



TNF İNHİBİTÖRLERİ DIŞI BİYOLOJİK DMARD'LAR

Dr. Melike Ersoy

Sunum Planı:

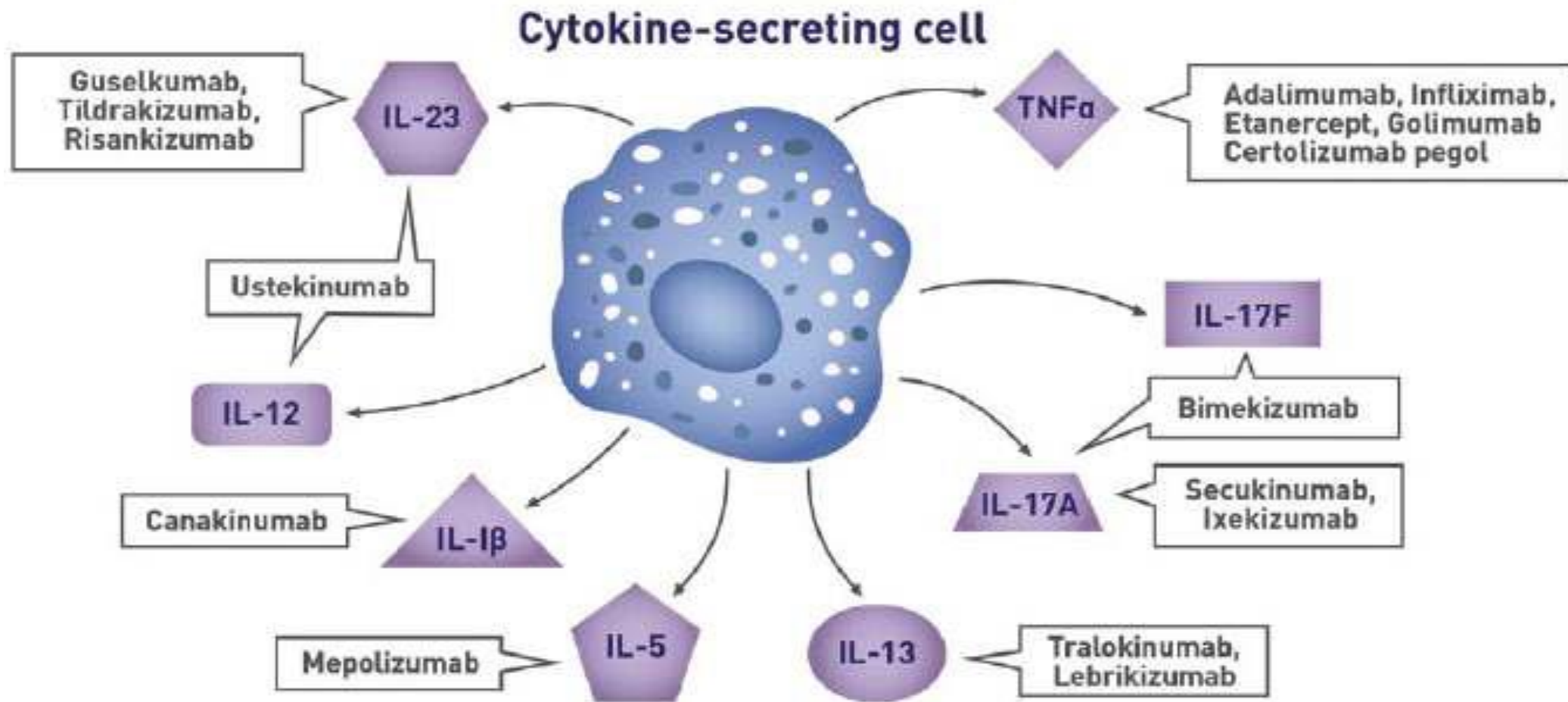
- ▶ Anti TNF dışı biyolojik DMARD'ların etki mekanizması
- ▶ Kullanım alanları
- ▶ Kullanım şekilleri
- ▶ Belirgin yan etkileri



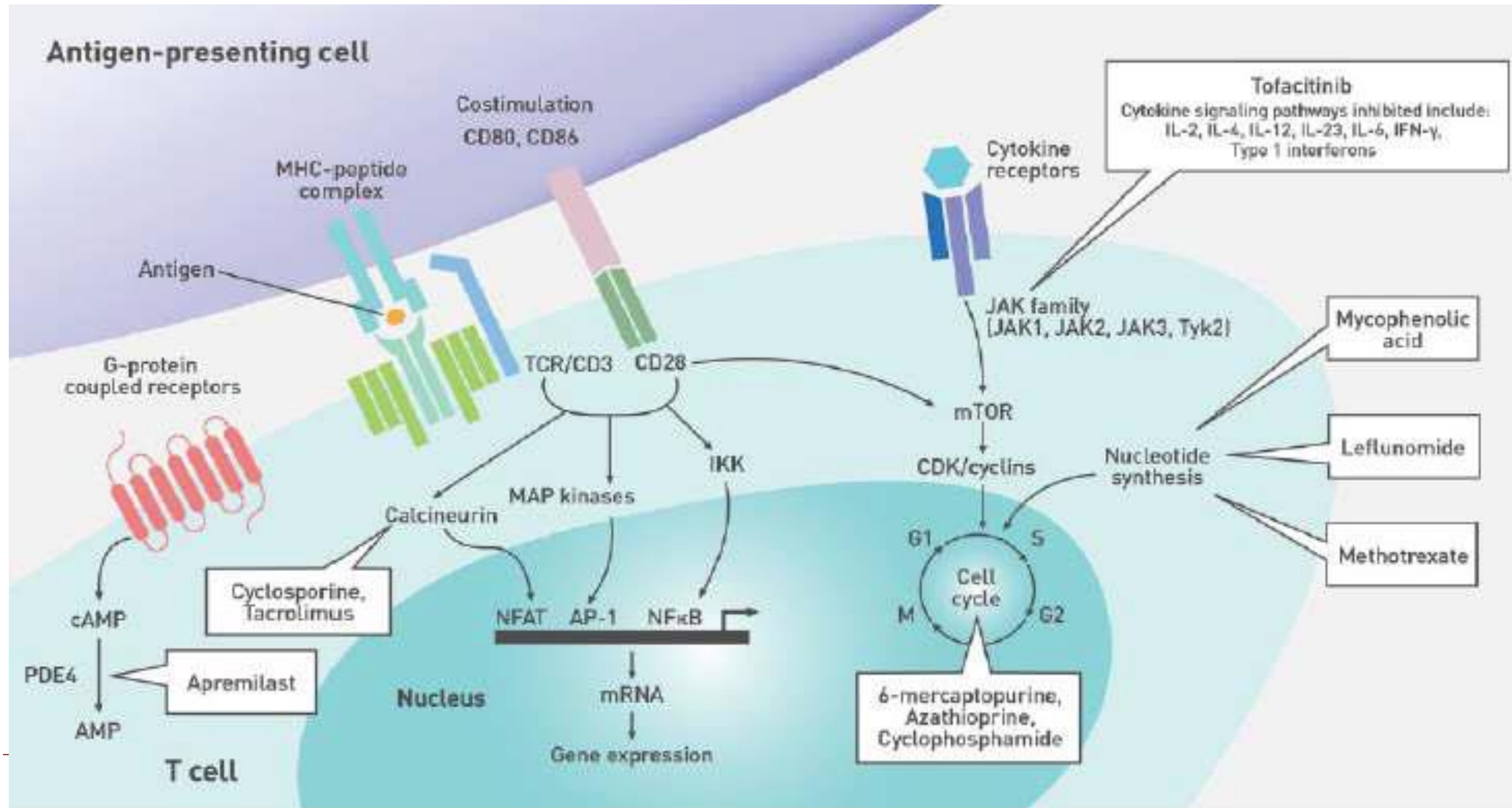
-
- ▶ Biyolojik tedavi  Otoimmün veya otoinflamatuar hastalıkların patogeneğinde rol alan bazı sitokin ya da hücrelerin baskılanmasına yönelik genetik mühendislik teknolojisi kullanılarak geliştirilen moleküllerin kullanıldığı tedavi



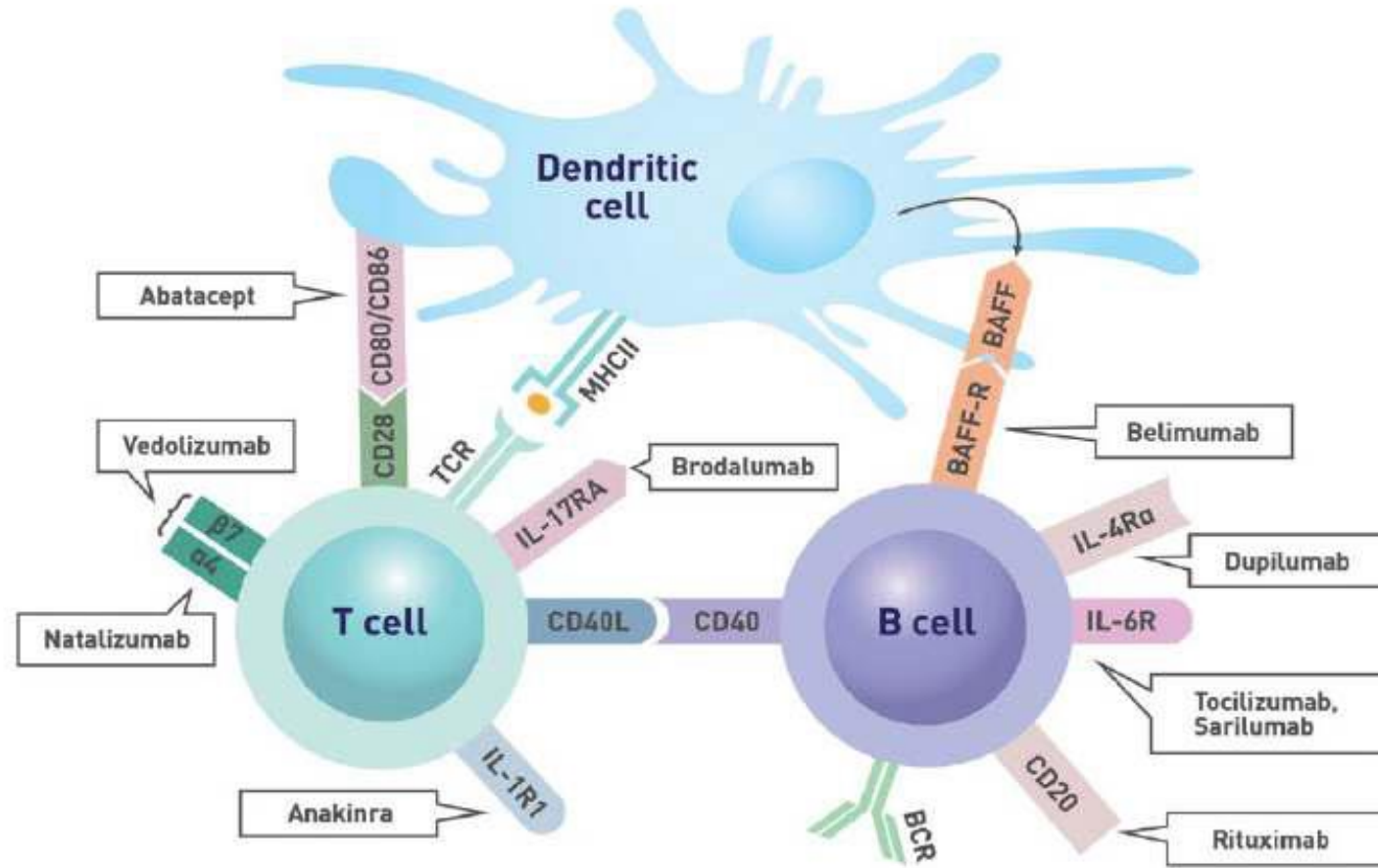
Sitokin inhibisyonu



T hücre aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri bloke ederek



B hücre depleasyonu



I. SİTOKİN İNHİBİTÖRLERİ

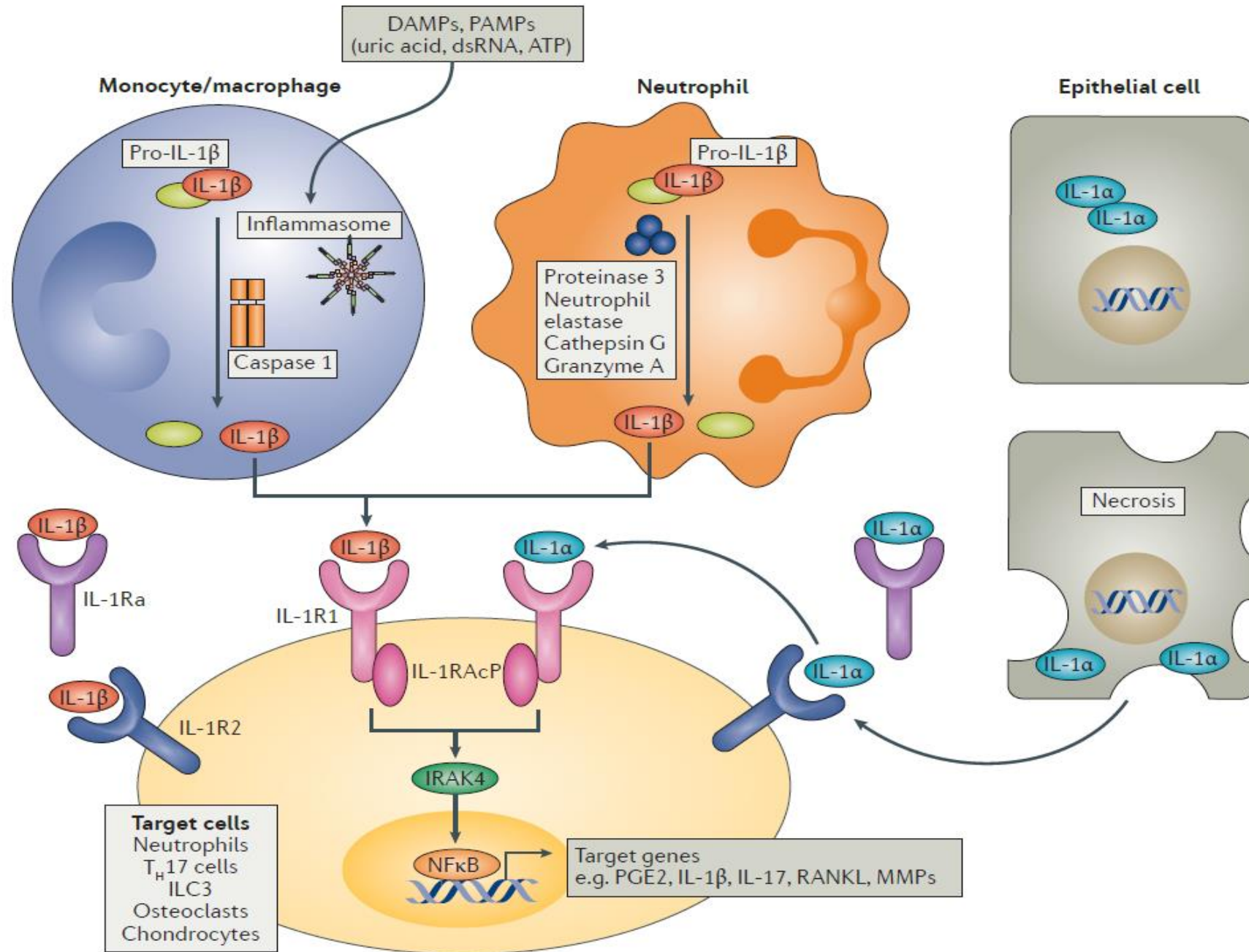
- ▶ 1. İnterlökin 1 (IL-1) İnhibitörleri
- ▶ 2. İnterlökin 6 (IL-6) İnhibitörleri
- ▶ 3. İnterlökin 17 (IL-17) İnhibitörleri
- ▶ 4. İnterlökin 12/23 (IL-12/23) İnhibitörleri



1. *İnterlökin 1 (IL-1) İnhibitörleri:*

- ▶ IL-1 ailesinde IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olmak üzere üç ligand vardır.
- ▶ IL-1 α ve IL-1 β inflamatuvar yanıtta kritik rol oynar
- ▶ IL-1 reseptör ailesinde de 3 tane üye vardır:
 - ▶ • Tip-1 IL-1 reseptörü (IL-1RI)
 - ▶ • Tip-2 IL-1 reseptörü (IL-1RII)
 - ▶ • IL-1 reseptör aksesuar proteini (IL-1RAcP)

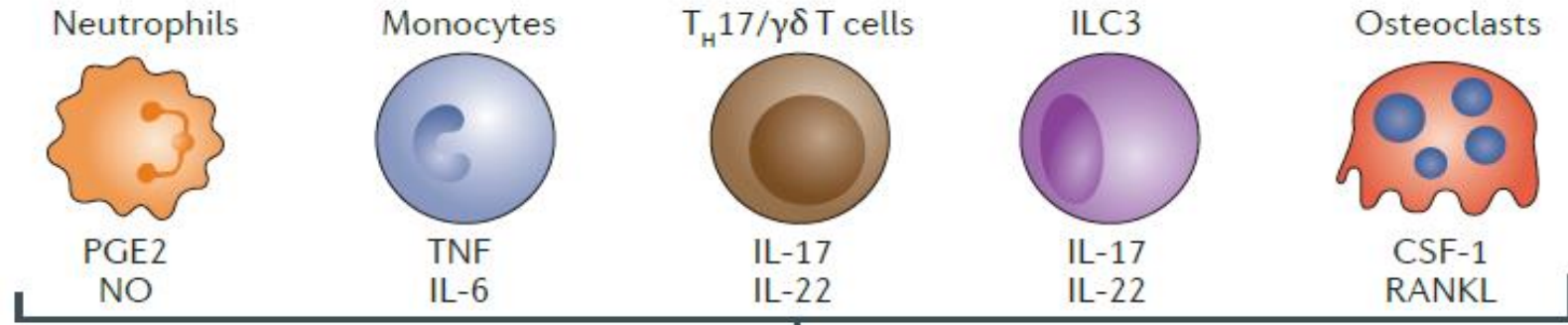




-
- ▶ IL-1 inflamatuvar yanıtta akut faz proteinlerinin üretimi
 - ▶ Ateş yüksekliği
 - ▶ Kemik resorpsiyonu
 - ▶ Kıkırdak yıkımı
 - ▶ İntimal inflamasyon (aterogenez)
 - ▶ Th1 ve Th17 yanıtlarının şiddetlenmesinde rol oynar

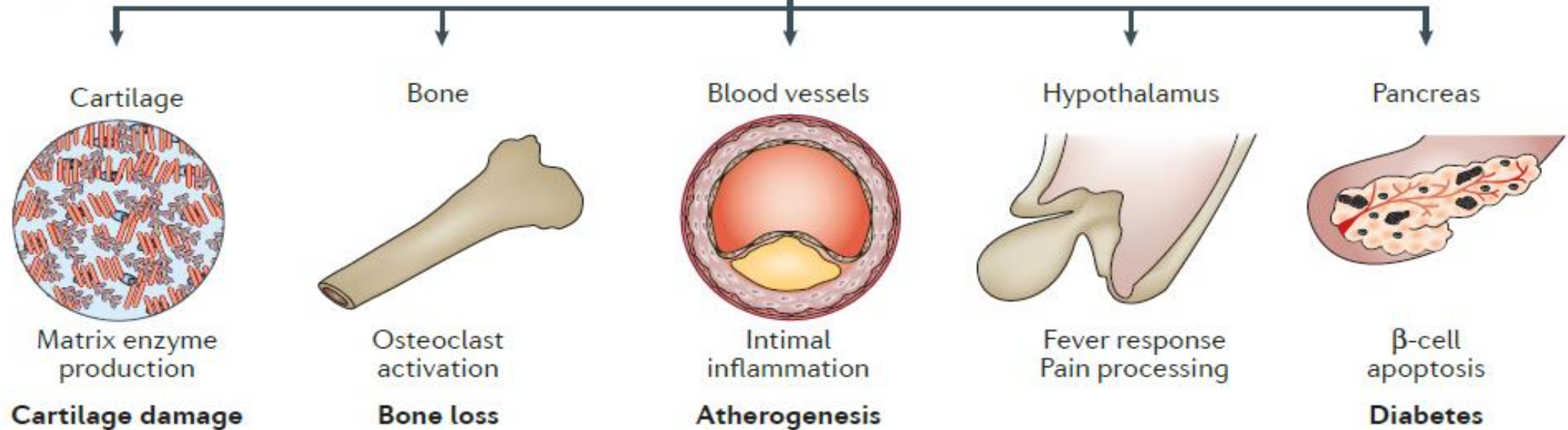


Immune cells



IL-1

Organ systems



1. İnterlökin 1 (IL-1) İnhibitörleri:

- ▶ İnflamazom aktivasyonunun rol oynadığı
 - Gut artriti
 - Erişkin still sendromu
 - Otoinflamatuvar hastalıklarda etkin
- ▶ Günümüzde üç adet kullanımda olan ve yeni geliştirilmekte olan IL-1 inhibitörü bulunmaktadır.
 - ▶ i. Tip 1 IL-1 reseptör (IL-1R1) rekombinan inhibitörü olan anakinra
 - ▶ ii. IL-1 β insan monoklonal antikoru olan kanakinumab
 - ▶ iii. Hem IL-1 α , hem de IL-1 β 'yı nötralize edebilen, bir çözünür IL-1 TRAP füzyon proteini olan rilonasept
 - ▶



Table 1 | Treatments for rheumatic diseases that target IL-1 family members

Drug name	Target	Type of agent	Indication(s)	Refs
<i>Approved^a</i>				
Anakinra	IL-1R1 (IL-1 α and IL-1 β)	Recombinant human IL-1Ra	CAPS ^a , RA ^a , AoSD, sJIA, gout and many other off-label indications	Reviewed in ^{14,361}
Rilonacept	IL-1 β , IL-1 α and IL-1Ra	IL-1R1 fusion protein	CAPS ^a , AoSD	362,363
Canakinumab	IL-1 β	Anti-IL-1 β mAb	AoSD ^a , CAPS ^a , FMF ^a , gout ^a , sJIA ^a	66,347,364
<i>In clinical trials</i>				
Gevokizumab	IL-1 β	Anti-IL-1 β mAb	Behçet disease	349
MABp1	IL-1 α	Anti-IL-1 α mAb	Hidradenitis suppurativa	90
AMG 108	IL-1R1 (IL-1 α and IL-1 β)	Anti-IL-1R1 mAb	OA, RA	197,350
Lutikizumab	IL-1 α and IL-1 β	mAb with dual affinity for IL-1 α and IL-1 β	OA	192,193,351,365
Tadekinig alfa	IL-18	Recombinant human IL-18BP	AoSD	177,227

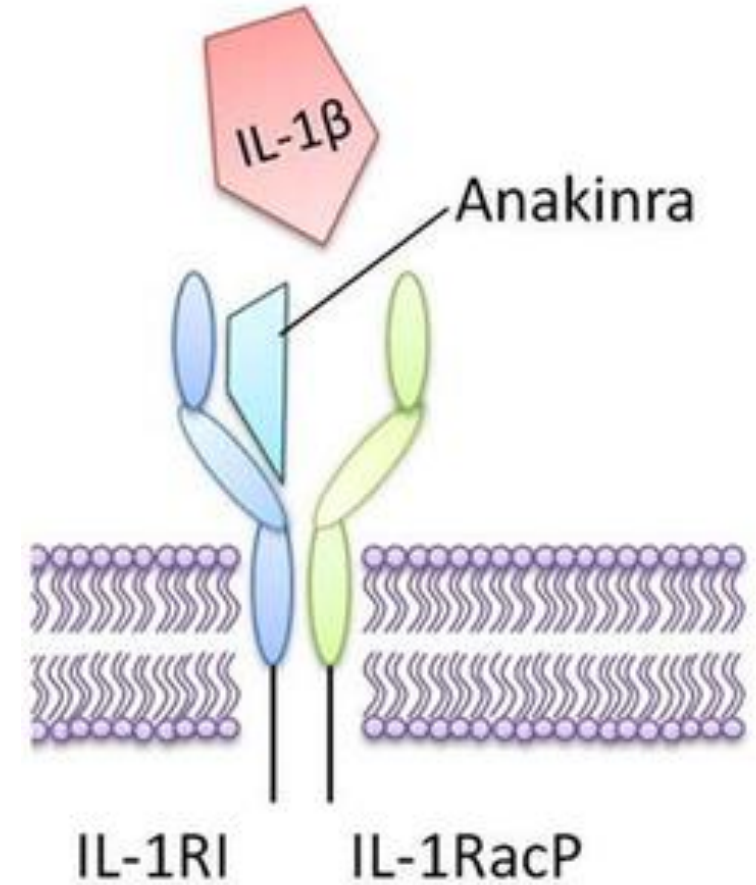
AoSD, adult-onset Still's disease; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; FMF, familial Mediterranean fever; IL-1R, IL-1 receptor; IL-1Ra, IL-1 receptor antagonist; IL-18BP, IL-18 binding protein; mAb, monoclonal antibody; OA, osteoarthritis; RA, rheumatoid arthritis; sJIA, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. ^aInformation about approvals for the listed indications is detailed in Supplementary Table S2.



Anakinra:

IL-1 α ve IL-1 β ile yarışarak, tip 1 IL-1 reseptörüne bağlanmalarına engel olur ve hem IL-1 α hem de IL-1 β 'yi nötralize eder.

Anakinra



Anakinra:

- ▶ 2002 yılından bu yana RA tedavisinde kullanımı uygun görüldü
- ▶ Sistemik başlangıçlı Juvenil idiyopatik artrit (JIA)
- ▶ Erişkin still hastalığı
- ▶ Tedaviye dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)/Amiloidoz
- ▶ Kriyoprin ilişkili periyodik sendromların (CAPS) tedavisinde kullanılmaktadır

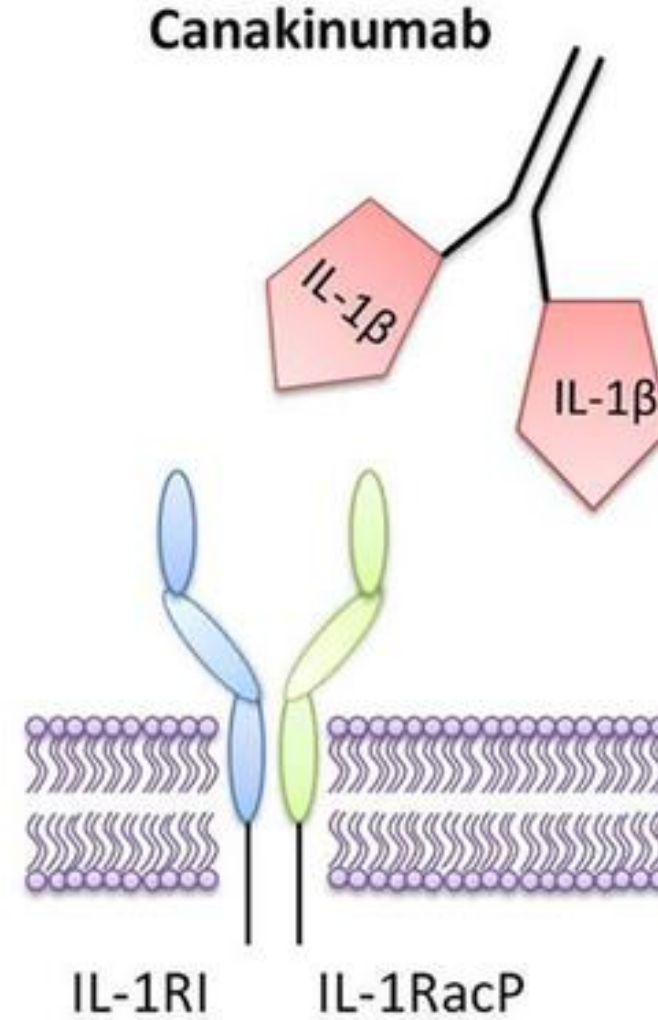


- Günlük 100 mg dozunda SC



Kanakinumab:

- ▶ Çözünür IL-1 β 'ya selektif, insan monoklonal antikoru.
- ▶ IL-1 α 'ya bağlanmaz.



Interruption in signal transduction

Kanakinumab:

- ▶ Gut artriti
- ▶ FMF
- ▶ CAPS
- ▶ TNF reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
- ▶ Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS)
- ▶ Mevalonat kinaz eksikliği (MKD) tedavilerinde kullanılır

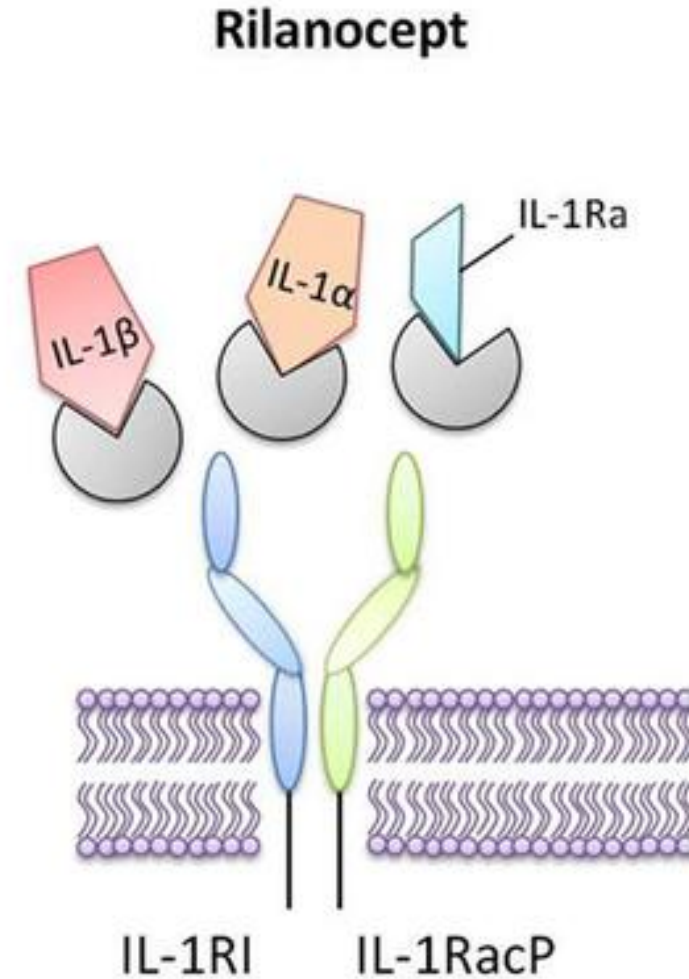


-
- ▶ 4-8 hafta ara ile 150 mg SC



Rilonasept:

- ▶ IL-1 β , IL-1 α ve IL-1 reseptörünü bloke ederek etki gösteren bir füzyon proteinidir.



-
- ▶ FDA tarafından sadece CAPS kullanımı onaylanmıştır.
 - ▶ JIA’te etkinliği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır.



- ▶ 320 mg SC yükleme dozu
- ▶ sonrası haftada bir 160 mg SC idame



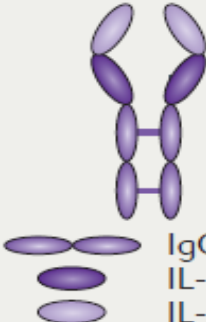
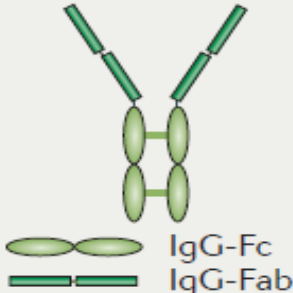
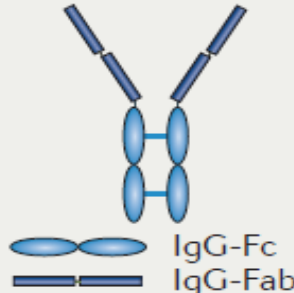
	Anakinra	Rilonacept	Canakinumab	Gevokizumab
	 IL-1Ra	 IgG-Fc IL-1R IL-1RAcP	 IgG-Fc IgG-Fab	 IgG-Fc IgG-Fab
Parameter	IL-1Ra	IL-1R/IL-1RAcP-Fc	Anti-IL-1 β antibody	Anti-IL-1 β antibody
Structure	Recombinant protein	Fc fusion protein	IgG1 mAb	IgG2 mAb
Binding to IL-1 α	Yes	Yes	No	No
Affinity to IL-1 β	None	0.5 pmol	23 pmol	300 fmol
Half life	5 hours	8 days	26 days	22 days
Dose	100 mg daily	160 mg/week	4 mg/kg/4–8 weeks 150 mg single dose	–
Approved	RA, CAPS	CAPS (only USA)	CAPS, gout, sJIA	–
Off label use	sJIA, AOSD, CPPD Gout, CPPD, HACD Schnitzler syndrome	–	AOSD, Schnitzler syndrome	–
In testing	–	–	CVD, diabetes	CVD, diabetes, Behçet syndrome, pyoderma gangrenosum
Refs	143	144,145	146	147

Figure 3 | Strategies to achieve therapeutic inhibition of IL-1. Structural, pharmacological and disease characteristics of current interleukin IL-1 inhibitors. Rilonacept has one extracellular domain of IL-1 receptor type 1 (IL-1R1) and one of IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) bound to the Fc portion of IgG. AOSD, adult onset Still disease; CAPS, cryopyrin-associated periodic syndrome; CPPD, calcium pyrophosphate disease; CP, calcifying periartthritis; CVD, cardiovascular disease; IL-1Ra, IL-1 receptor antagonist; mAb, monoclonal antibody; RA, rheumatoid arthritis; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

Yan etki

- ▶ Enjeksiyon yeri reaksiyonu
- ▶ Üst solunum yolu enfeksiyonları
- ▶ Transaminaz yüksekliği

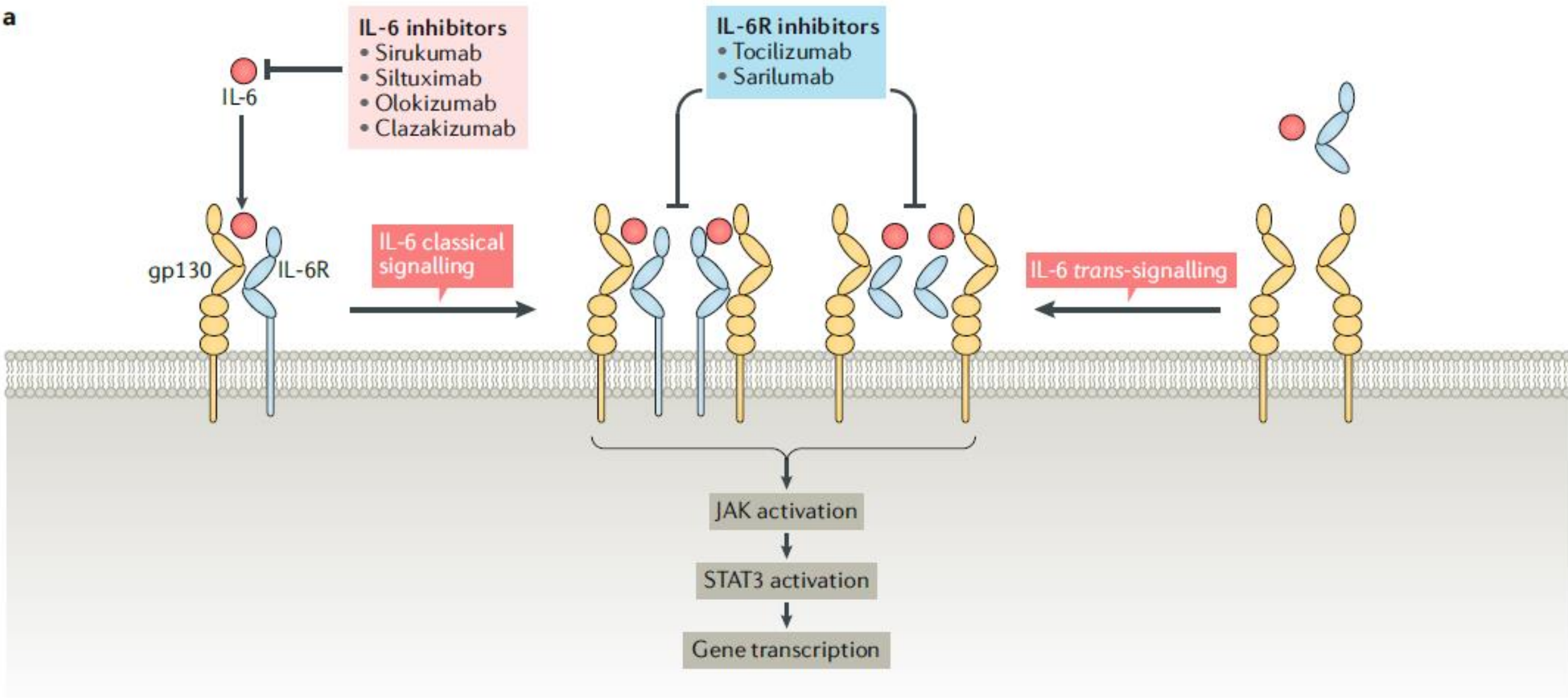


2. İnterlökin 6 (IL-6) İnhibitörleri:

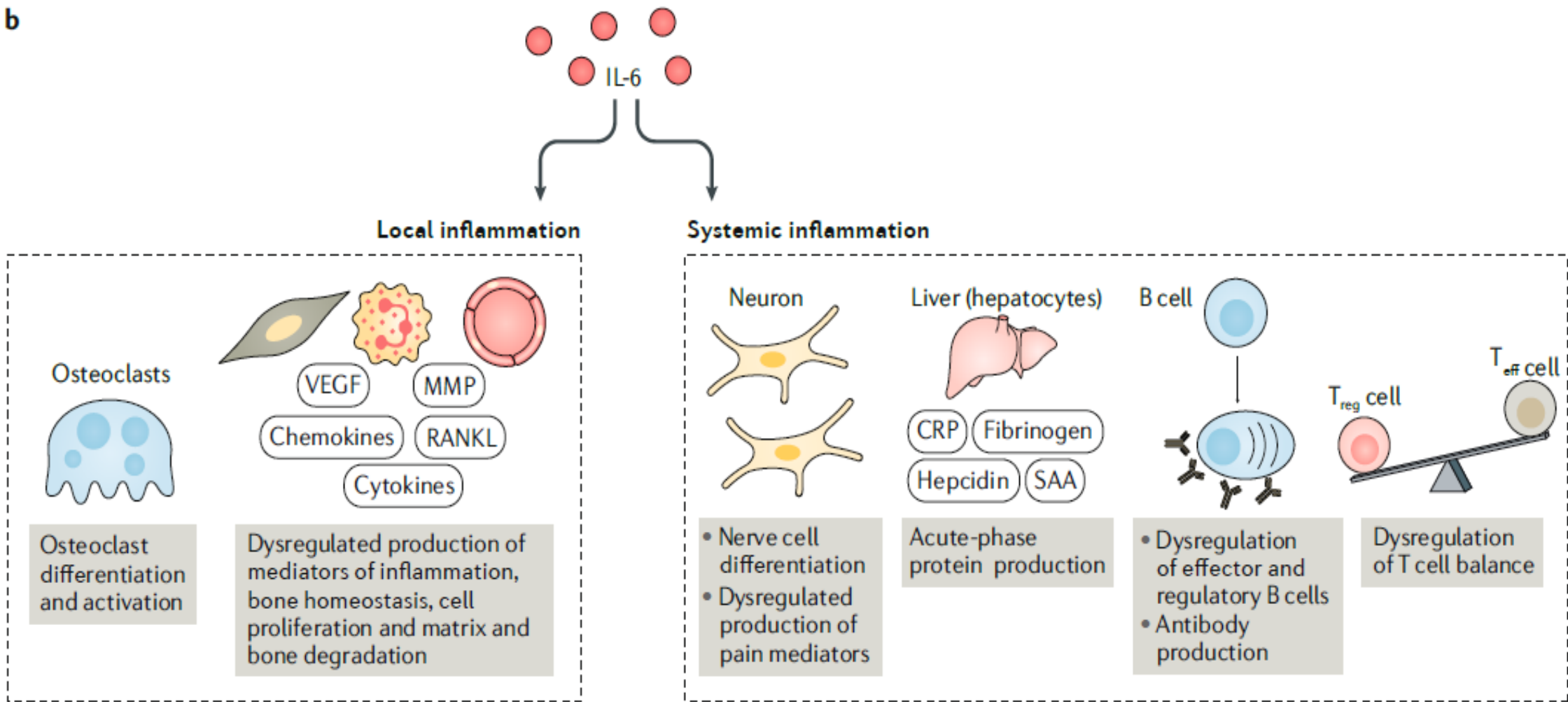
- ▶ IL-6 T hücreler, B hücreler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreler, mezenkimal hücreler ve bazı tümör hücreleri tarafından salınır
- ▶ IL-6 reseptörü (IL-6R) ise iki kısımdan oluşur:
 - α zincir olarak da bilinen 80 kDa'luk IL-6 bağlayıcı protein
 - β zincir veya glikoprotein p 130 (gp130) olarak da bilinen 130kDa'luk sinyal iletilici kısım
- ▶ IL-6R'nin hem çözünen (sIL-6R), hem de membrana bağlı (mIL-6R) iki formu vardır



a



b



2. İnterlökin 6 (IL-6) İnhibitörleri:

- ▶ Günümüzde IL-6 reseptörüne karşı kullanımda olan iki adet IL-6 inhibitörü bulunmaktadır
 - ▶ i. tosilizumab
 - ▶ ii. sarilimumab
- ▶ Geliştirilmekte olan diğer IL-6 monoklonal antikorları
 - ▶ - sirukumab
 - ▶ - olokizumab
 - ▶ - klazakizumab
 - ▶ - vobarilizumab



Table 1. Antimonoclonal antibodies against IL-6 or IL-6 receptor in the treatment of adult rheumatoid arthritis.

Drug	Pharmaceutical company	IL-6 inhibition	Clinical development
Tocilizumab	Roche/Genentech	IL-6R	Licensed from 2009
Sarilumab	Sanofi/Regeneron	IL-6R	Licensed from 2017
Sirukumab	Janssen/GSK	IL-6	Phase III. Retired for registration
Clazakizumab	Alder Bioph.	IL-6	Phase II
Gerilimzumab	Bird Rock Bio/Genor Bioph.	IL-6	Phase II
Olokizumab	UCB/R Pharm	IL-6	Phase II
Vobarilizumab	Ablynx	IL-6R (nanobody)	Phase II

IL-6R: IL-6 receptor.



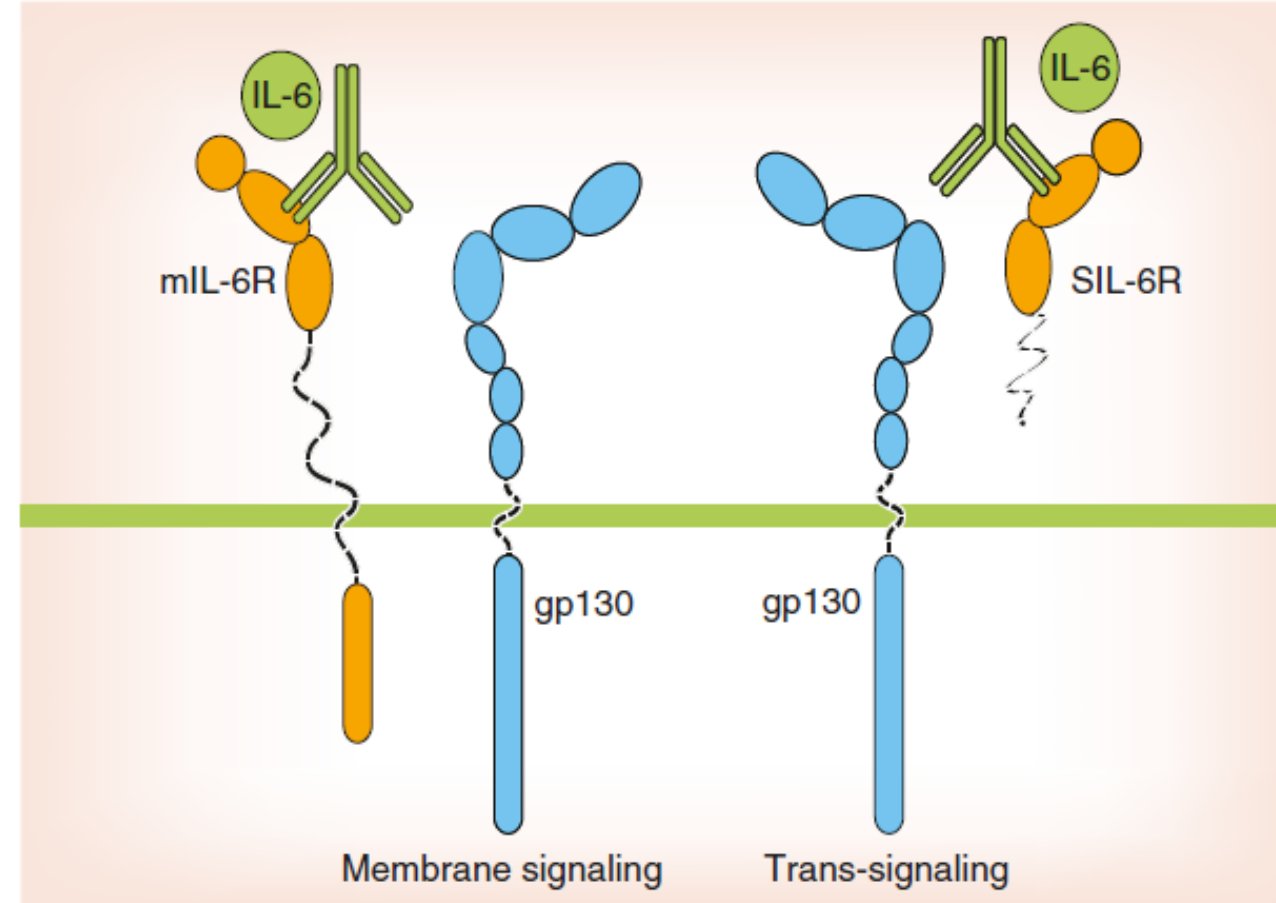
Table 1 | Evidence for the effects of IL-6 inhibition on diseases

Disease	Cell-based assays	Animal models	Biomarkers	Clinical trials	Drugs indicated
Multiple myeloma	IL-6 promotes myeloma cell proliferation ¹³	In the KPMM2 xenograft model, growth is IL-6 dependent ¹⁷⁶	Serum concentrations of IL-6 correlate with disease severity in plasma cell leukaemia ¹⁷⁷	No improvement in clinical outcomes ^{14,16}	None
Crohn's disease	IL-6 activates mucosal T cells ¹⁷⁸	IL-6R blockade promotes T cell apoptosis, which contributes to chronic intestinal inflammation in the CD4 adoptive transfer colitis model ¹⁷⁸	Serum concentrations of sIL-6R are increased in active disease ²⁴ ; concentrations of IL-6 and sIL-6R are increased in colonic organ cultures using specimens from patients with active disease ¹⁷⁹	Tocilizumab had a clinical effect in a pilot study ²⁵	None
Castleman disease	IL-6 is produced by affected germinal centres ¹⁷	<i>Il6</i> transgenic mice develop clinical features of Castleman disease ¹⁹	Increased serum concentrations of IL-6 in active disease ¹⁷	Tocilizumab and siltuximab showed efficacy in clinical studies ^{22,23}	Tocilizumab, siltuximab
RA	IL-6 is involved in osteoporosis, cartilage destruction and synovial inflammation associated with RA ²⁷⁻²⁹	IL-6 inhibition prevented development of arthritis in collagen-induced arthritis ^{31,32} and antibody-induced arthritis ³³	Serum concentrations of IL-6 are elevated in active RA	IL-6 pathway inhibition is effective in many clinical trials ^{36-52,54-57,62}	Tocilizumab, sarilumab
Systemic JIA	Increased production of IL-6 by PBMCs ¹⁸⁰	<i>Il6</i> transgenic mice develop a skeletal phenotype resembling abnormalities observed in children with chronic inflammatory diseases ⁸⁴	Serum concentrations of IL-6 are increased in patients with JIA and correlate with disease activity ^{81,181}	Tocilizumab improved disease activity and reversed growth retardation ^{86-91,93,95,182}	Tocilizumab
Adult-onset Still's disease	NA	NA	Serum concentrations of IL-6 are increased ¹⁸³	Tocilizumab showed some clinical benefit and steroid-sparing effects ⁹⁴	Tocilizumab

Ankylosing spondylitis	NA	NA	Serum concentrations of IL-6 are increased and correlate with disease activity ¹⁰²	Tocilizumab and sarilumab failed to show therapeutic benefit in randomized controlled trials ^{103,104}	None
Psoriatic arthritis	NA	NA	Serum and synovial fluid concentrations of IL-6 are increased ^{106,107}	Clazakizumab improved arthritis, enthesitis and dactylitis but not skin disease ¹⁰⁸	None
Systemic lupus erythematosus	Increased production of IL-6 by B cells ¹⁸⁴	IL-6 implicated in autoimmune disease pathogenesis in NZB/W F1 mice ¹⁰⁹	IL-6 concentrations increased in cerebrospinal fluid ¹¹⁰	IL-6 pathway inhibition affected autoantibody-producing cells, but no clinically meaningful benefit demonstrated ^{112,113}	None
Systemic sclerosis	Increased production of IL-6 by PBMCs ¹⁸⁵	IL-6 blockade improved disease in the bleomycin mouse model ¹¹⁶	Production of IL-6 increased in dermal fibroblasts and serum concentrations of IL-6 increased ^{117,118}	Tocilizumab had a potentially clinically important effect on the preservation of lung function ^{120,121}	None
Giant cell arteritis	NA	NA	Serum concentrations of IL-6 increased in active disease ¹²⁴	Tocilizumab was superior to placebo with regard to sustained glucocorticoid-free remission ^{126,127}	Tocilizumab
Takayasu arteritis	NA	NA	Serum concentrations of IL-6 increased in active disease ¹²⁵	Tocilizumab had some effect on time to relapse, but the primary end point was not met ¹²⁹	Tocilizumab
CRS	NA	NA	Serum concentrations of IL-6 increased ¹³⁶	Tocilizumab was used to successfully treat CRS occurring in trials of CAR T cell therapy ^{136,137}	Tocilizumab

Tosilizumab:

- Çözünür ve membrana bağlı IL-6 reseptörlerine karşı oluşturulmuş IgG1 tipinde humanize monoklonal antikordur.



-
- ▶ İlk defa 2005 yılında Castleman hastalığında kullanımı onaylanmıştır.
 - ▶ Aktif RA tedavisi
 - ▶ Büyük damar vaskülitleri
 - ▶ Erişkin Still hastalığı
 - ▶ Dev Hücreli Arterit tedavisinde onaylanmış tek biyolojik ajandır.



- ▶ 8 mg/kg/4 hafta IV
- ▶ ya da 162 mg/hf SC



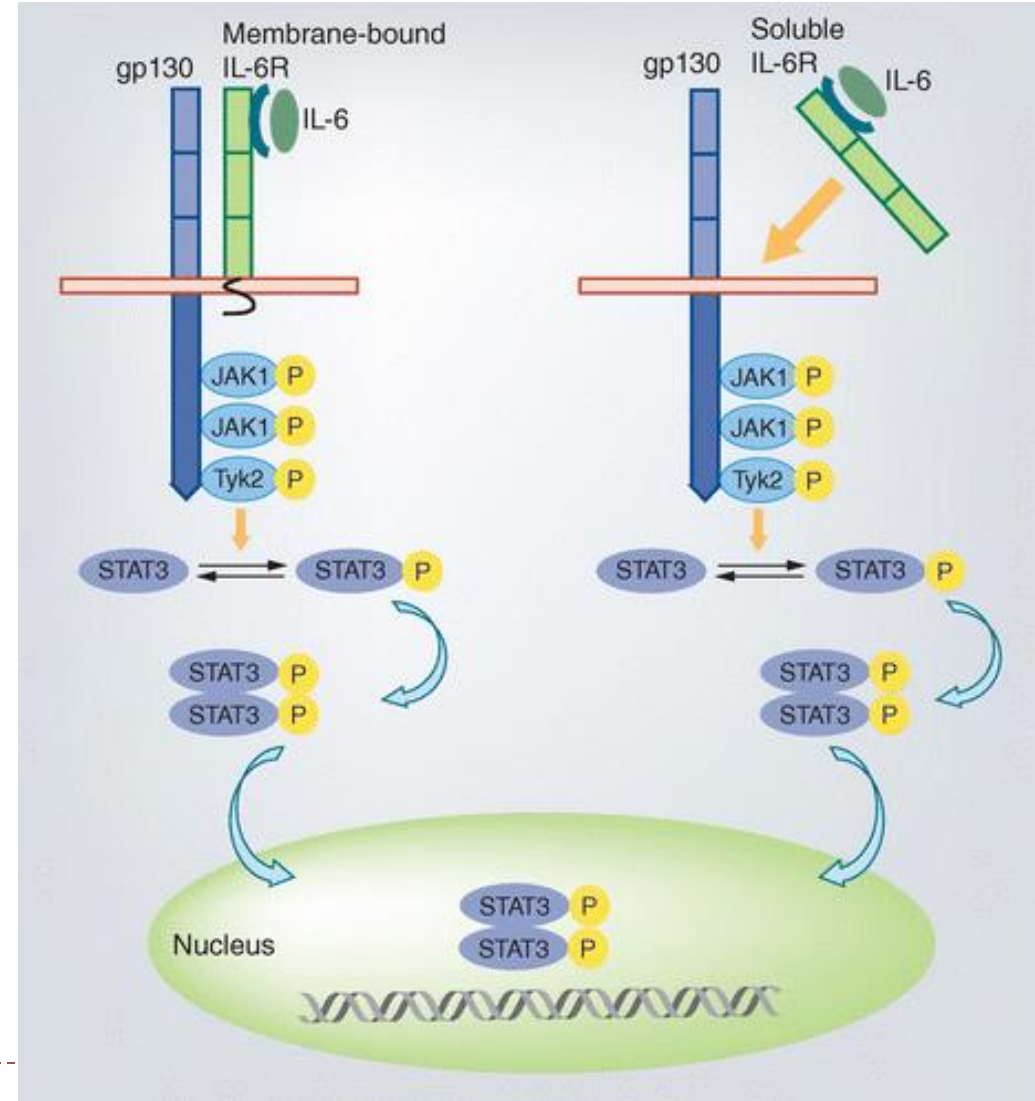
Yan etki

- ▶ Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar plaseboya oranla artmış
- ▶ En sık ciddi enfeksiyonlar pnömoni, gastroenterit ve üriner sistem enfeksiyonları
- ▶ İleri yaş, BMI, daha önce anti TNF kullanımı ve komorbiditeler risk faktörü
- ▶ Tbc oranı düşük ancak latent Tbc taraması önerilmekte
- ▶ Serum lipid düzeyinde yükselme
- ▶ Nötropeni
- ▶ Transaminaz yüksekliği
- ▶ Gastrointestinal perforasyon
- ▶ İleri yaş, divertikülit öyküsü, steroid kullanımı (>7.5 mg/gün) risk faktörü
- ▶ IV infüzyon reaksiyonu çok nadir, profilaksi gerekmiyor
- ▶ SC enjeksiyon yeri lokal reaksiyon görülebilir



Sarilumab:

- ▶ Sarilumab, tamamen humanize monoklonal antikordur.
- ▶ FDA tarafından RA tedavisinde 150-200 mg/2 haftada bir SC olarak uygulanması onaylanmıştır.



3. İnterlökin 17 (IL-17) İnhibitörleri:

- ▶ IL-17 ailesinde IL-17A-F olmak üzere 6 üye mevcut
- ▶ IL-17E (IL-25) IL-17 üzerinde inhibe edici etkiye sahip
- ▶ IL-17 reseptör ailesi IL-17RA-IL-17RE olmak üzere 5 subtipi mevcut

Name	Receptors	Main functions
IL-17A, IL-17F and IL-17A-IL-17F heterodimers	IL-17RA and IL-17RC	• Pathogenesis of inflammatory diseases • Neutrophil recruitment • Host defence against extracellular pathogens and fungi
IL-17E	IL-17RA and IL-17RB	• T_H2 cell induction • IL-17 and T_H17 cell inhibition
IL-17C	IL-17RA and IL-17RE	Pro-inflammatory functions
IL-17B	IL-17RB	Pro-inflammatory functions
IL-17D	Undefined	Pro-inflammatory functions
Undefined	IL-17RD	Undefined



3. İnterlökin 17 (IL-17) İnhibitörleri:

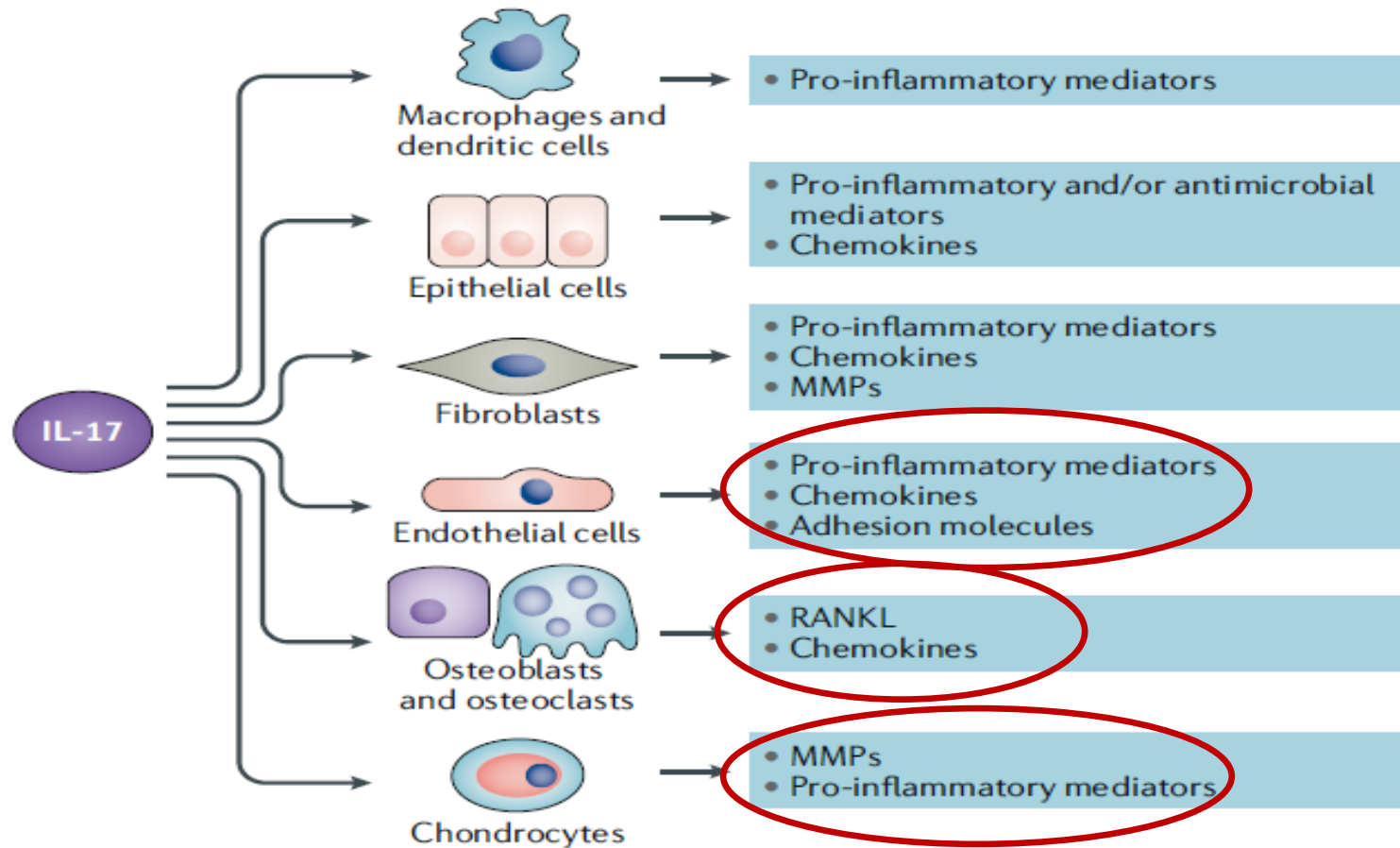
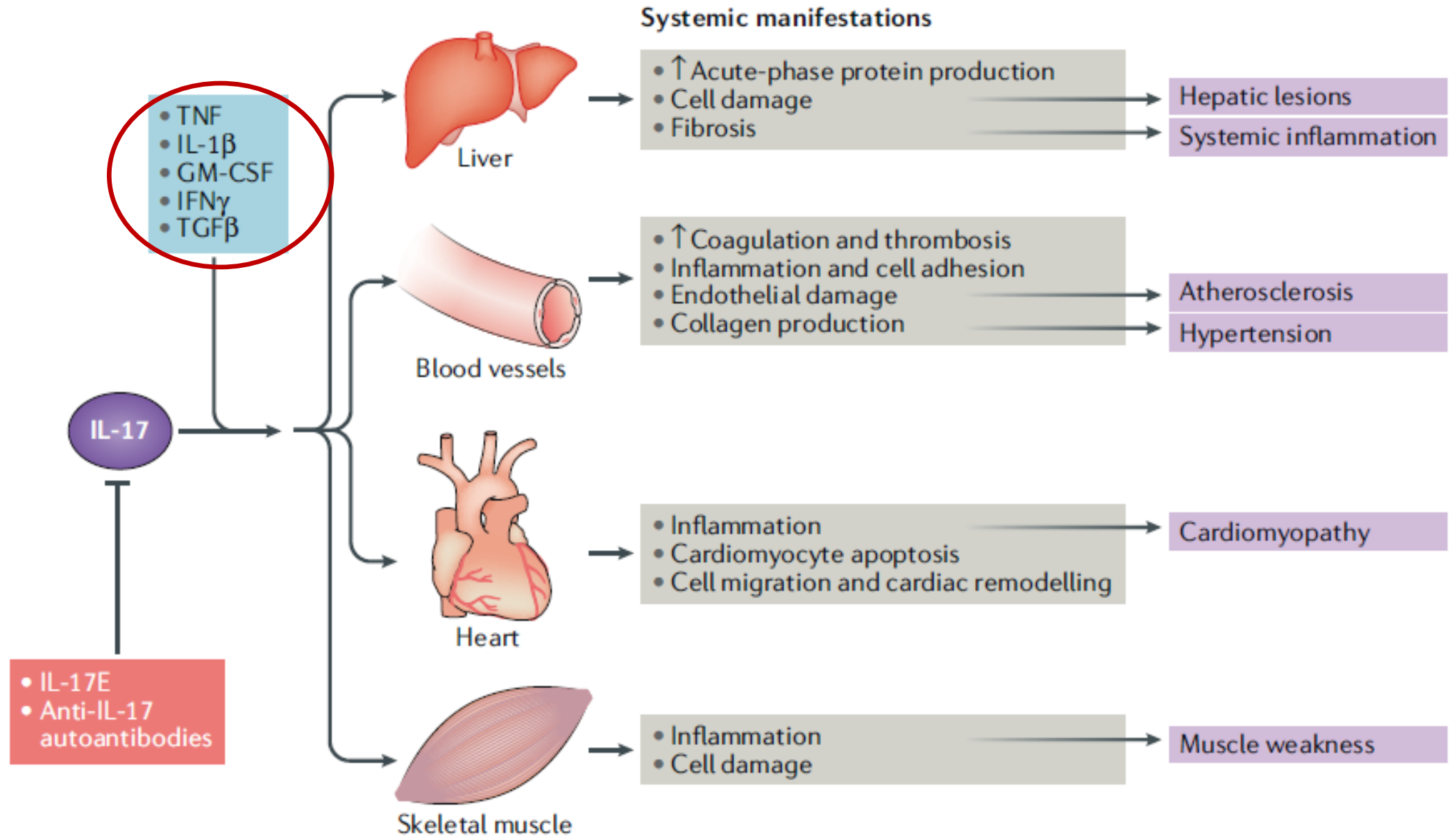
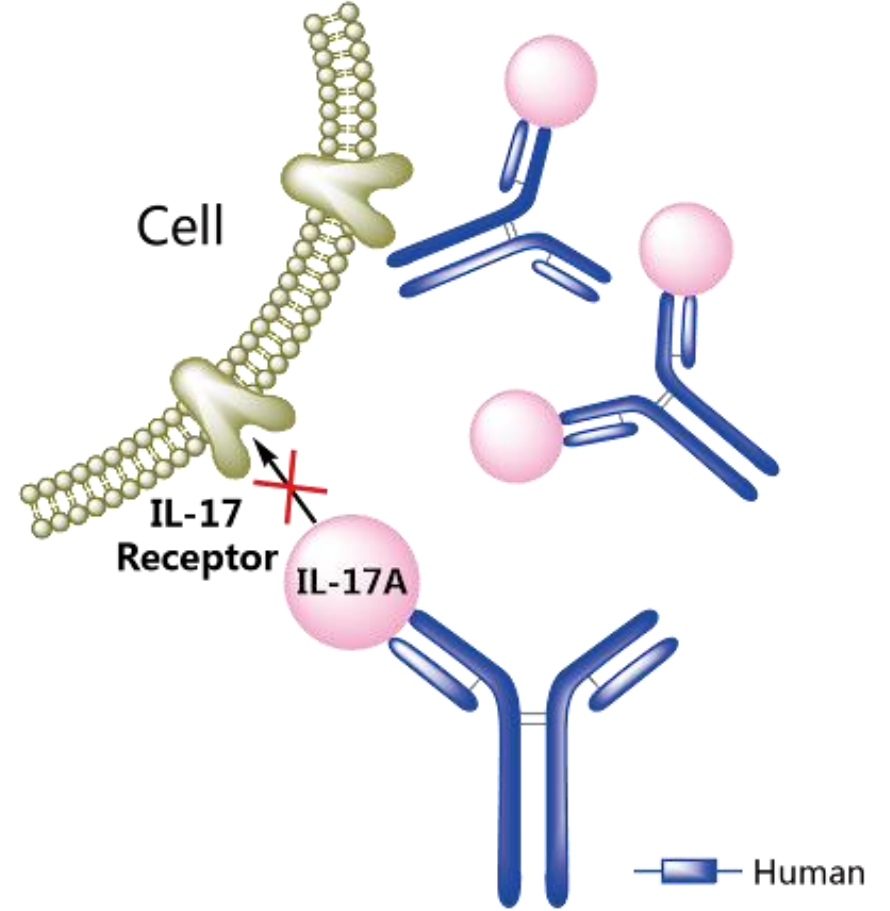


Fig. 1 | **Main biological functions of IL-17.** IL-17 affects multiple cell types to mediate inflammation and host defence against fungal and extracellular bacterial infections by inducing the secretion of pro-inflammatory and/or antimicrobial mediators. By affecting endothelial cells, IL-17 has a pro-coagulant and pro-thrombotic effect. IL-17 also induces matrix metalloproteinase (MMP) production and the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) pathway, thereby contributing to cartilage damage and bone resorption.



Sekukinumab:

- IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden IgG1 tipinde bir insan monoklonal antikoru



Sekukinumab:

- ▶ FDA tarafından psöriazis, PsA ve AS tedavisinde tek başına ya da metotreksat (MTX) ile kombine edilerek kullanımı onaylanmıştır.
- ▶ Anti TNF tedaviye dirençli hastalarda efektif olduğu gösterilmiştir.



- ▶ 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda 300 mg SC
- ▶ 150 mg/4 haftada bir idame



Yan etki

- ▶ AS tedavisinde güvenlik profili psöriazis ve PsA tedavisindekine benzer oranlarda
- ▶ MEASURE çalışmasında en sık yan etkiler
 - ▶ - nazofarenjit,
 - ▶ - baş ağrısı,
 - ▶ - diyare,
 - ▶ - üst solunum yolu enfeksiyonları



Table 2. Safety and tolerability profile of the MEASURE trials in the long term.

	MEASURE 1	MEASURE 2	MEASURE 3			MEASURE 4		
	Any secukinumab (N = 360)	Any secukinumab pooled data (N = 211)	Any secukinumab 300 mg (N = 113)	Any secukinumab 150 mg (N = 110)	Any secukinumab pooled (N = 223)	Secukinumab 150 mg (N = 116)	Secukinumab 150 mg no load (N = 117)	Any secukinumab 150 mg (N = 346)
Exposure days, mean (SD)	1446.1 (631.2)	1459.1 (597.8)	980.3 (305.4)	990.8 (272.5)	985.5 (289.0)	677.4 (146.3)	662.2 (170.3)	636.0 (159.9)
Death, n (%)	3 (0.8)	3 (1)	ND	ND	ND	2 (1.7)	0	4 (1.2)
Discontinuation due to AE, n (%)	36 (10.0)	22 (10)	5 (4.4)	5 (4.5)	10 (4.5)	9 (7.8)	5 (4.3)	20 (5.8)
EAIR per 100 patients-year								
Any AEs, n (EAIR/100 patients-year)	319 (108.4)	130.8	102 (130.6)	98 (129.6)	200 (130.1)	ND	ND	ND
Any SAEs, n (EAIR/100 patients-year)	66 (5.3)	7.3	11 (3.8)	11 (3.9)	22 (3.8)	ND	ND	ND
Most common AEs, n (EAIR/100 patients-year)								
Nasopharyngitis	102 (9.3)	9.3	27 (10.6)	27 (11.1)	54 (10.8)	32 (19.2)	29 (16.7)	80 (16.1)
Headache	54 (4.3)	3.1	14 (5.0)	12 (4.5)	26 (4.7)	ND	ND	ND
Diarrhea	53 (4.3)	3.4	9 (3.2)	11 (4.0)	20 (3.6)	9 (4.4)	11 (5.5)	28 (4.9)
URTI	49 (3.9)	3.9	ND	ND	ND	11 (5.5)	17 (8.9)	37 (6.7)
Selected AEs of interest, n (EAIR/100 patients-year)								
Serious infections	14 (1.0)	ND	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	ND	ND	ND
Crohn's disease	7 (0.5)	4 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.5)	4 (0.7)
Candida infections	5 (0.4)	8 (1)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	4 (1.9)	3 (1.4)	8 (1.3)
Colitis ulcerative	2 (0.1)	3 (0.4)	0	0	0	ND	ND	ND
MACE	9 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	ND	ND	ND
Neoplasia	8 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)	ND	ND	ND
Uveitis	24 (1.8)	4 (0.5)	ND	ND	ND	2 (0.9)	2 (0.9)	6 (1.0)
Neutropenia	ND		1	3	4	1 (0.5)	0	7 (1.2)

Abbreviations: AE: adverse events; EAIR: Exposure Adjusted Incidence Rate; ND: no data; SAEs: Serious Adverse Events; URTI: Upper Respiratory Tract Infection.

Ixekizumab:

- ▶ Ixekizumab, IgG4 tipinde humanize monoklonal IL-17A antikoruudur.
- ▶ FDA tarafından psöriazis ve PsA tedavisinde onay almıştır.
- ▶ AS çalışmaları devam etmektedir.



- ▶ 0. Haftada 160 mg SC
- ▶ 80 mg/4 haftada bir idame



Table 3 | Approved therapeutic agents targeting the IL-23–IL-17 axis

Name	Type of agent	Disease		
		Psoriasis	PsA	AS
<i>IL-17A inhibitor</i>				
Secukinumab	Fully human mAb	X	X	X
Ixekizumab	Humanized mAb	X	X	–
<i>IL-17RA inhibitor</i>				
Brodalumab	Fully human mAb	X	–	–
<i>IL-23 p19 inhibitor</i>				
Tildrakizumab	Humanized mAb	X	–	–
Guselkumab	Fully human mAb	X	–	–



Table 1. The key inhibitors of the IL-23/IL-17 pathway and their efficacy in phase 2/3 randomized clinical trials

Generic Drug Name	Trade Name(s)	MAB type	Target	Psoriasis	PsA	AxSpA	Crohn's disease
Ustekinumab	Stelara	IgG1	IL-12/23p40				
Guselkumab	Tremfya	IgG1	IL-23p19				
Risankizumab	Skyrizi	IgG1	IL-23p19				
Tildrakizumab	Ilumya (USA) Ilumetri (EU)	IgG1	IL-23p19				
Secukinumab	Cosentyx	IgG1	IL-17A				
Ixekizumab	Taltz	IgG4	IL-17A				
Bimekizumab	N/A	IgG1	IL-17A + IL-17F				
Brodalumab	Siliq (USA) Kyntheum (EU)	IgG2	IL17 Receptor A				

	Efficacy in phase 3 study		No clinical efficacy or aggravating effect
	Preliminary efficacy in phase 2 study		No phase 2/3 data

4. *İnterlökin 12/23 İnhibitörleri:*

- ▶ IL-23 Th17 hücrelerinden IL-17 sekresyonunun devamlılığı için gerekli bir sitokin
- ▶ Th17 yolağı ve IL-23/IL-17 aksı özellikle PsA patogenezinde rol oynamakta
- ▶ IL-23 ekspresyonu, Th17 aktivasyonu ve IL-17, IL-22 salınımı ile sonuçlanır



--- **Table 1.** The key inhibitors of the IL-23/IL-17 pathway and their efficacy in phase 2/3 randomized clinical trials

Generic Drug Name	Trade Name(s)	MAB type	Target	Psoriasis	PsA	AxSpA	Crohn's disease
<u>Ustekinumab</u>	Stelara	IgG1	IL-12/23p40				
<u>Guselkumab</u>	Tremfya	IgG1	IL-23p19				
Risankizumab	Skyrizi	IgG1	IL-23p19				
Tildrakizumab	Ilumya (USA) Ilumetri (EU)	IgG1	IL-23p19				
Secukinumab	Cosentyx	IgG1	IL-17A				
Ixekizumab	Taltz	IgG4	IL-17A				
Bimekizumab	N/A	IgG1	IL-17A + IL-17F				
Brodalumab	Siliq (USA) Kyntheum (EU)	IgG2	IL17 Receptor A				



Efficacy in phase 3 study



No clinical efficacy or aggravating effect



Preliminary efficacy in phase 2 study

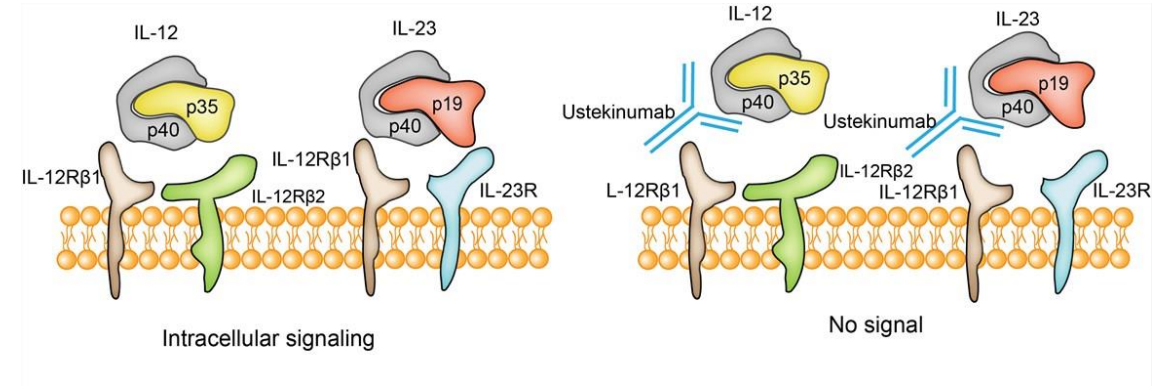


No phase 2/3 data

4. İnterlökin 12/23 İnhibitörleri:

Ustekinumab:

- ▶ Ustekinumab IL-12 ile IL-23'ün ortak alt ünitesi olan p40'ı bağlayan bir insan monoklonal antikordur
- ▶ Th17 sinyal yolağını inhibe ederek inflamatuvar yanıtı, proinflamatuvar yolakları bloke eder



-
- ▶ Psöriazis
 - ▶ Psoriatik artrit
 - ▶ Crohn hastalığı
 - ▶ Ülseratif kolit tedavisinde kullanılmakta
-
- ▶ PsA tedavisinde
 - ▶ NSAID ve konvansiyonel DMARD tedavisine dirençli hastalarda
 - ▶ anti-TNF tedavisine alternatif olarak veya
 - ▶ anti TNF tedavi sonrası uygulanabilir.



-
- ▶ Ustekinumabın PsA’te kullanımını ile ilgili pek çok çalışma mevcut
 - ▶ Başarılı bir faz II çalışma sonrası 2 geniş faz III çalışma yapıldı
 - ▶ PSUMMIT-1: NSAID/DMARD dirençli hastalar
 - ▶ PSUMMIT-2: anti-TNF dirençli hastalar



Table 1. Major primary and secondary end points of Phase II and III studies.[†]

End point	Study	Placebo	Ustekinumab 45 mg (p-value compared with placebo)	Ustekinumab 90 mg [‡] (p-value compared with placebo)	Ref.
ACR 20	PSUMMIT-1	(n = 206) 47 (22.8%)	(n = 205) 87 (42.4%) p < 0.0001	(n = 204) 101 (49.5%) p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	(n = 104) 21 (20.2%)	(n = 103) 45 (43.7%) p < 0.001	(n = 105) 46 (43.8%) p < 0.001	[5]
	Phase II trial	(n = 70) 10 (14%)	NA	(n = 76) 32 (42%) p = 0.0002	[52]
ACR 50	PSUMMIT-1	18 (8.7%)	51 (24.9%) p < 0.0001	57 (27.9%) p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	7 (6.7%)	18 (17.5%) p < 0.05	24 (22.9%) p < 0.01	[5]
	Phase II trial	5 (7%)	NA	19 (25%) p = 0.0038	[52]
ACR 70	PUMMIT-1	5 (2.4%)	25 (12.2%) p = 0.0001	29 (14.2%) p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	3 (2.9%)	7 (6.8%)	9 (8.6%)	[5]
	Phase II trial	0 (0%)	NA	8 (11%) p = 0.0055	[52]
PASI 75	PSUMMIT-1	16/146 (11%)	83/145 (57.2%) p < 0.0001	93/149 (62.4%) p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	4/80 (5%)	41/80 (51.3%) p < 0.001	45/81 (55.6%) p < 0.001	[5]
	Phase II trial	3/55 (5%)	NA	33/63 (52%) p < 0.0001	[52]
HAQ-DI [§]	PSUMMIT-1	0	-0.25 p < 0.0001	-0.25 p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	0	-0.13 p < 0.01	-0.25 p < 0.001	[5]
	Phase II trial	0	NA	-0.25 p < 0.0005	[52]
DLQI [§]	PSUMMIT-1	-1	-6 p < 0.0001	-6 p < 0.0001	[4]
	PSUMMIT-2	0	-6 p < 0.001	-6 p < 0.001	[5]
	Phase II trial	0	NA	-6 p < 0.0001	[52]

[†]Primary and secondary end points reported at week 24 for PSUMMIT-1 and -2 and week 12 for Phase II trial by Gottlieb *et al.*

[‡]In Phase II trial by Gottlieb *et al.* [52] actual dose received was 63 mg in some patients due to introduction of filtration procedure after first 36 patients were randomized.

[§]Median change from baseline.

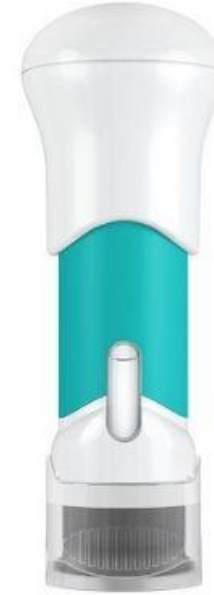
ACR 20/50/70: At least 20/50/70% improvement in American College of Rheumatology response criteria from baseline; DLQI: Dermatology life quality index; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; PASI 75: At least 75% improvement in PASI from baseline.

- Uygulama şekli;
- 45 mg SC 4hafta sonra 45 mg SC
- 12 hafta arayla 45 mg SC idame
- AS tedavisinde etkinliği gösterilememiştir



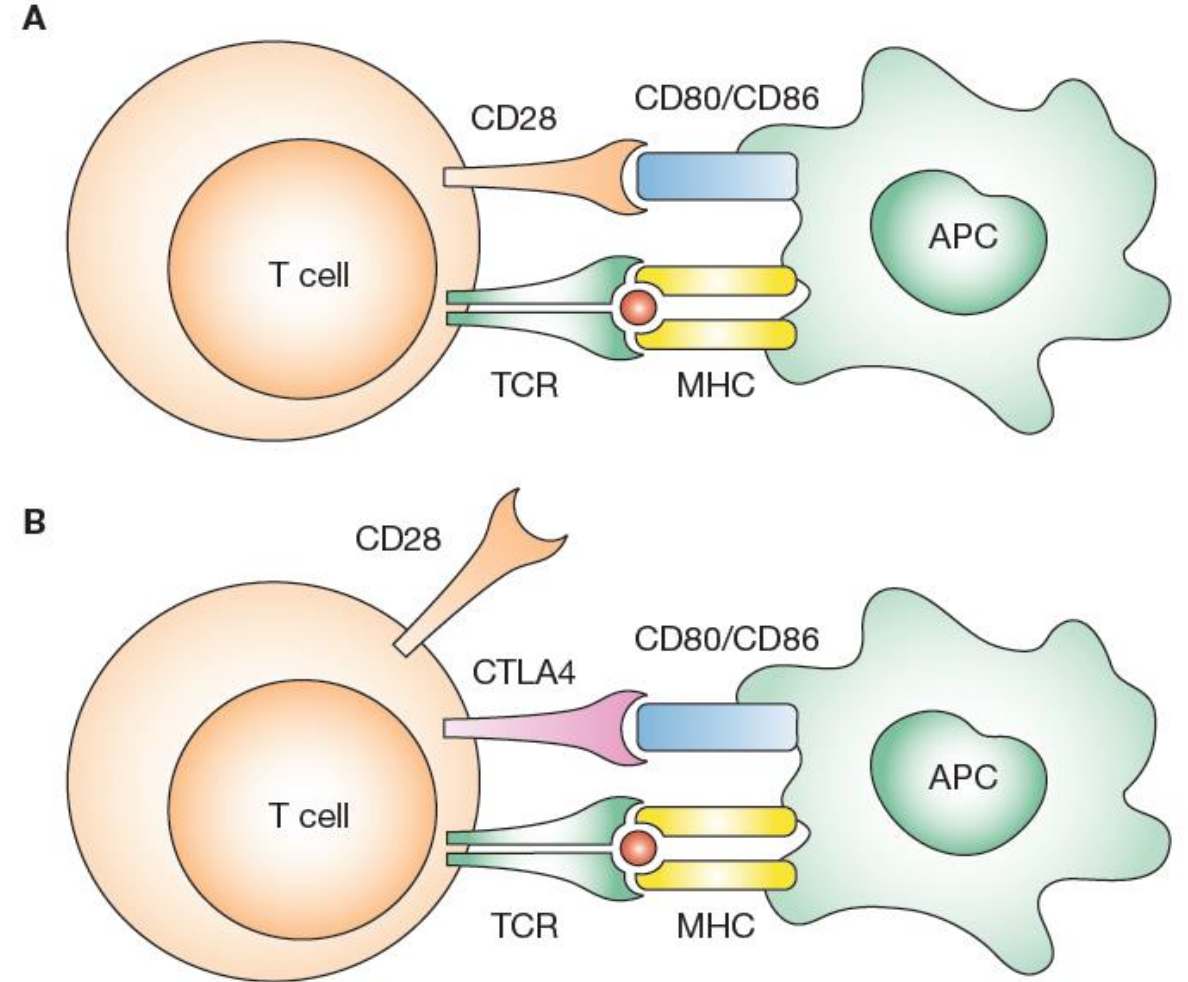
Guselkumab:

- ▶ Guselkumab IL-23'ün p19 parçasına karşı oluşturulan IgG1 tipinde bir insan monoklonal antikorudur.
- ▶ IL-23 spesifik
- ▶ IL-12'ye bağlanmaz
- ▶ FDA tarafından PsA'te kullanımı onaylanmıştır.



II. T HÜCRE KOSTİMULASYON BLOKAJİ

- ▶ APS+MHC kompleksinin antijeni T hc reseptörüne bağlaması tek başına T hc aktivasyonunu sağlamaz
- ▶ Kostimulasyon denilen ikinci bir uyarıya ihtiyaç duyulur
- ▶ CD28+CD80/86 bağlanması
- ▶ Aşırı uyarıyı engellemeye yönelik T hc yüzeyinde CTLA4 ekspresyonu artar
- ▶ CTLA4, CD28 ile yarışarak T hc aktivasyonu suprese olur

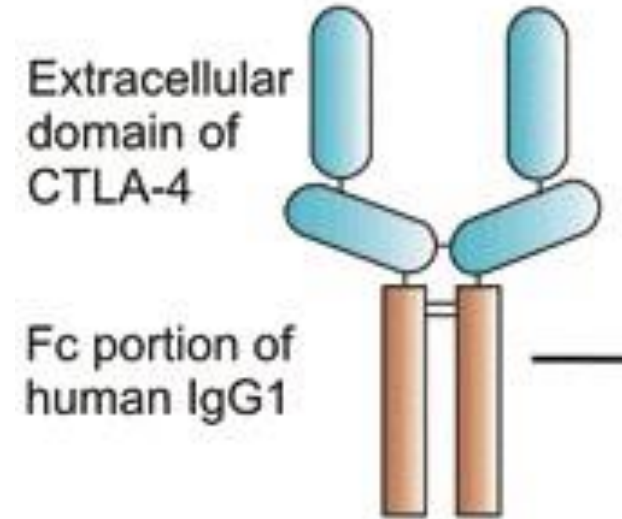


II. T HÜCRE KOSTİMULASYON BLOKAJİ

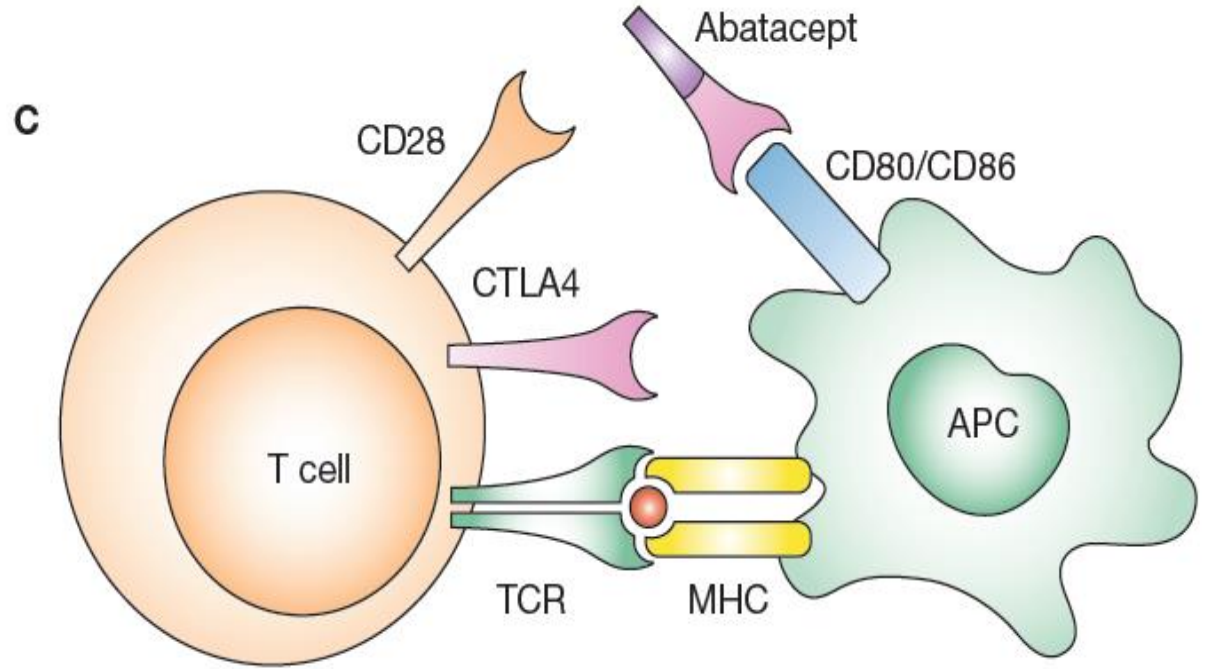
Abatasept:

- ▶ İnsan IgG1'in modifiye edilmiş olan Fc kısmı ile CTLA-4'ün ekstrasellüler kısmınının birleştirilmesiyle oluşturulmuş sentetik ve humanize bir füzyon proteinidir

A



- ▶ Antijen sunan hücre düzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bağlanarak, T hücre yüzeyindeki CD28 ile etkileşimini engelleyerek etkisini gösterir.



-
- ▶ FDA tarafından
 - ▶ RA
 - ▶ JIA
 - ▶ PsA tedavisinde onaylanmıştır.



Table 1 Major clinical trials evaluating the efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis.^a

Trial	<i>n</i>	Trial duration	Trial phase	Study population	Required back-ground therapy	ACR20 abatacept (% of patients who responded)	ACR20 placebo (% of patients who responded)	<i>P</i> value abatacept versus placebo	DAS28 remission abatacept (%)	DAS28 remission placebo (%)	<i>P</i> value abatacept vs placebo
Moreland <i>et al.</i> ⁴	122	12 weeks	II	Active RA, failure of DMARD therapy	None	53.0%	31.0%	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Kremer <i>et al.</i> ⁵	339	6 months	II	Patients showing an inadequate response to methotrexate	Methotrexate	60.0%	35.3%	<0.001	26.1%	9.2%	<0.001
Kremer <i>et al.</i> ⁶	339	12 months	II	Patients showing an inadequate response to methotrexate	Methotrexate	62.6%	36.1%	<0.001	34.8%	10.1%	<0.001
Weinblatt <i>et al.</i> ²⁰	121	6 months	II	Patients showing an inadequate response to etanercept	Etanercept	48.2%	30.6%	0.072	Not reported	Not reported	Not reported
Genovese <i>et al.</i> ⁷	391	24 weeks	III	Patients showing an inadequate response to TNF antagonists	Methotrexate or other DMARD	50.4%	19.5%	<0.001	10.0%	0.8%	<0.001
Kremer <i>et al.</i> ⁸	652	1 year	III	Patients showing an inadequate response to methotrexate	Methotrexate	73.1%	39.7%	<0.001	23.8%	1.9%	<0.001

^aAll results shown are for an abatacept dose of 10 mg/kg every 4 weeks, except the study by Weinblatt *et al.*,²⁰ which used 2 mg/kg. Abbreviations: ACR20, improvement of at least 20% according to American College of Rheumatology criteria; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; DAS28, 28-Joint Disease Activity Score; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumor necrosis factor.

- ▶ Erişkinlerde IV uygulama şekli;
- ▶ 60 kg altı için 500 mg,
- ▶ 60-100 kg arası 750 mg,
- ▶ 100 kg üstü için 1000 mg, 0., 2., 4. hafta ve sonrasında 4 haftada bir idame
- ▶ SC uygulaması 125 mg haftada bir



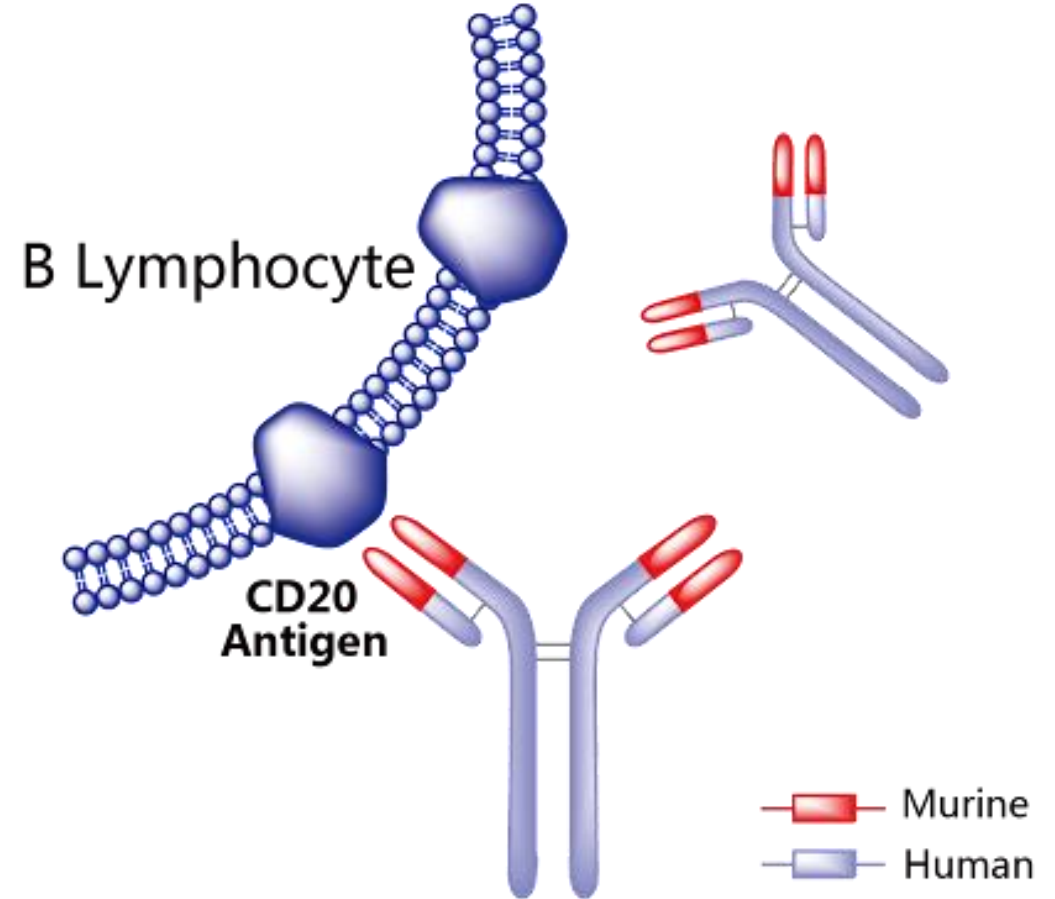
III. B HÜCRE ARACILI BİYOLOJİK TEDAVİLER

- ▶ B hücrelerin deplesyonu yapan ya da B hücreleri aktive eden faktörleri ihibe eden biyolojik ajanlar birçok romatizmal hastalıkta ve lenfomalarda kullanılmaktadır.
- ▶ Günümüzde otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan 2 adet B hücre hedefleyen ajan mevcuttur:
 - ▶ i. Rituksimab
 - ▶ ii. Belumimab



Rituksimab:

- ▶ Rituksimab (RTX), pre-B ve matur B hücrelerince eksprese edilen CD20 hücre yüzey antijenine karşı geliştirilen şimerik bir antikordur.
- ▶ Fare anti-insan monoklonal anti-CD20 antikorunun hafif ve ağır zincir değişken bölgeleri ile insan immünoglobulin κ hafif zincir ve $\gamma 1$ ağır zincir sabit bölgelerinin birleşmesinden oluşmuş, monoklonal bir füzyon proteinidir.



-
- ▶ B hücresi yüzeyindeki CD20 molekülüne bağlanır
 - ▶ Üç farklı mekanizma üzerinden B hücresinin ölümüne neden olur:
 - ▶ - Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite
 - ▶ - Kompleman bağımlı sitotoksisite
 - ▶ - Apoptoz
 - ▶ En önemlisi antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite
 - ▶ CD20 molekülü kök hücrelerinde ve plazma hücrelerinde bulunmamakta
 - ▶ RTX tedavisinin daha güvenli uygulanmasına neden olur
 - ▶ Hipogamaglobülinemi riskini azaltır
 - ▶ B hücre depleasyonu 6-12 aya kadar devam edebilir
-



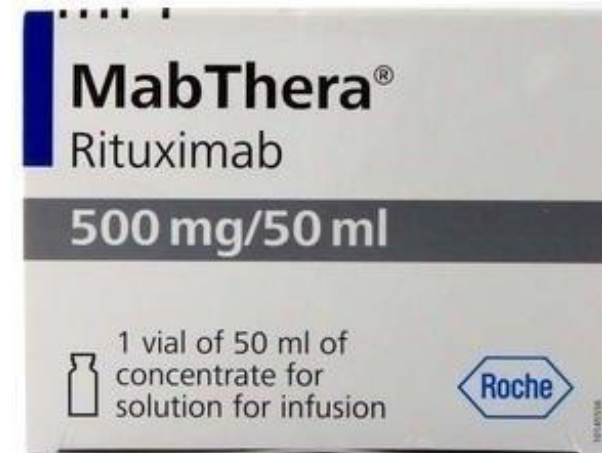
-
- ▶ Özellikle seropozitif Romatoid artrit tedavisinde etkinliği gösterilmiştir
 - ▶ Malignite / tüberküloz enfeksiyon öyküsü olan
 - ▶ Anti-TNF tedaviye uygun olmayan
 - ▶ Akciğer tutulumu olan RA olgularında kullanılmaktadır



-
- ▶ ANCA ilişkili vasülitlerde
 - ▶ Standart tedaviye dirençli
 - ▶ SLE
 - ▶ Sjögren sendromu
 - ▶ Sistemik skleroz
 - ▶ İnflamatuvar miyozit tedavilerinde de kullanılmaktadır



-
- ▶ RA → 2 hafta ara ile 1000 mg, 6 ayda bir tekrarlanır.
 - ▶ ANCA ilişkili vaskülitler → 375 mg/m², haftada bir toplam 4 hafta



Yan etki:

- ▶ İnfüzyon reaksiyonları,
- ▶ Hepatit B reaktivasyonu, (Anti Hbc IgG pozitif tüm durumlarda profilaksi)
- ▶ Hipogamaglobulinemi
- ▶ Progresif multifokal lökoensefalopati



Belimumab:

- ▶ Belimumab, anti-B lenfosit stimulator (BLyS) monoklonal antikoru
- ▶ Çözünür BLyS bağlanarak, B hücrelerine bağlanmasına ve B hücre stimülasyonuna engel olur
- ▶ B hücrelerinin devamlılığına ve plazma hücrelerine dönüşümüne engel olur
- ▶ Nonrenal SLE tedavisinde onaylanmış tek biyolojik ajandır



Table 1 Efficacy of belimumab compared with placebo in patients with systemic lupus erythematosus in randomized phase III trials. Analyses were conducted in the modified intent-to-treat populations

Study	Treatment	No. of pts	Endpoint (% pts)					
			SRI response ^{a,b}	≥ 4-point reduction in SELENA-SLEDAI score ^b	No worsening ^b		SFI severe disease flare ^c	Prednisone dose reduced by ≥ 25% to ≤ 7.5 mg/day ^{d,e}
					BILAG	PGA		
Intravenous belimumab								
BLISS-52 [11]	BEL 10 mg/kg	290	58***	58**	81*	80**	14**	19
	PL	287	44	46	73	69	23	12
BLISS-76 [10]	BEL 10 mg/kg	273	43*	47**	69	70	21	18
	PL	275	34	35	66	63	27	13
Northeast Asia [17, 18]	BEL 10 mg/kg	446	54***	56***			12***	16
	PL	217	40	42			22	11
Subcutaneous belimumab								
BLISS-SC [5, 42]	BEL 200 mg	556	61***	62***	81*	81**	11**	18
	PL	280	48	49	74	73	18	12

BEL belimumab, *BILAG* British Isles Lupus Assessment Group, *PGA* Physician's Global Assessment, *PL* placebo, *pts* patients, *SELENA-SLEDAI* Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, *SFI* Systemic Lupus Erythematosus Flare Index, *SRI* Systemic Lupus Erythematosus Responder Index

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. PL

^aPrimary endpoint; ≥ 4-point reduction in SELENA-SLEDAI score, no new BILAG A organ domain score, ≤ 1 new BILAG B score and no worsening (<0.3 increase) in PGA score vs. baseline

^bAt week 52

^cOver 52 [11, 17, 42] or 76 [10] weeks

^dDuring weeks 40–52

^eThe proportion of pts receiving prednisone ≥ 7.5 mg/day at baseline was 70% ($n = 204$) for BEL 10 mg/kg and 67% ($n = 192$) for PL in BLISS-52 [11], 44% ($n = 120$) for BEL 10 mg/kg and 46% ($n = 126$) for PL in BLISS-76 [10], 81% ($n = 536$) in the Northeast Asia trial [17] and 60% ($n = 335$) for BEL and 60% ($n = 168$) for PL in BLISS-SC [42]

- ▶ IV uygulama → 10 mg/kg 0., 12., 28. günlerde,
- ▶ sonrasında 4 haftada bir idame
- ▶ SC uygulama → haftada bir 200 mg



SONUÇ:

- ▶ Romatizmal hastalıklarda biyolojik ajanlar sitokin fonksiyonları ile etkileşime girerek, T hücre aktivasyonu için gerekli ikincil sinyalleri inhibe ederek, ya da B hücre deplesyonu ile etkilerini gösterirler
- ▶ Pek çok yolağa etkili çok sayıda ajan olması tedaviye dirençli hastalarda tedavi seçeneği açısından elimizi güçlendirmektedir
- ▶ Ülkemizde özellikle latent Tbc ve viral hepatit enfeksiyonları açısından hastaların tedavi başlanmadan önce değerlendirilmesi ve gereğinde profilaksi uygulanması, aşılama yapılması unutulmamalıdır
- ▶ Her ajana özgü olası yan etkiler açısından hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir



Referanslar

- ▶ 1. P.S. Hervey, S.J. Keam, Abatacept, *BioDrugs*, 20 (2006) 53–61.
- ▶ 2. R. Korhonen, E. Moilanen, Abatacept, a Novel CD80/86-CD28 T Cell Co-stimulation Modulator, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 104 (2009) 276–284.
- ▶ 3. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study | *RMD Open*, (n.d.).
- ▶ 4. A. Bravo, A. Kavanaugh, Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 15 (2019) 645–656.
- ▶ 5. U. Wagner, *Biologika in der Rheumatologie*, *Internist*, 60 (2019) 1036–1042.
- ▶ 6. A. Hosseini, T. Gharibi, F. Marofi, Z. Babaloo, B. Baradaran, CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy, *Int. Immunopharmacol.*, 80 (2020) 106221.
- ▶ 7. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases | *DDDT*, (n.d.).
- ▶ 8. G. Schett, J.-M. Dayer, B. Manger, Interleukin-1 function and role in rheumatic disease, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12 (2016) 14–24.
- ▶ 9. E. Liu, A. Perl, Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 31 (2019) 307–315.
- ▶ 10. P.W.M. Johnson, M.J. Glennie, Rituximab: mechanisms and applications, *Br. J. Cancer*, 85 (2001) 1619–1623.
- ▶ 11. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis - Eric G Boyce, Edward L Rogan, Deepti Vyas, Neel Prasad, Yvonne Mai, 2018, (n.d.).
- ▶ 12. H.A. Blair, Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis, *Drugs*, 79 (2019) 433–443.
- ▶ 13. A. Beringer, P. Miossec, Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 15 (2019) 491–501.
- ▶ 14. C.A. Dinarello, The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 15 (2019) 612–632.
- ▶ 15. S. Siebert, A. McGucken, I.B. McInnes, The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis?, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 32 (2020) 349–356.





TEŞEKKÜR EDERİM...

