

Η αναστολή της IL-17A ως θεραπευτική προσέγγιση στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

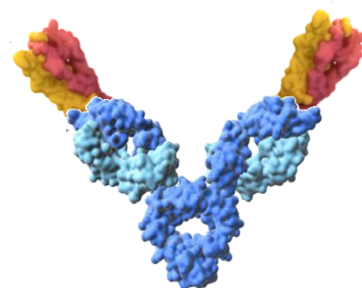
Δημήτριος Ζησόπουλος
Επιμελητής Ρευματολογικού Τμήματος
424 ΓΣΝΕ

Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή για την παρουσίαση από Novartis

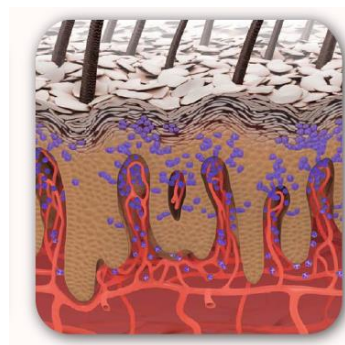
Secukinumab: ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-17A

- Το μονοπάτι της IL-23/ IL-17 διαδραματίζει κεντρικό ρόλο
- Μακρά ημιζωή πλάσματος: 3-4 εβδομάδες
- Δεσμεύει εκλεκτικά και εξουδετερώνει τη δράση της IL-17A
- Δεσμεύοντας την IL-17A το secukinumab δρα εμποδίζοντας τη δράση φλεγμονογόνων παραγόντων
- Ο πρώτος αναστολέας της IL-17A που έχει λάβει έγκριση για ενήλικες ασθενείς με ψωρίαση, Ψωριασική Αρθρίτιδα & Αγκυλοποιητική Σπονδυλαθρίτιδα

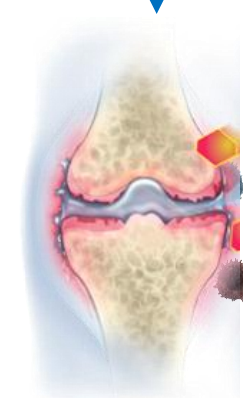


Secukinumab

Δεσμεύει την IL-17A στους ιστούς αναστέλλοντας την ιστική βλάβη

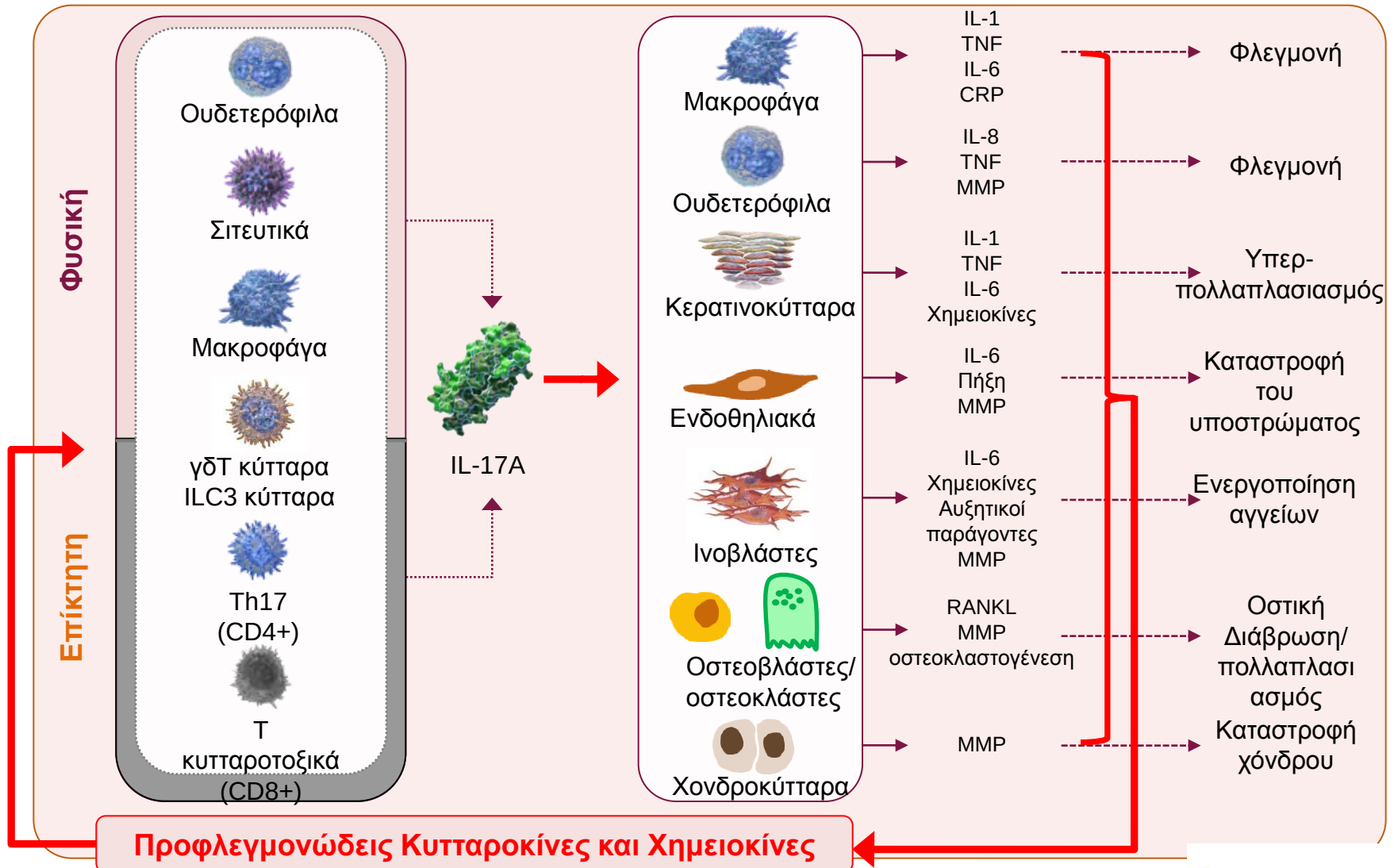


ψωρίαση
(δέρμα)

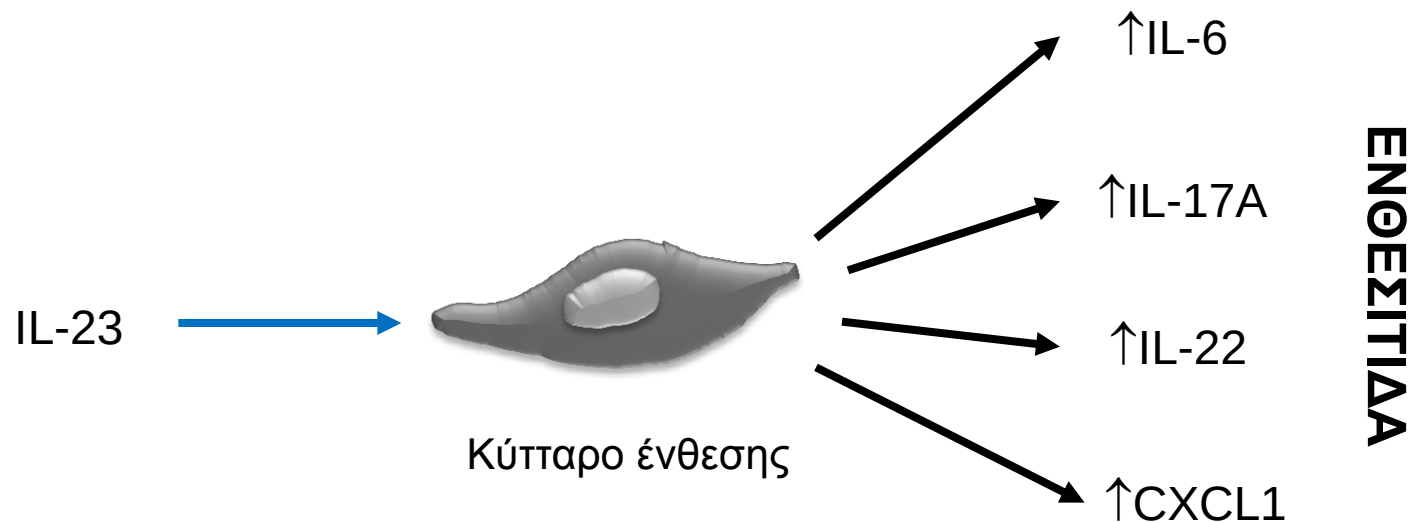


αρθρίτιδες
(αρθρώσεις)

Η IL-17A παίζει σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή στις Σπονδυλαρθρίτιδες



Η IL-17A Σχετίζεται με Ενθεσίτιδα στις ΣΠΑ



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

Κριτήρια ταξινόμησης ASAS για Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΣΠΑ)

Σε ασθενείς με ≥ 3 μήνες πόνο στη σπονδυλική στήλη και ηλικία έναρξης < 45 ετών

Ιερολαγονίτιδα
απεικονιστικά *

και

≥ 1 χαρακτηριστικό ΣΠΑ

ή

HLA-B27

και

≥ 2 άλλα χαρακτηριστικά
ΣΠΑ

*Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά

- ενεργός (οξεία) φλεγμονή σε MRI πολύ ύποπτη για ιερολαγονίτιδα σχετιζόμενη με ΣΠΑ
- Βέβαιη ακτινολογικά ιερολαγονίτιδα με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια Νέας Υόρκης

Χαρακτηριστικά ΣΠΑ:

- Φλεγμονώδης πόνος ΣΣ
- Αρθρίτιδα
- Ενθεσίτιδα (πτέρνα)
- Ραγοειδίτιδα
- Δακτυλίτιδα
- Ψωρίαση
- Crohn/ελκώδης κολίτιδα
- Καλή απάντηση σε ΜΣΑΦ
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ
- HLA-B27
- Αυξημένη CRP

n=649 ασθενείς με πόνο στη σπονδυλική στήλη

Συνολικά

Ευαισθησία: 82.9%, Ειδικότητα: 84.4%

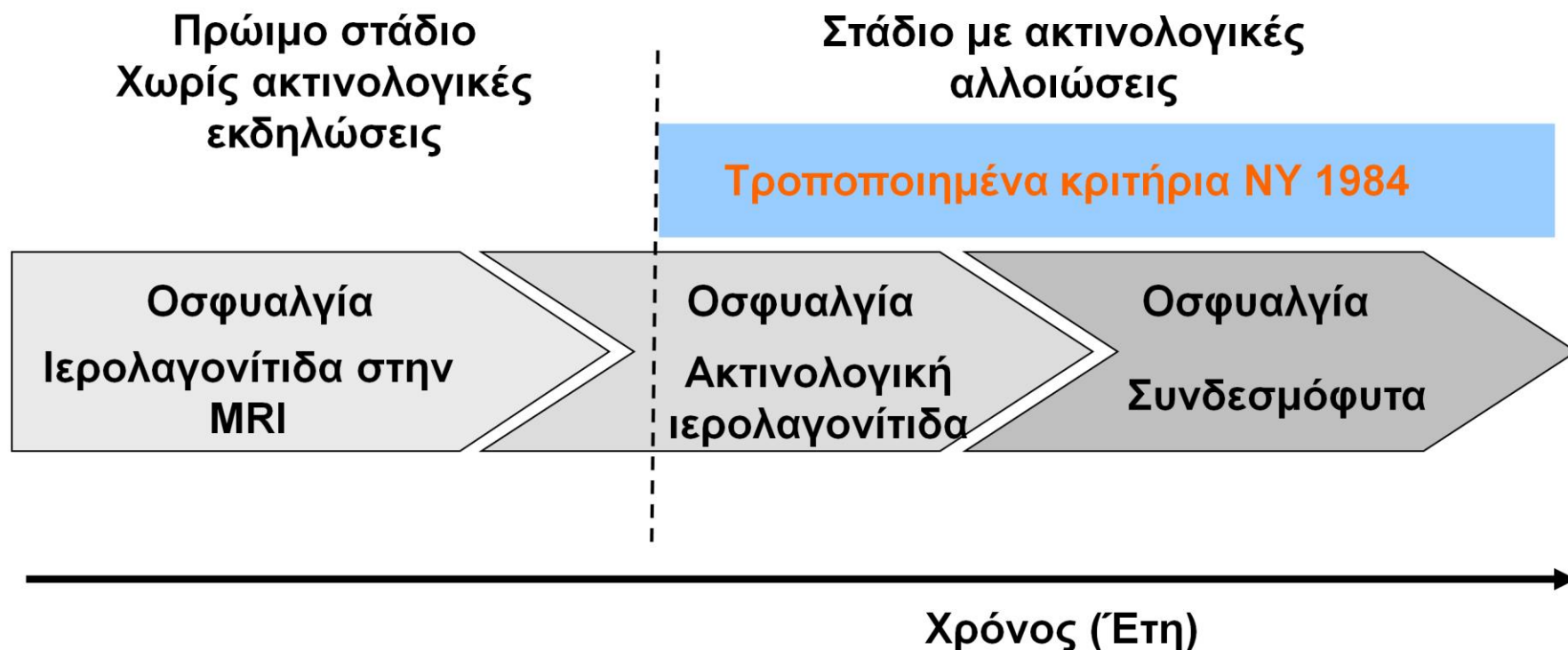
Μόνο απεικονιστικά

Ευαισθησία: 66.2%, Ειδικότητα: 97.3%

Μόνο κλινικά

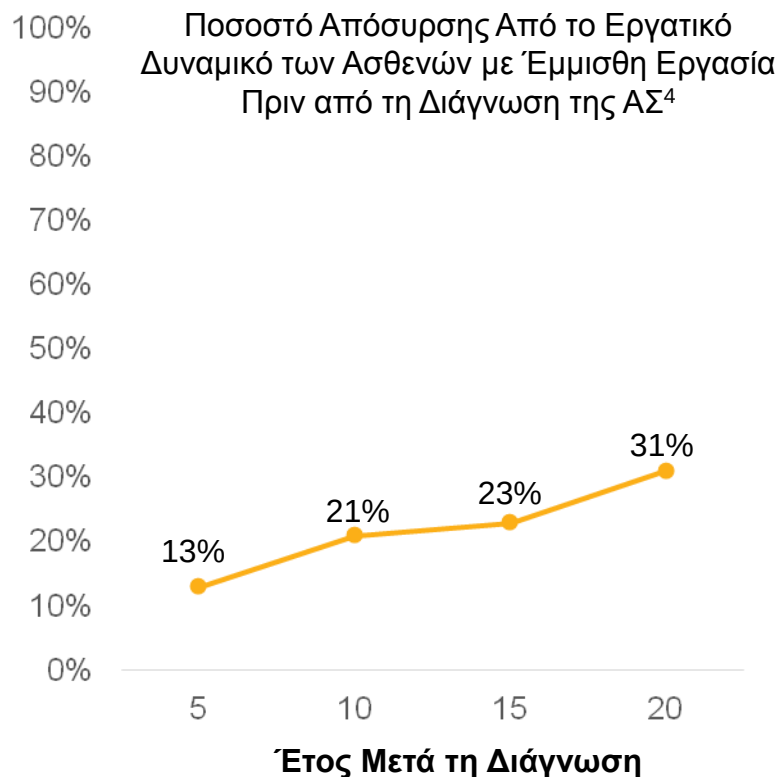
Ευαισθησία: 56.6%, Ειδικότητα: 83.3%

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα



Η ΑΣ Επιβαρύνει Σημαντικά την Ποιότητα Ζωής και την Παραγωγικότητα

- Μειωμένη σωματική και κοινωνική λειτουργικότητα¹
- Υποβάθμιση ποιότητας ζωής¹
- Το κόστος παραγωγικότητας αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του συνολικού κόστους της νόσου ΑΣ²
 - Ο κίνδυνος απόσυρσης από το εργατικό δυναμικό (προσαρμοσμένο κατά ηλικία και φύλο) είναι 3,1 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό⁴
- Η χαρακτηριστική πρώιμη εμφάνιση επιδεινώνει τον κοινωνικο-οικονομικό αντίκτυπο της ΑΣ^{2,3}



1. Boonen A, van der Linden SM. *J Rheumatol*. 2006;33(Suppl 78):4-11; 2. Franke LC et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(Suppl 55):S118-S123; 3. Sieper J et al. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8-iii18; 4. Boonen A et al. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1033-1039;

Αυξημένος Κίνδυνος Συννοσηροτήτων- Εξωαρθρικών εκδηλώσεων στην ΑΣ- Ανάγκη για Βελτιωμένη Θεραπεία

- Το 30% περίπου των ανθρώπων με ΑΣ εμφανίζουν ιριδοκυκλίτιδα¹
- Επιβάρυνση αναπνευστικής ικανότητας λόγω θωρακικής προσβολής¹
- Αυξημένο κίνδυνο για πολλά είδη καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών νόσων²
- Η οστεοπόρωση και η οστεοπενία είναι συχνές στην ΑΣ και αυτές οι διαταραχές συχνά δεν διαγιγνώσκονται και δεν αντιμετωπίζονται³

1. NORD. Ankylosing spondylitis. <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/143/printFullReport>. Accessed 30 November 2012.
2. Szabo SM et al. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-3304.
3. Klingberg E et al. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R108.

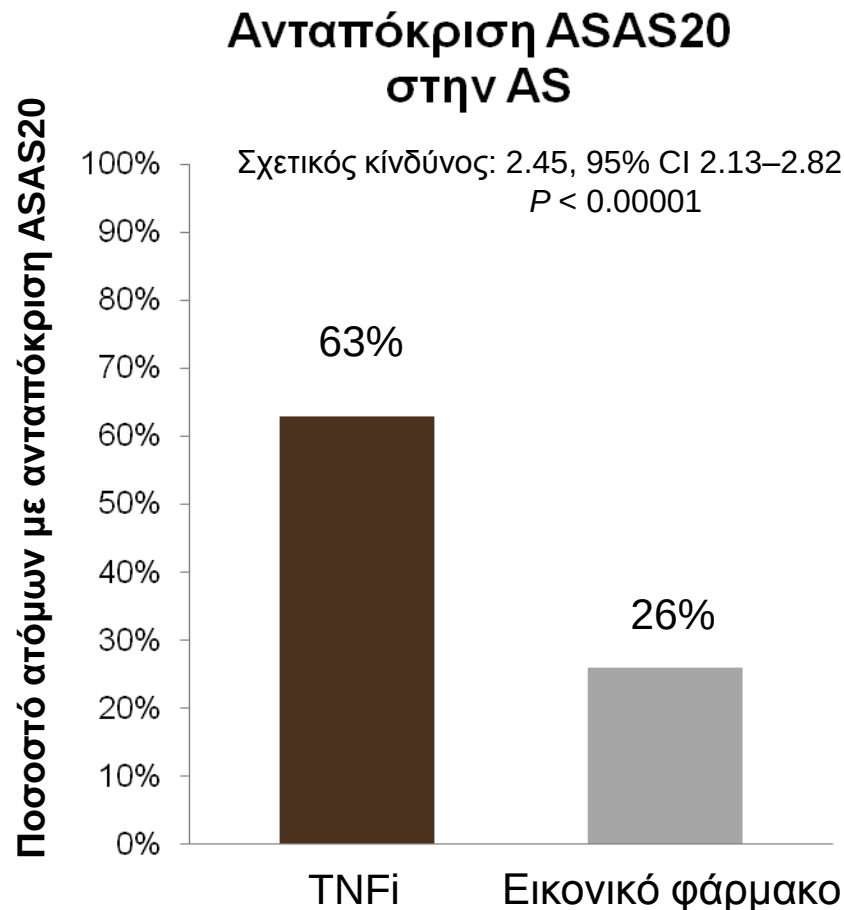
Οι Διαθέσιμες Θεραπείες για την ΑΣ Ουσιαστικά Περιορίζονται στα ΜΣΑΦ και τους Αναστολείς TNF

Παραδοσιακές
ΜΣΑΦ
Σουλφασαλαζίνη
Μεθοτρεξάτη
Κορτικοστεροειδή

Βιολογικές Θεραπείες					
Κατηγορία	Στόχος	ΜοΑ	Όνομα Ουσίας (Εμπορική Ονομασία)	Μοριακή Δομή	Χορηγός/ Εταιρεία
Αναστολέας TNF	TNF	Αναστέλλει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση του TNF	Αδαλιμουμάμπη (Humira®)	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	Abbvie
Αναστολέας TNF	TNF	Αναστέλλει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση του TNF	Ετανερσέπτη (Enbrel®)	Πρωτεΐνη σύντηξης υποδοχέων	Pfizer
Αναστολέας TNF	TNF	Αναστέλλει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση του TNF	Γκολιμουμάμπη (Simponi®)	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	MSD
Αναστολέας TNF	TNF	Αναστέλλει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση του TNF	Ινφλιξιμάμπη (Remicade®)	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα	MSD
Αναστολέας TNF	TNF	Αναστέλλει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση του TNF	Certolizumab pegol (Cimzia)	Ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα	UCB Pharma

Οι αναστολείς TNF Είναι Αποτελεσματικοί αλλά Εξακολουθεί να Υπάρχει Ανεκπλήρωτη Θεραπευτική Ανάγκη

- 35% περίπου των ασθενών που έλαβαν αντί-TNF θεραπεία δεν πέτυχαν ανταπόκριση ASAS20¹
- Η θεραπεία με αντι-TNF μπορεί επίσης να ενέχει κινδύνους. Με αυτήν την θεραπεία συνδέονται ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές²

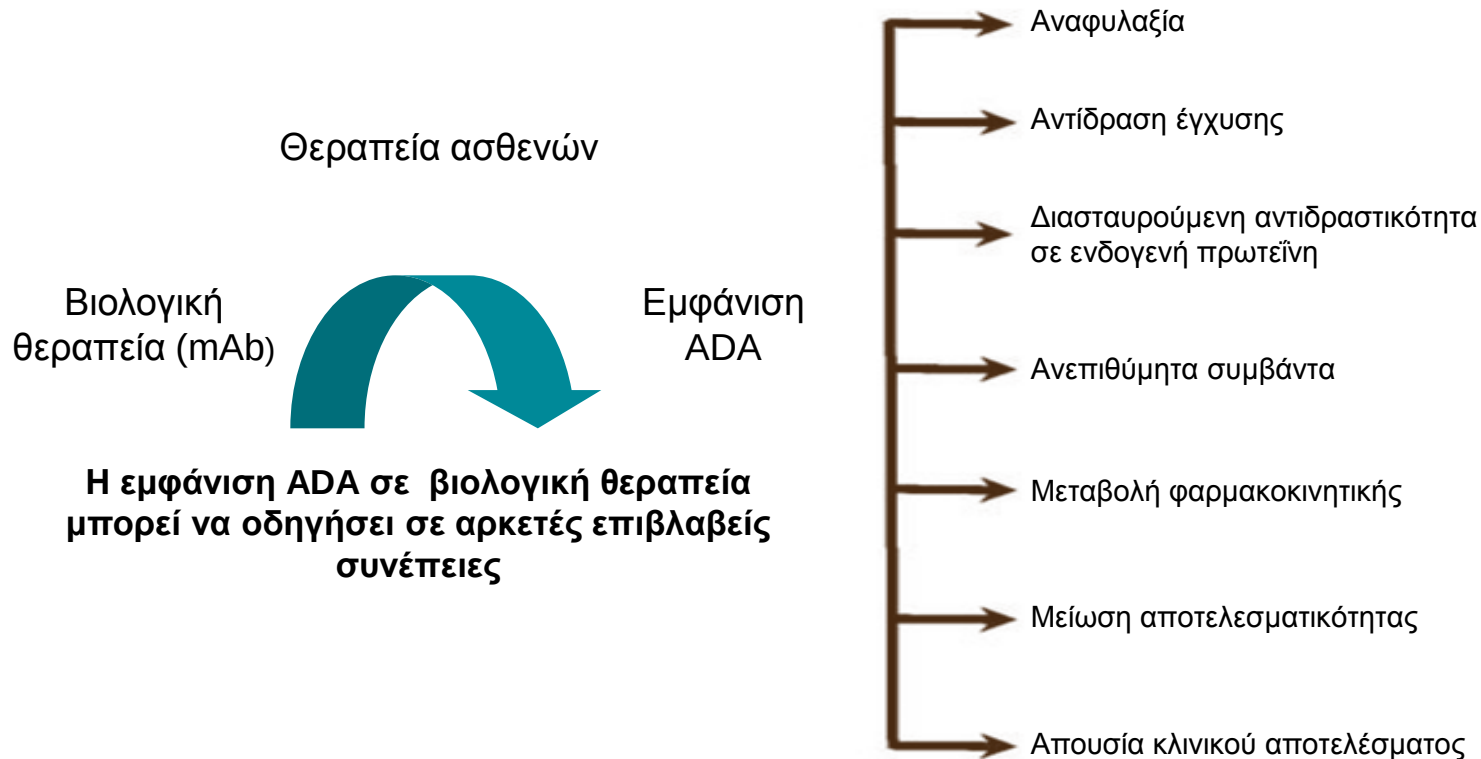


TNFi, αναστολέας παράγοντα νέκρωσης όγκων.

1. Ren L et al. *Am J Med Sci*. 2013;346:455-61; 2. Wendling D et al. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:1497-1507.

Ανοσιακές Αντιδράσεις στις Βιολογικές Θεραπείες

Εκτός από τη μείωση της αποτελεσματικότητας και τη μεταβολή της φαρμακοκινητικής, αρκετές άλλες επιδράσεις ίσως συνδέονται με την ανοσογονικότητα^{1,2}



Anti-TNFs & ανοσογονικότητα

Reported Immunogenicity of Different Biologic Therapies Used to Treat AS

Antibody (Trade name)	Antibody type (Generation technique)	Target	Indications	Observed AEs*	Reported immunogenicity
Adalimumab ^{1,2} (Humira)	Human (phage display)	TNF	Psoriasis, PsA, RA, AS	Infections, fever, diarrhea, rash	2.6%–26% Neutralizing
Etanercept ³⁻⁵ (Enbrel)	Fusion protein (fully human)	TNF	Psoriasis, PsA, RA, AS	Injection-site reactions, infections ³⁻⁵	0.5%–18% Non-neutralizing
Golimumab ^{6,7} (Simponi)	Human (HuMab [Medarex] transgenic mouse)	TNF	PsA, RA, AS, ulcerative colitis	Injection-site reactions, infections	4% Neutralizing
Infliximab ¹ (Remicade)	Chimeric (human and mouse)	TNF	Psoriasis, PsA, RA, AS	Infections, infusion reactions ⁸	10%–15% Neutralizing

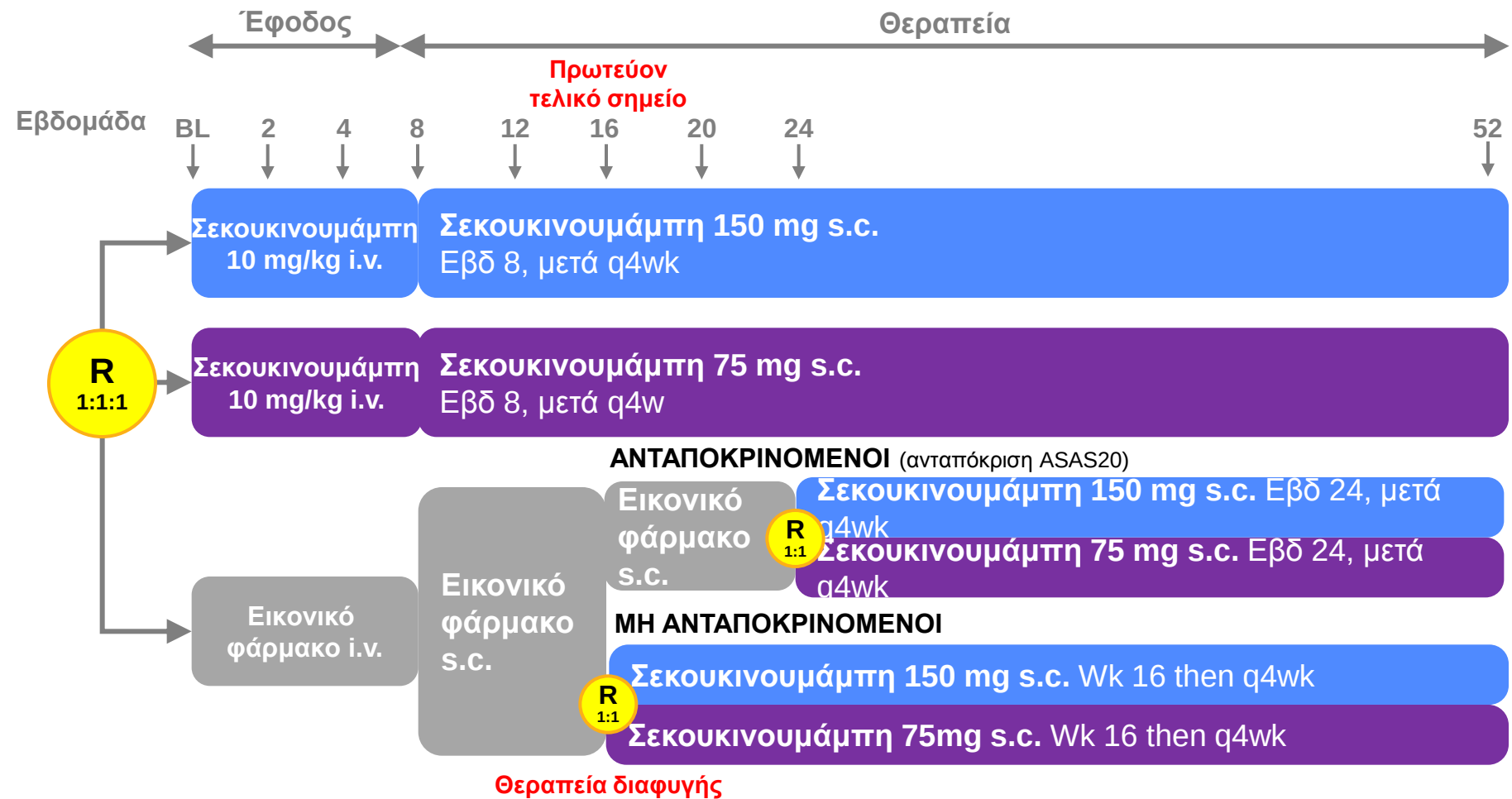
AE, adverse event; RA, rheumatoid arthritis.

*May/may not be associated with immune response.

1. Baker MP et al. *Self/Nonself*. 2010;1:314-322; 2. Getts DR et al. *mAbs*. 2010;2:682-694; 3. Garrison L et al. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(Suppl 1):i65-i69; 4. Dore RK et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:40-46; 5. Emi Aikawa N et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:82-89; 6. Mazumdar S, Greenwald D. *MAbs*. 2009;1:422-431; 7. Simponi [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc; 2014; 8. Reich K et al. *Lancet*. 2005;366:1367-1374.

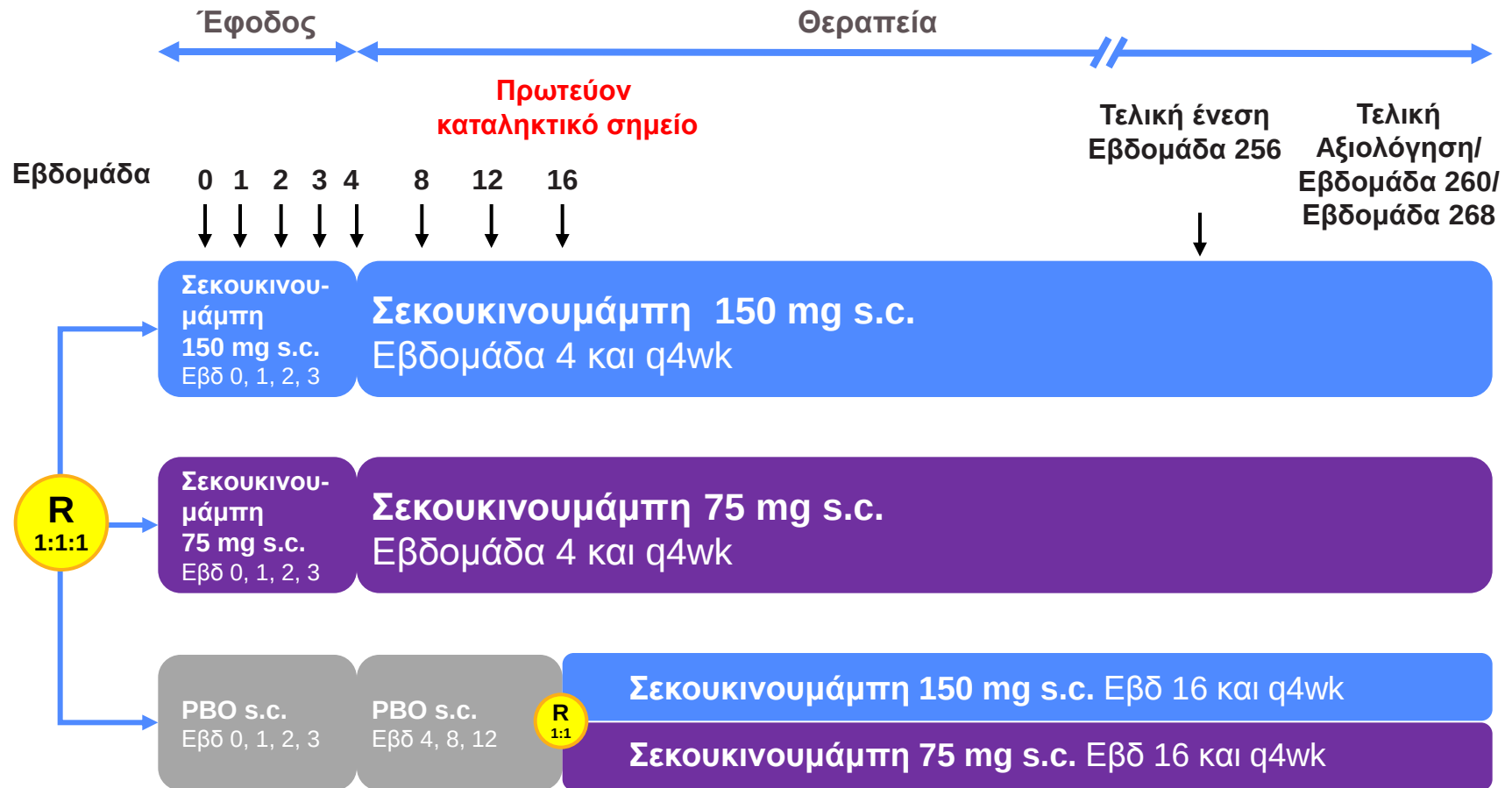
Κλινικό πρόγραμμα ΑΣ

MEASURE 1 – Σχεδιασμός Μελέτης



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με το αν τα άτομα δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό λήψης αντι-TNF ή είχαν ιστορικό δυσανεξίας ή ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην αντι-TNF θεραπεία. ASAS, Διεθνής Εταιρεία Αξιολόγησης της Σπονδυλαρθρίτιδας, ASAS20, 20% βελτίωση των κριτηρίων ASAS, BL, σημείο αναφοράς, i.v., ενδοφλεβίως, q4wk, κάθε 4 εβδομάδες R, τυχαιοποίηση, s.c., υποδόριως, TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκων, Εβδ, εβδομάδα

MEASURE 2 – Σχεδιασμός Μελέτης



PBO, εικονικό φάρμακο

Baeten D, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:26

Τα Χαρακτηριστικά Αναφοράς Ήταν Ισορροπημένα Μεταξύ των Ομάδων

	MEASURE 1			MEASURE 2		
Χαρακτηριστικό σημείου αναφοράς	Σεκουκινου- μάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. (n = 125)	Σεκουκινου- μάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. (n = 124)	Εικονικό φάρμακο (n = 122)	Σεκουκινου- μάμπη 150 mg (n = 72)	Σεκουκινου- μάμπη 75 mg (n = 73)	Εικονικό φάρμακο (n = 74)
Μέση ηλικία, έτη	40.1	42.3	43.1	41.9	44.4	43.6
Άρρεν φύλο, %	67.2	71.0	69.7	63.9	69.9	75.7
Συνολική οσφυαλγία (0–100 mm), μέση τιμή	64.0	61.7	66.7	66.2	64.9	69.2
Συνολική βαθμολογία BASDAI, μέση τιμή	6.4	6.1	6.5	6.59	6.58	6.77
hsCRP, (mg/L)	7.4	9.2	7.9	7.50	5.70	8.30
Χρόνος από τη διάγνωση της AS (έτη), μέσος	6.5	7.9	8.3	6.98	5.27	6.39
Θετικό HLA-B27, %	68.8	79.8	73.8	79.2	72.6	78.4
Χωρίς ιστορικό αντι-TNF, %	73.6	72.6	73.0	62.5	61.6	60.8
Λήψη μεθοτρεξάτης, %	13.6	17.7	13.1	11.1	12.3	12.2
Λήψη σουλφασαλαζίνης, %	33.6	32.3	34.4	13.9	16.4	12.2

Κριτήρια Ένταξης/Αποκλεισμού (MEASURE 1 και MEASURE 2)

Βασικά κριτήρια ένταξης

- Διάγνωση της AS με προηγούμενα τεκμηριωμένα ακτινολογικά ευρήματα που πληρούν τα τροποποιημένα κριτήρια New York
- Ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ΜΣΑΦ
- Χωρίς ιστορικό λήψης αντι-TNF ή ανεπαρκής ανταπόκριση ή δυσανεξία σε όχι περισσότερους από 1 αναστολέα TNF
- BASDAI ≥ 4 (κλίμακα 0–10)
- VAS οσφυαλγίας > 40 (κλίμακα 0–100 mm)

Βασικά κριτήρια αποκλεισμού

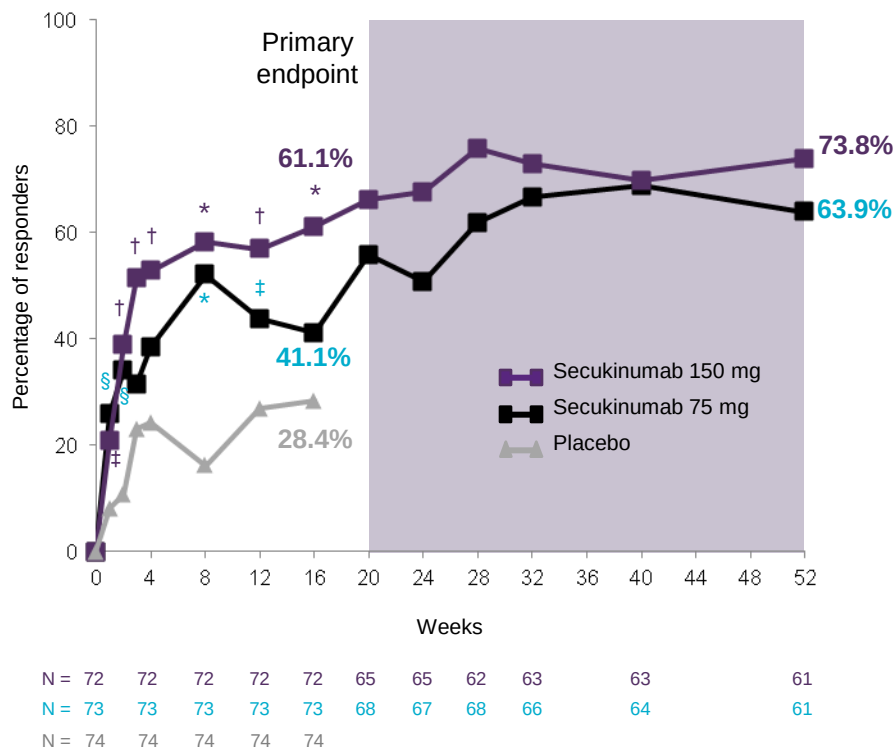
- Ολική αγκύλωση σπονδυλικής στήλης
- Ενεργές λοιμώξεις ή εν εξελίξει φλεγμονώδεις διαταραχές εκτός της AS

Καταληκτικά Σημεία Μελέτης (MEASURE 1 και MEASURE 2)

- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ανταπόκριση ASAS20 την Εβδομάδα 16
- Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 16 περιλάμβαναν:
 - ASAS40
 - hsCRP
 - ASAS5/6
 - BASDAI
 - SF-36 PCS
 - ASQoL
 - Μερική ύφεση ASAS
 - Ασφάλεια
- MEASURE 1: διερευνητική υπομελέτη MRI
- Οι αναλύσεις υποομάδων με βάση το ιστορικό λήψης αντι-TNF είχαν προκαθοριστεί*
- Το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αναλύθηκαν με βάση μια προκαθορισμένη ιεράρχηση για να ληφθεί υπόψη η πολλαπλότητα των ελέγχων

*Περιλαμβάνει άτομα που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNF ουσίες (αντι-TNF-IR). ASAS40, 40% βελτίωση των κριτηρίων ASAS, ASQoL, ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας, BASDAI, δείκτης Δραστηριότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας Bath, hsCRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, SF-36 PCS, σύνοψη short-form 36 σωματικού τμήματος

MEASURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ASAS20 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

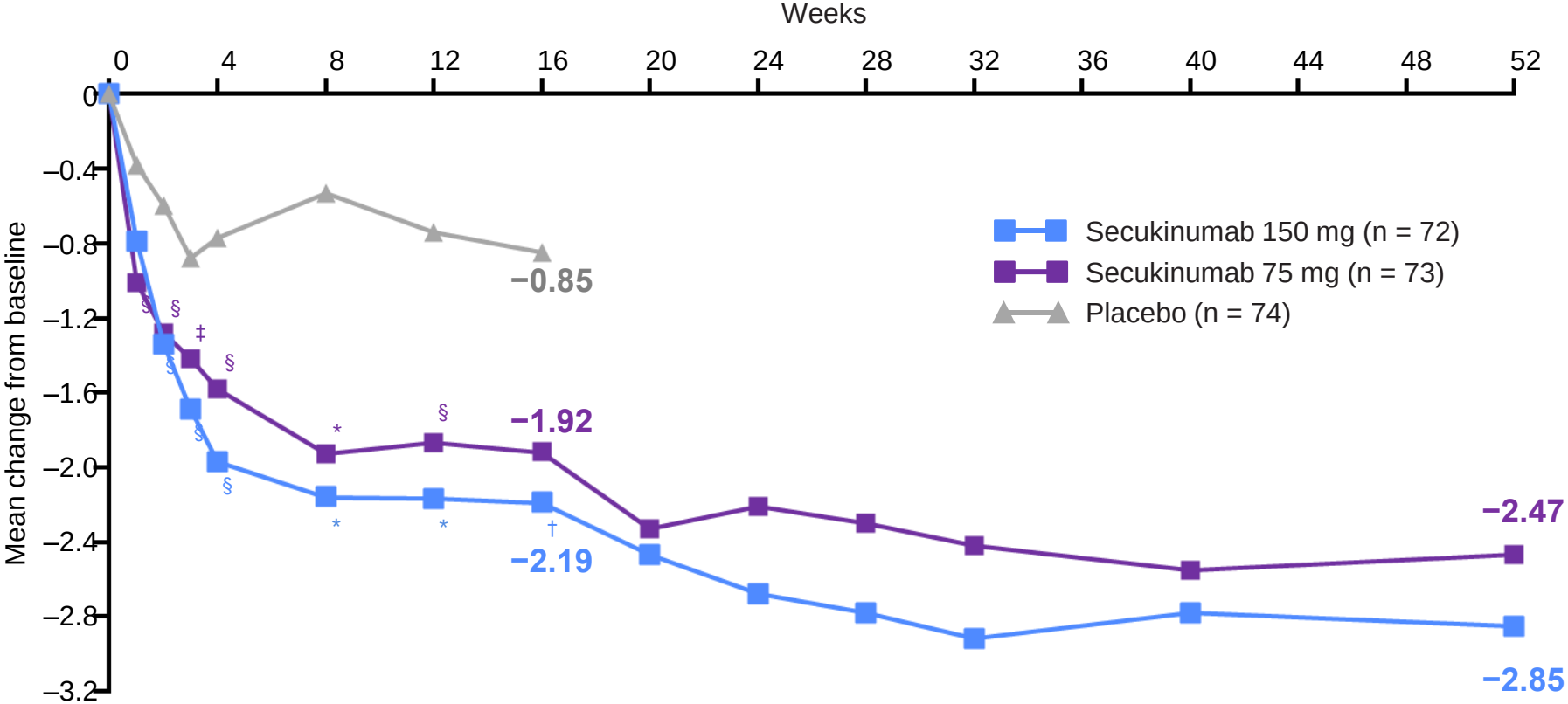


- πληθυσμός ασθενών
 - 2/3 TNF-naïve
 - 1/3 TNF-IR
- ταχεία έναρξη
- παρατεταμένης ανταπόκριση
- Υψηλά ποσοστά διατήρησης
- Υψηλά ποσοστά παραμονής

*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).
 Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.
 Where shown, observed data highlighted in grey box

Novartis Data on File 2015

MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του BASDAI η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



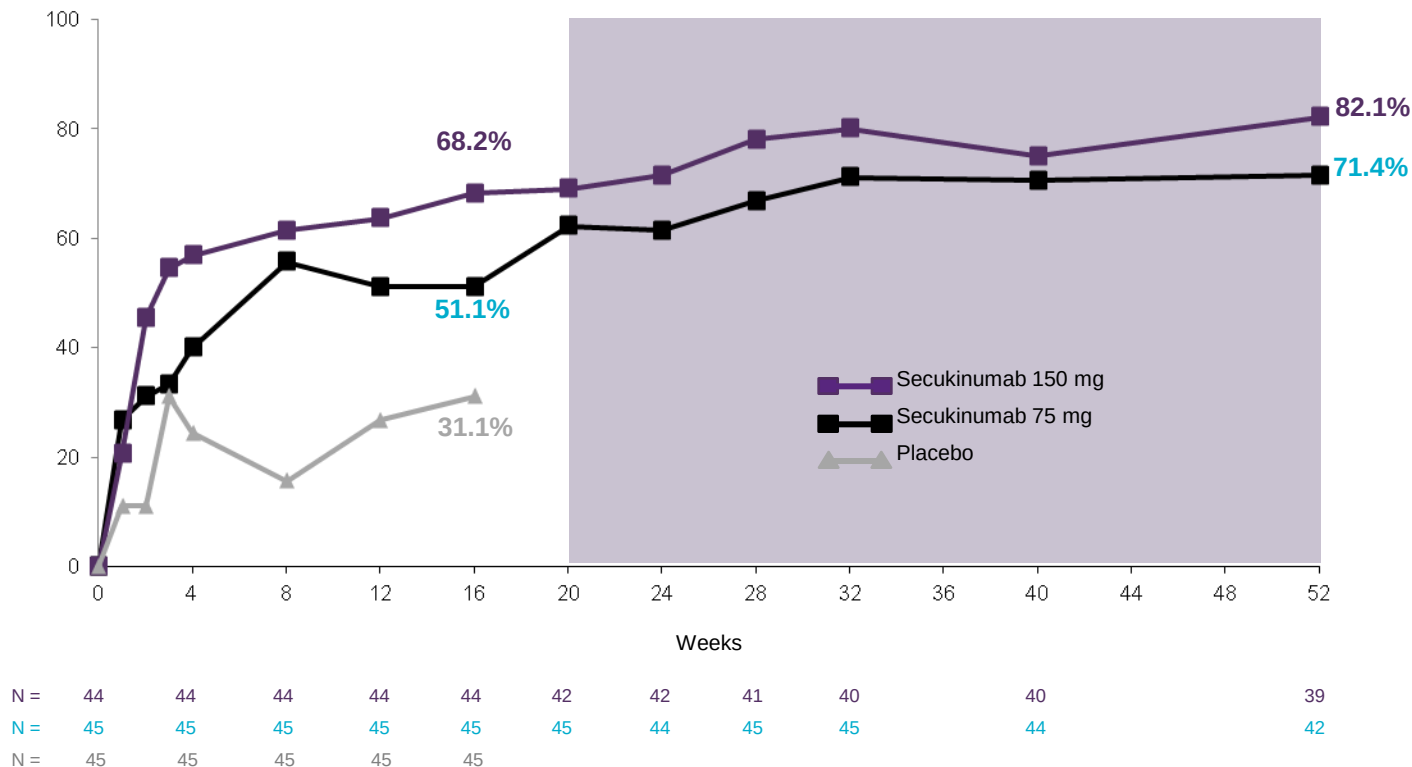
* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo.
P-values at Week 16 adjusted for multiplicity
Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 52.

MEASURE 2:

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

MEASURE 2:

80% ασθενών εμφανίζουν ταχεία απάντηση κατά ASAS20 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

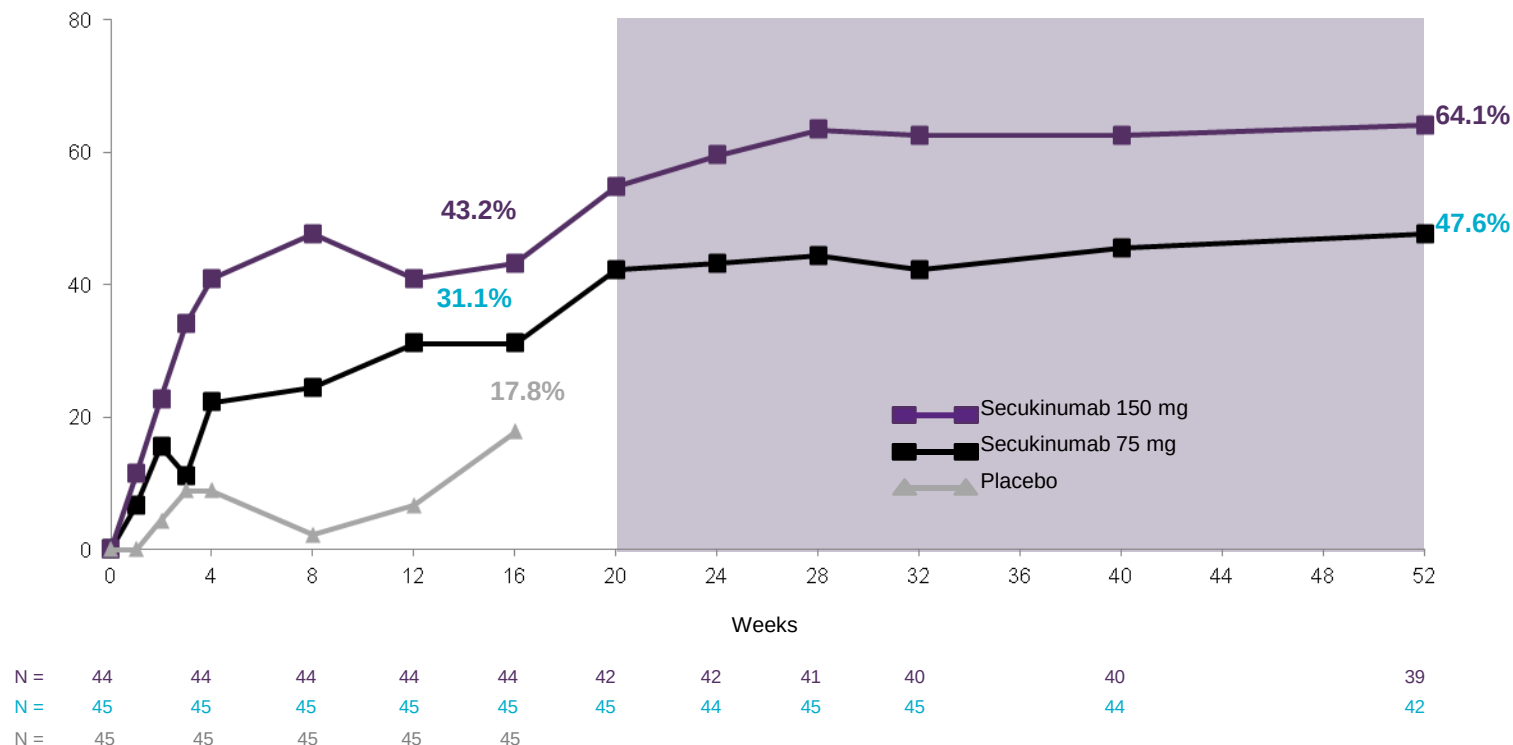


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; *P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.

Where shown, observed data highlighted in grey box

MEASURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ASAS40 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

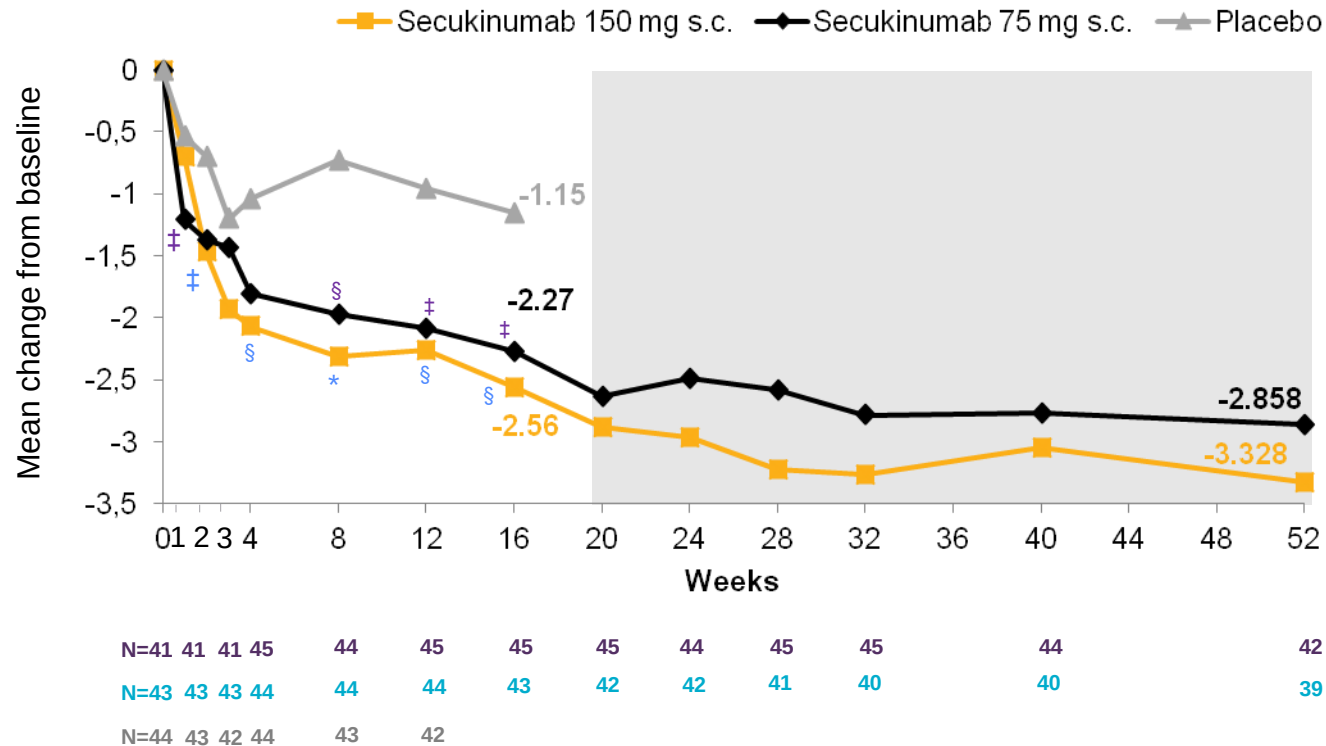


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ¶P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.

Where shown, observed data highlighted in grey box

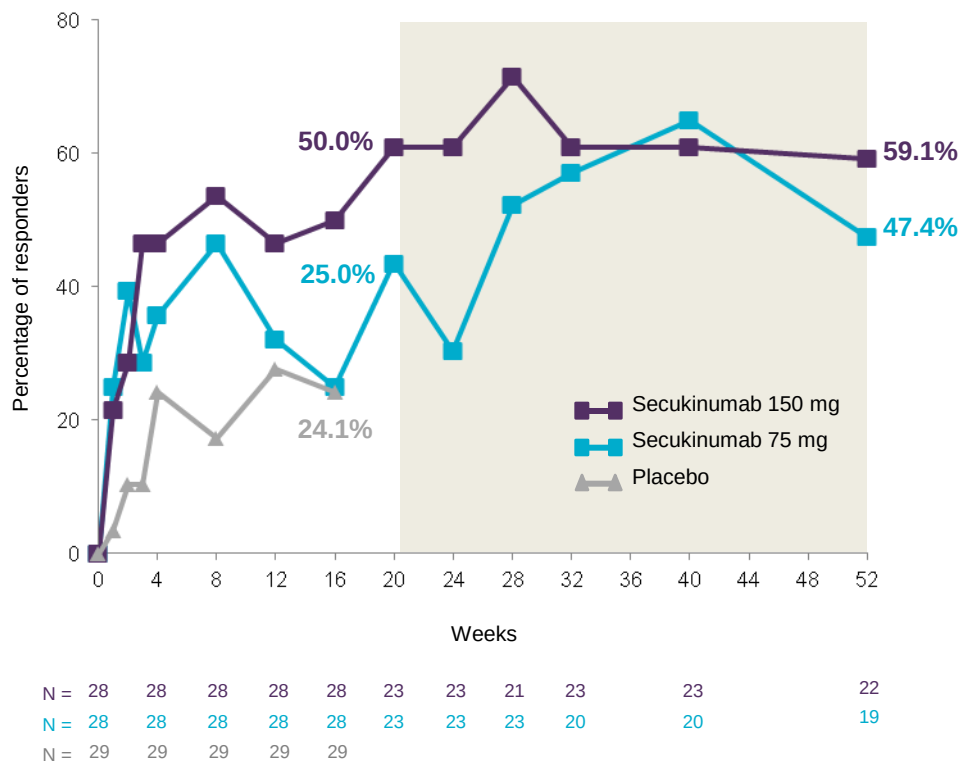
MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του BASDAI η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



*P < 0.0001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 versus placebo. MMRM data up to Week 16 and observed data from Week 20–52 (grey shaded area)

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

MEASURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ASAS20 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

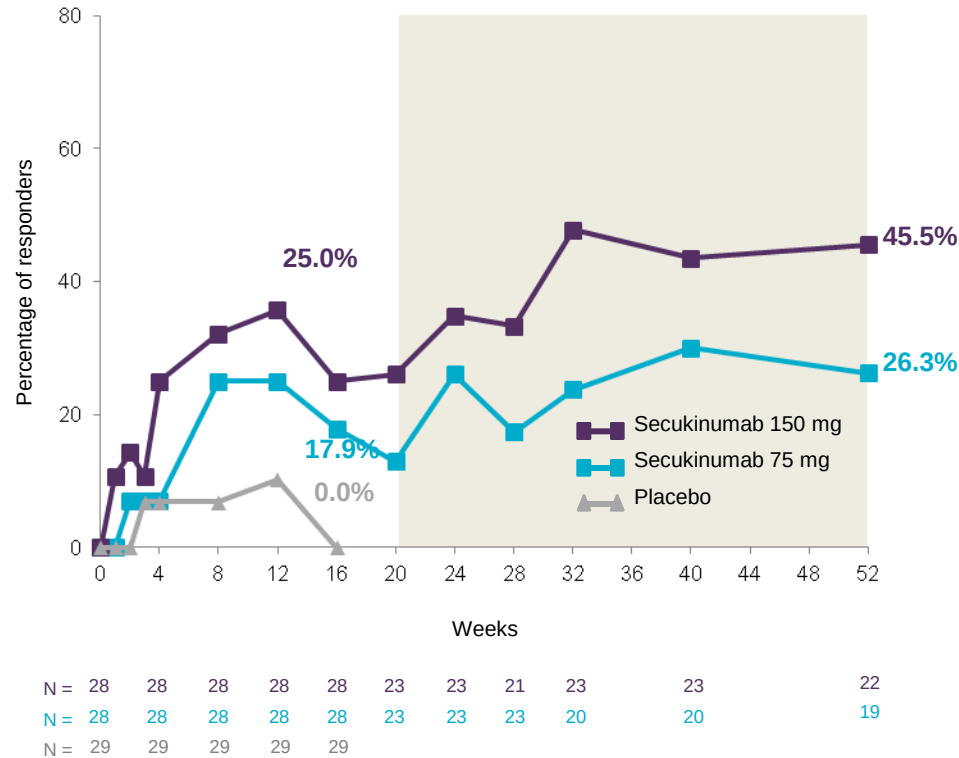


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.

Where shown, observed data highlighted in grey box

MEASURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ASAS40 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

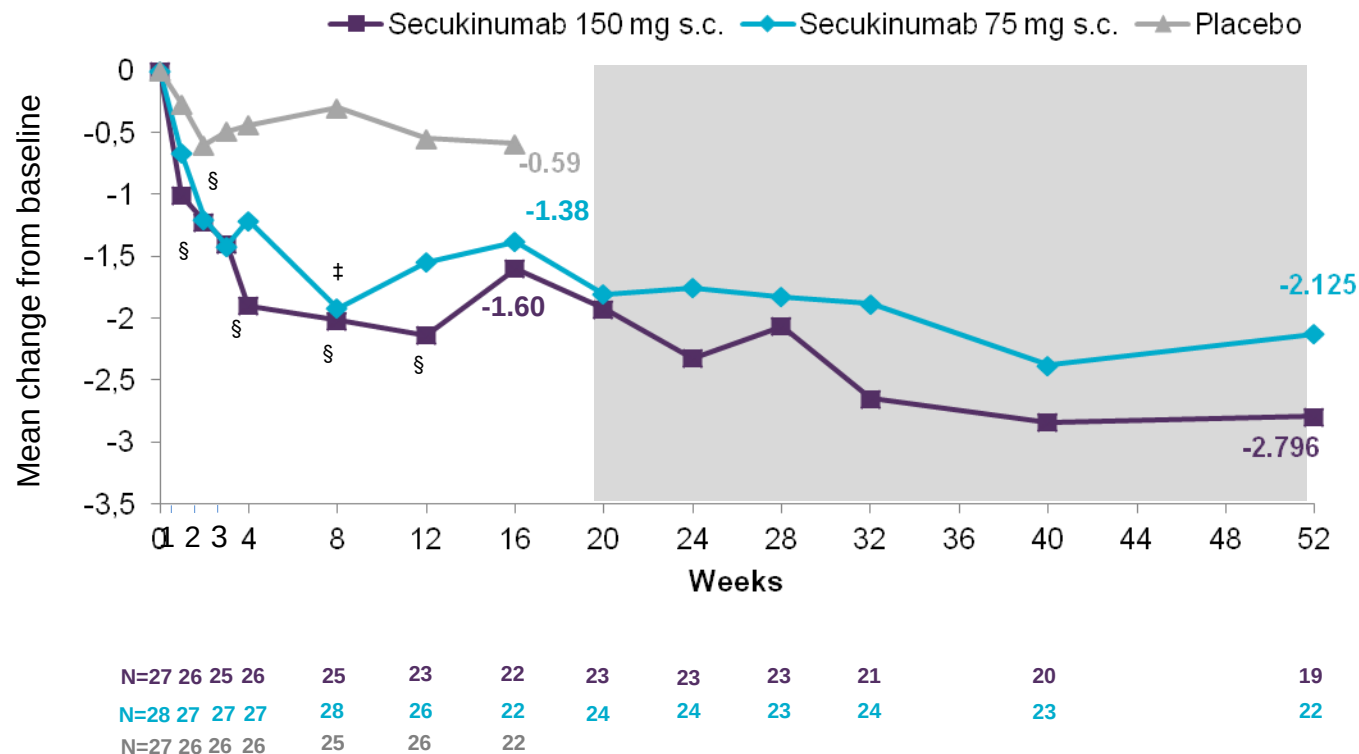


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 16.

Where shown, observed data highlighted in grey box

MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του BASDAI η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



*P < 0.0001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 versus placebo. MMRM data up to Week 16 and observed data from Week 20–52 (grey shaded area)

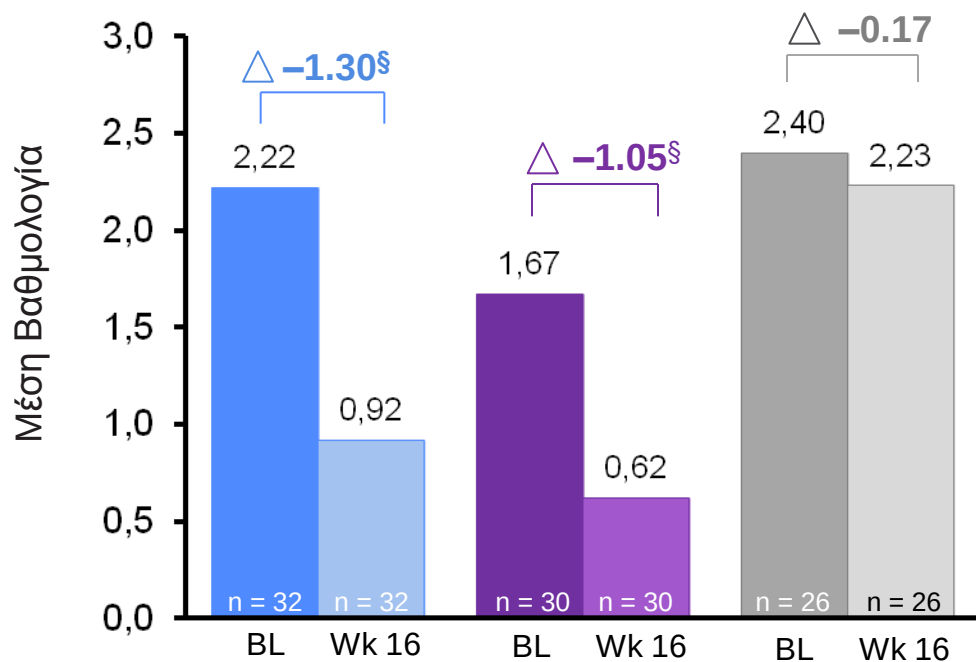
**Το Secukinumab αναστέλλει
την ακτινολογική εξέλιξη της
νόσου & βελτιώνει την
ποιότητα ζωής**

MRI και Ακτινολογική εξέλιξη της νόσου
SF36, AS QoL

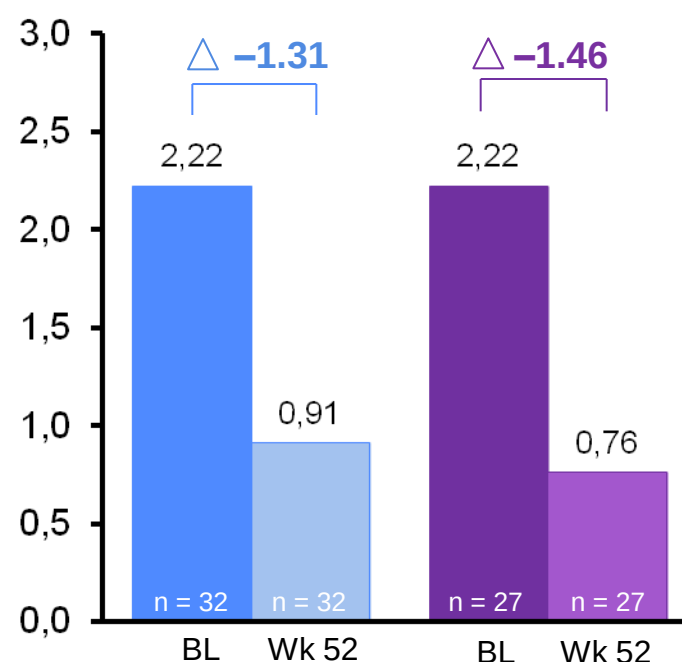
MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη Μείωσε την Φλεγμονή της Ιερολαγόνιας Άρθρωσης την Εβδομάδα 16 και η μείωση διατηρείται ως την Εβδομάδα 52

Συνολική Βαθμολογία Οιδήματος Ιερολαγόνιας Άρθρωσης Berlin

Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 16



Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 52



Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.
 Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.
 Εικονικό φάρμακο

Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c.
 Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.

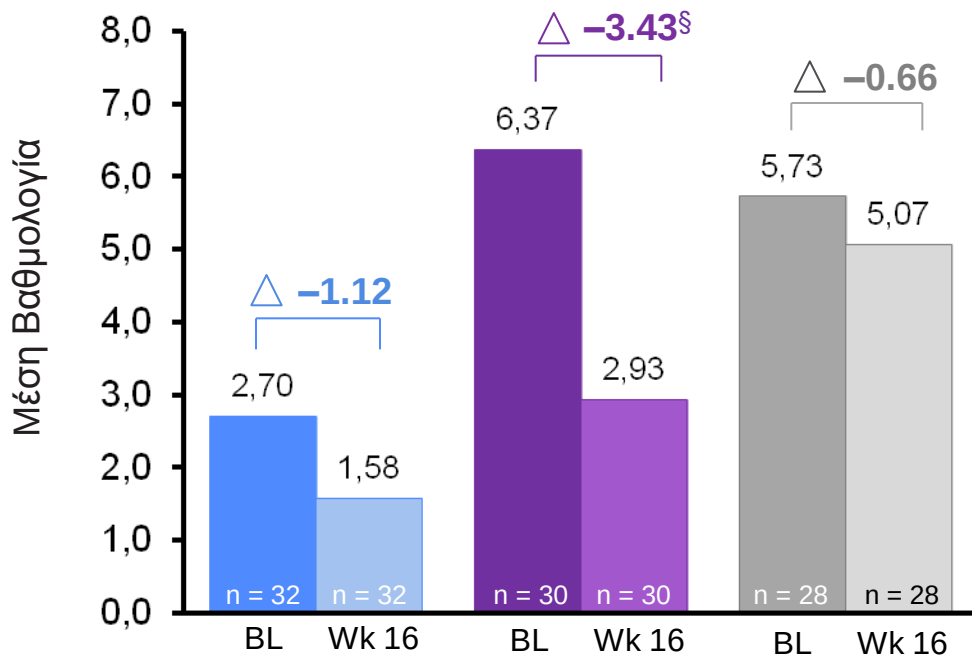
\$P < 0.01\$ έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16 με χρήση μη παραμετρικού μοντέλου ANCOVA,

Παρατηρηθέντα δεδομένα παρουσιάζονται την Εβδομάδα 52. Τα δεδομένα προέρχονται από υποομάδα ατόμων χωρίς ιστορικό αντι-TNF που είχαν ελεγχθεί με MRI Δ, μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς ως την Εβδομάδα 16 / 52

MEASURE 1: Η Σεκουκινουμάμπη Μείωσε την Φλεγμονή της Σπονδυλικής Στήλης την Εβδομάδα 16 και η μείωση διατηρείται ως την εβδομάδα 52

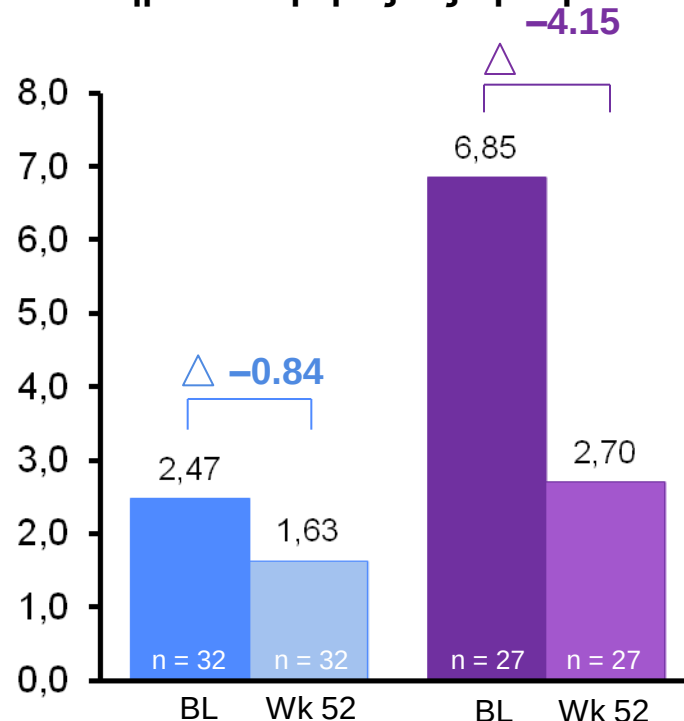
Βαθμολογία Σπονδυλικής Στήλης Berlin

Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 16



Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. Εικονικό φάρμακο

Σημείο αναφοράς ως Εβδομάδα 52

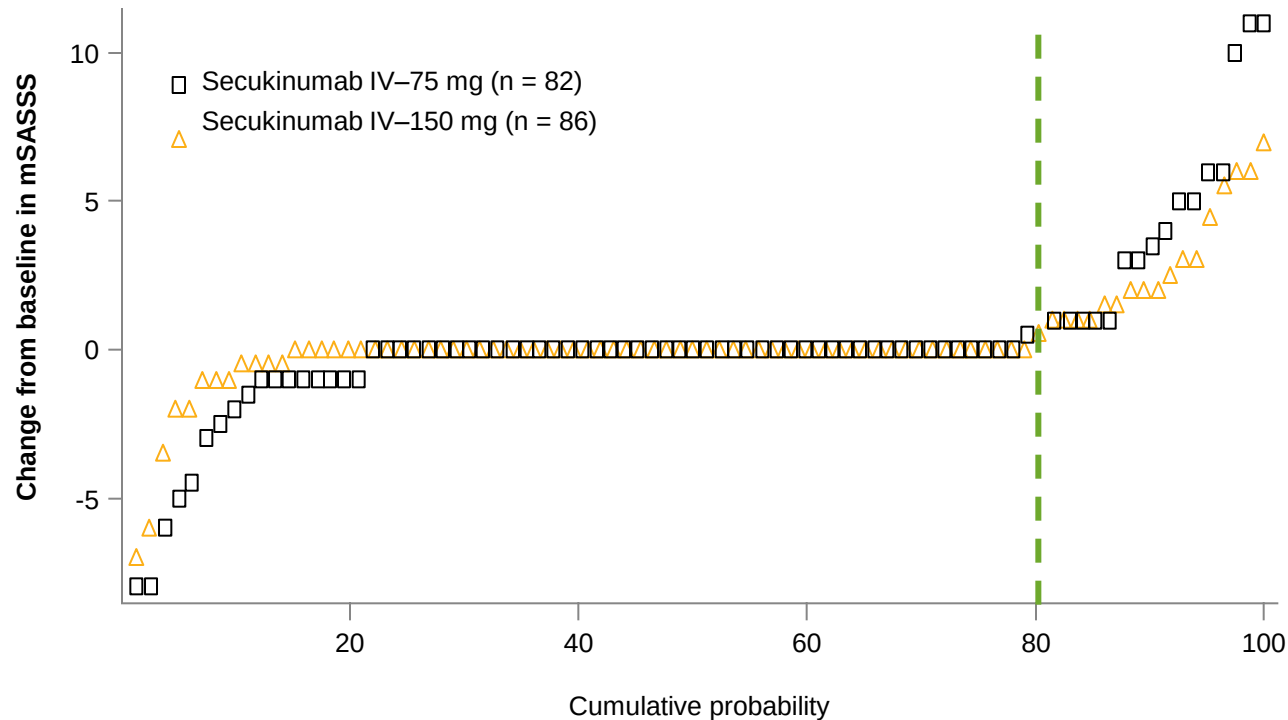


Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. Σεκουκινουμάμπη 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c.

[§]P < 0.01 έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 16 με χρήση μη παραμετρικού μοντέλου ANCOVA, Παρατηρηθέντα δεδομένα παρουσιάζονται την Εβδομάδα 52. Τα δεδομένα προέρχονται από υποομάδα ατόμων χωρίς ιστορικό αντι-TNF που είχαν ελεγχθεί με MRI Δ, μέση μεταβολή από το σημείο αναφοράς ως την Εβδομάδα 16 / 52

MEASURE 1: 80% των ασθενών που έλαβαν Secukinumab εμφάνισαν αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης στην σπονδυλική στήλη έως την Εβδομάδα 104 (mSASSS)

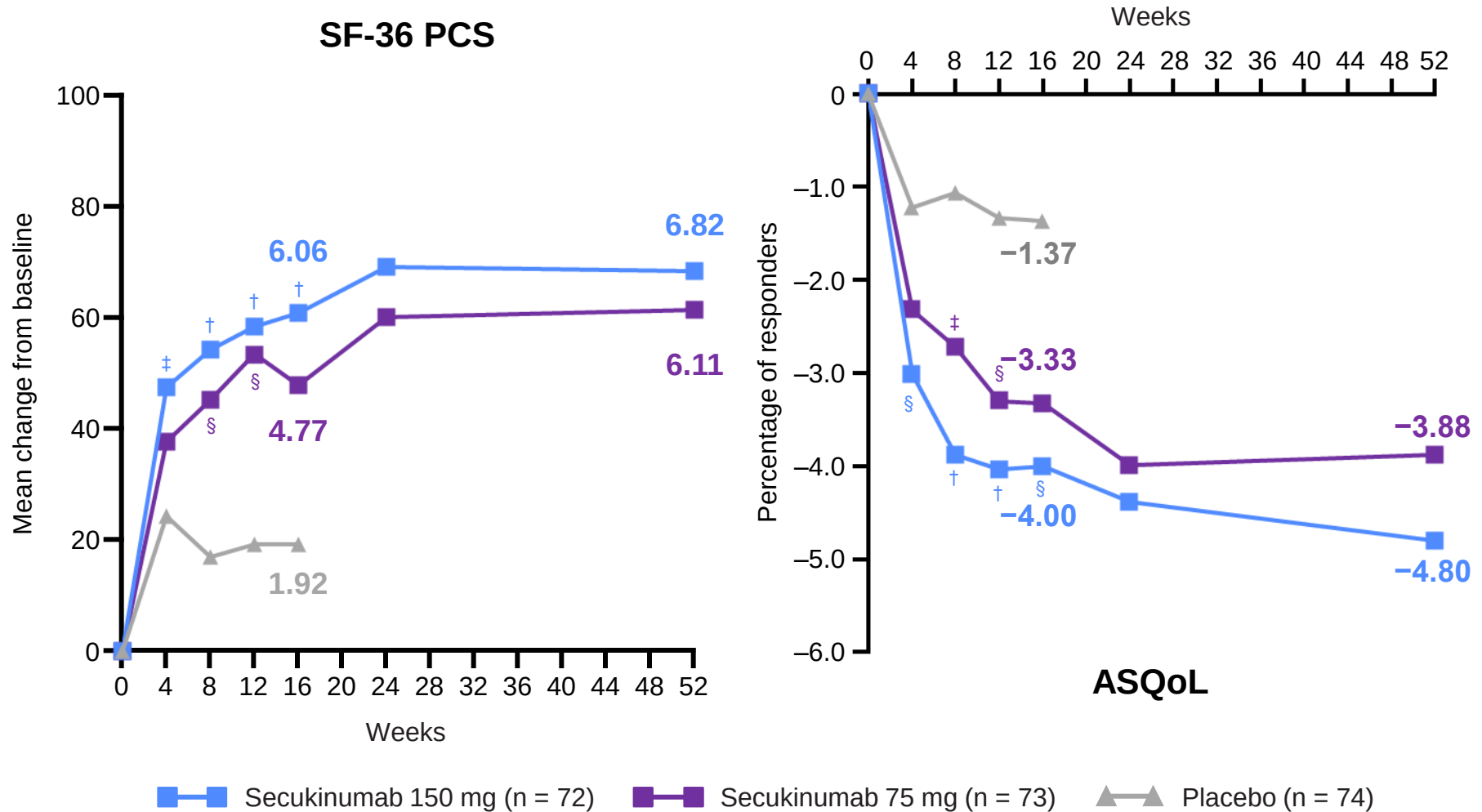
Έως και το 80% των ασθενών που έλαβαν secukinumab δεν παρουσίασαν αύξηση στην mSASSS βαθμολογία για πάνω από 2 χρόνια



- Baseline mSASSS score: Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg: 10.84; secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg: 9.63
Data from subjects with x-rays at baseline and Week 104 (x-ray completers; observed data)

- Baraliakos X, et al. Late-breaking abstract 6L: American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, November 2015, San Francisco, USA.

MEASURE 2: Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του SF-36 PCS και ASQoL η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



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

P -values at Week 16 adjusted for multiplicity of testing.

Least square means from mixed effect model repeated measures to Week 52

Baeten D & Sieper J, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.

**Δεδομένα ασφάλειας από τις
μελέτες MEASURE**

Ασφάλεια σε Όλη τη Διάρκεια της Περιόδου Αναφοράς

	Περίοδος Ελέγχου με Εικονικό Φάρμακο: 16 Εβδομάδες		Συνολική Περίοδος Ασφάλειας
Μεταβλητή	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 394	Εικονικό φάρμακο N = 196	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 571 ^a
Μέση έκθεση, ημέρες (SD)	112 (14.3)	109 (22.6)	442 (143)
Ελάχ–μεγ έκθεση, ημέρες	8–195	1–176	8–757
Θάνατοι, n (%)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΣ, n (%)	11 (2.8)	10 (5.1)	27 (4.7)
	No. of Events (%)		No. of Events, n (EAIR per 100 pt–yrs)
Οποιοδήποτε ΑΣ	259 (65.7)	115 (58.7)	466 (206.8)
Οποιοδήποτε ΣΑΣ	13 (3.3)	8 (4.1)	25 (7.9)
Πιο συχνά ΑΣ^b			
Ρινοφαρυγγίτιδα	44 (11.2)	12 (6.1)	107 (17.9)
Διάρροια	12 (3.0)	7 (3.6)	53 (8.1)
Κεφαλαλγία	26 (6.6)	13 (6.6)	53 (8.3)
ΑΣ Ειδικού ενδιαφέροντος			
Νόσος Crohn's	2 (0.5)	0	5 (0.7)
Λοιμώξεις	121 (30.7)	35 (17.9)	298 (68.8)
<i>Candida</i>	2 (0.5)	0	6 (0.9)
MACE (adjudicated)	1 (0.3)	0	3 (0.4)
Ουδετεροπενία	10 (2.5)	1 (0.5)	27 (4.1)
Κακοήθειες ή αδιευκρίνιστοι όγκοι	1 (0.3)	1 (0.5)	4 (0.6)

Ανοσογονικότητα: Αντισώματα κατά της σεκουκινουμάμπης που προέκυψαν στη διάρκεια της θεραπείας ανιχνεύθηκαν σε 2 (0.3%) ασθενείς, χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας ή ΑΣ

Entire safety reporting period was from baseline until Week 52 visit of last patient in each study. EAIR, exposure-adjusted incidence rate.

^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 EAIR of ≥8.0 per 100 patient-years in the any 'secukinumab group' during the entire safety reporting period.

Deodhar A, et al. Poster presentation at:
American College of Rheumatology (ACR)
Annual Meeting, November 2015, San
Francisco, CA, USA.

Συμπεράσματα από το Πρόγραμμα Μελετών MEASURE στην ΑΣ

- Η σεκουκινουμάμπη 150 mg s.c. μείωσε σημαντικά τα σημεία και συμπτώματα της ΑΣ και η βελτίωση παρατηρήθηκε:
 - ήδη από την Εβδομάδα 1 και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 52 εβδομάδων
 - στη σωματική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, τις μετρήσεις φλεγμονής, τα δομικά χαρακτηριστικά
 - τόσο σε πληθυσμούς χωρίς ιστορικό λήψης αντι-TNF όσο και σε πληθυσμούς αντι-TNF-IR
- Περίπου το 80% των ατόμων που λάμβαναν secukinumab δεν παρουσίασαν αύξηση στον δείκτη mSASSS έως τα 2 έτη
- Η σεκουκινουμάμπη ήταν καλά ανεκτή χωρίς απροσδόκητα ευρήματα ασφάλειας

Η Εμπειρία της Κλινικής μας

- Συμμετοχή σε κλινική μελέτη τόσο σε ΑΣ όσο και ΨΑ
- Σχεδιασμός ανάλογος με τις προηγούμενες
- Η μελέτη συνεχίζεται και δεν έχουμε ακόμη συνολικά αποτελέσματα
- Κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν μέχρι τώρα
- Καλό αποτέλεσμα

Η Εμπειρία της Κλινικής μας

- Η ενασχόληση με κλινικές μελέτες «σπάει τον πάγο» με τις νέες θεραπείες γιατί πάντα προϋπάρχει:
- Έλλειψη γνώσης
- Ανασφάλεια για ανεπιθύμητες
- Αβεβαιότητα για την αποτελεσματικότητα

Συμπεράσματα

- Υπάρχει πάντα ανάγκη για νέα μονοπάτια θεραπείας
- Η ανάγκη αυτή ισορροπεί ανάμεσα σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- Η αποτελεσματικότητα πρέπει πάντα να περνά και το τεστ της καθημερινής κλινικής πράξης
- Ένα ασφαλές φάρμακο έχει κάνει το πρώτο βήμα

- Το δεύτερο βήμα είναι δικό μας...
- Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας

Το δοσολογικό σχήμα της Σεκουκινουμάμπης στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg με υποδόρια ένεση και αρχική χορήγηση τις Εβδομάδες 0, 1, 2 και 3, ακολουθούμενη από δοσολογία συντήρησης με μηνιαία χορήγηση που ξεκινάει την Εβδομάδα 4.

Για όλες τις παραπάνω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 16 εβδομάδων θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από θεραπεία έως και 16 εβδομάδων. Ορισμένοι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση πιθανόν να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με συνέχιση της θεραπείας πέραν των 16 εβδομάδων.