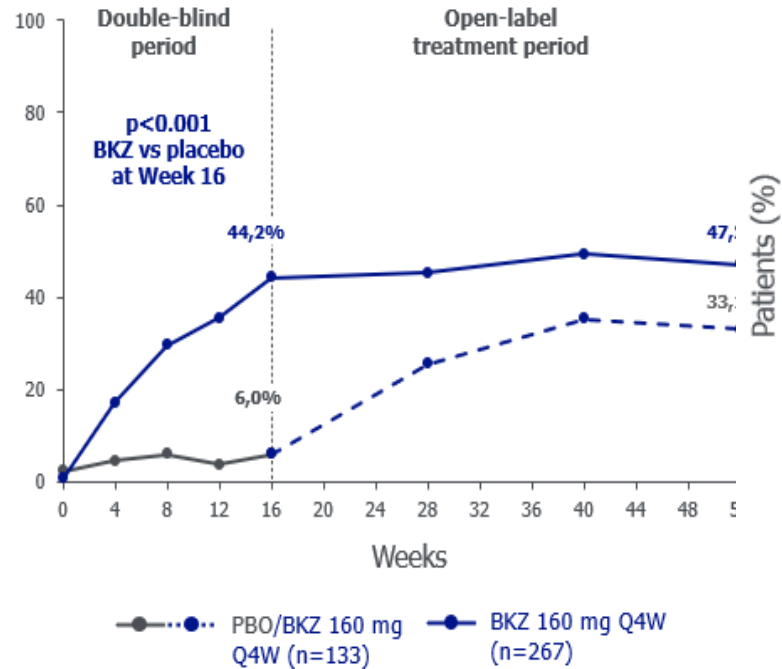
**Στην BE OPTIMAL, οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με bDMARD και έλαβαν θεραπεία με BKZ πέτυχαν σταθερή κλινική αποτελεσματικότητα έως την Εβδομάδα 52, ανεξάρτητα από την συγχορήγηση MTX**

# Ανταπόκριση κατά MDA με το BKZ την Εβδ. 52 (NRI)

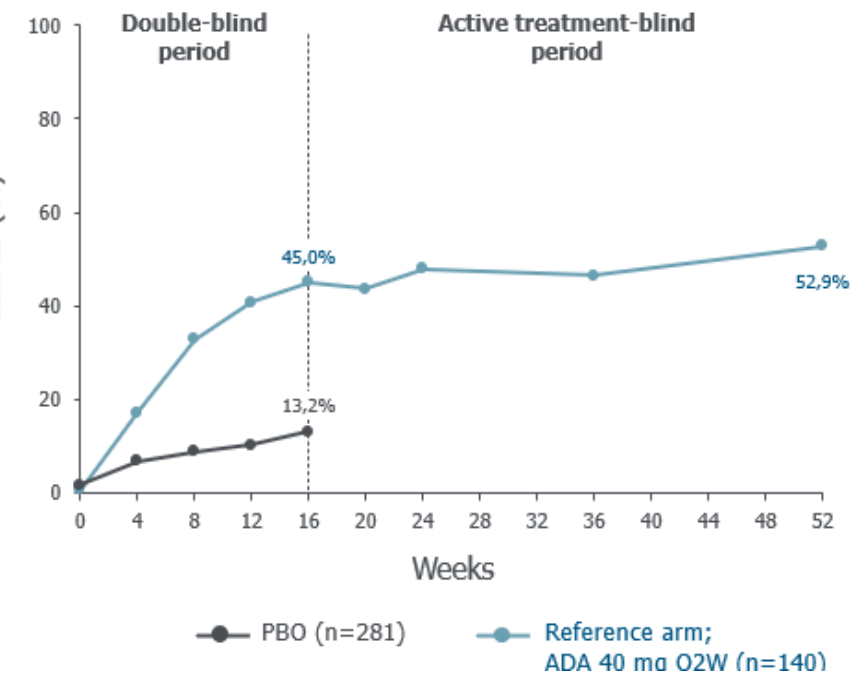
## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1</sup>



## BE COMPLETE + OLE (TNFi-IR patients)<sup>2,3</sup>



## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1</sup>



**Non-responder imputation.** Randomised set. Primary endpoint: ACR50 at Week 16.

BE OPTIMAL: p value for BKZ vs placebo was calculated using a logistic regression model with treatment, bone erosion at baseline and region as stratification factors.

BE COMPLETE: p value calculated using a logistic regression model with treatment, prior TNFi exposure, and region as stratification factors.<sup>2,3</sup>

1. Adapted from Ritchlin CT et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(11):1404–1414.

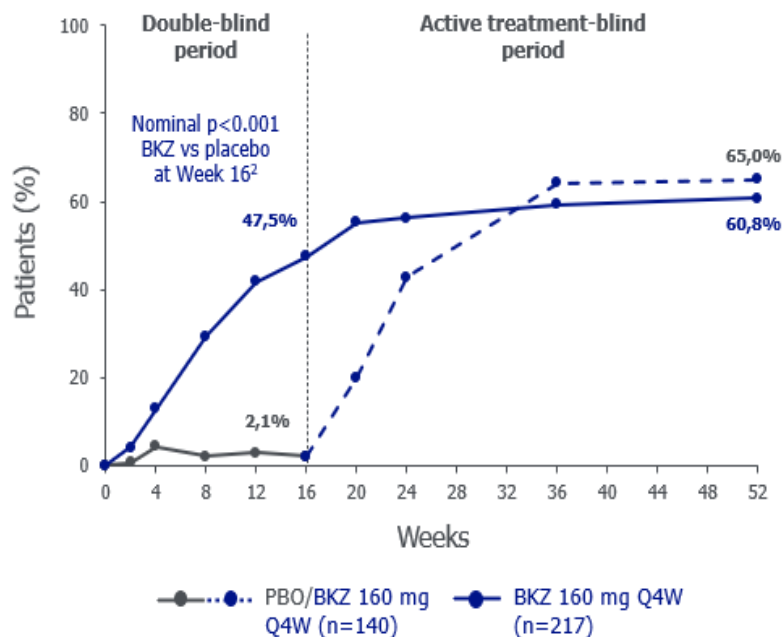
2. Adapted from Coates L et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9). Abstract 2230.

3. Merola JF et al. Lancet. 2023;401(10370):38–48.

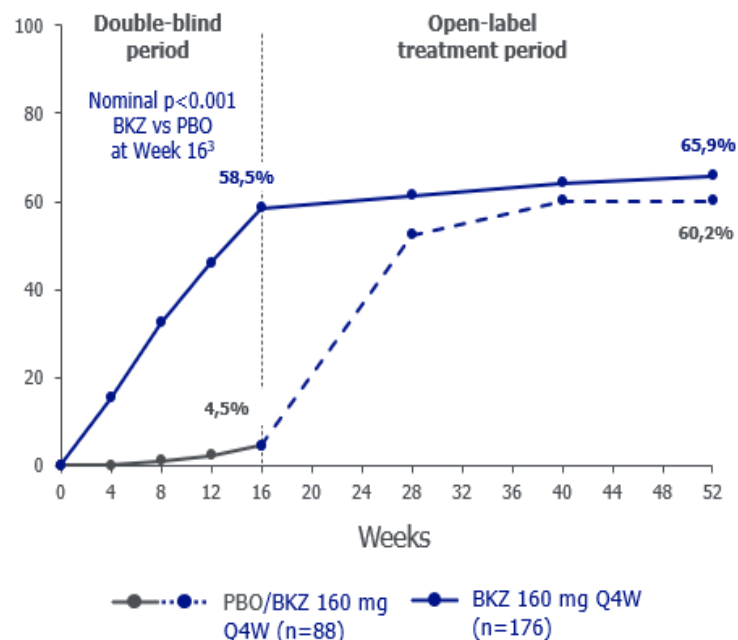
4. Ritchlin CT et al. ACR 2022. Presentation L02

# PASI100 με το BKZ την Εβδ.κ 52 (NRI)

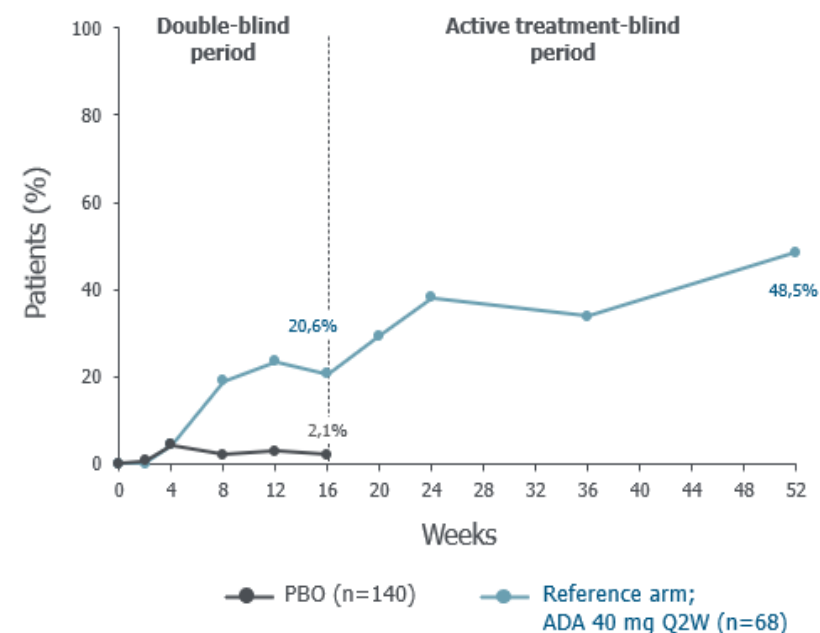
## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1,2</sup>



## BE COMPLETE + OLE (TNFi-IR patients)<sup>3,4</sup>



## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1,2</sup>



**Non-responder imputation.** Randomised set. Primary endpoint: ACR50 at Week 16.

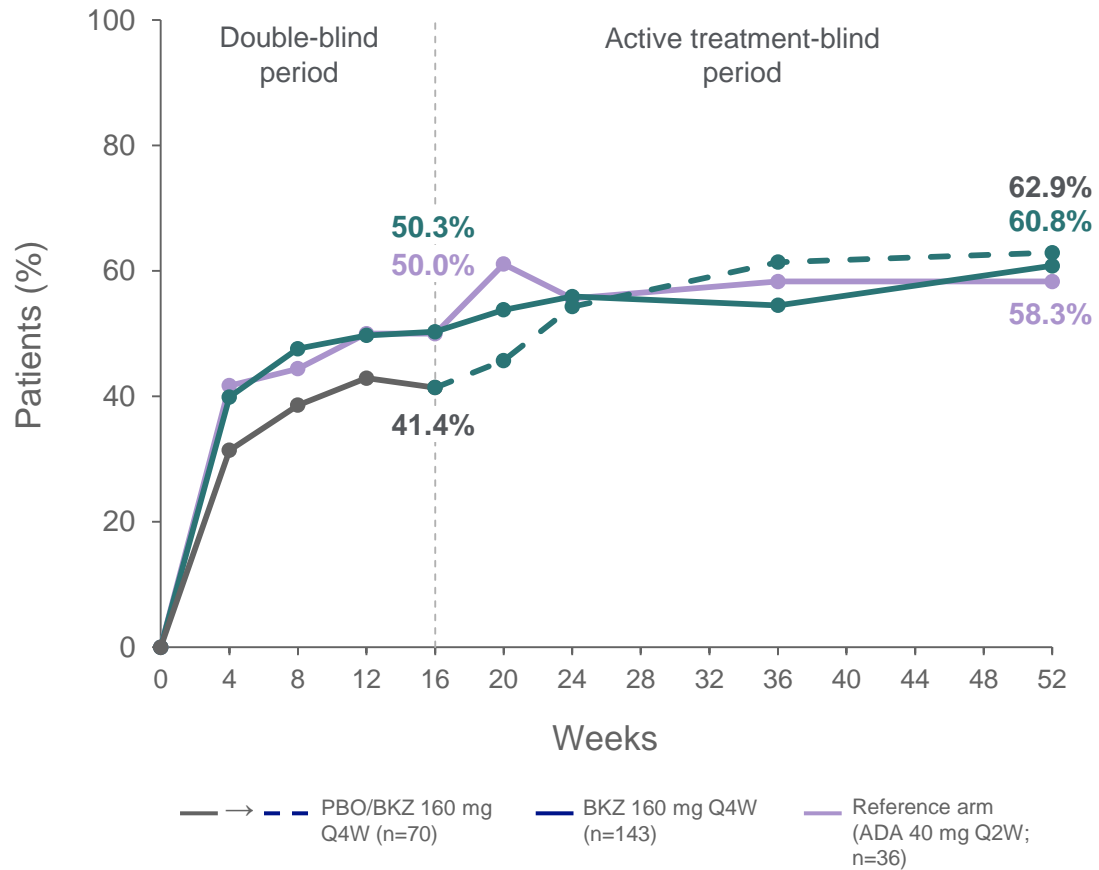
BE OPTIMAL: p value for BKZ vs placebo was calculated using a logistic regression model with treatment, bone erosion at baseline and region as stratification factors.

BE COMPLETE: p value calculated using a logistic regression model with treatment, prior TNFi exposure, and region as stratification factors.<sup>2,3</sup>

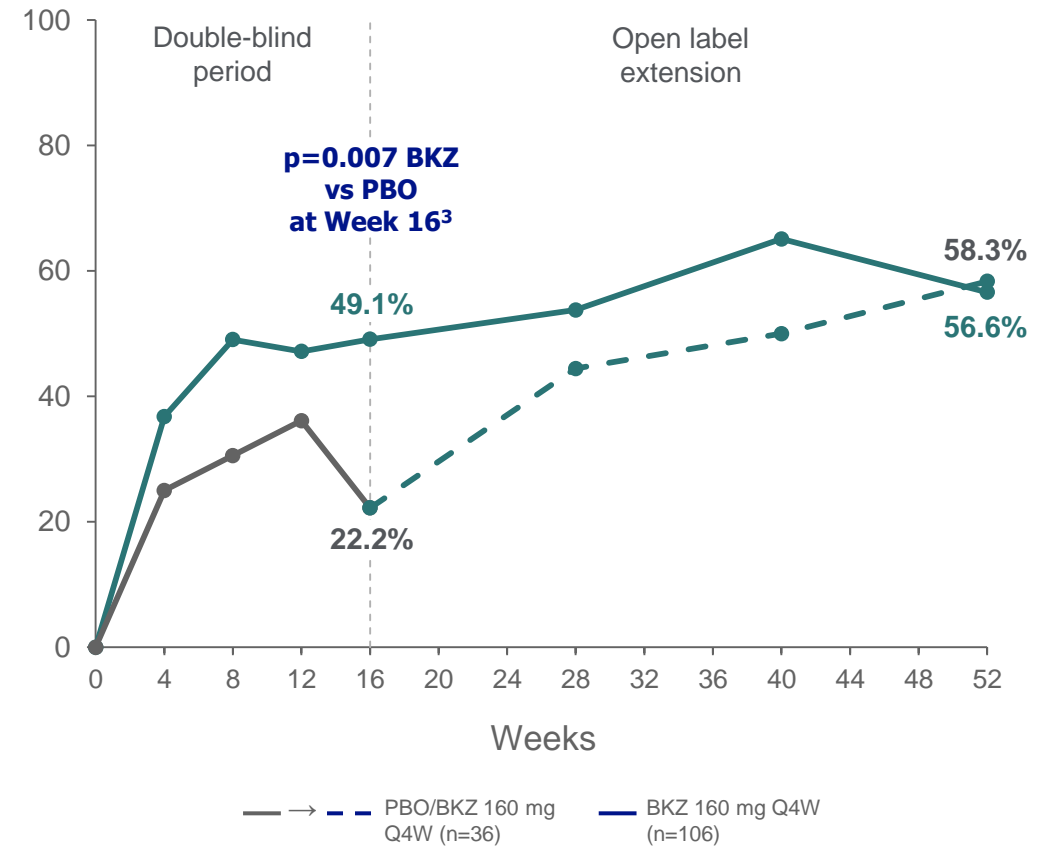
1. Adapted from Ritchlin CT et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(11):1404–1414.
2. Ritchlin CT et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(Suppl 9). Abstract L02

# Το ΒΚΖ επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στην ενθεσίτιδα (LEI=0)

## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1</sup>



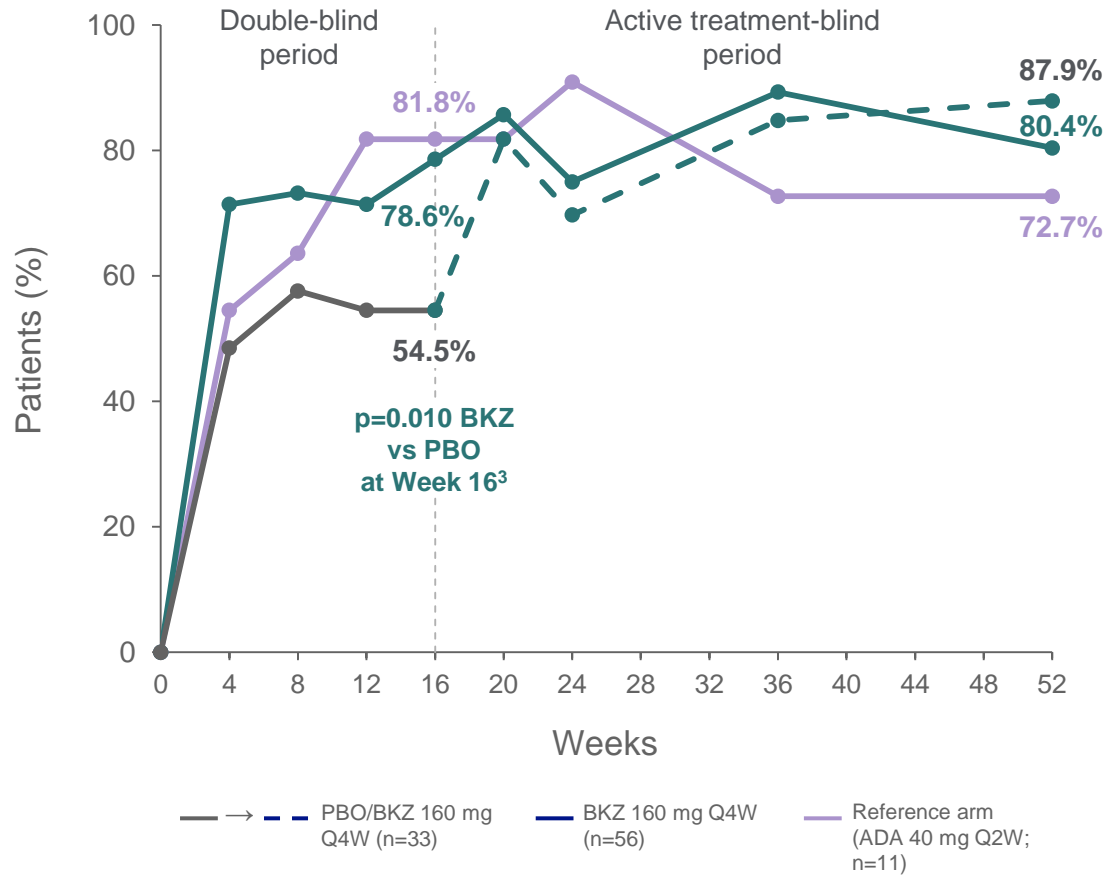
## BE COMPLETE (TNFi-IR patients)<sup>2</sup>



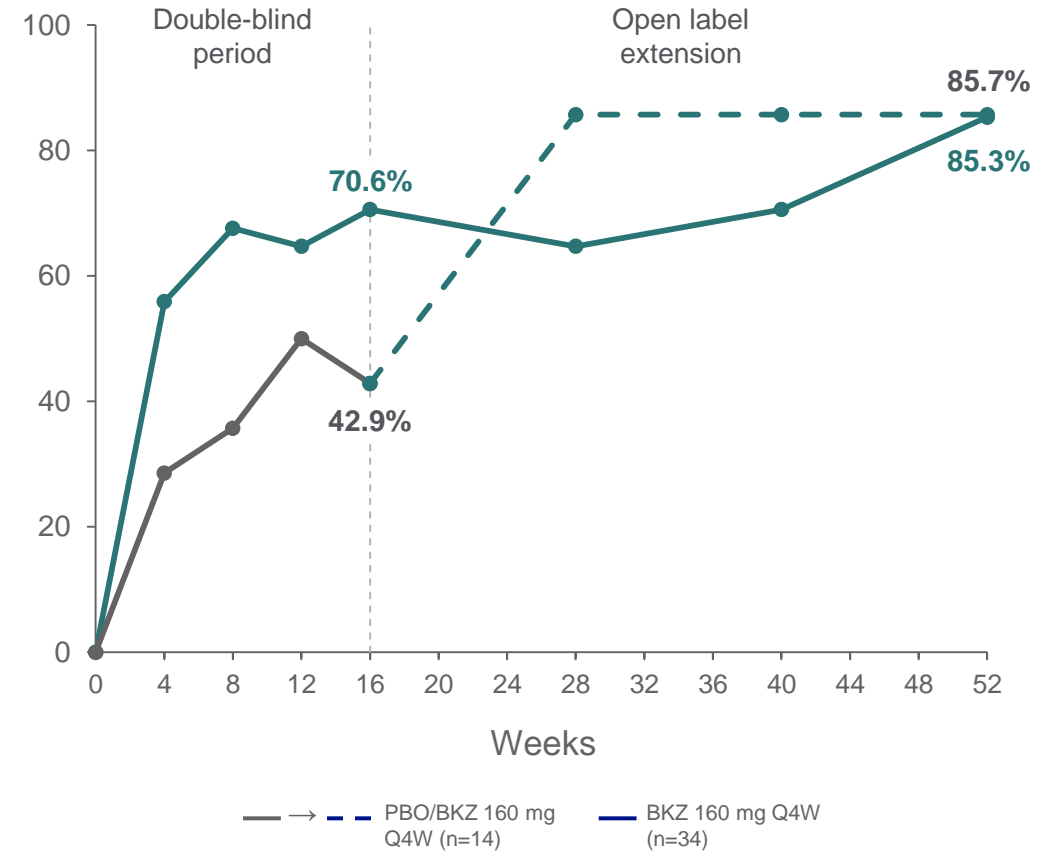
Non-responder imputation. Randomised set, in patients with enthesitis (LEI >0) at baseline. p value obtained from logistic regression with treatment, prior TNF alpha inhibitor exposure and region as factors. The BE OPTIMAL study was not powered for statistical comparisons of adalimumab to bimekizumab or adalimumab to placebo.<sup>4</sup> 1. UCB PA0010 Week 52 Analysis Tables. 2022. Table 8.4.23.6, RS, NRI. 2. UCB PA0011 Week 52 Analysis Tables. 2022. Table 8.4.24.6.1. 3. UCB PA0011 Week 16 Analysis Tables. 2022. Table 8.4.23.3, RS, NRI. 4. UCB PA0010 Clinical Study Protocol. Amendment 2. 2021;113.

# Το ΒΚΖ επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στη δακτυλίτιδα(LDI=0)

## BE OPTIMAL (bDMARD-naïve patients)<sup>1</sup>



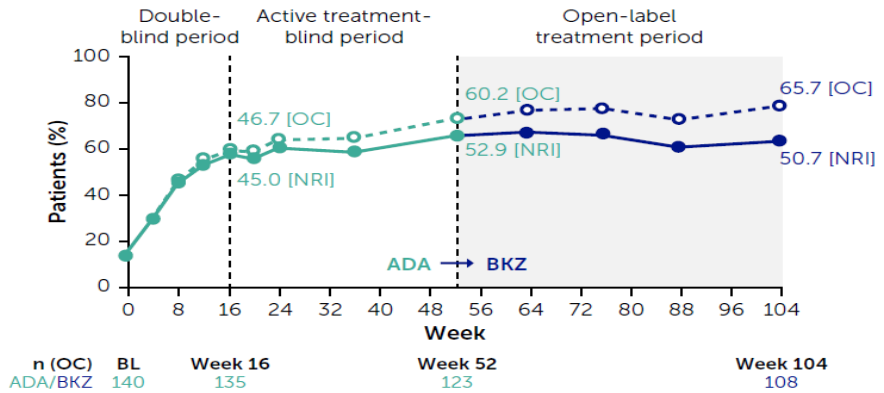
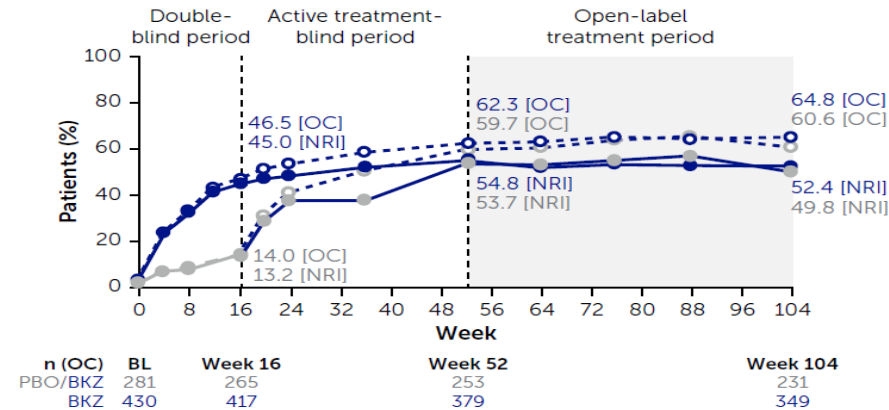
## BE COMPLETE (TNFi-IR patients)<sup>2</sup>



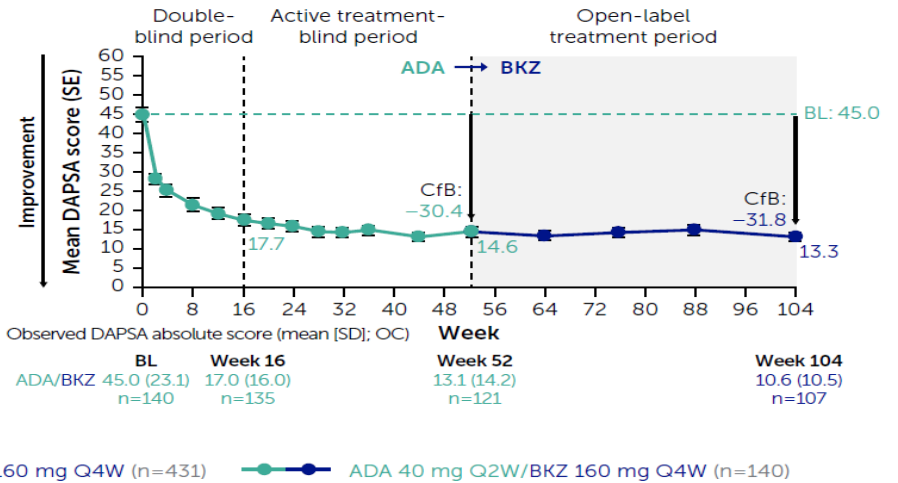
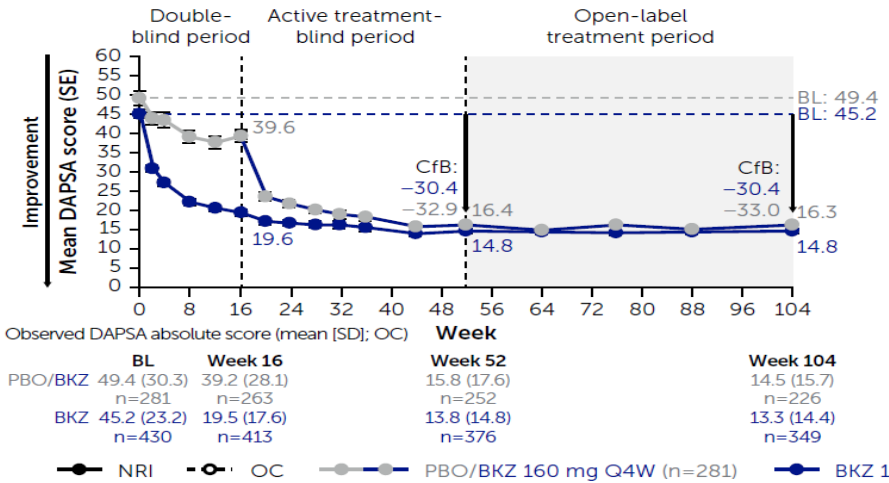
- Non-responder imputation.** Patients with dactylitis (LDI >0) at baseline. Randomised set. p value was calculated using a logistic regression model with treatment, bone erosion at baseline, and region as stratification factors. The BE OPTIMAL study was not powered for statistical comparisons of adalimumab to bimekizumab or adalimumab to placebo.<sup>4</sup> 1. UCB PA0010 Week 52 Analysis Tables. 2022. Table 8.4.25.6, RS, NRI. 2. UCB PA0011 Week 52 Analysis Tables. 2022. Table 8.4.24.6.3, RS, NRI. 3. UCB PA0010 Week 52 Analysis Tables. 2022. Table 8.2.6.5, RS, NRI. 4. UCB PA0010 Clinical Study Protocol. Amendment 2. 2021;113.

# BE OPTIMAL (bDMARD-Naïve): Βελτιώσεις σε MDA και DAPSA έως τις Εβδομάδες 104/100

A) MDA responses over time to 2 years (NRI, OC)



B) DAPSA absolute values and Cfb (MI, OC)



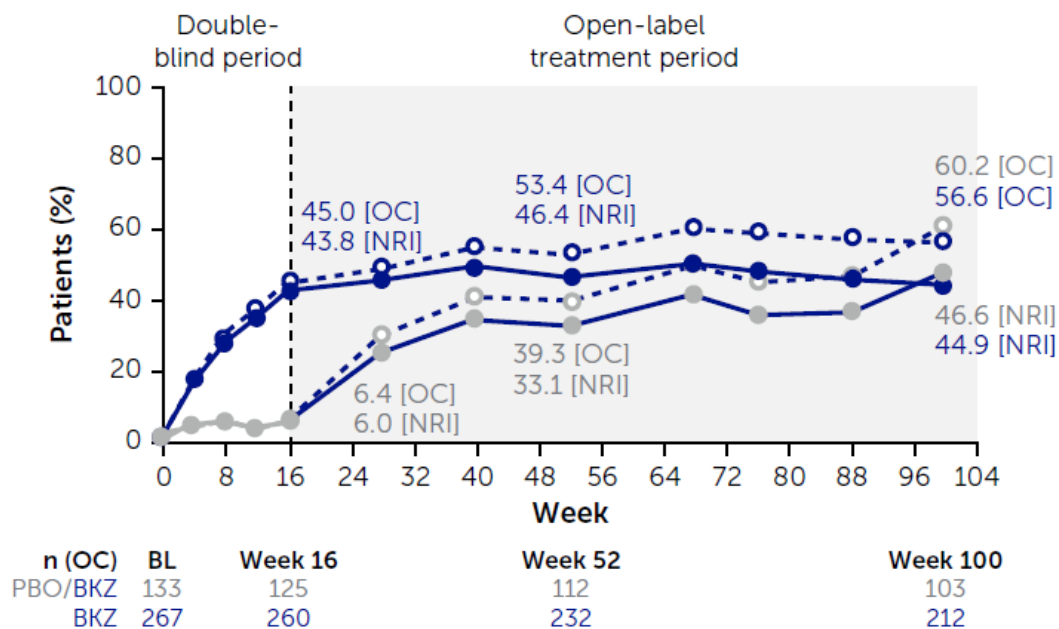
Coates LC, et al. EULAR 2024. Poster POS0969.

Randomised set. BE OPTIMAL reference arm; study not powered for statistical comparison of ADA with BKZ or PBO. MDA response defined as achievement of  $\geq 5$  of the following 7 criteria:

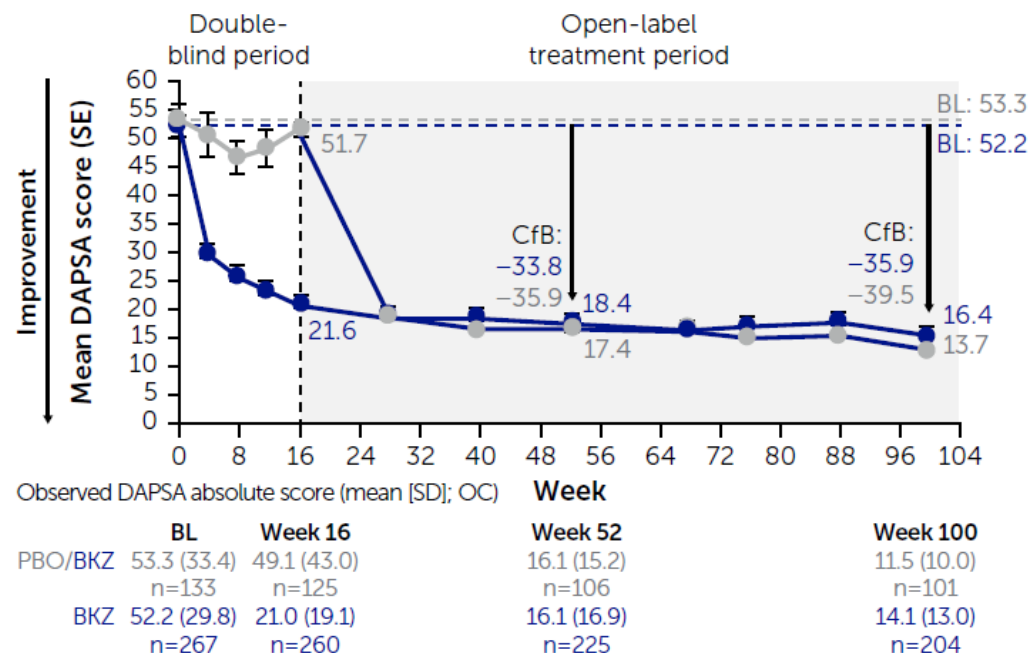
TJC  $\leq 1$ , SJC  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  or BSA  $\leq 3\%$ , PtAAP  $\leq 15$  mm, PGA-Psa  $\leq 20$  mm, HAQ-DI  $\leq 0.5$ , and tender enthesal points  $\leq 1$ . ADA: adalimumab; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ: bimekizumab; BL: baseline; BSA: body surface area; Cfb: change from baseline; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MDA: Minimal Disease Activity; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; PGA-Psa: Patient's Global Assessment of PsA; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; SD: standard deviation; SE: standard error; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count.

# BE COMPLETE (TNFi-IR): Βελτιώσεις σε MDA και DAPSA έως τις Εβδομάδες 104/100

A) MDA responses over time to 2 years (NRI, OC)



B) DAPSA absolute values and Cfb (MI, OC)



● PBO/BKZ 160 mg Q4W (n=133)    ● BKZ 160 mg Q4W (n=267)

Coates LC, et al. EULAR 2024. Poster POS0969.

Randomised set. MDA response defined as achievement of  $\geq 5$  of the following 7 criteria: TJC  $\leq 1$ , SJC  $\leq 1$ , PASI  $\leq 1$  or BSA  $\leq 3\%$ , PtAAP  $\leq 15$  mm, PGA-PsA  $\leq 20$  mm, HAQ-DI  $\leq 0.5$ , and tender enthesal points  $\leq 1$ . BKZ: bimekizumab; BL: baseline; BSA: body surface area; Cfb: change from baseline; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MDA: Minimal Disease Activity; MI: multiple imputation; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; PGA-PsA: Patient's Global Assessment of PsA; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; Q4W: every 4 weeks; SD: standard deviation; SE: standard error; SJC: swollen joint count; TJC: tender joint count; TNFi-IR: prior inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors.





# BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2: Μελέτες φάσης III του BKZ σε ασθενείς με nr-axSpA and r-axSpA/AS

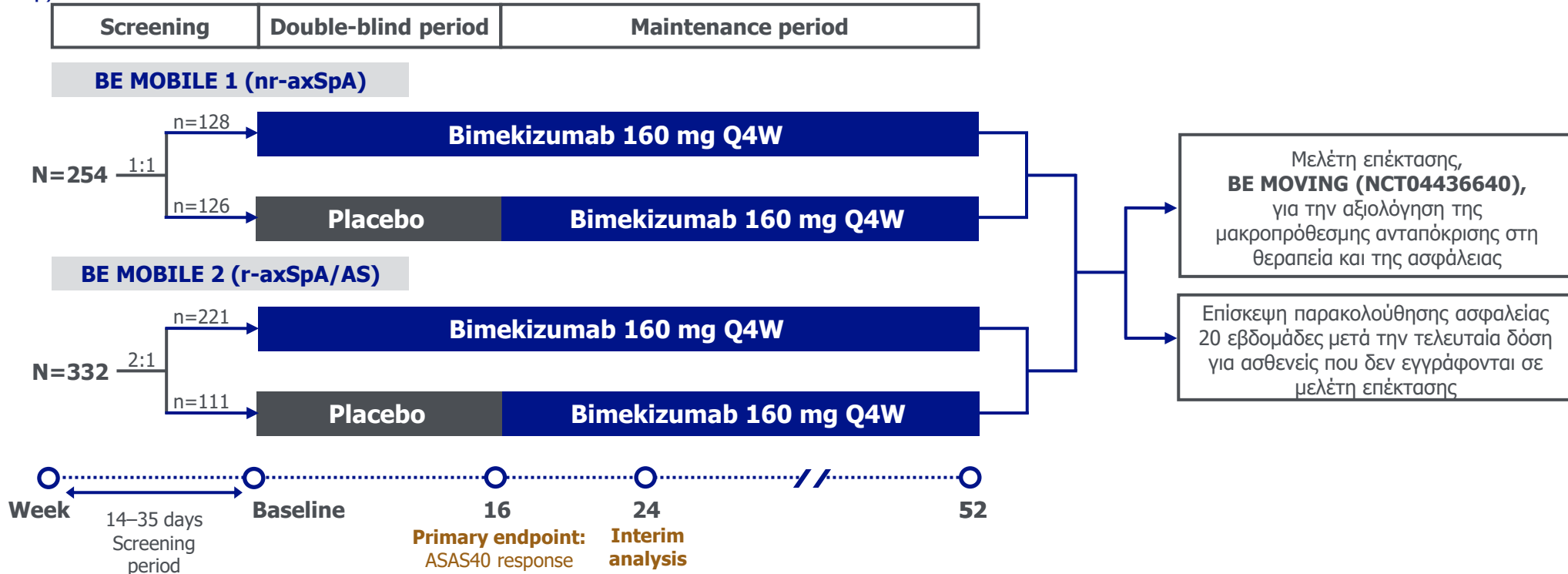
## Βασικά κριτήρια ένταξης<sup>1</sup>

- ≥18 ετών με nr-axSpA που πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης ASAS (μόνο BE MOBILE 1) ή AS που πληροί κριτήρια ταξινόμησης mNY (BE MOBILE 2 μόνο)
- Ενεργή νόσος κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έναρξη, που προσδιορίζεται από τις βαθμολογίες BASDAI και πόνου στη σπονδυλική στήλη ≥4
- Αντικειμενική φλεγμονή, που προσδιορίζεται από ενεργή ιερολαλιά σε μαγνητική τομογραφία και/ή αυξημένη CRP (≥6,0 mg/L) (BE MOBILE 1 μόνο)
- Αποτυχία ανταπόκρισης σε ≥2 διαφορετικά ΜΣΑΦ ή ιστορικό δυσανεξίας ή αντένδειξης σε ΜΣΑΦ

## Βασικά κριτήρια αποκλεισμού<sup>1</sup>

- Αποτυχία >1 TNFi, >2 επιπλέον τροποποιητές βιολογικής απόκρισης\* ή προηγούμενη χρήση οποιουδήποτε τροποποιητή απόκρισης IL-17
- Ενεργός, συμπτωματικός IBD κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έναρξη
- Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα εντός 6 εβδομάδων από την αρχική επίσκεψη
- Ακτινογραφική ιερολαγονίτιδα που πληροί τα κριτήρια mNY, όπως αξιολογήθηκε από δύο κεντρικούς αναγνώστες (BE MOBILE 1 μόνο)

## Σχεδιασμός Μελέτης<sup>2</sup>

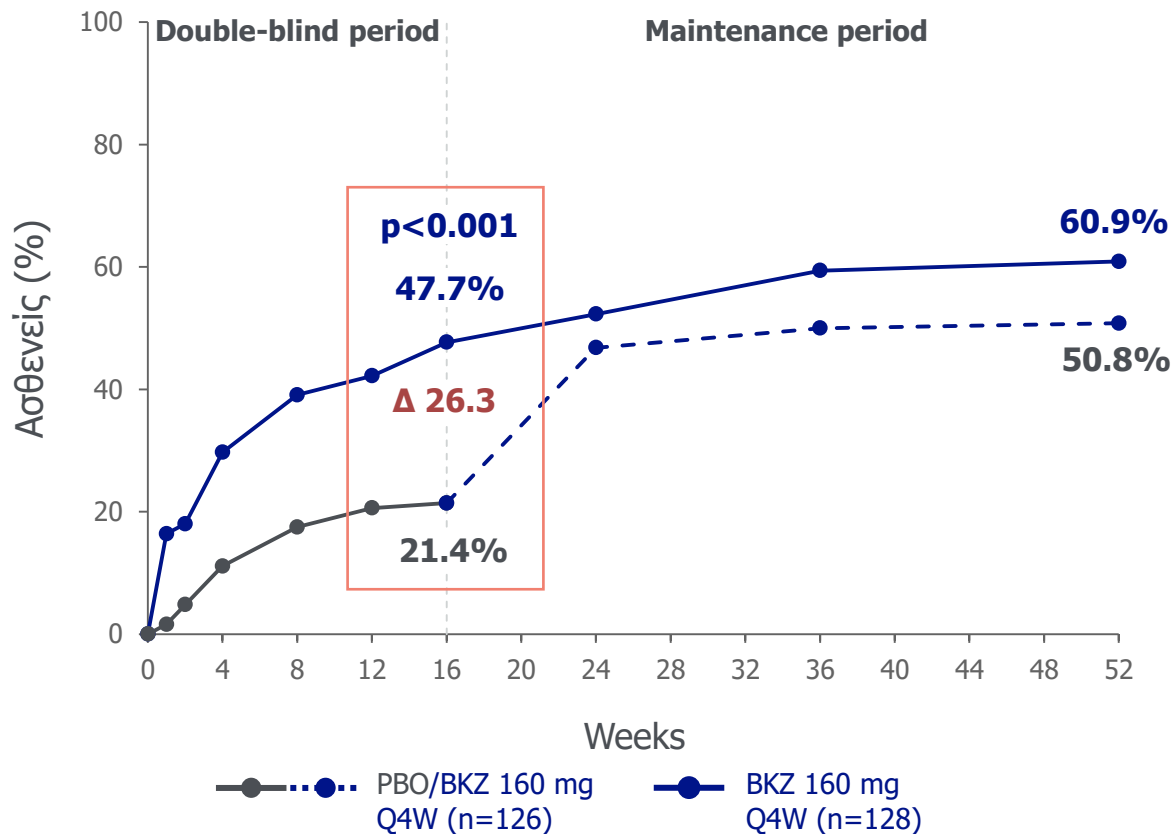


• Patients were eligible to receive non-biologic rescue therapy from Week 20 at the discretion of the investigator while continuing to receive BKZ. \*Other than TNFis; including investigational biologics received in prior clinical trials.<sup>1</sup>

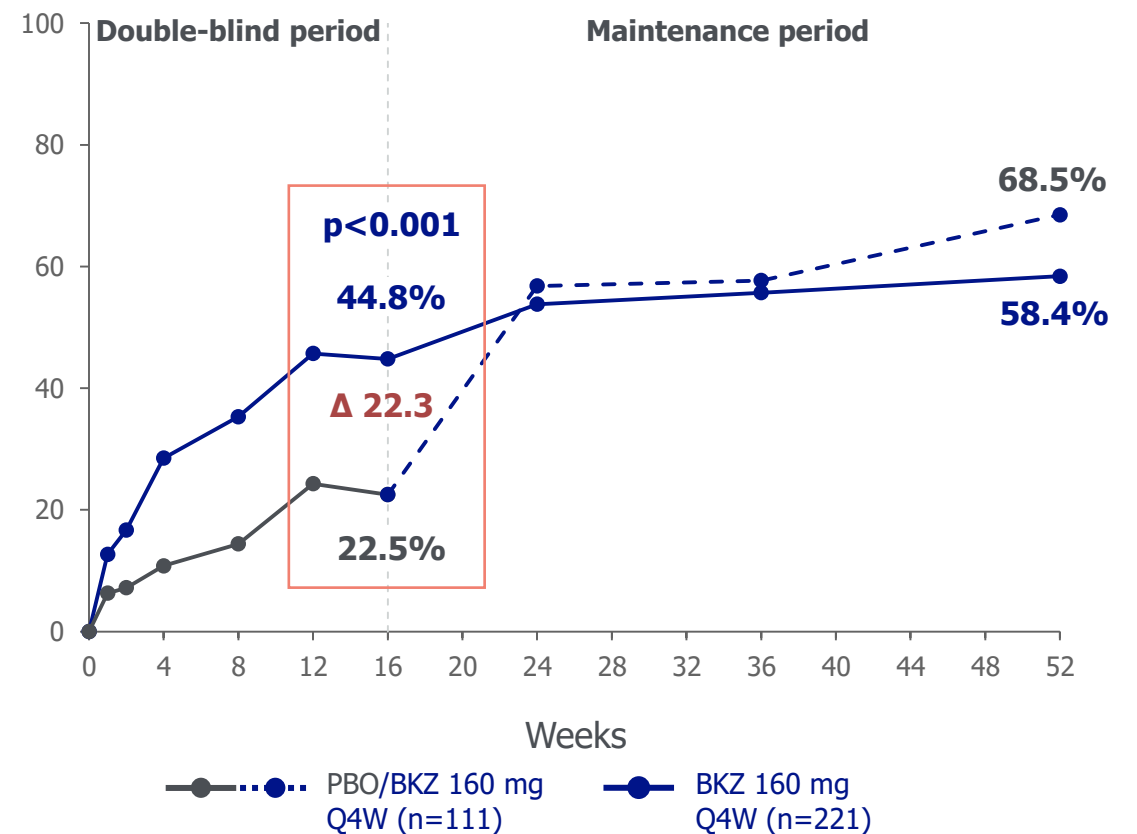
1. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(4):515-526.  
2. Adapted from Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(2):199-213.

# Πρωτεύον τελικό σημείο: Σημαντικά μεγαλύτερες αποκρίσεις ASAS40 επιτεύχθηκαν με το ΒΚΖ την Εβδομάδα 16 και διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 52 σε όλο το φάσμα ΑΞΣΠΑ

## BE MOBILE 1 (nr-axSpA)



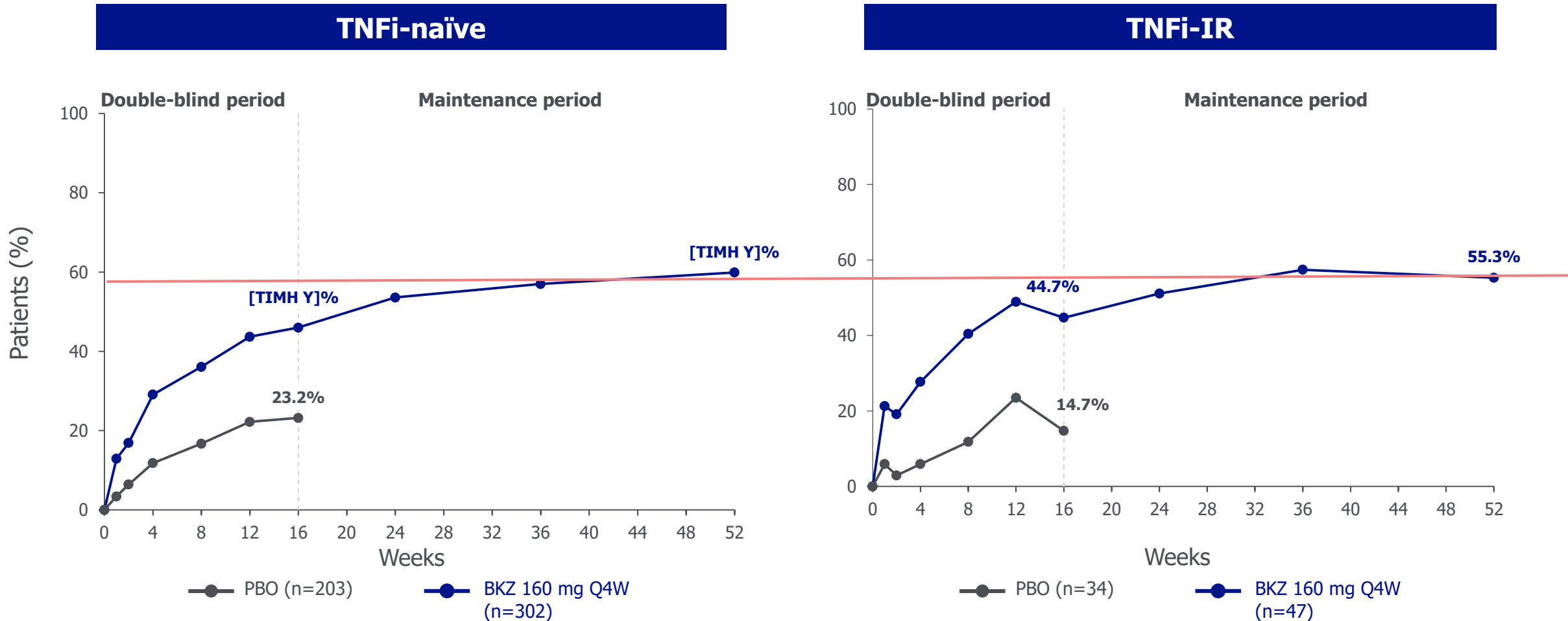
## BE MOBILE 2 (r-axSpA/AS)



• **Non-responder imputation.** Randomised set. p values calculated by logistic regression with treatment, region, MRI/CRP classification (BE MOBILE 1) and prior TNFi exposure (BE MOBILE 2 only) as factors. **Delta values manually calculated as the difference between the corresponding Week 16 values reported.**

• Adapted from Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(2):199–213.

# Οι αποκρίσεις ASAS40 την Εβδομάδα 16 και την Εβδομάδα 52 ήταν σταθερές σε ασθενείς με TNFi-Naïve και TNFi-IR σε όλο το φάσμα ΑΞΣΠΑ (ομαδοποιημένα δεδομένα)

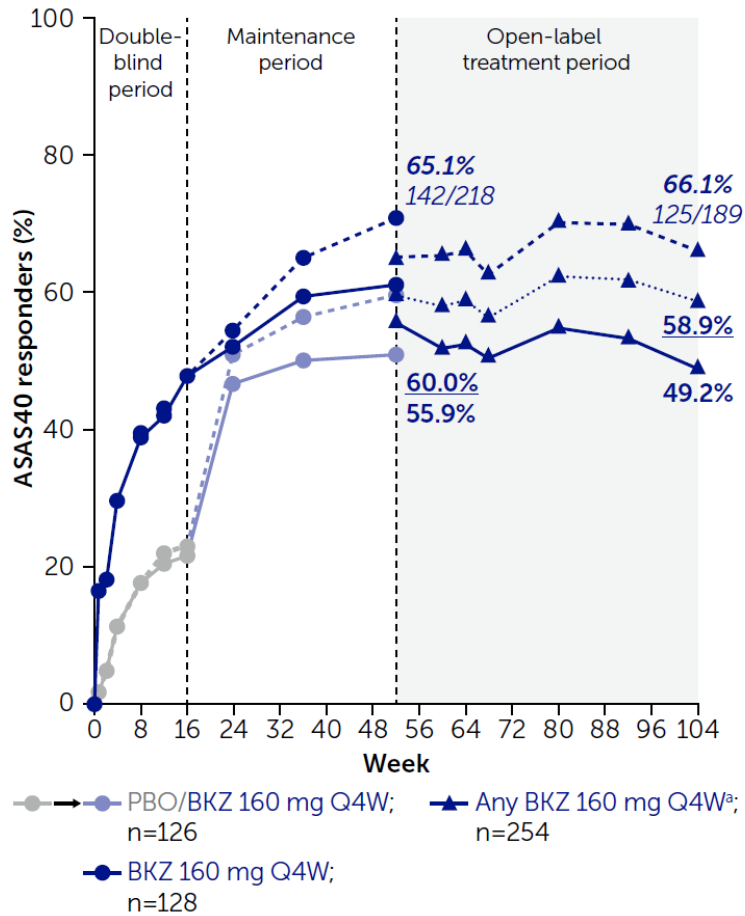


• Non-responder imputation. Data are pooled from BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2.

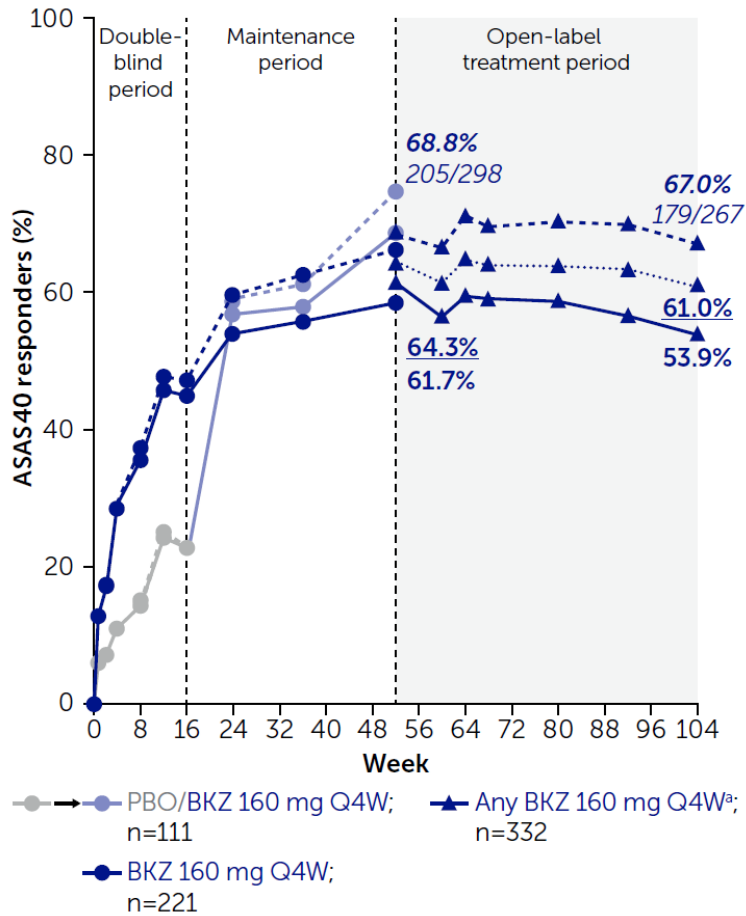
• Adapted from Magrey M et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9).

# Επίτευξη ASAS40 έως 2 έτη (NRI, MI, OC)

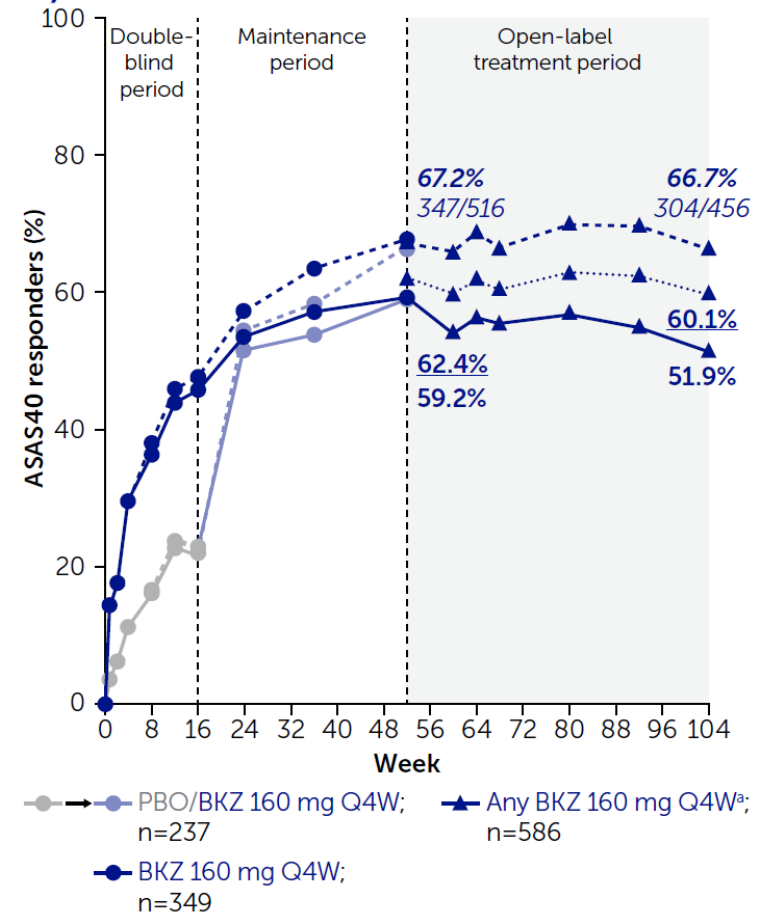
A) Patients with nr-axSpA



B) Patients with r-axSpA



C) Pooled



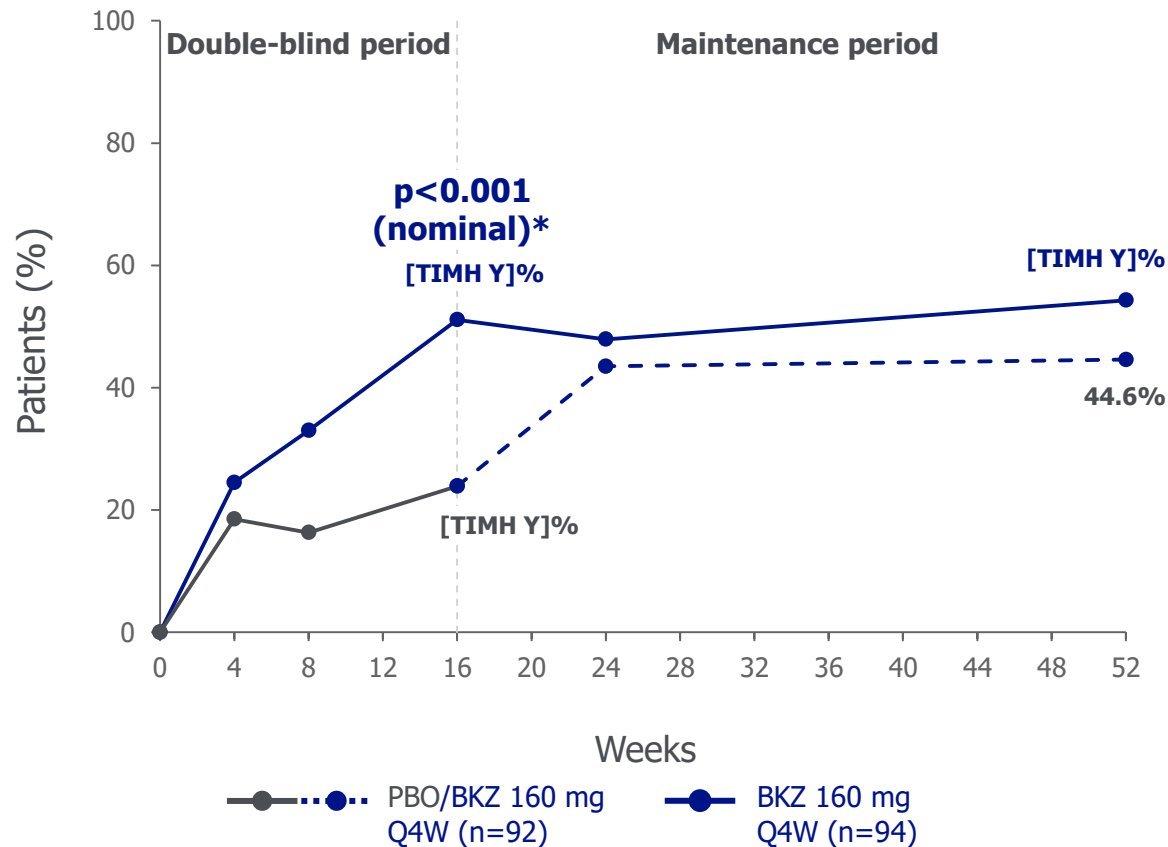
Baraliakos X, et al. EULAR 2024. Poster POS0806.

Randomised set; all patients treated with BKZ 160 mg Q4W from Week 16. Data reported using NRI and OC from Week 0–104, in addition to MI from Week 52–104. A dotted line is used to indicate entry into the combined open-label treatment period (BE MOVING) following Week 52 of BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2. <sup>a</sup>Includes patients originally randomised to placebo. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS40: ASAS 40% response; axSpA: axial spondyloarthritis; BKZ: bimekizumab; MI: multiple imputation; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; NRI: non-responder imputation; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis.

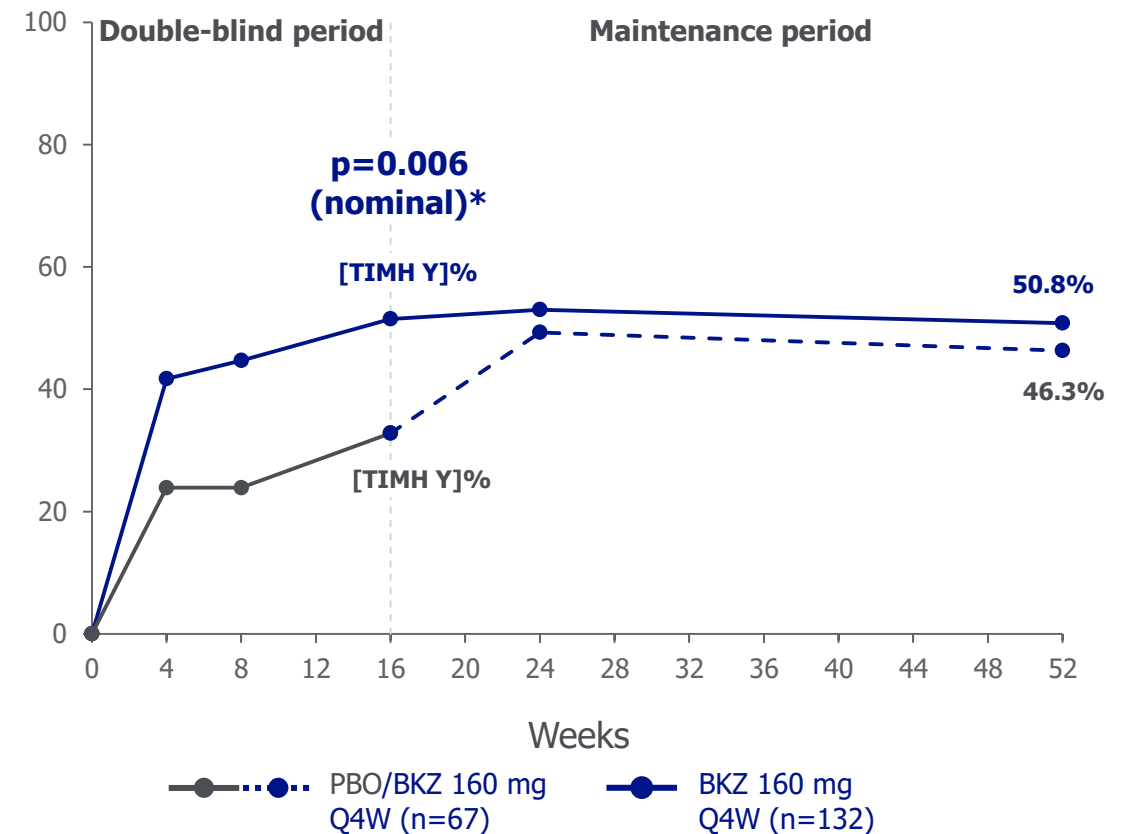


# Περίπου το 50% των ασθενών με ενθεσίτιδα κατά την έναρξη πέτυχε πλήρη επίλυση της ενθεσίτιδας την Εβδομάδα 16 με ΒΚΖ, η οποία διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 52, σε όλο το φάσμα ΑξΣπΑ

## BE MOBILE 1 (nr-axSpA)<sup>1-3</sup>



## BE MOBILE 2 (r-axSpA/AS)<sup>1-3</sup>

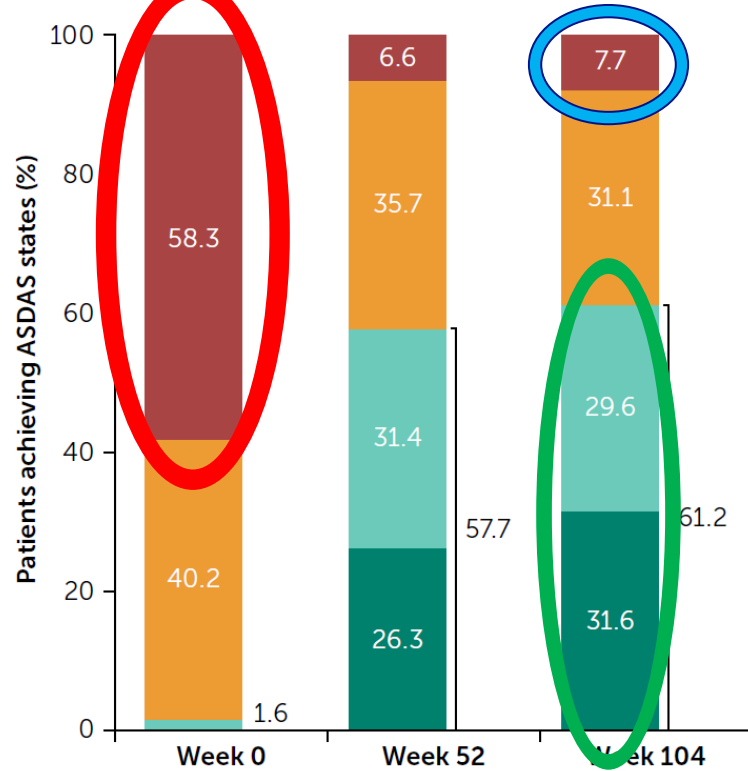


Non-responder imputation.<sup>1,2</sup> Randomised set.<sup>1</sup> Data shown for patients who had enthesitis (defined as MASES > 0) at baseline.<sup>1-3</sup> Resolution defined as MASES = 0.<sup>1-3</sup> \*p values without any multiplicity adjustment are indicated as nominal p values and should not be used as an indication of statistical significance.<sup>1</sup> Reference 2 reported data at Week 16 only. Reference 3 reported data at Week 52 only.

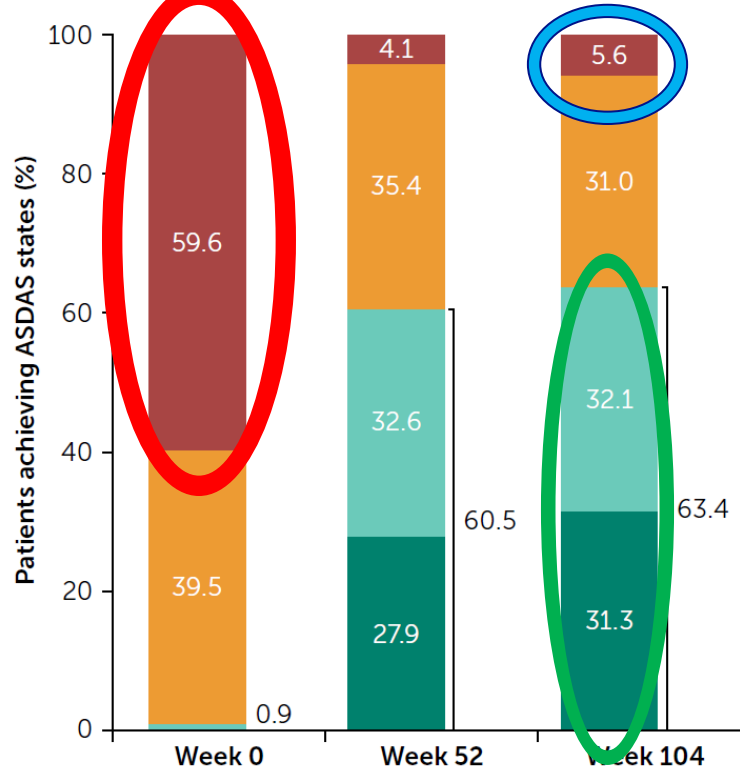
1. Adapted from Ramiro S et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(Suppl 1):358.  
 2. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(4):515-526.  
 3. Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(2):199-213.

# ASDAS κατά τη διάρκεια των μελετών (MI)

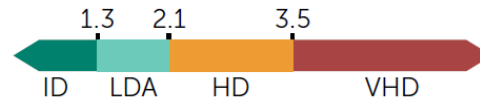
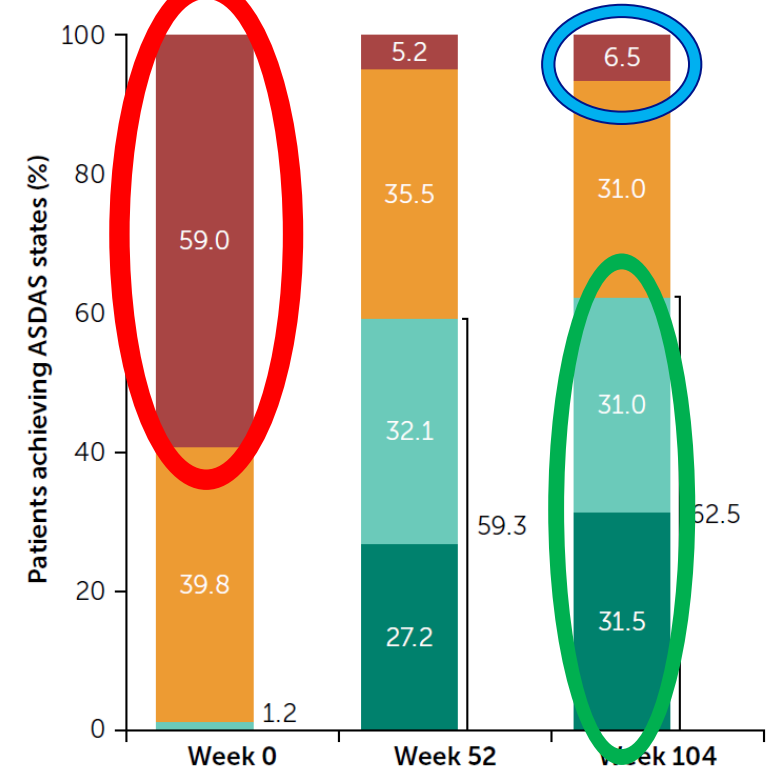
A) Patients with nr-axSpA (N=254)



B) Patients with r-axSpA (N=332)



C) Pooled (N=586)

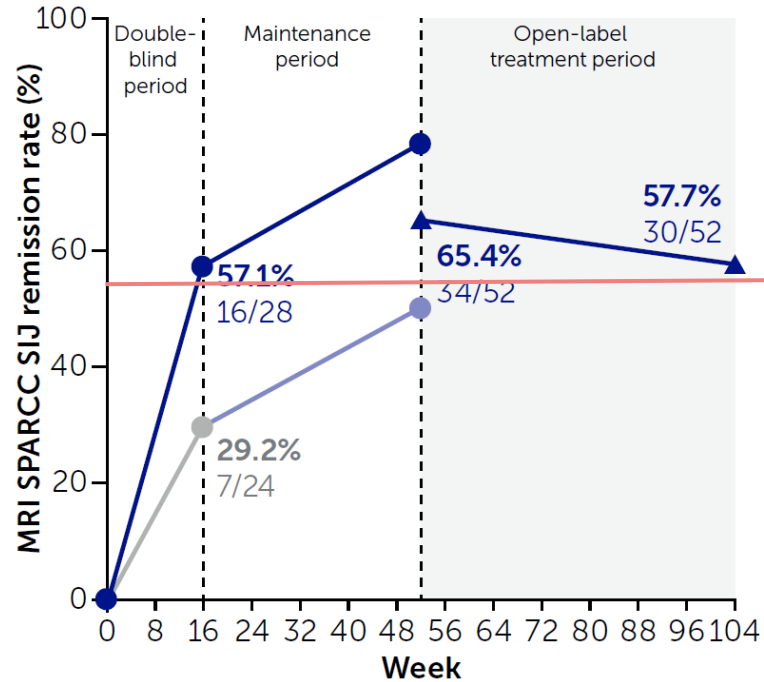


Baraliakos X, et al. EULAR 2024. Poster POS0806.

Randomised set. Patients treated with BKZ 160 mg Q4W; includes patients originally randomised to placebo. ASDAS LDA (<math>< 2.1</math>) values shown next to bars are manually calculated from the sum of the proportion of patients achieving ASDAS <math>< 1.3</math> and <math>\geq 1.3 - < 2.1</math>. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA: axial spondyloarthritis; BKZ: bimekizumab; HD: high disease; ID: inactive disease; LDA: low disease activity; MI: multiple imputation; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; VHD: very high disease.

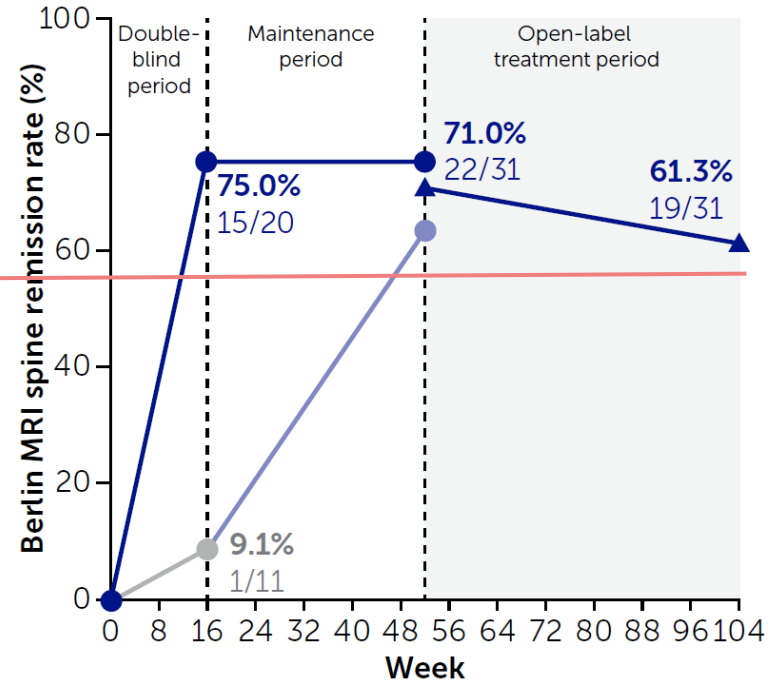
# Υφεση με MRI (SPARCC <2; Berlin MRI Spine ≤2) στα 2 έτη (OC)

**A) MRI SPARCC SIJ**  
(nr-axSpA; n=52)



● → ● PBO/BKZ 160 mg Q4W; n=24  
● BKZ 160 mg Q4W; n=28  
▲ Any BKZ 160 mg Q4W; n=52<sup>a</sup>

**B) Berlin MRI spine**  
(r-axSpA; n=31)



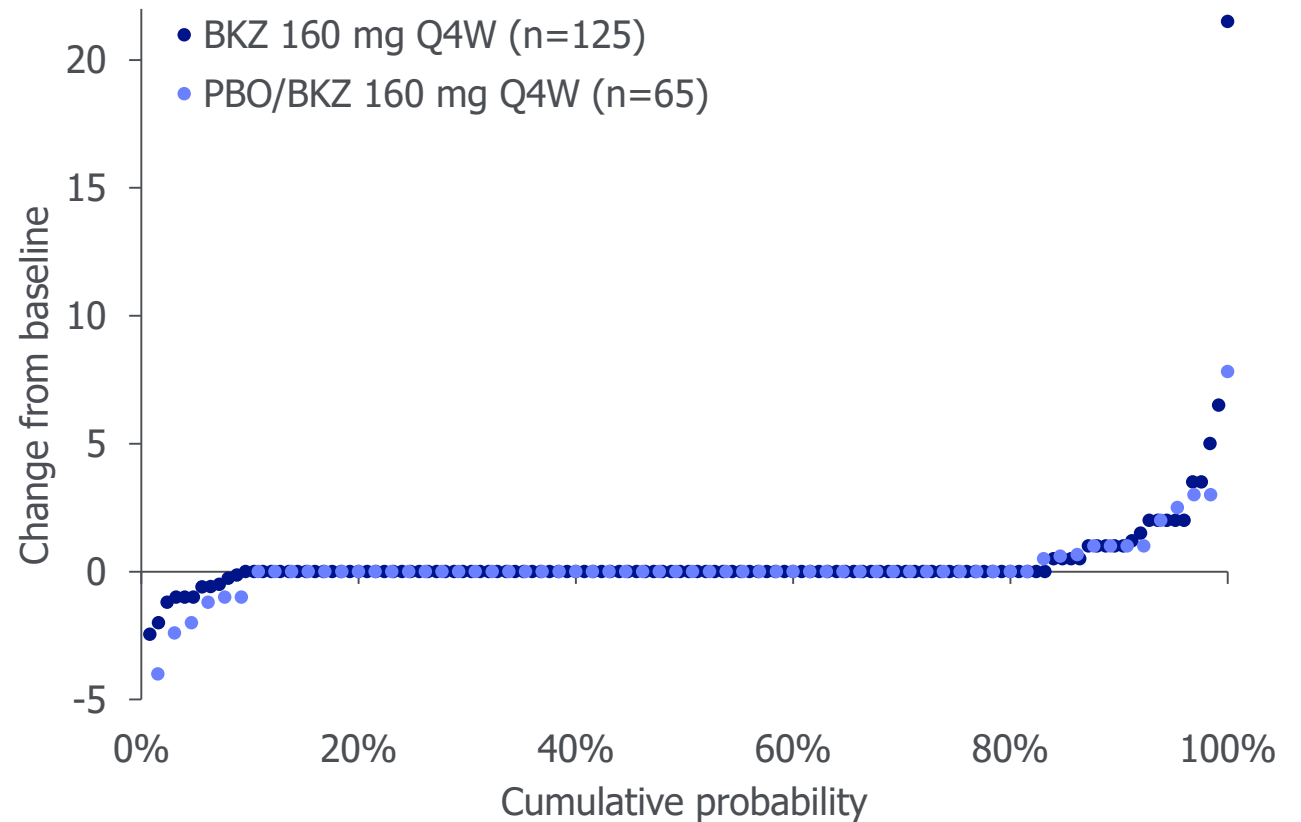
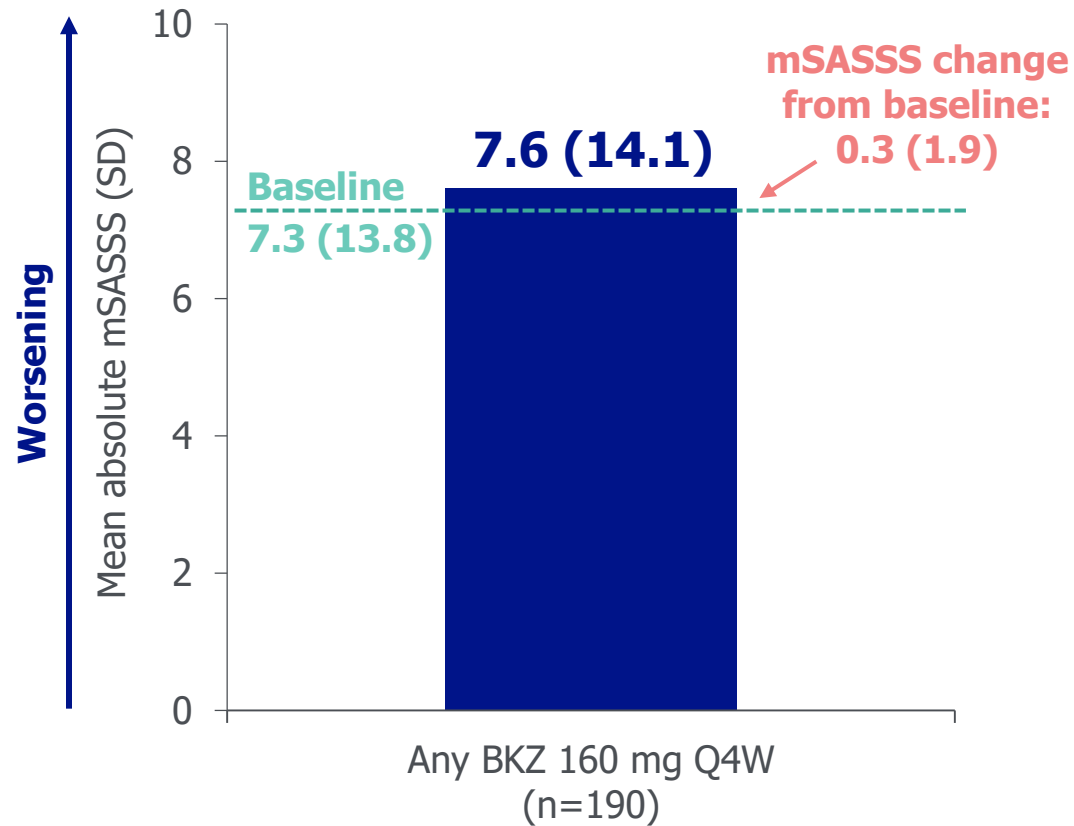
● → ● PBO/BKZ 160 mg Q4W; n=11  
● BKZ 160 mg Q4W; n=20  
▲ Any BKZ 160 mg Q4W; n=31<sup>a</sup>

**Baraliakos X, et al. EULAR 2024. Poster POS0806.**

Only study participants enrolled in the sacroiliac joint and spine MRI sub-studies and with baseline MRI SIJ SPARCC (nr-axSpA) ≥2, or baseline Berlin MRI spine (r-axSpA) score >2, and with recorded data at each of the timepoints shown, are included in this analysis. MRI remission is defined as having a SPARCC <2 or Berlin MRI spine score ≤2. <sup>a</sup>Includes patients originally randomised to placebo. axSpA: axial spondyloarthritis; BKZ: bimekizumab; MRI: magnetic resonance imaging; nr-axSpA: non-radiographic axSpA; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W: every 4 weeks; r-axSpA: radiographic axial spondyloarthritis; SIJ: sacroiliac joint; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

# mSASSS: Αλλαγή από το baseline στην εβδομάδα 104 (OC)

- Οι ασθενείς με μα-ΑΞΣΠΑ παρουσίασαν ελάχιστη ακτινολογική εξέλιξη στη ΣΣ στα 2 έτη υπό ΒΚΖ



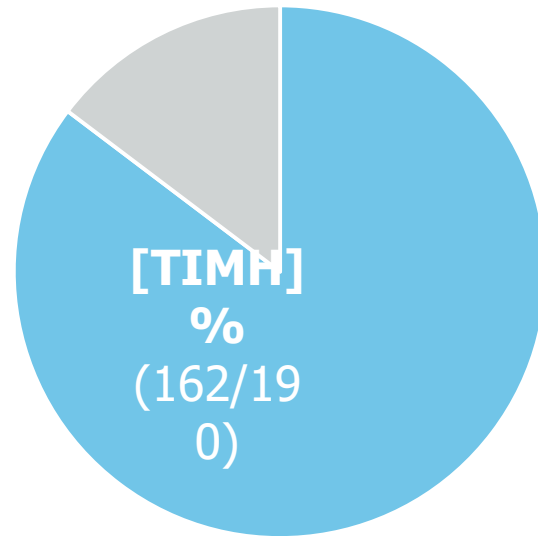
Includes patients in the X-ray sub-study with valid X-ray assessments at baseline and Week 104 (n=190). All patients received bimekizumab 160 mg Q4W from Week 16. mSASSS ranges from 0–72, with lower scores indicating less structural damage. BKZ: bimekizumab; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; OC: observed case; PBO: placebo; Q4W; every 4 weeks; SD: standard deviation.



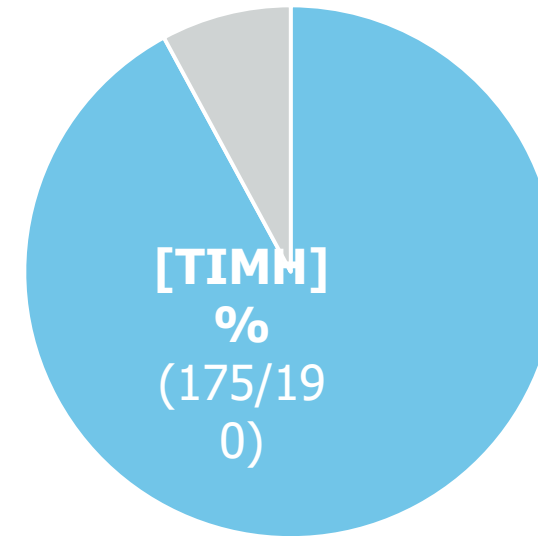
# Ποσοστό Non-Progressors την εβδομάδα 104 (OC)

- Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bimekizumab ήταν μη εξελισσόμενοι, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με υπάρχουσα δομική βλάβη κατά την έναρξη

Η μη εξέλιξη ορίζεται ως  
mSASSS Cfb  $\leq 0,5$



Η μη εξέλιξη ορίζεται ως  
mSASSS Cfb < 2



- Ασθενείς **χωρίς** ακτινογραφική εξέλιξη στην ΣΣ
- Ασθενείς **με** ακτινολογική εξέλιξη στην ΣΣ

Οι **μη εξελισσόμενοι** την Εβδομάδα 104 περιελάμβαναν το **83,1%** (69/83) των ασθενών **που είχαν υπάρχουσα** δομική βλάβη (mSASSS  $\geq 2$ ) κατά την έναρξη



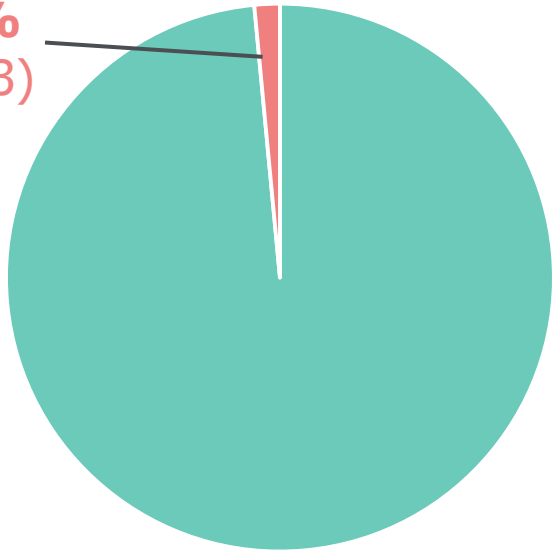
# Νέα Συνδεσμόφυτα την Εβδομάδα 104 (OC)

- Ένα μικρό ποσοστό ασθενών είχαν νέα συνδεσμόφυτα στα 2 χρόνια θεραπείας με ΒΚΖ, συμπεριλαμβανομένου σχεδόν του 1/5 των ασθενών που είχαν υπάρχοντα συνδεσμόφυτα κατά την έναρξη

## Νέα συνδεσμόφυτα σε ασθενείς χωρίς συνδεσμόφυτα κατά την έναρξη

Κατά την έναρξη, 133/190 ασθενείς (70,0%) δεν παρουσίαζαν συνδεσμόφυτα

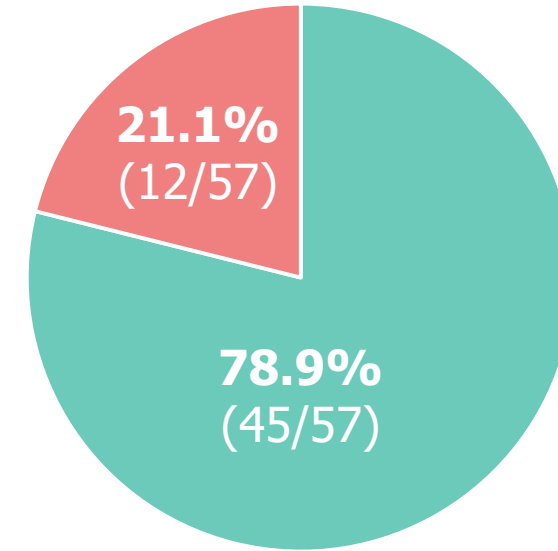
1.5%  
(2/133)



## Νέα συνδεσμόφυτα σε ασθενείς με συνδεσμόφυτα κατά την έναρξη

Κατά την έναρξη, 57/190 ασθενείς (30,0%) παρουσίαζαν συνδεσμόφυτα

21.1%  
(12/57)



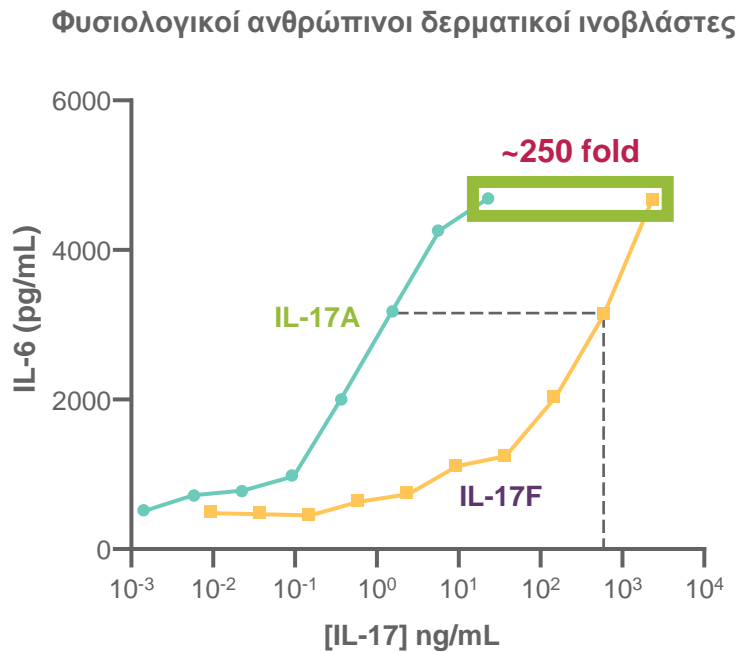
■ Ασθενείς χωρίς νέα συνδεσμόφυτα  
■ Ασθενείς με νέα συνδεσμόφυτα

Includes patients in the X-ray sub-study with valid X-ray assessments at baseline and Week 104 (n=190). New syndesmophytes were defined as syndesmophytes declared present at Week 104 but not at baseline at the same site. OC: observed case.

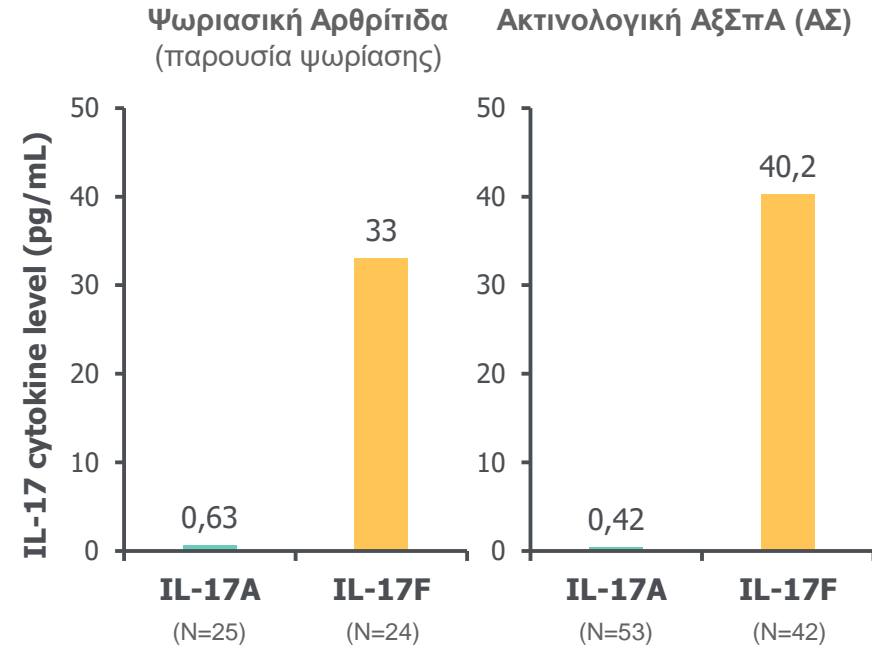


# Παθοφυσιολογία της AxSpA: IL23-IL17 Axis

IL-17F λιγότερο δραστική αλλά σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην AxSpA σε σχέση με την IL-17A



IL-17A ~250-fold πιο ισχυρή από IL-17F<sup>1</sup>

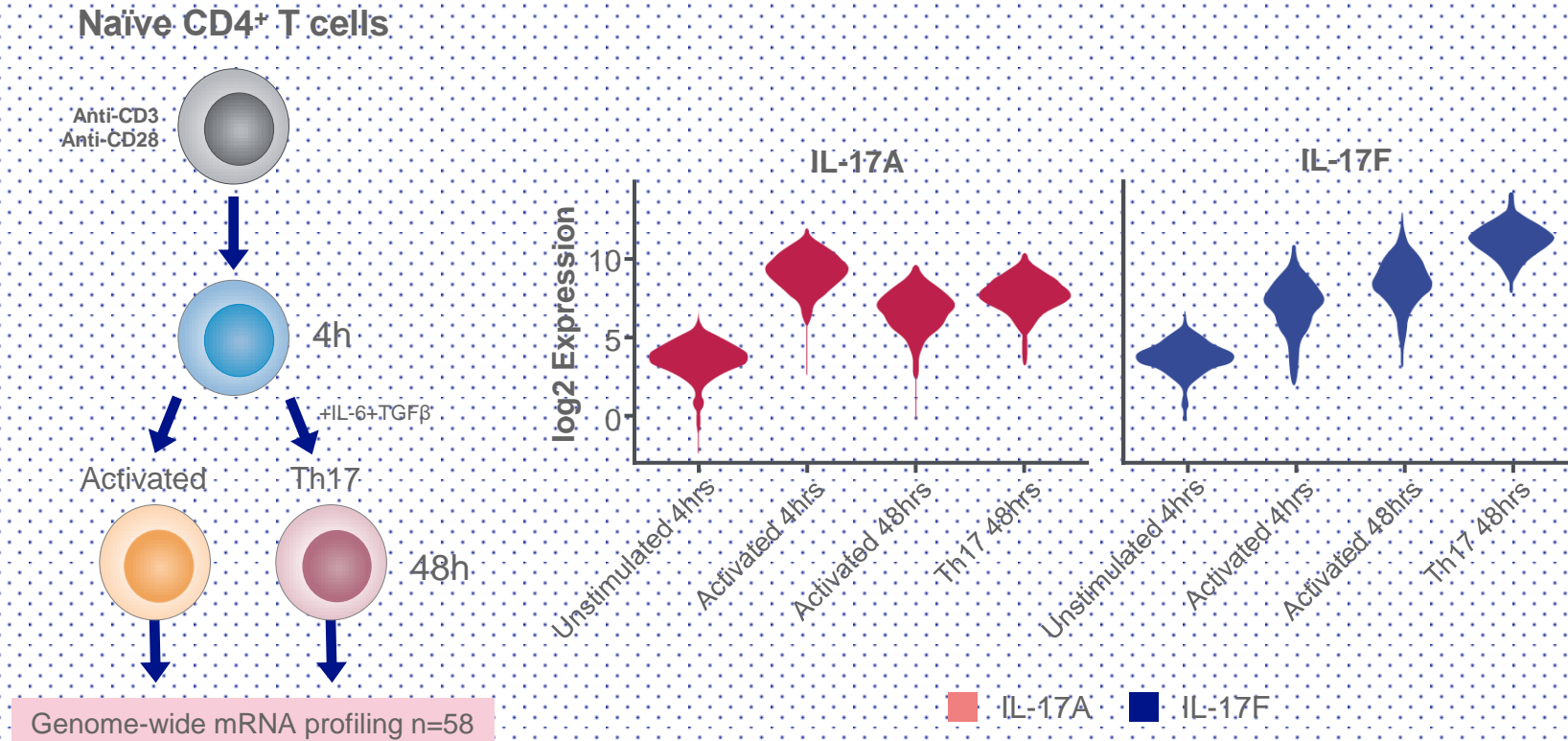


Επίπεδα\* IL-17F στον ορό 50-πλάσια από της IL-17A σε ΨΑ και ΑΣ<sup>2</sup>

1. Adapted from Maroof et al. ESDR 2017. Poster P426.  
2. Adapted from Kolbinger et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:923–932.

# Παθοφυσιολογία της AxSpA: IL23-IL17 Axis

Η έκφραση της IL-17F φαίνεται να έπεται της IL-17A και να διατηρείται περισσότερο



Transcript analysis shows early IL-17A expression after stimulation, followed by a later IL-17F response

# Αναστολή της εξέλιξης νόσου στην ΑξΣηΑ

**Ελάχιστη ακτινογραφική πρόοδος της σπονδυλικής στήλης καταδείχθηκε σε 2 χρόνια θεραπείας με bimekizumab σε ασθενείς με r-axSpA**

- Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών ήταν μη εξελισσόμενοι, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αρχική βλάβη της σπονδυλικής στήλης
- Ένα μικρό ποσοστό ασθενών ανέπτυξε νέα συνδεσμόφυτα σε 2 χρόνια θεραπείας με bimekizumab, συμπεριλαμβανομένου σχεδόν του 1/5 των ασθενών με υπάρχοντα συνδεσμόφυτα κατά την έναρξη

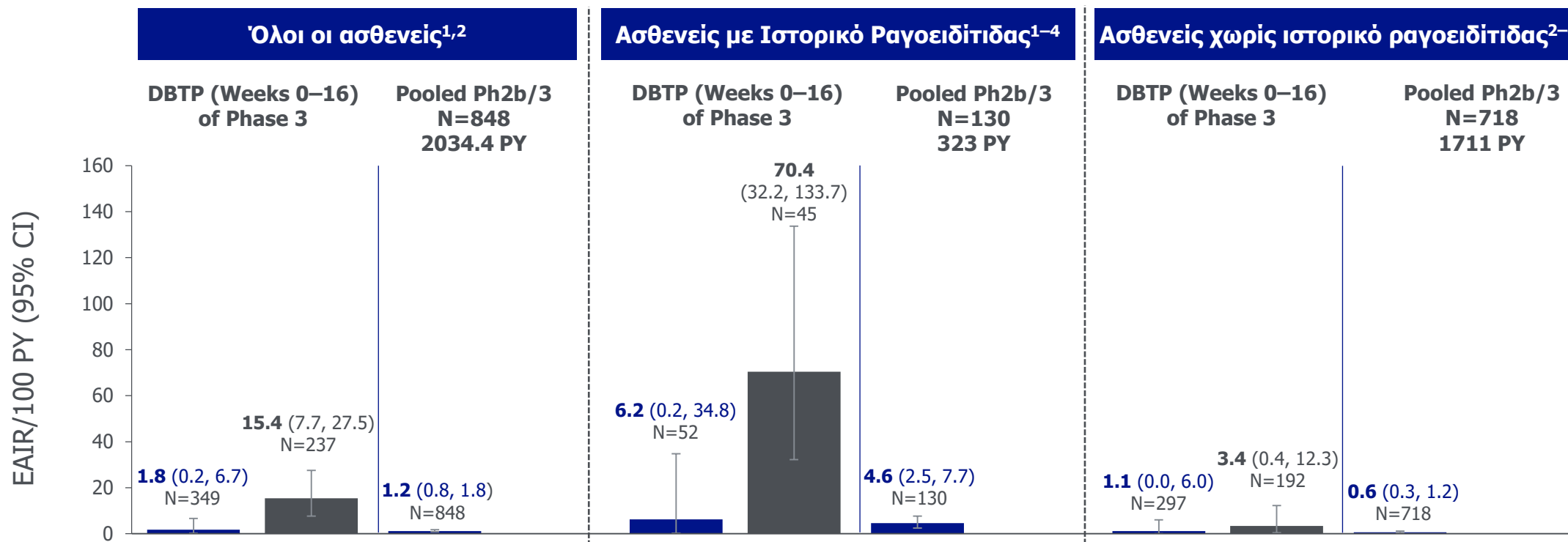
# Επισκόπηση ασφάλειας έως 2 έτη (Εβδομάδα 104)

n (%) [EAIR/100 PY]	Any BKZ 160 mg Q4W <sup>a</sup>	
	Year 1 (N=574; 552 PY)	Year 2 (N=518; 478 PY)
<b>Any TEAE</b>	451 (78.6) [196.4]	367 (70.8) [150.6]
Serious TEAEs	32 (5.6) [6.0]	28 (5.4) [6.0]
TEAEs leading to study discontinuation	21 (3.7) [3.9]	8 (1.5) [1.7]
Drug-related TEAEs <sup>b</sup>	226 (39.4) [57.3]	137 (26.4) [34.5]
Severe TEAEs	23 (4.0) [4.3]	16 (3.1) [3.4]
Death	0	0
<b>Most frequently reported TEAEs by preferred term<sup>c</sup></b>		
SARS-CoV-2 (COVID-19) infection	35 (6.1) [6.5]	108 (20.8) [25.2]
Nasopharyngitis	61 (10.6) [11.9]	50 (9.7) [11.0]
Upper respiratory tract infection	47 (8.2) [9.0]	24 (4.6) [5.1]
Oral candidiasis	42 (7.3) [8.0]	25 (4.8) [5.4]
<b>Key TEAEs of special monitoring</b>		
Serious infections	10 (1.7) [1.8]	6 (1.2) [1.3]
Opportunistic infections	8 (1.4) [1.5]	4 (0.8) [0.8]
Active tuberculosis	0	0
Fungal infections	83 (14.5) [16.5]	53 (10.2) [11.8]
<i>Candida</i> infections	52 (9.1) [10.0]	31 (6.0) [6.8]
Neutropenia <sup>d</sup>	4 (0.7) [0.7]	4 (0.8) [0.8]
Hypersensitivity reactions <sup>e</sup>	64 (11.1) [12.4]	41 (7.9) [9.1]
Adjudicated suicidal ideation and behaviour	2 (0.3) [0.4]	0
Adjudicated MACE	0	0
Hepatic events	54 (9.4) [10.4]	22 (4.2) [4.7]
Liver function analyses	39 (6.8) [7.4]	19 (3.7) [4.1]
Malignancies	2 (0.3) [0.4]	2 (0.4) [0.4]
Adjudicated IBD (definite or probable) <sup>f</sup>	5 (0.9) [0.9]	4 (0.8) [0.8]
With prior history	1 (12.5) [13.7]	0
Without prior history	4 (0.7) [0.7]	4 (0.8) [0.9]
Uveitis <sup>g,h</sup>	14 (2.4) [2.6]	6 (1.2) [1.3]
With prior history	10 (10.5) [11.4]	6 (6.6) [7.2]
Without prior history	4 (0.8) [0.9]	0
Injection site reactions <sup>i</sup>	22 (3.8) [4.1]	4 (0.8) [0.8]

## Baraliakos X, et al. EULAR 2024. Poster POS0806.

Safety set. Year 1: >0–52 weeks; Year 2: >52–104 weeks. MedDRA (Version 19.0). <sup>a</sup>Includes patients who switched from placebo to BKZ (events after switch only); <sup>b</sup>Per study investigator assessment; <sup>c</sup>Most common TEAEs in patients receiving BKZ are reported by preferred term; <sup>d</sup>Includes the preferred term neutropenia; <sup>e</sup>Most instances were dermatitis and eczema; there were no anaphylactic reactions to BKZ; <sup>f</sup>At baseline, 8/574 (1.4%) patients had a medical history of IBD. In Year 2 (>52 weeks), 7/518 (1.4%) patients had a medical history of IBD; <sup>g</sup>At baseline, 95/574 (16.6%) patients had a medical history of uveitis. In Year 2 (>52 weeks), 91/518 (17.6%) patients had a medical history of uveitis; <sup>h</sup>Includes the preferred terms autoimmune uveitis, uveitis, iridocyclitis and iritis; <sup>i</sup>Includes the high-level term injection site reactions. BKZ: bimekizumab; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; IBD: inflammatory bowel disease; MACE: major adverse cardiovascular event; PY: patient-years; Q4W: every 4 weeks; TEAE: treatment-emergent adverse event.

# Συγκεντρωτικά αποτελέσματα από μελέτες Φάσης 2β/3: Χαμηλότερα ποσοστά ραγοειδίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΒΚΖ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο



Number of patients with a TEAE	2	11	25	-	1	9	14	-	1	2	11	-
Patient exposure years (PY)	108.6	73.0	2034.4	-	16.0	14.0	323	-	92.0	59.0	1711	-
History of uveitis at baseline (%)	14.9	19.0	15.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

■ BKZ 160 mg Q4W ■ PBO

Data were pooled for all patients treated with BKZ 160 mg Q4W throughout the ph2b/3 trials BE MOBILE 1 and 2 and BE AGILE.<sup>1,2</sup> For the BE AGILE 2 and BE MOVING open-label extension studies, a cut-off date of 4th July 2022 was enforced for inclusion in the pooled ph2b/3 data.<sup>1,2</sup> Data were pooled separately for patients randomised to BKZ or PBO in the DBTP of BE MOBILE 1 and 2.<sup>1,2</sup> Uveitis TEAEs were identified using the preferred terms "autoimmune uveitis", "iridocyclitis", "iritis", and "uveitis", and were reported for all patients who received ≥1 BKZ dose.<sup>1</sup>

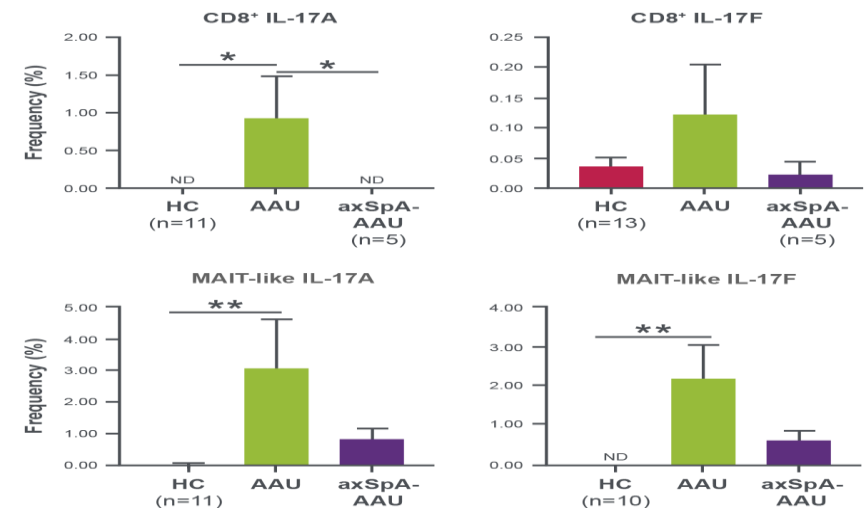
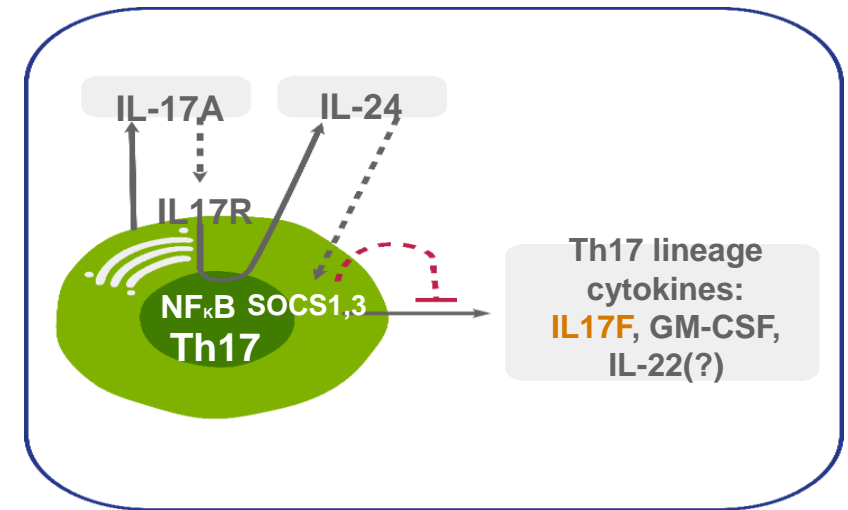
1. Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(Suppl 1):614.  
 2. Rudwaleit M et al. EULAR 2023. Poster POS0668.  
 3. UCB Data on File. (ISS Week 16 Tables. 2022. Table 5.1.9.9) – Data are available on request. 4. UCB Data on File. (ISS Week 52 Tables. 2022. Table 5.2.9.9) – Data are available on request.

## Παθοφυσιολογία της AxSpA: Ραγοειδίτιδα IL-17F παίζει κάποιο ρόλο επιπλέον της IL-17A?

Μελέτη σε ζωικό μοντέλο ραγοειδίτιδας έδειξε ότι η απουσία IL-17A →  
↑ παραγωγή IL-17F, GM-CSF, IL-22

Μελέτη σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα από ασθενείς με οξεία ραγοειδίτιδα (vs PBO, AS με ιστορικό ραγοειδίτιδας) έδειξε:

- ↑ **IL-17A, IL-17F and IL-22** σε MAIT-like cells<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup> T cells σε οξεία ραγοειδίτιδα vs control



**Η διπλή αναστολή IL-17A/F μπορεί να έχει θέση στη ραγοειδίτιδα???**





# Μοναδική συμπερίληψη στην ΑξΣΠΑ Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SmPC)

- ✓ Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τη BE MOBILE 1 (μα-ΑξΣΠΑ) και τη BE MOBILE 2 (ΑΣ), την Εβδομάδα 16, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν επεισόδιο **ραγοειδίτιδας** ήταν χαμηλότερο με το **BKZ (0,6%)** σε σύγκριση με το **εικονικό φάρμακο (4,6%)**.
- ✓ Η **συχνότητα εμφάνισης ραγοειδίτιδας** παρέμεινε χαμηλή με μακροχρόνια θεραπεία με **BKZ (1,2/100 έτη ασθενών στις συγκεντρωτικές μελέτες φάσης 2/3)**

BKZ is not approved for the treatment of uveitis

# ΒΚΖ - Συμπεράσματα



**Bimekizumab is  
a humanized monoclonal  
IgG1 antibody<sup>1</sup>**



## Καινοτόμος σχεδιασμός

Διπλή εξειδίκευση για IL-17A και IL-17F<sup>2</sup>  
Προσδένεται σε IL-17A/A, IL-17A/F & IL-17F/F



## ΨΑ & ΑΞΣΠΑ

Σε κλινικές δοκιμές φάσης III του ΒΚΖ σε ΨΑ και ΑΞΣΠΑ, οι ασθενείς πέτυχαν γρήγορα τα επίπεδα βαθιάς κλινικής ανταπόκρισης<sup>10,11</sup>. Συνεπής αποτελεσματικότητα επιτεύχθηκε σε όλο το φάσμα ΨΑ & ΑΞΣΠΑ τόσο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει βιολογικά όσο και σε ασθενείς με TNFi-IR<sup>10,12</sup>



## Ασφάλεια

Το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας του ΒΚΖ ήταν σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες<sup>17</sup>



## Δοσολογία

160 mg το μήνα, χωρίς δόση φόρτισης

Estimated half-life: 22 days.<sup>1</sup> IgG, Immunoglobulin G.

1. Glatt et al. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:991–1001. 2. Glatt et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–32. 3. Adams et al. Frontiers Immunol. 2020;11:1894. . 10. Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2024;83(2):199–213. 11. Proft F et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9). 12. Magrey M et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9). 17. Mease PJ et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(Suppl 9).

# Τελικά Συμπεράσματα



Η IL-17A και η IL-17F είναι ικανές να προκαλέσουν φλεγμονή σε Ψ και μοντέλα ΣπΑ και μπορούν **συνεργικά να ενισχύσουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις παρουσία TNF**<sup>1-4</sup>



Η έκφραση της IL-17A και της IL-17F ρυθμίζεται από διαφορετικές κυτταροκίνες και μπορεί να παραχθεί **ανεξάρτητα από την IL-23**<sup>5-9</sup>



Το ΒΚΖ έχει σχεδιαστεί για να αναστέλλει επιλεκτικά την IL-17F επιπλέον της IL-17A, η οποία στοχεύει και τα 3 διμερή (IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F) και **έχει προηγουμένως καθιερώσει υπεροχή σε ασθενείς με Ψ** έναντι της ουστεκινουμάμπης, σεκουκινουμάμπη και αδαλιμουμάμπη<sup>10-13</sup>



Το ΒΚΖ είναι η πιο πρόσφατη θεραπεία που έχει εγκριθεί από τον EMA σε axSpA και PsA, παρέχοντας μια νέα επιλογή για τους ασθενείς<sup>14</sup>

BKZ: bimekizumab;  
EMA: European Medicines Agency;  
IL: interleukin; PSO: psoriasis;  
SpA: spondyloarthritis;  
TNF: tumour necrosis factor.

Miceli-Richard C. Front Immunol. 2021;11:553742. 6. McGonagle DG et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1167-1178. 7. McGonagle D et al. Front Immunol. 2021;12:614255. 8. Tsukazaki H, Kaito T. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6401. 9. Cole S et al. Front Immunol. 2020;11:585134. 10. Adams R et al. Front Immunol. 2020;11:1894. 11. Reich K et al. Lancet. 2021;397:487-498. 12. Warren RB et al. N Engl J Med. 2021;385:130-141. 13. Reich K et al. N Engl J Med. 2021;385:142-152. 14. Bimzelx® EU SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx#product-information-section>. Accessed August 2023.

3;82:1184.

5. Rosine

N,

August 2023.

# 2023 Συστάσεις EULAR για τη διαχείριση ασθενών με ΨΑ: Σύνοψη των επιλογών θεραπείας bDMARD

Target	bDMARD Treatment Options for PsA*
TNF	Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Infliximab Golimumab
IL-12/23	Ustekinumab
IL-17A	Ixekizumab Secukinumab
IL-17A/F	Bimekizumab
IL-23-p19	Guselkumab Risankizumab
CTLA4	Abatacept

*Σας ευχαριστώ πολύ!*

Bimekizumab is recognised as a **novel mode of action (IL-17A/Fi)** in bDMARDs