



# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ «Τι σημαντικό ανακοινώθηκε στο τελευταίο ACR (επιλογή Abstracts)»



**Φάνης Π. Καράγεωργας**

Ρευματολόγος – Επ. Συνεργάτης

Μονάδα Ρευματολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Παν/κη Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

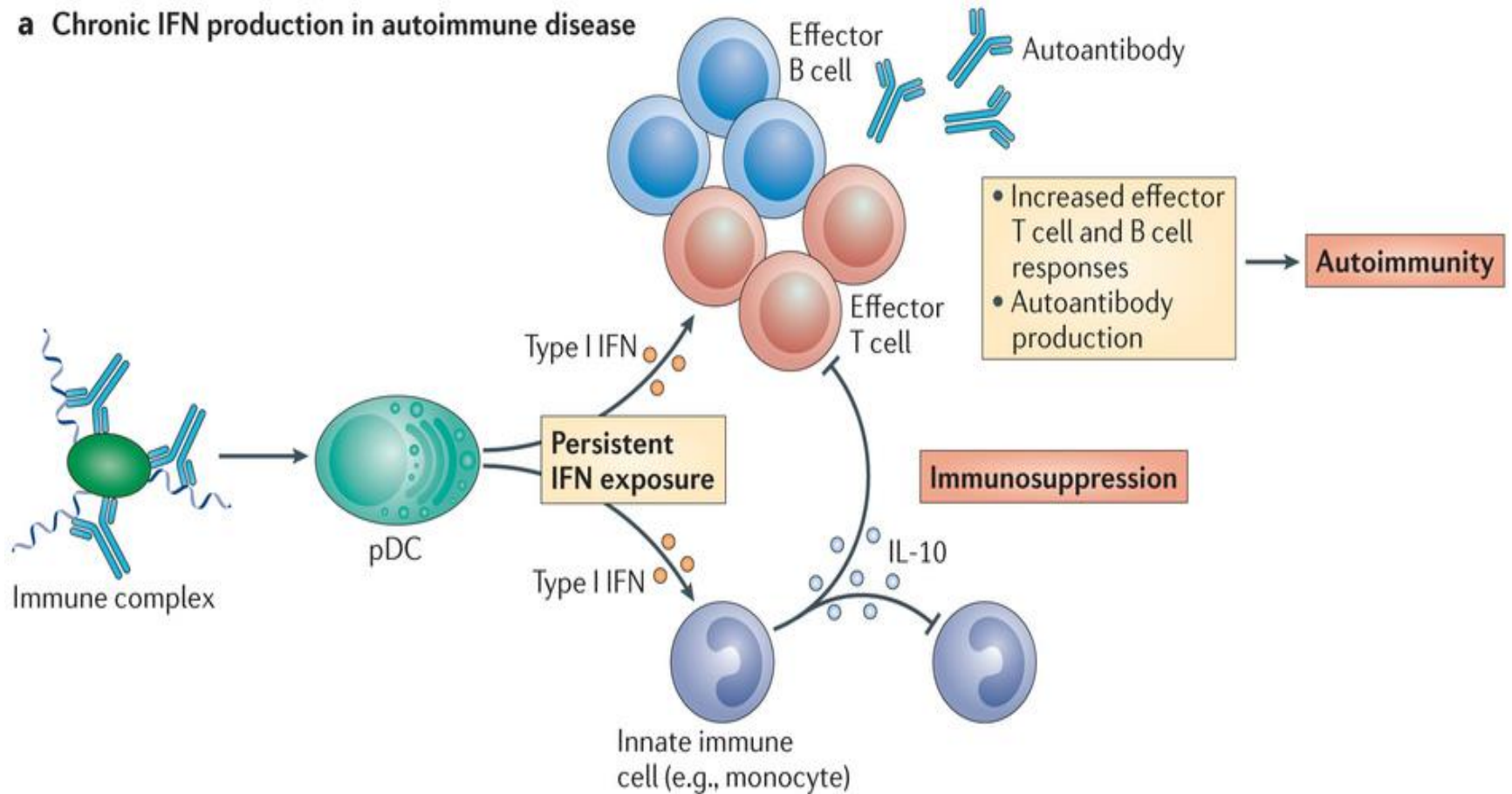
Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- **ΥΠΟΒΑΘΡΟ:**
- Οι ιντερφερόνες (IFNs)
  - Κυτταροκίνες από όλα τα μονοπύρρηνα κύτταρα → **λοιμώξεις (κυρίως ιούς)**
- 3 κατηγορίες → ιντερφερόνες **τύπου I, τύπου II και τύπου III** ανάλογα με:
  - αλληλουχία των αμινοξέων,
  - χρωμόσωμα που περιέχει τα γονίδια για την έκφρασή τους και
  - ειδικότητα του υποδοχέα τους
- Οι ιντερφερόνες τύπου I
  - 13 μόρια **IFN $\alpha$**  (κυρίως δένδριτικά πλασματοκυτταροειδούς τύπου κύτταρα, **pDCs**)
  - IFN $\beta$  (ινοβλάστες) και λιγότερα σημαντικά μόρια (IFN $\epsilon$ , IFN $\kappa$  και IFN $\omega$ )
  - χρωμόσωμα 9
  - ειδικός υποδοχέας μεμβράνης (**IFNAR**).
- Ασθενείς με ΣΕΛ (Sjogren's, Δερματομυοσίτιδα κα) → **↑ IFN = IFN signature**

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

a Chronic IFN production in autoimmune disease



# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- **Στόχος:**

- RCT φάσης II → ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ανταγωνιστή του υποδοχέα της τύπου I IFN **anifrolumab** στο ΣΕΛ

- **Μέθοδοι:**

- **305** ασθ. με **μέτριο-σοβαρό ΣΕΛ** υπό θεραπεία (standard of care)
- Τυχαιοποίηση σε placebo (PBO) + ANIFR 300mg + ANIFR 1000mg/ 4εβδ. για **48 εβδ.**
- Διαστρωμάτωση ασθενών βάσει:
  - SLEDAI
  - Δόση pos στεροειδών
  - IFN signature (↑↻↓)

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

## • Μέθοδοι:

- 1<sup>η</sup> καταληκτικό σημείο:
  - SRI (4) την ημέρα 169 + δόση στεροειδών <10mg/ημ και διατήρηση χαμηλότερης δόσης από αυτή της 1<sup>ης</sup> ημέρας για το διάστημα μεταξύ ημέρας 85-169
  
- 2<sup>η</sup> καταληκτικά (ημέρα 365):
  - SRI (4)+ διατήρηση χαμηλότερης δόσης στεροειδών για το διάστημα μεταξύ ημέρας 281-365
  - Μείωση της δόσης στεροειδών  $\leq 7.5\text{mg}/\eta\mu$  την ημέρα 365 για αυτούς που λάμβαναν  $> 10\text{mg}/\eta\mu$  την 1<sup>η</sup> ημέρα.
  
- **Επιπλέον ασφάλεια και αποτελεσματικότητα** ανάλογα με τη συστηματική και οργανο-ειδική ενεργότητα της νόσου

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- Αποτελέσματα: 1<sup>ves</sup> Καταληκτικό:**

Αποτέλεσμα:	N	Placebo	Anifrolumab 300mg		Anifrolumab 1000mg			
		N (%)	N(%)	OR	p value	N(%)	OR	p value
SRI (4) + taper στεροειδών ημ. 169	305	18 (17.6)	34 (34.3)	2.38	0.014	30 (28.8)	1.94	0.063
High IFNs	229	10 (13.2)	27 (36)	3.55	0.004	22 (28.2)	2.65	0.029
Low IFNs	76	8 (30.8)	7 (29.2)	0.96	0.946	8 (30.8)	1.04	0.953

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- Αποτελέσματα: 2<sup>ν</sup>ες Καταληκτικά:**

Αποτέλεσμα:	N	Placebo	Anifrolumab 300mg		Anifrolumab 1000mg			
		N (%)	N(%)	OR	p value	N(%)	OR	p value
SRI (4) + taper στεροειδών ημ. 365	305	26 (25.5)	51 (51.5)	3.08	<0.001	40 (38.5)	1.84	0.048
Taper στεροειδών ημ.365	182	17 (26.6)	31 (56.4)	3.59	0.001	20 (31.7)	1.23	0.595

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- Αποτελέσματα: Διερευνητικά Καταληκτικά Σημεία στο 1 Έτος:**

Αποτέλεσμα:	N	Placebo	Anifrolumab 300mg		Anifrolumab 1000mg			
		N (%)	N(%)	OR	p value	N(%)	OR	p value
SRI (4)	305	41 (40.2)	62 (62.6)	2.65	<0.001	56 (53.8)	1.78	0.043
High IFNs	229	27 (35.5)	45 (60)	2.98	0.001	43 (55.1)	2.33	0.012
SRI (5)	304	30 (29.4)	49 (49.5)	2.47	0.003	48 (46.6)	2.14	0.010
High IFNs	228	20 (26.3)	38 (50.7)	3.27	<0.001	38 (49.4)	2.93	0.002
SRI (7)	278	16 (17.2)	33 (36.7)	2.83	0.003	26 (27.4)	1.83	0.094
High IFNs	205	10 (14.7)	28 (41.8)	4.59	<0.001	21 (30)	2.65	0.026



# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- Αποτελέσματα: Διερευνητικά Καταληκτικά Σημεία στο 1 Έτος:

Αποτέλεσμα:	N	Placebo	Anifrolumab 300mg		Anifrolumab 1000mg			
		N (%)	N(%)	OR	p value	N(%)	OR	p value
CLASI 50% ↓	77	8 (31)	17 (63)	4.49	0.013	14 (58.3)	2.97	0.077
28-joint 50% ↓	131	18(48.6)	32 (69.6)	2.67	0.038	31 (64.6)	1.92	0.156

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

---

- **Ασφάλεια:**

- Σοβαρές ΑΕ (SAEs): PBO = 18.8% vs ANIFR = 16.7%
- Γρίπη: PBO = 1% vs ANIFR 300mg = 6.1% vs ANIFR 1000mg = 7.6%
- VZV: PBO = 2% vs ANIFR 300mg = 5.1% vs ANIFR 1000mg = 9.5%

# Anifrolumab, an Anti-Interferon Alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Richard Furie<sup>1</sup>, JT Merrill<sup>2</sup>, VP Werth<sup>3,4</sup>, M Khamashta<sup>5</sup>, K Kalunian<sup>6</sup>, P Brohawn<sup>7</sup>, G Illei<sup>7</sup>, J Drappa<sup>7</sup>, L Wang<sup>7</sup> and S Yoo<sup>8</sup>

- Συμπεράσματα:

1. Σημαντική μείωση ενεργότητας σε σχέση με PBO
2. Ιδιαίτερα αποτελεσματικό στους high IFNs
3. Παρόμοια δράση και στα 2 δοσολογικά σχήματα (90% ↓ IFN induced genes)
4. Δοσο-εξαρτώμενη αύξηση ιογενών λοιμώξεων αλλά καμμία διαφορά στα SAEs

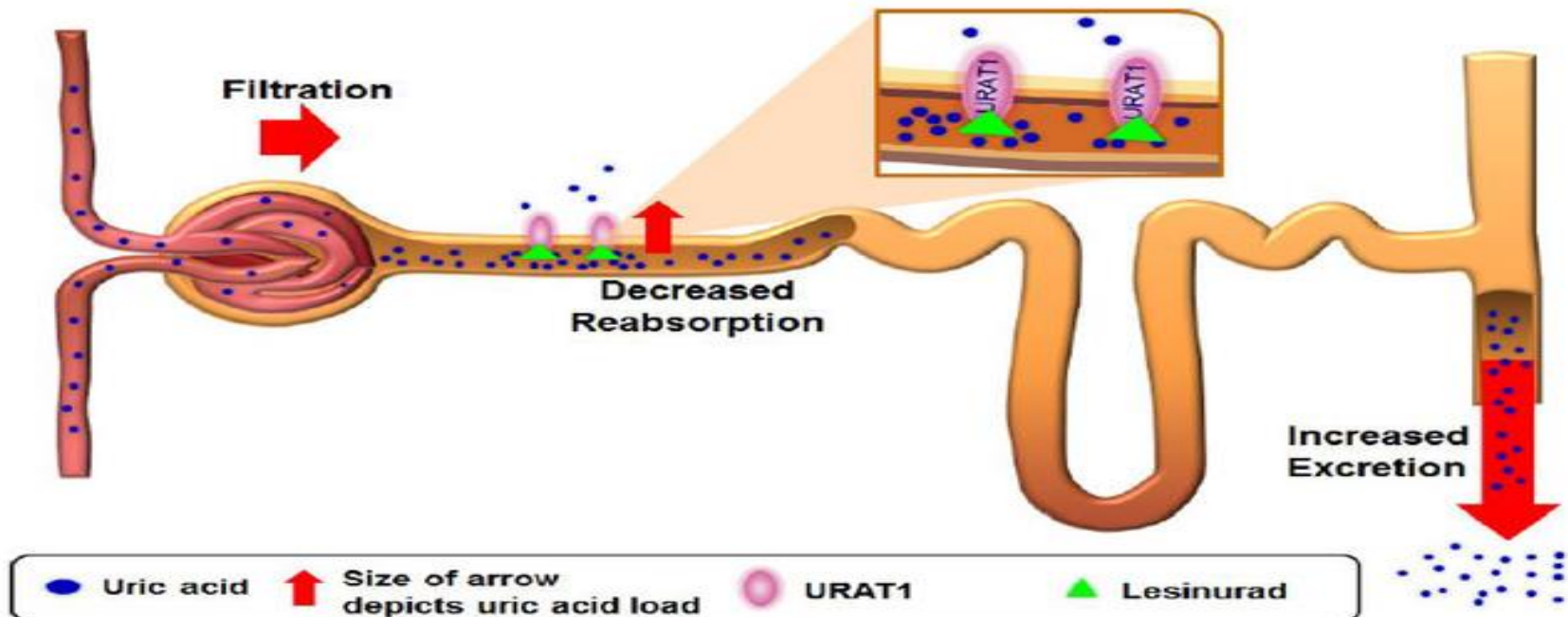
# Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

## • Υπόβαθρο:

- Συχνή αποτυχία αλλοπουρινόλης (αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης)
- 11% επιτυγχάνει έλεγχο της νόσου (UA<6mg/dL, χωρίς κρίσεις ή τόφους)<sup>1</sup>

Schematic of Lesinurad's Mechanism of Action



# Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

## • Μέθοδοι:

- RCT φάσης III: **ALLO + PBO vs ALLO + Lesinurad 200mg/d ή 400mg/d**
- 1213 ασθ. με:
  1. Σταθερή δόση ALLO  $\geq 300\text{mg/d}$  ( $\geq 200\text{mg/d}$  για μέτρια ΧΝΝ)
  2. sUA  $\geq 6.5\text{ mg/dL}$
  3.  $\geq 2$  κρίσεις το τελευταίο έτος
- **1<sup>η</sup> Καταληκτικό:**
  - sUA  $\leq 6\text{ mg/dL}$  στους 6 μήνες
- **2<sup>η</sup> Καταληκτικά:**
  - Μέσος όρος κρίσεων από 6-12 μήνες
  - Υποστροφή  $\geq 1$  τόφου στους 12 μήνες
- **Ασφάλεια**

ABSTRACT NUMBER: L10

## Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

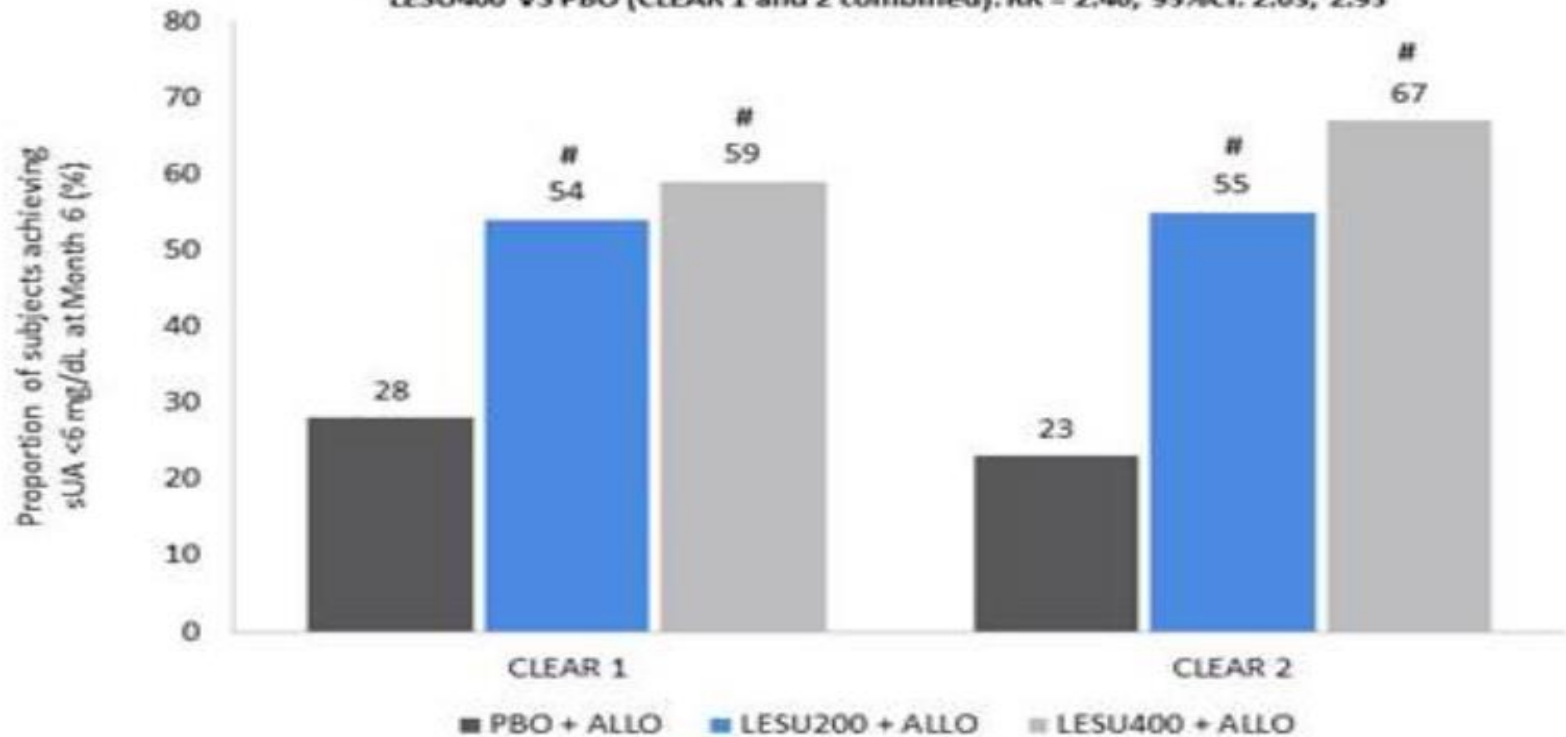
Χαρακτηριστικά	CLEAR 1	CLEAR 2
Καυκάσιοι (%)	76%	79%
Άρρεν	94%	96%
Ηλικία	51.9±11.3	51.2 ± 10.9
Έτη από 1 <sup>η</sup> διάγνωση	11.84 ± 9.37	11.53 ± 9.26
Αλλοπουρινόλη 300mg	91%	84%
Τόφοι	14%	23%
Baseline sUA (mg/dL)	6.94 ± 1.27	6.90 ± 1.19

# Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

**Figure.**  
**CLEAR 1 and CLEAR 2 Primary Endpoint**  
**% subjects achieving sUA of <6 mg/dL at Month 6**  
**ITT population, non-responder imputation**

LESU200 VS PBO (CLEAR 1 and 2 combined): RR = 2.15, 95%CI: 1.78, 2.59  
LESU400 VS PBO (CLEAR 1 and 2 combined): RR = 2.46, 95%CI: 2.05, 2.95



#  $P < 0.0001$  vs. PBO + ALLO arm.

NOTE: Relative risks are post-hoc calculations, not adjusted for randomization stratification factors.

ABSTRACT NUMBER: L10

## Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

---

- 2<sup>η</sup> Καταληκτικά Σημεία:
  - Μέσος όρος κρίσεων ουρικής μεταξύ 6<sup>ου</sup> -12<sup>ου</sup> μήνα: **Καμμία διαφορά**
  - Υποστροφή τόφων στους 12 μήνες: **Καμμία διαφορά**



# Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

**Table: CLEAR 1 and CLEAR 2: TEAEs and laboratory data**

	PBO + ALLO		LESU200 + ALLO		LESU400 + ALLO	
	CLEAR 1 N=201	CLEAR 2 N=206	CLEAR 1 N=201	CLEAR 2 N=204	CLEAR 1 N=201	CLEAR 2 N=200
% subjects experiencing ≥1 AE	68.7%	70.9%	73.1%	74.5%	77.6%	80.5%
% subjects with serious AEs	5.5%	3.9%	4.5%	4.4%	8.0%	9.5%
% subjects with renal-related AEs	3.5%	4.9%	4.0%	5.9%	10.0%	15.0%
% subjects with serious renal-related AEs	0%	0.5%	0%	0%	0.5%	1.0%
% subjects with kidney stone TEAEs	2.0%	0.5%	1.0%	0%	2.5%	3.0%
% subjects with ≥1.5x increase in sCr	1.0%	3.4%	6.0%	5.9%	15.9%	15.0%
Number (%) of sCr elevations resolved	2/2 (100%)	4/7 (57%)	12/14 (86%)	12/12 (100%)	35/44 (80%)	32/39 (82%)

AE: adverse event; ALLO: allopurinol; LESU200: lesinurad 200 mg; LESU400: lesinurad 400 mg; PBO: placebo; sCr: serum creatinine; TEAE: treatment-emergent adverse events.

ABSTRACT NUMBER: L10

## Lesinurad, a Novel Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Two Phase III Clinical Trials: Combination Study of Lesinurad in Allopurinol Standard of Care Inadequate Responders (CLEAR 1 and 2)

Kenneth G. Saag<sup>1</sup>, Scott Adler<sup>2</sup>, Nihar Bhakta<sup>3</sup>, Maple Fung<sup>3</sup>, Jeff Kopicko<sup>3</sup>, Chris Storgard<sup>3</sup> and Thomas Bardin<sup>4</sup>

---

- **Συμπεράσματα:**
- **2 - 2.5x πιο συχνή επίτευξη στόχου (sUA < 6mg/dL) με συνδυασμό Lesinurad + ALLO**
- Το Lesinurad **200mg/d** παρόμοια AEs με ALLO εκτός από κατά κύριο λόγο ανστρέψιμες αυξήσεις Κρεατινίνης

Ευχαριστώ!