

Nieuwe geneesmiddelen:

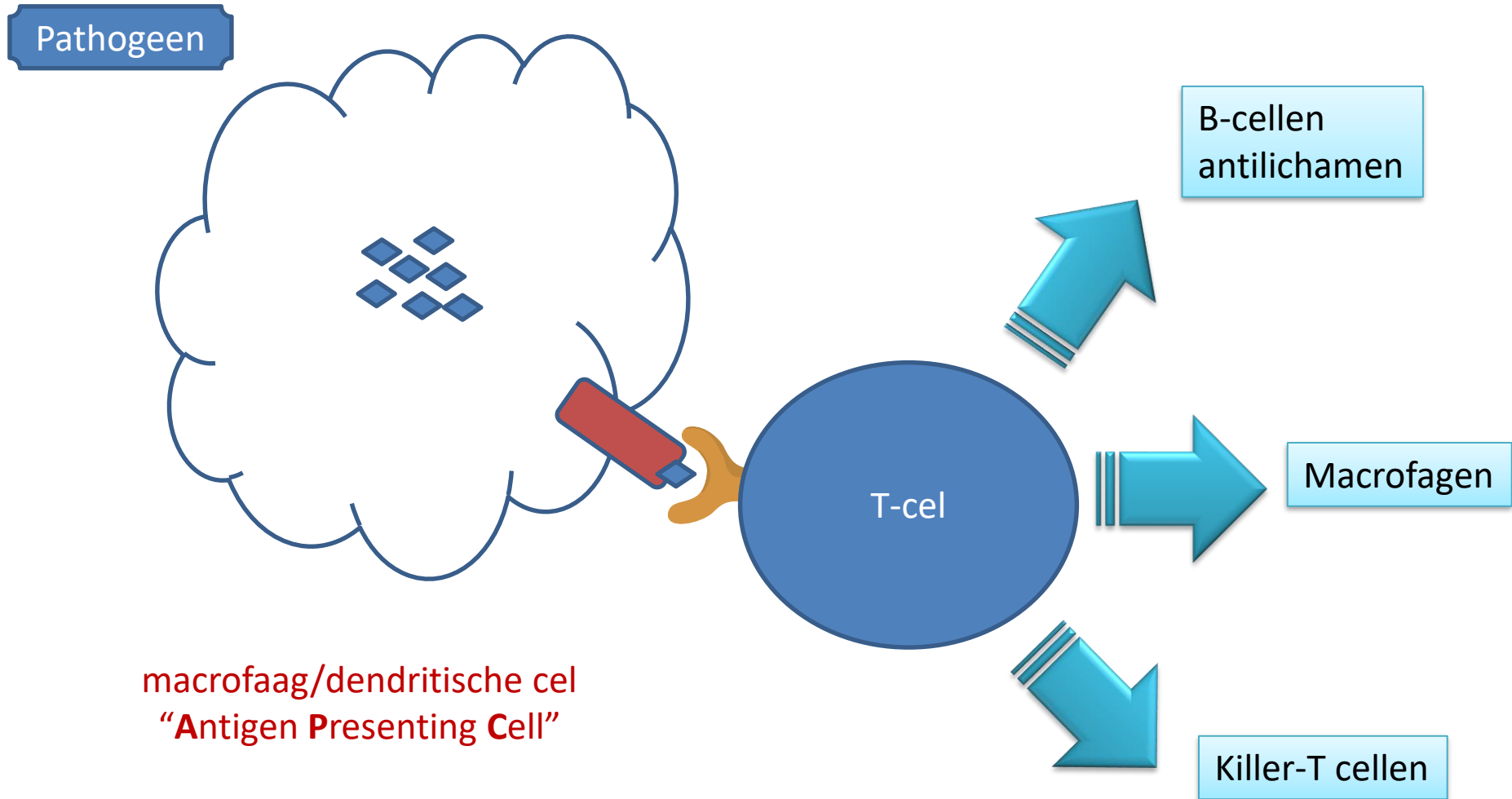
IkervisTM

XiidraTM

CosentyxTM



Opfrissing immuun systeem



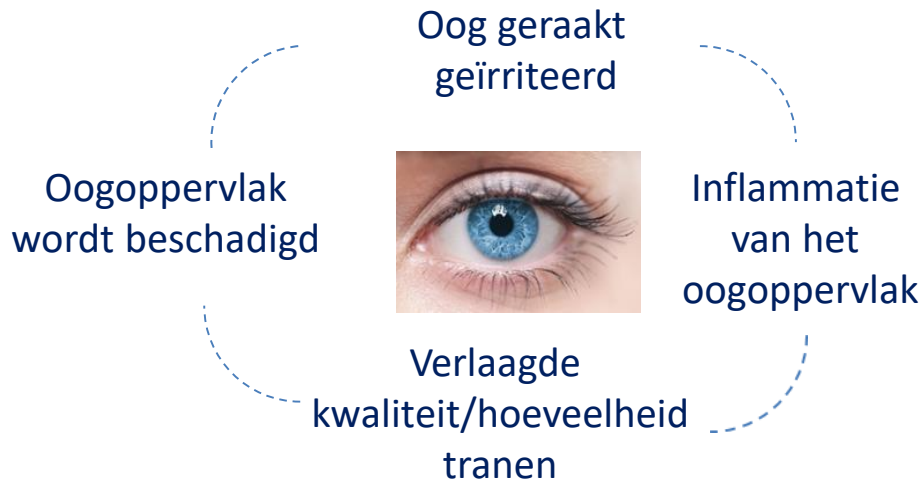
Droge Ogen*

branderige, vermoeide, zanderige, tranende ogen

Een zwaar onderschatte
problematiek!

*keratoconjunctivitis sicca

Droge Ogen: de pathologie



Electrolytes	Cytokines
Na ⁺ ↑	IL-1β ↑ !!
K ⁺ ↑	TNF-α ↓ !!
Cl ⁻ ↑	IL-1RA ↓
Ca ²⁺ ↑	TGF-β ↓
Proteins	Other
Lysozyme ↓	Mucin 1, Mucin 4 ↓
Lactoferrin ↓	Mucin 5AC ↓
Lypocalin ↓	Active Proteases ↑ !!
Albumin ↓	IgA ↓
EGF ↓	IgG ↑
	IgM ↑
	Polar Phospholipid
	Desquamation
	Inflamed Pre-Apoptotic Cell

Stress op het oogoppervlak leidt tot gevaarlijke inflammatoire cocktail

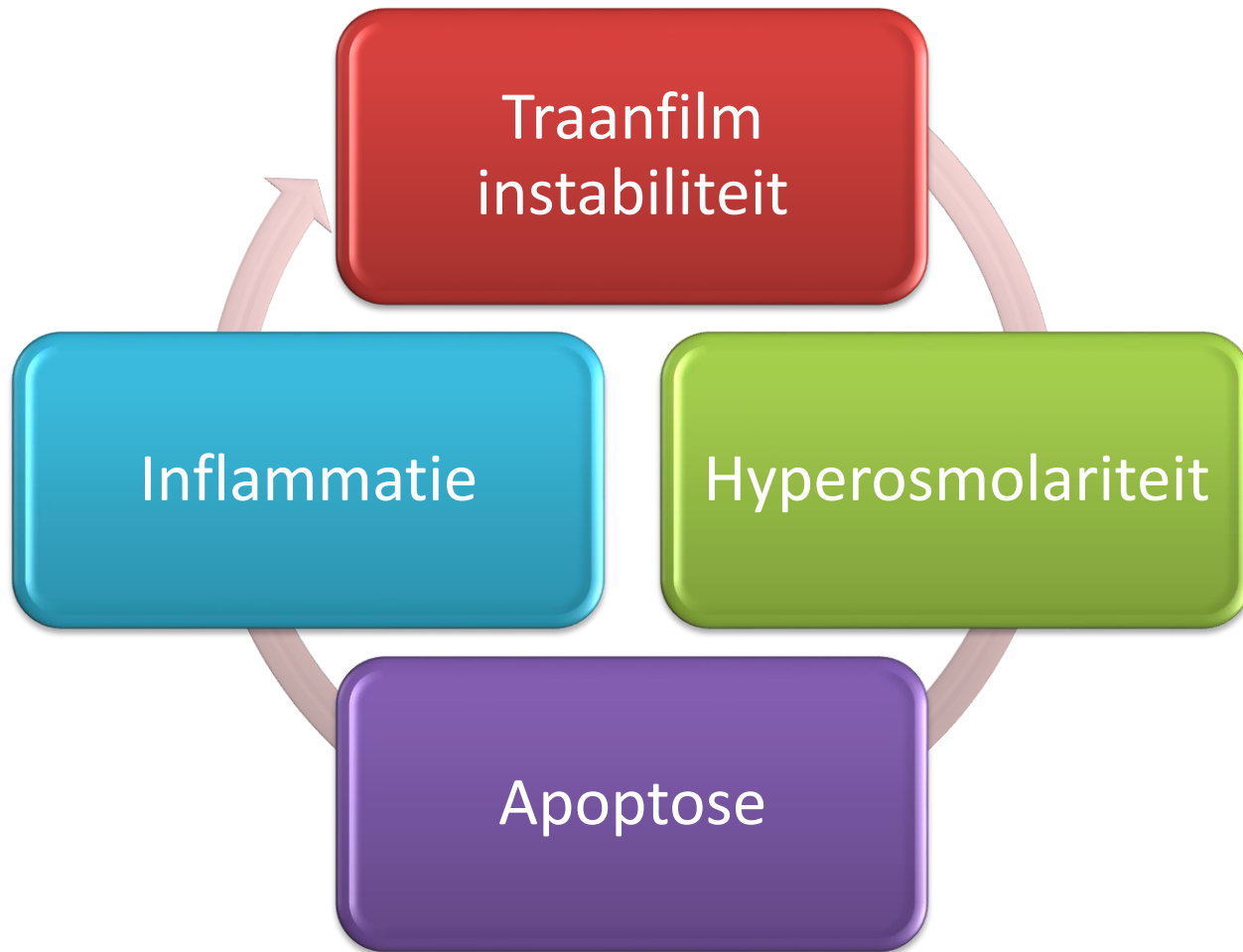
Inflammatoire respons

Stimulatie van zenuwuiteinden

“SIGNS”

“SYMPTOMS”

Vicieuze cirkel



Verskil “Signs” & “Symptoms”

Signs (objectieve parameter)

- CFS (kleuring van oogschade)
- TBUT (tijd tot eerste droge spot)
- Schirmer test (traanvolume)
- Osmolariteit
- ...

Symptoms (subjectieve parameter)

- VAS (schaal voor hinder)
- National Eye Institute Visual Function Questionnaire
- [Ocular Surface Disease index](#)
- ...

Onderverdeling droge ogen

Water deficiënte

Sjögren

Non-Sjögren

Traan
deficiënt

Traanklierkanaal
blokkade

Reflex Blok

Systemische
geneesmiddelen

Verdamping

Intrinsiek

Meiboom olie
deficiëntie

Ooglid
aandoeningen

Vertraagde
oogknippering

Extrinsiek

Vitamine A
deficiënte

Bewaarmiddelen
oogpreparaten

Contactlenzen

Ziekten v/h
oogoppervlak

Verdeling over populatie

Shift van oudere

- Vrouwen in de menopauze

naar jongere populatie

- Airco
- Laptop/tablet/computer gebruik
- Milieu vervuiling (fijnstof)
- Contactlenzen

Behandlungsstrategie*

*preferred Practice Pattern-American Academy of Ophthalmology 2013

Milde vorm Graad I	<ul style="list-style-type: none">• Ongemak is mild en niet frequent• Afhankelijk van omgevingsfactoren• Licht vermoeid oog, niet frequent• Testen op “Signs” zijn niet uitgesproken
Therapie	<ul style="list-style-type: none">• Bijsturing gedrag en aanpassen omgeving• Vermijden van schadelijke lokale of systemische medicatie• Versterken van de traanfilm: artificiële tranen/gelen en zalven• Ooglid therapie (e.g. warme kompressen)• Behandeling van oculaire factoren die bijdragen aan het ziektebeeld• Correctie van ooglid abnormaliteiten

Behandlungsstrategie*

*preferred Practice Pattern-American Academy of Ophthalmology 2013

Milde vorm Graad II	<ul style="list-style-type: none">• Gaat van episodisch naar chronisch• Visuele symptomen worden vervelend• Belemmeren activiteit• Mogelijks variabele kleuring van oogschade• TBUT: < 10 sec• Schirmer: ≤10 mm/5 min
Therapie	Als toevoeging aan behandeling milde vorm: <ul style="list-style-type: none">• Anti-inflammatoire geneesmiddelen (topicale cyclosporine, en/of corticosteroiden), systemische omega-3 vetzuur supplementen• Punctum plugs• Bevochtigingstoestellen

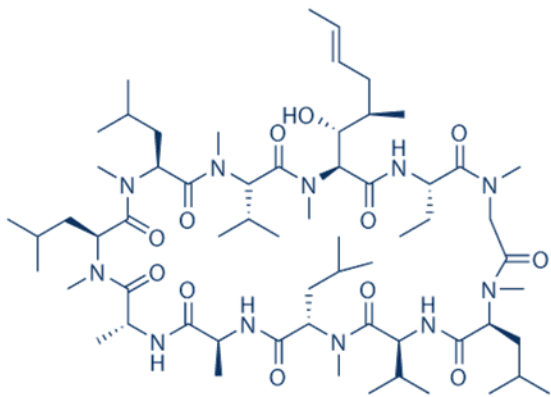
Behandlungsstrategie*

*preferred Practice Pattern-American Academy of Ophthalmology 2013

Ernstige vorm Graad III & IV	<ul style="list-style-type: none">• Ongemakken zijn ernstig en zeer frequent• Normale activiteit wordt continue gelimiteerd• Duidelijke oogschade tot erosie van het weefsel• TBUT: < 5 sec tot onmiddellijk• Schirmer: ≤ 5 mm/5 min tot ≤ 2 mm/5 min
Therapie	Als toevoeging aan therapie voor milde vorm: <ul style="list-style-type: none">• Systemische cholinerge agonisten• Systemische anti-inflammatoire middelen• Mucolytische agentia• Autoloog serum• Permanente punctum occlusie• Tarsorrhaphy

Inzichten in de verschillende behandelingsvormen

- **Artificiële tranen**
 - Verbetering van symptomen bij milde vorm, maar geen bewijs van effect op de onderliggende pathologie of behandeling van de inflammatie
 - Oogpreparaten zonder bewaarmiddelen zijn aangewezen en zeker vanaf 4 toedieningen per dag
 - Geen bewaarmiddelen gebruiken bij oogschade
- **Lokale corticosteroiden**
 - Enkel voor een korte periode (+/- 2-4 weken)
 - Interval behandeling met lage dosis mogelijk
 - Oppassen voor intra-oculaire druk & cataract vorming
- **Omega-3 vetzuur als supplement**
 - Onvoldoende kwalitatieve studies



Restasis™

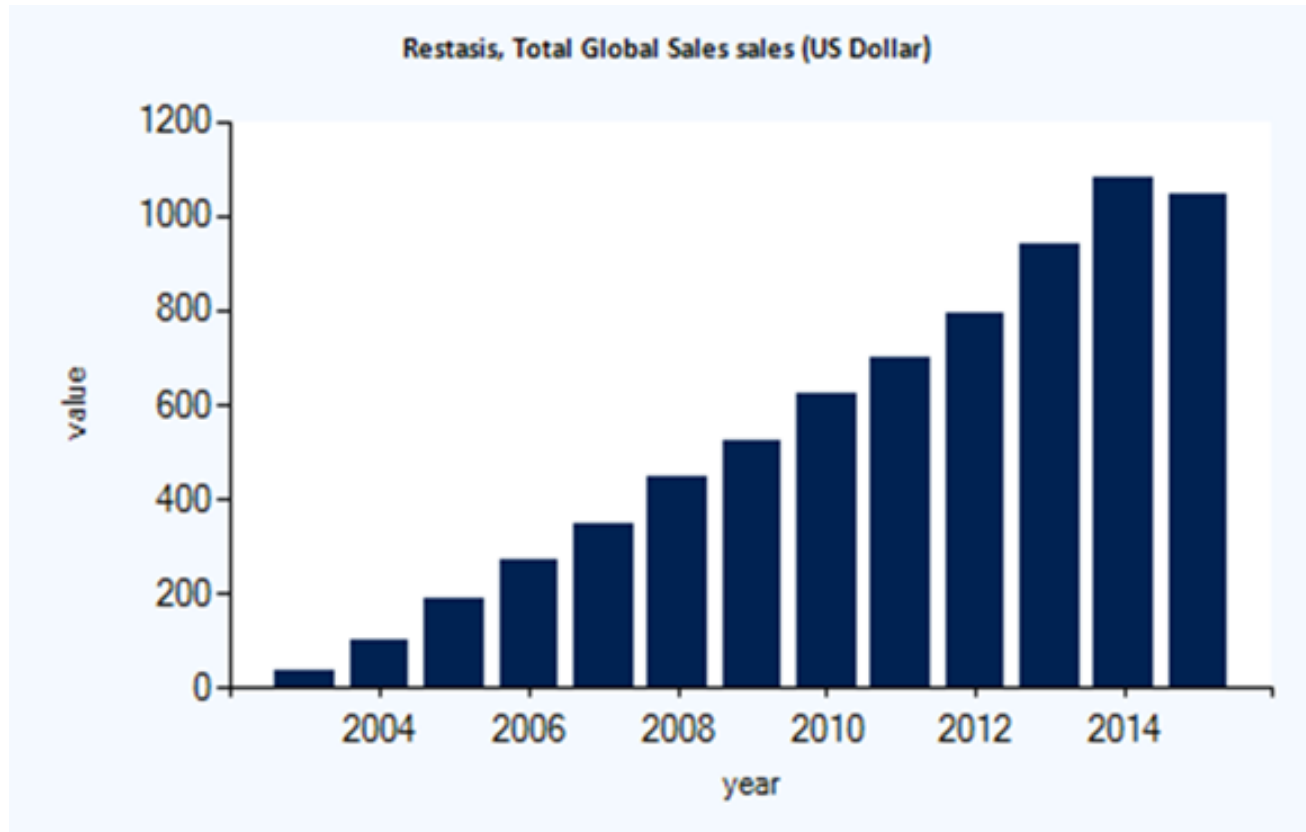
Cyclosporine A

0.05% Cyclosporine A anionische olie in water emulsie

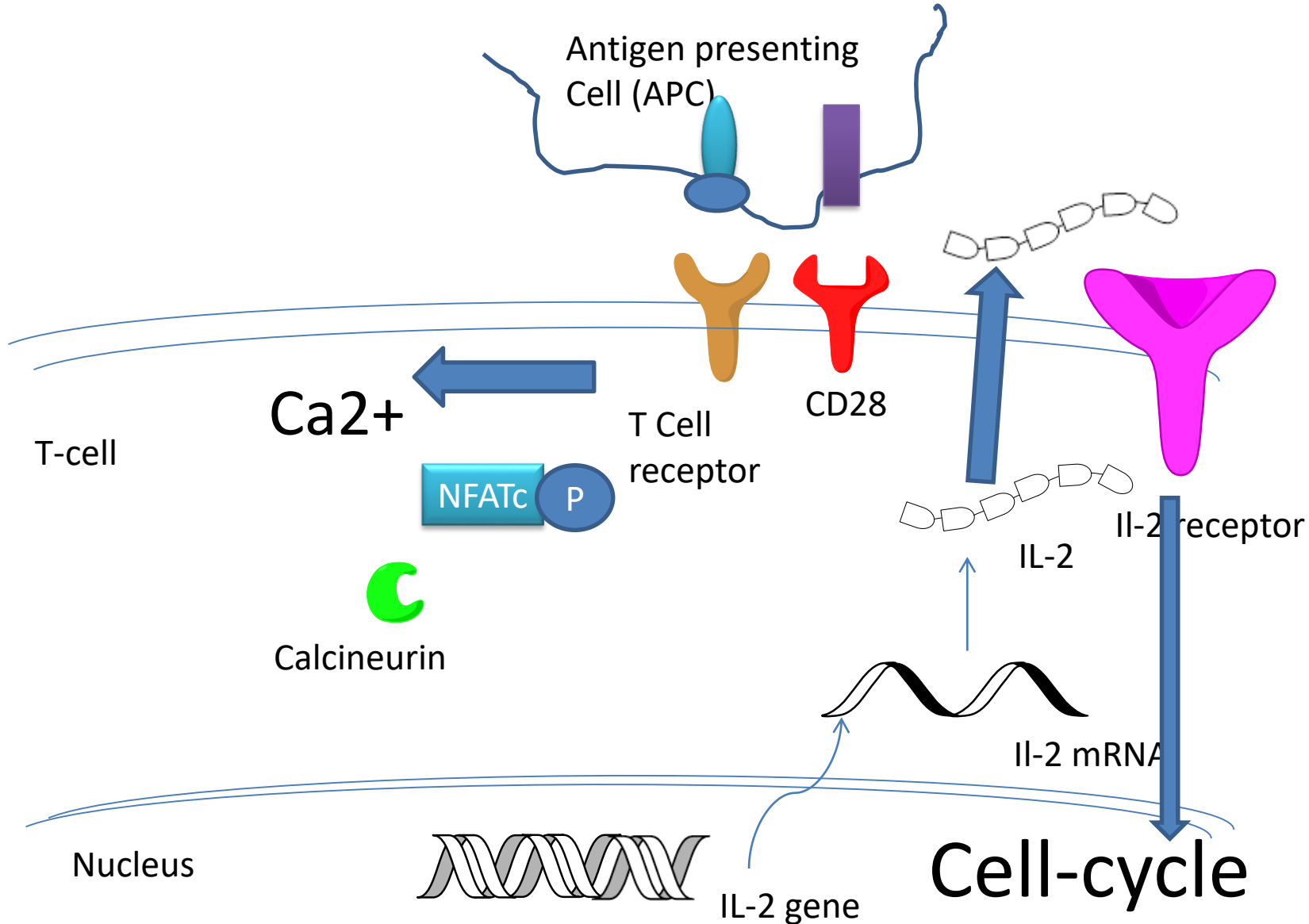
Restasis™ (Cyclosporine A)

- FDA goedgekeurd in 2003, **niet EMA**
- Bij systemische cyclosporine A toediening (5mg/kg)
 - ✓ nefrotoxiciteit
 - ✓ hypertensie
- Niet oplosbaar in waterige oplossingen
 - ✓ hydrofobe eigenschappen
 - ✓ zeer lage wateroplosbaarheid
- **Formulatie in olie** noodzakelijk (castor oil)
- **Geen systemische bijwerkingen**
- **Enkel “signs”** niet op “symptoms”
- **Irritatie en pijnlijke toediening**
- Duurt +/- **3 maanden** voor verbetering wordt gezien
- Standaard toediening **2X per dag**
- Soms bij allergie: +/- **7x per dag** daalt naar +/- **4x per dag**

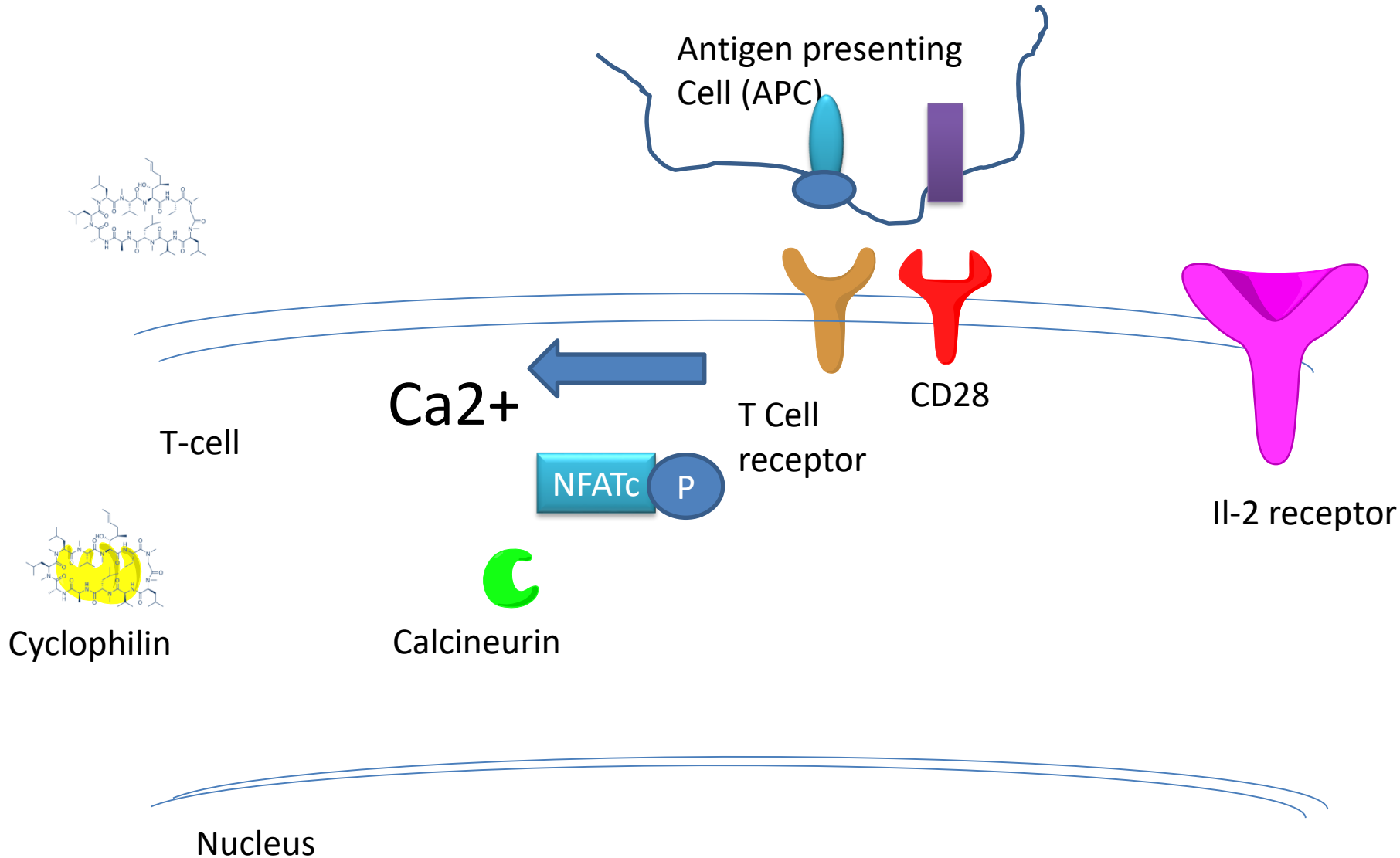
Omzet



Werkingsmechanisme



Werkingsmechanisme

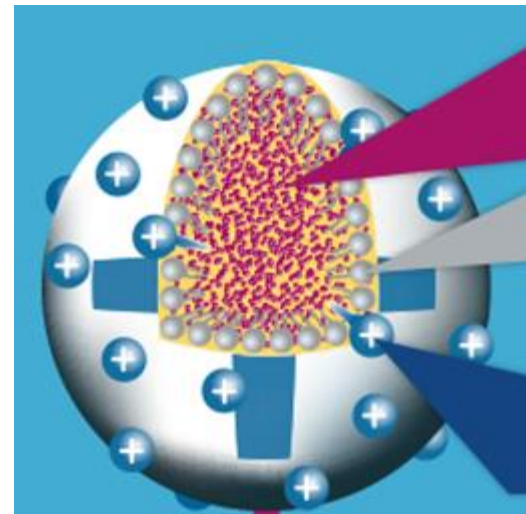
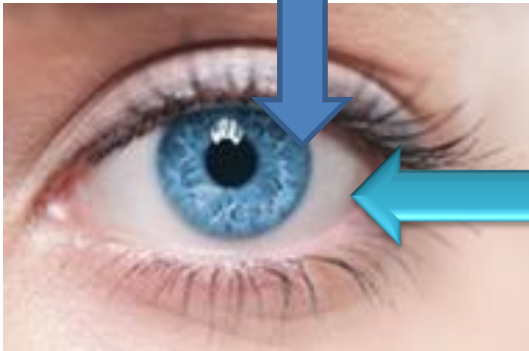


IKervis™

kationische cyclosporine formulatie
Nano-drop technologie: 1 mg/ml Cyclosporine

Ikervis: Cyclosporine innovatie 2015

Cornea mucines zijn negatief geladen



Lipofiel centrum met CycloA

Surfactants

Tyloxapol en Poloxamer 188

Kationische stof

Cetalkonium Chloride

Novasorb nanodrop technology

- Verbeterde retentie en absorptie
- Lipiden in formulatie stabiliseren traanfilm
- Nano-drop: verhoogde totale oppervlakte

Once daily toediening mogelijk

Ikervis™ en SANSIKA* studie

- Multicenter, gerandomiseerde, 2-parallel-armige, **6 maanden** fase 3 studie
(+ 6 maanden safety follow-up)

- 246 patiënten met **ernstige vorm** van droge ogen

Criteria:

- corneale fluoresceïne kleuring (CSF) >4 op schaal van 1-5
 - Schirmer test score \geq mm/5 min en \leq 10 mm/5 min
 - Ocular Surface Disease Index (OSDI) score \geq 23
- Zowel “**signs**” als “**symptoms**” zijn geëvalueerd

Demografische karakteristieken*

- Gelijkmatische verdeling vehikel groep (91) en behandelde groep (154)
- Leeftijd +/- 60 jaar
- +/- 80% vrouwen
- +/- 37% Sjögren
- +/- 8 jaar droge ogen

*Eur J Ophthalmol 2016; 26 (4): 287-296

Resultaten SANSIKA

*Eur J Ophthalmol 2016; 26 (4): 287-296

TABLE II - Responder rates in key efficacy variables after

Geen significant verschil

	CsA CE (n = 154)	Vehicle (n = 91)	p Value ^a
Primary endpoint			
CFS-OSDI response (improvement ≥ 2 grades [CFS] and 30% [OSDI])			
Responders	44 (28.6)	21 (23.1)	0.326
Secondary endpoints			
CFS response (improvement ≥ 2 grades)			
Responders	80 (51.9)	41 (45.1)	0.346
OSDI response (improvement $\geq 30\%$)			
Responders	61 (39.6)	36 (39.6)	0.939
VAS response (improvement $\geq 30\%$)			
Responders	48 (31.2)	34 (37.4)	0.302
CFS-VAS response (improvement ≥ 2 grades [CFS] and 30% [VAS])			
Responders	35 (22.7)	19 (20.9)	0.744
Complete corneal clearing (CFS = 0)			
Yes	10 (6.5)	4 (4.4)	0.428

CFS = corneal fluorescein staining graded on a scale from 0 to 5; CsA CE = 0.1% cyclosporine A cationic emulsion; OSDI = Ocular Surface Disease Index questionnaire; VAS = global visual analogue scale assessment of ocular discomfort.

Data represent imputed data on the full analysis set population. Values are n (%).

^ap Value for treatment effect in the logistic regression model.

Resultaten SANSIKA

*Eur J Ophthalmol 2016; 26 (4): 287-296

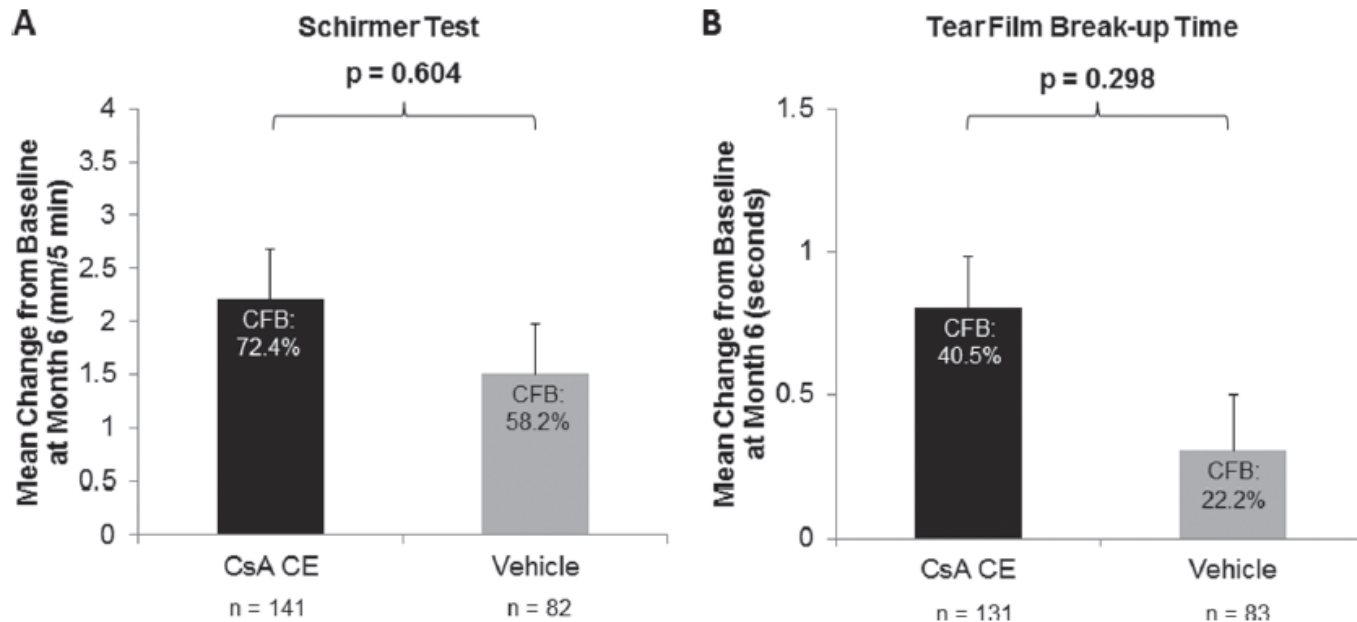
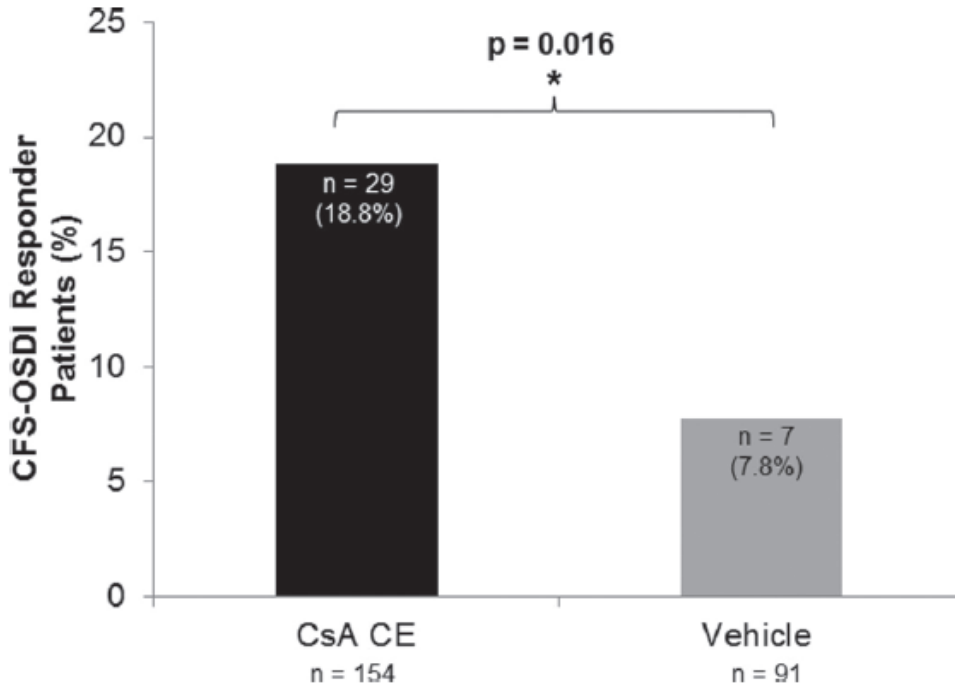


Fig. 6 - Change in Schirmer test (**A**) and tear film break-up time (**B**) over 6 months of randomized treatment with 0.1% cyclosporine A cationic emulsion (CsA CE) or vehicle. Data represent mean values \pm standard error of the full analysis set population. For both tests, comparison between groups was performed using nonparametric Cochran-Mantel-Haenszel test instead of analysis of covariance because the distribution of the residuals was not normal (as evaluated by the Shapiro-Wilk test). CFB = change from baseline.

Globaal genomen was er een trend op verbetering op zowel de “Signs” als de “Symptoms”, maar geen significante verbetering

Post hoc analyse

*Eur J Ophthalmol 2016; 26 (4): 287-296



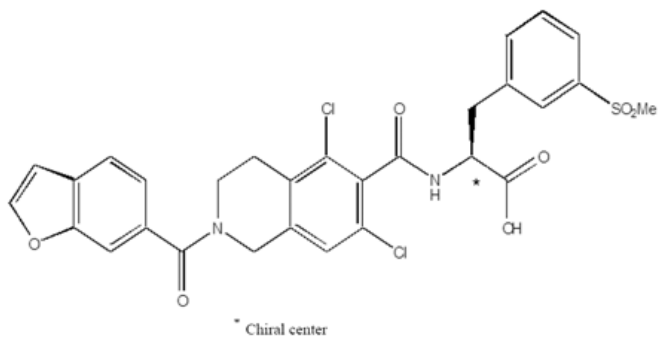
- ✓ CFS 3 scores verbetering ipv 2
- ✓ $\geq 30\%$ verbetering OSDI

3 voudige verbetering van kans op response via behandeling vs vehicle is klinisch zeer relevant

Fig. 2 - Corneal fluorescein staining (CFS)-Ocular Surface Disease Index (OSDI) response rates after 6 months of randomized treatment with 0.1% cyclosporine A cationic emulsion (CsA CE) or vehicle in patients showing a marked improvement in CFS of 3 grades or higher and at least 30% improvement in OSDI. Data represent the imputed data according to the randomized treatment group and the full analysis set population. Comparison between groups was performed using a logistic regression model.

EMA evaluatierapport

- Behandeling van **ernstige keratitis (ooginflammatie)** bij volwassenen met droge ogen ziekte welke **niet verbeterd is desondanks behandeling met artificiële tranen**
- **1 druppel per dag** in het droge oog en dit bij het slapengaan
- Systemische blootstelling is verwaarloosbaar
- Hoewel geen significant effect werd toch een **duidelijk klinisch effect** vastgesteld
- **Pijn bij toediening** was meest gerapporteerde nevenwerking (19% op 602 patiënten)
- Potentiële Risico's: ooginfectie, hypersensitiviteit, oog kanker (op basis van carcinogene potentieel cyclosporine)



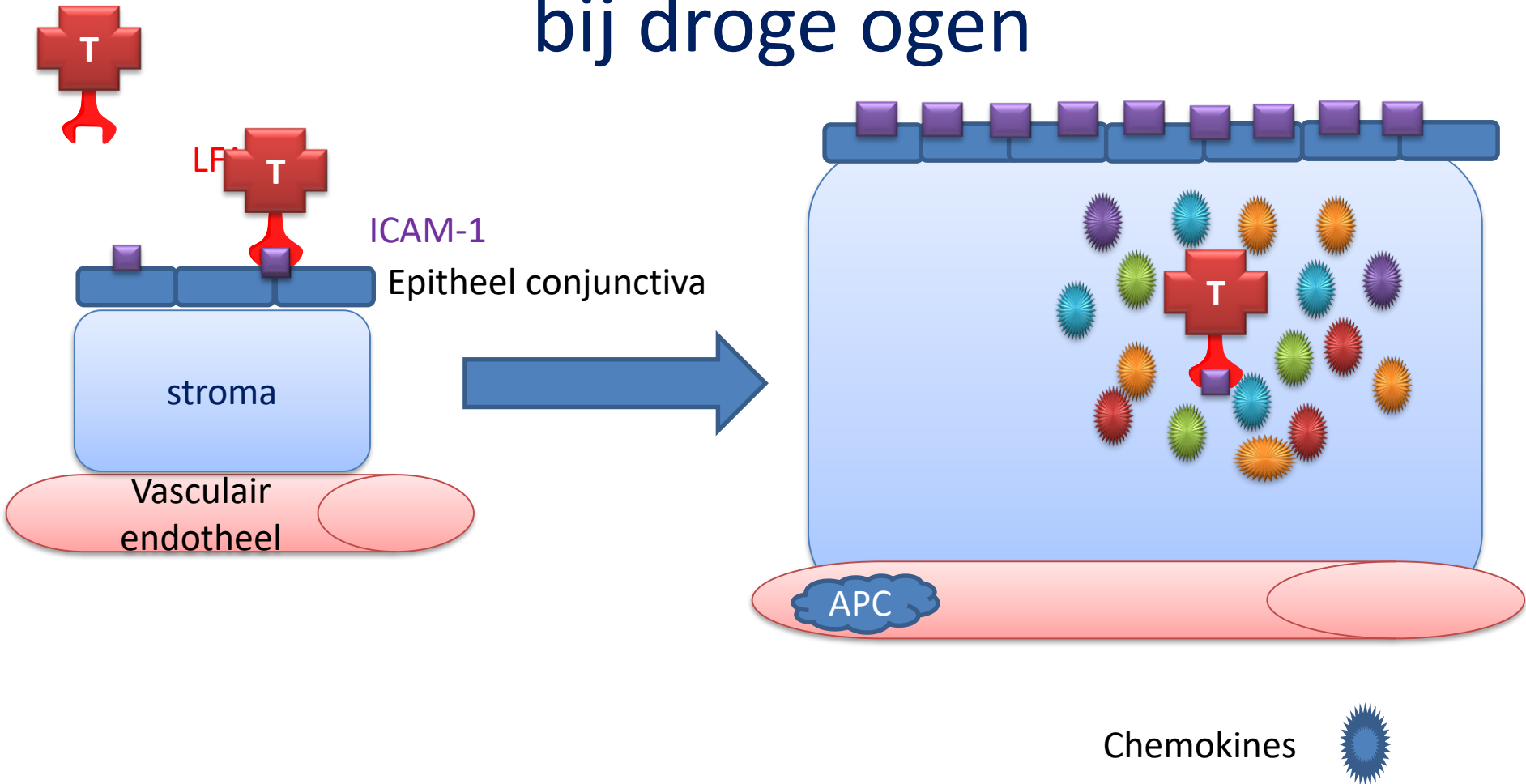
Xiidra™

Lifitegrast

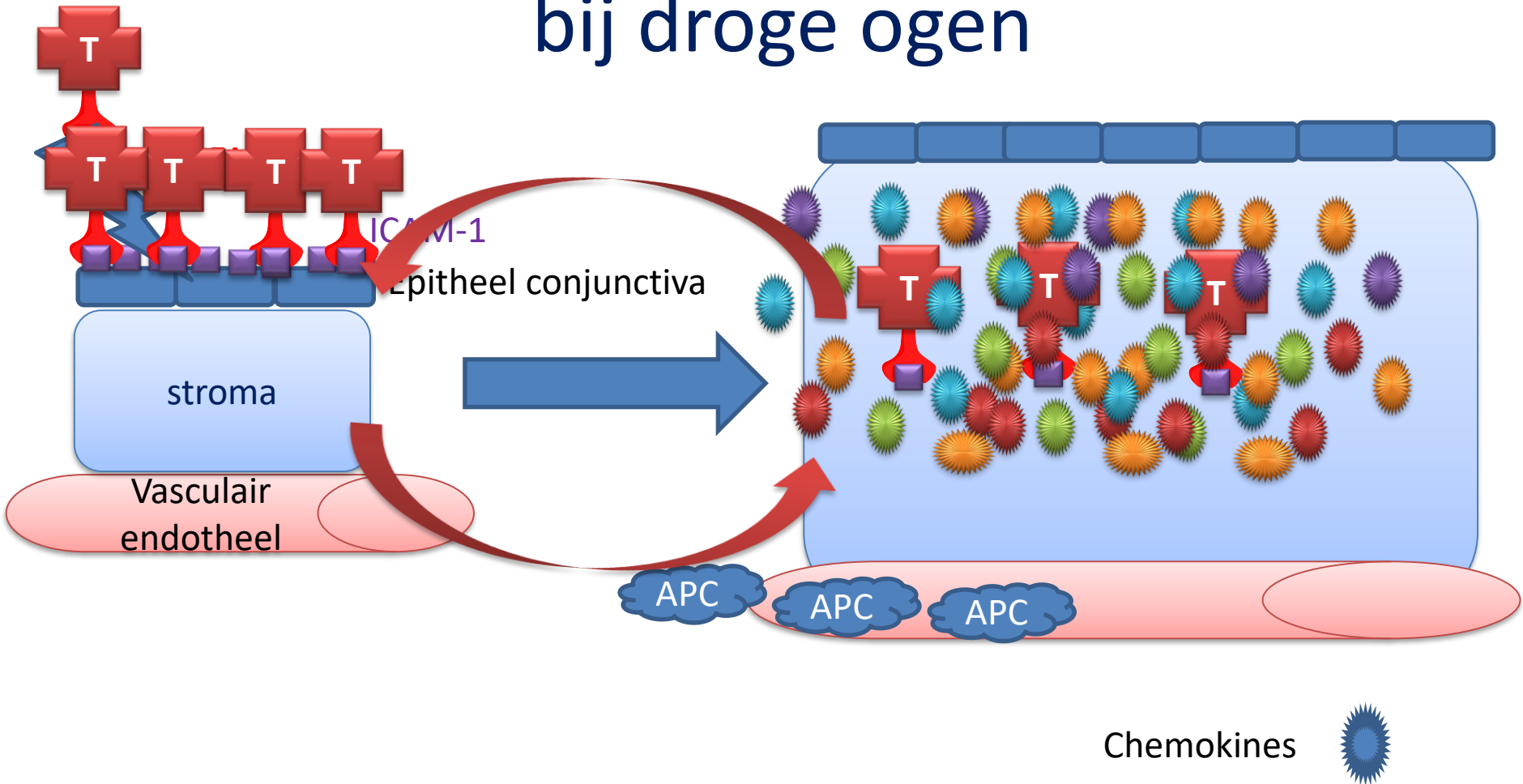
Nieuw werkingsmechanisme

- Integrin antagonist
- Inhibitie van T-cel gemedieerde inflammatie
- Verhindert binding tussen:
 - lymphocyte function-associated antigen 1 (**LFA-1**)
 - Intercellular adhesion molecule 1 (**ICAM-1**)
- Grootste klinische programma ooit voor droge ogen
onderzoek: meer dan **2500 patiënten**

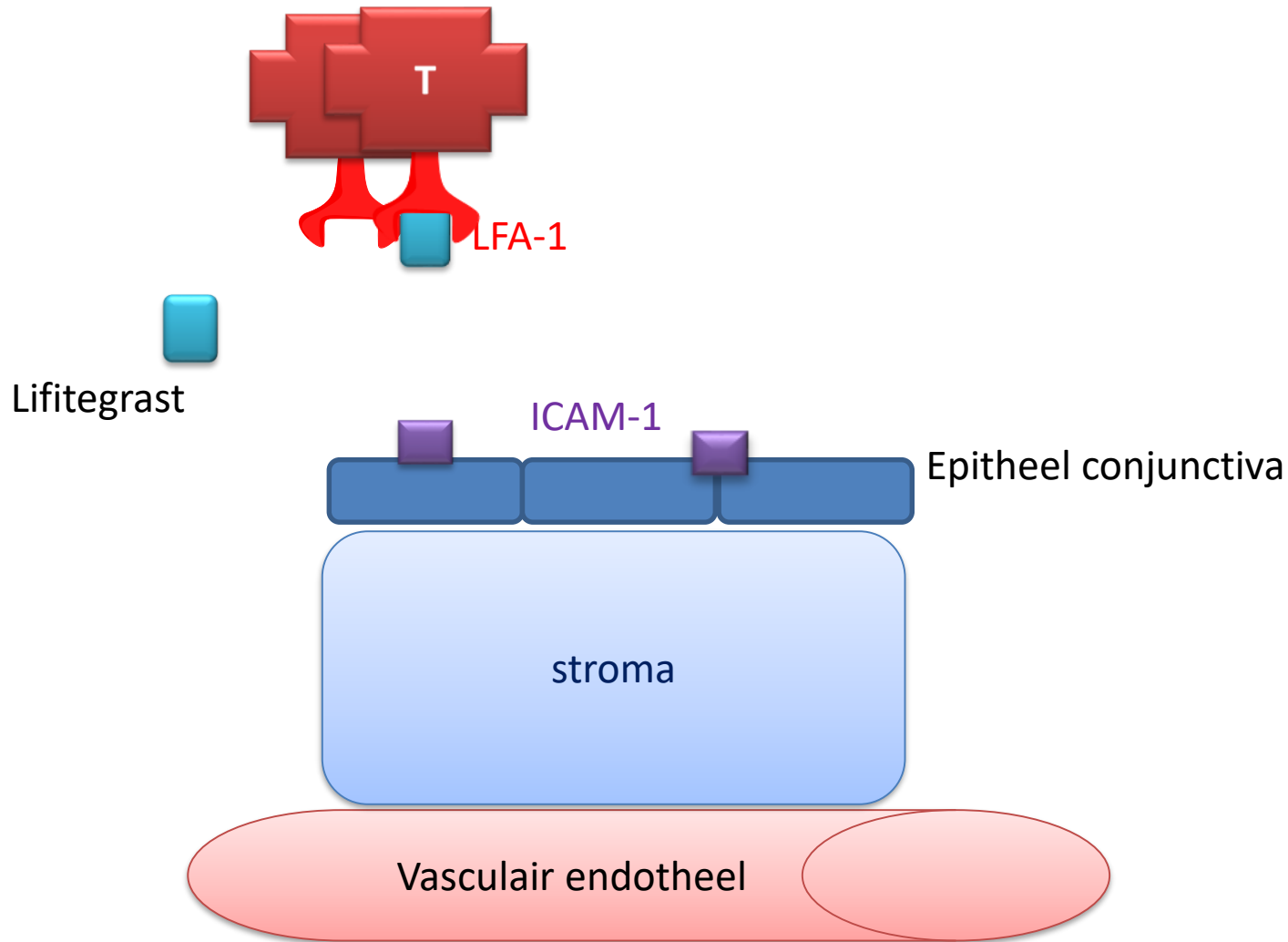
Immunologische processen bij droge ogen



Immunologische processen bij droge ogen



Werking Lifitegrast



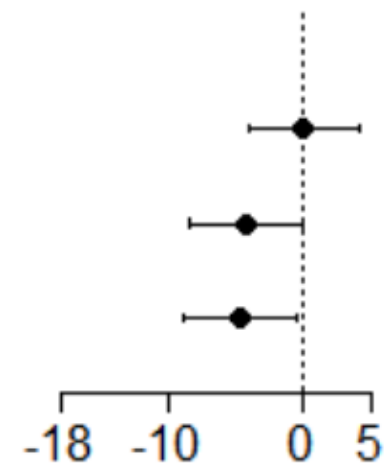
Phase 3 Opus I

Symptoms (EDS)
oogdroogte

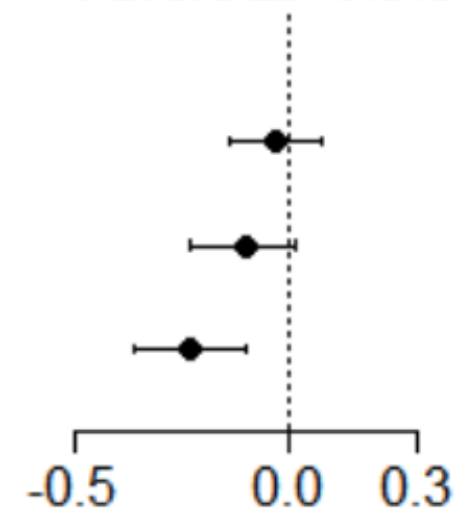
Phase 3: OPUS-1

Visit	Placebo (N = 294)	LIF 5.0% (N = 293)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	41.6 (29.69)	40.2 (28.64)	
Day 14	-7.5 (29.01)	-6.7 (27.36)	0.1 (-3.9, 4.1)
Day 42	-9.1 (30.03)	-12.6 (30.71)	-4.2 (-8.5, 0.0)
Day 84	-11.2 (28.78)	-15.2 (31.48)	-4.7 (-8.9, -0.4)

— Favors LIF 5.0%



← Favors LIF 5.0%



Phase 3: OPUS-1

Visit	Placebo (N = 294)	LIF 5.0% (N = 293)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	1.81 (0.599)	1.84 (0.597)	
Day 14	0.08 (0.771)	0.04 (0.734)	-0.03 (-0.14, 0.08)
Day 42	-0.02 (0.893)	-0.14 (0.861)	-0.10 (-0.23, 0.02)
Day 84	0.17 (0.819)	-0.07 (0.868)	-0.23 (-0.36, -0.10)

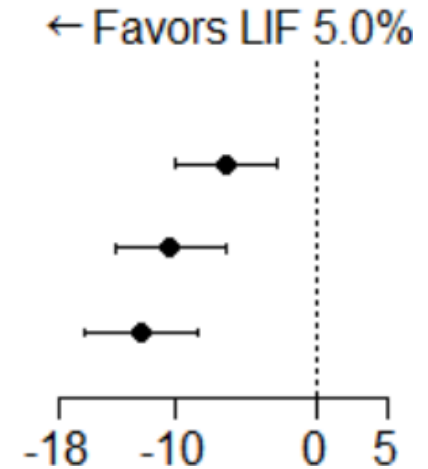
Signs (ICSS)
Kleuring schade

Phase 3 Opus II

Symptoms (EDS)
oogdroogte

Phase 3: OPUS-2

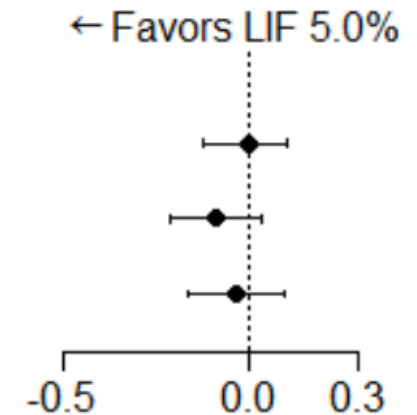
Visit	Placebo (N = 360)	LIF 5.0% (N = 358)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	69.2 (16.76)	69.7 (16.95)	
Day 14	-13.1 (24.04)	-19.7 (26.49)	-6.4 (-10.0, -2.8)
Day 42	-18.2 (26.51)	-28.3 (27.69)	-10.0 (-13.8, -6.1)
Day 84	-22.8 (28.60)	-35.3 (28.40)	-12.3 (-16.4, -8.3)



Signs (ICSS)
Kleuring schade

Phase 3: OPUS-2

Visit	Placebo (N = 360)	LIF 5.0% (N = 358)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	2.40 (0.722)	2.39 (0.763)	
Day 14	-0.48 (0.798)	-0.48 (0.802)	-0.00 (-0.11, 0.11)
Day 42	-0.60 (0.899)	-0.69 (0.918)	-0.09 (-0.22, 0.04)
Day 84	-0.71 (0.943)	-0.73 (0.926)	-0.03 (-0.16, 0.10)



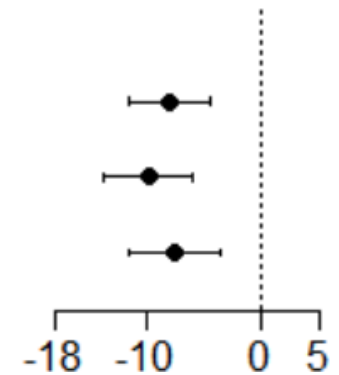
Phase 3: Opus III

Symptoms (EDS)
oogdroogte

Phase 3: OPUS-3

Visit	Placebo (N = 356)	LIF 5.0% (N = 355)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	69.0 (17.08)	68.3 (16.88)	
Day 14	-14.9 (22.35)	-22.7 (25.41)	-8.0 (-11.4, -4.5)
Day 42	-23.7 (25.98)	-33.0 (27.46)	-9.6 (-13.4, -5.8)
Day 84	-30.5 (28.03)	-37.7 (28.91)	-7.5 (-11.6, -3.5)

← Favors LIF 5.0%

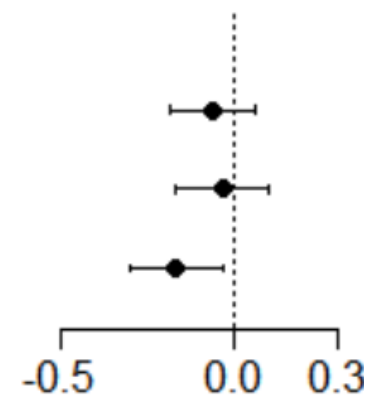


Signs (ICSS)
Kleuring schade

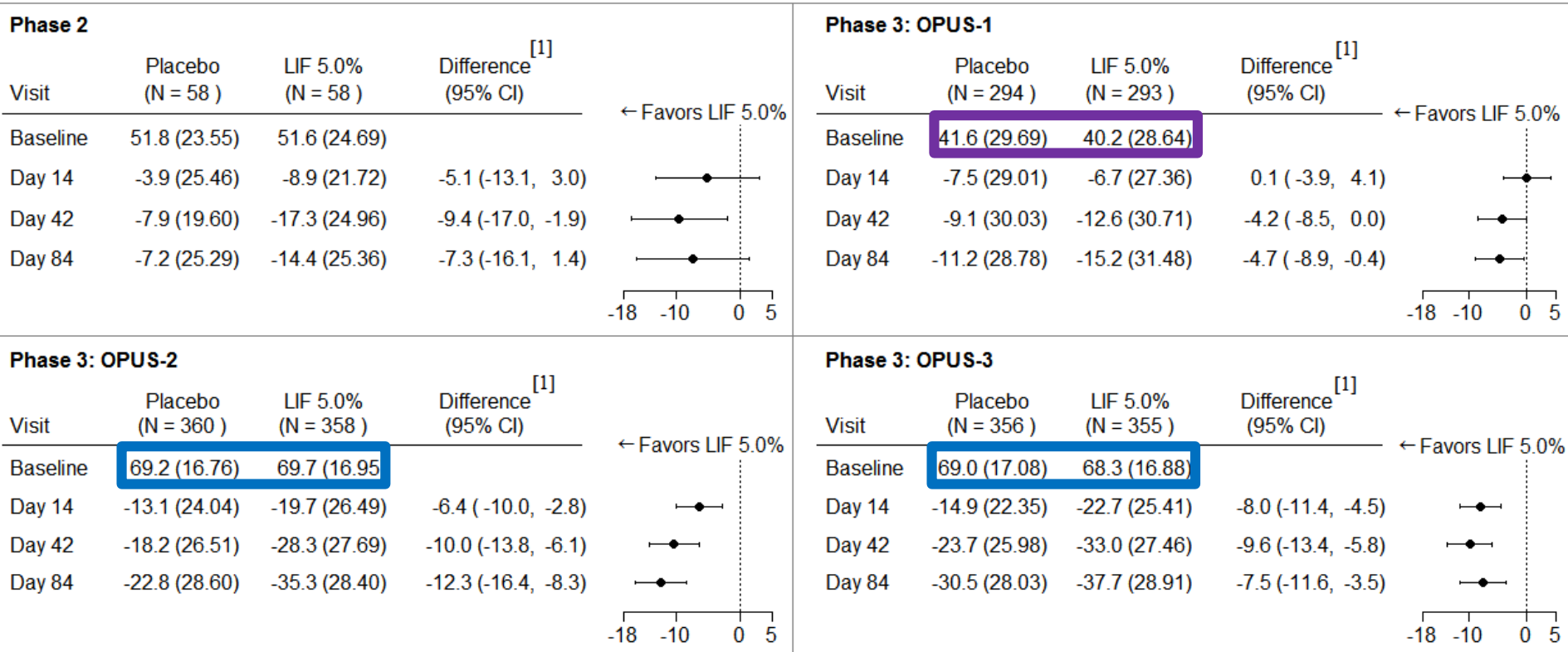
Phase 3: OPUS-3

Visit	Placebo (N = 356)	LIF 5.0% (N = 355)	Difference ^[1] (95% CI)
Baseline	2.46 (0.746)	2.46 (0.681)	
Day 14	-0.44 (0.775)	-0.49 (0.914)	-0.05 (-0.17, 0.07)
Day 42	-0.66 (0.927)	-0.69 (0.941)	-0.03 (-0.16, 0.10)
Day 84	-0.63 (0.911)	-0.80 (0.939)	-0.17 (-0.30, -0.03)

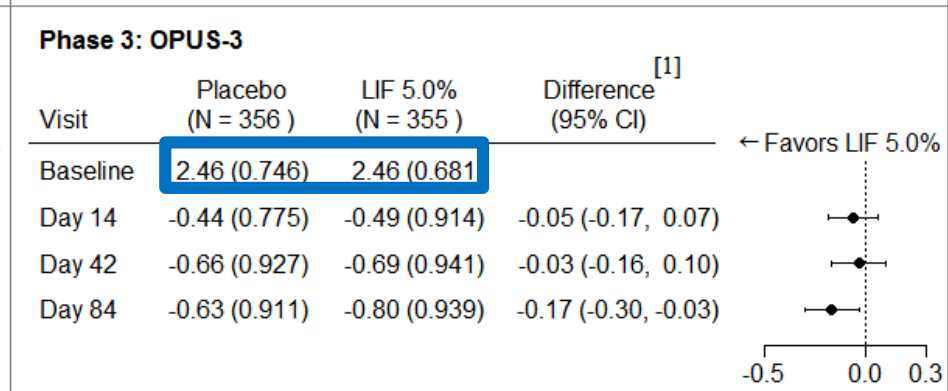
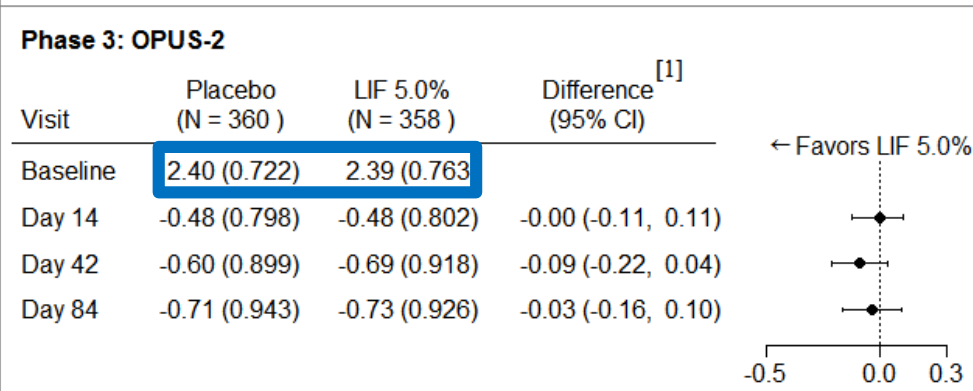
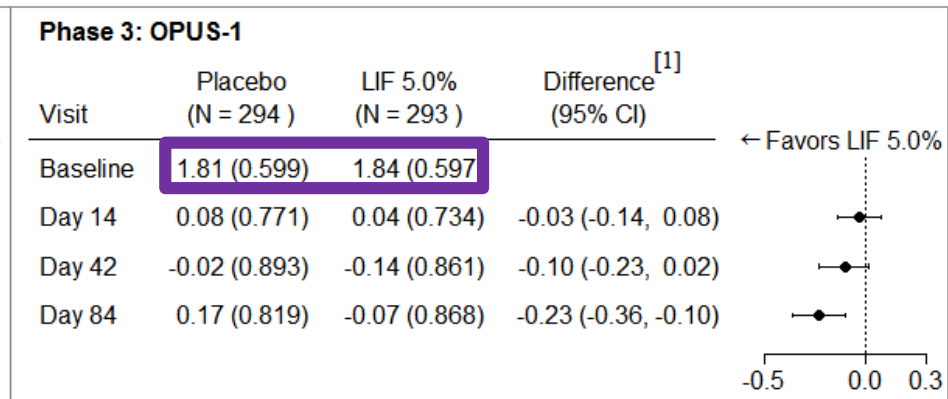
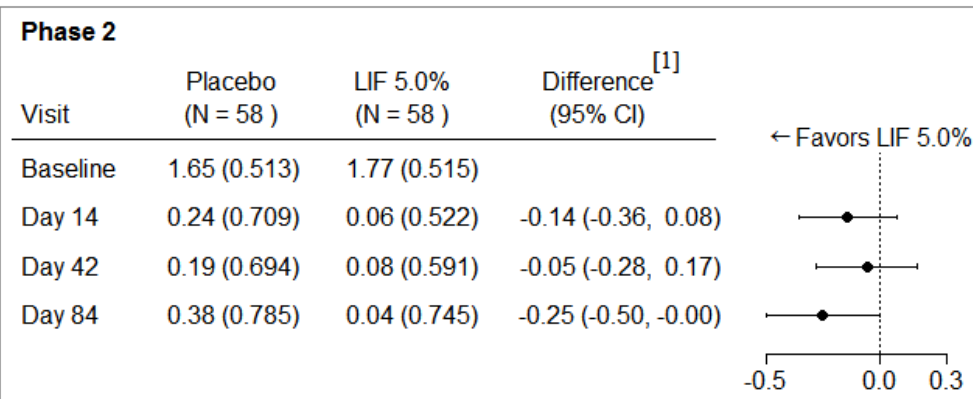
← Favors LIF 5.0%



“Symptoms”: EDS (oogdroogte score)



“Sign”: ICSS (corneale kleuring)



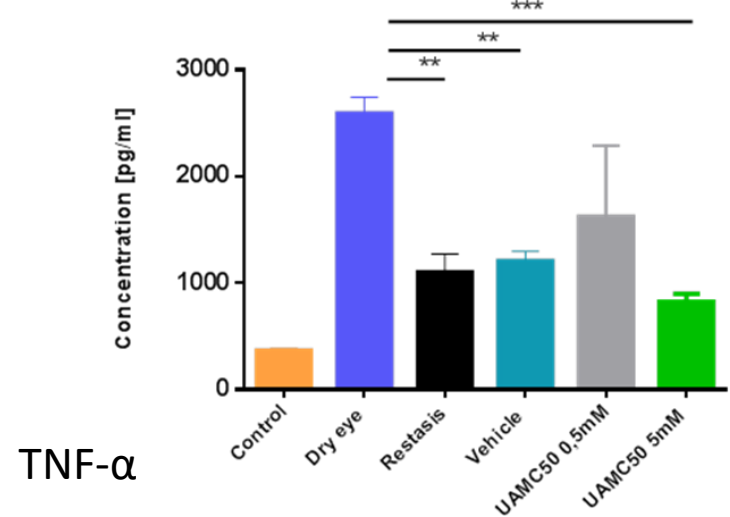
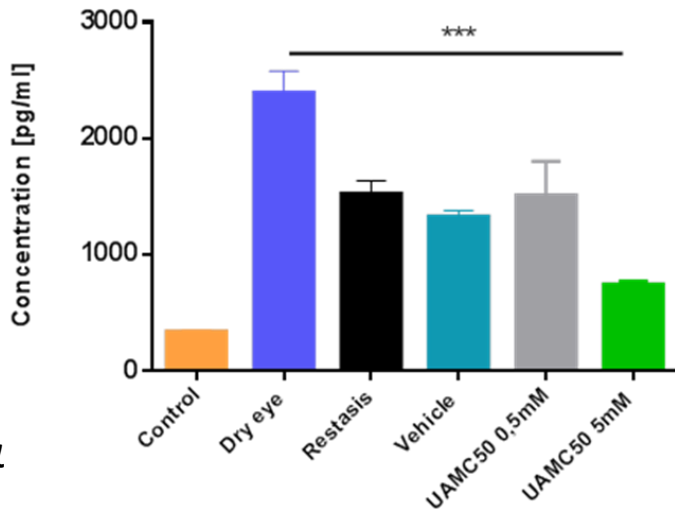
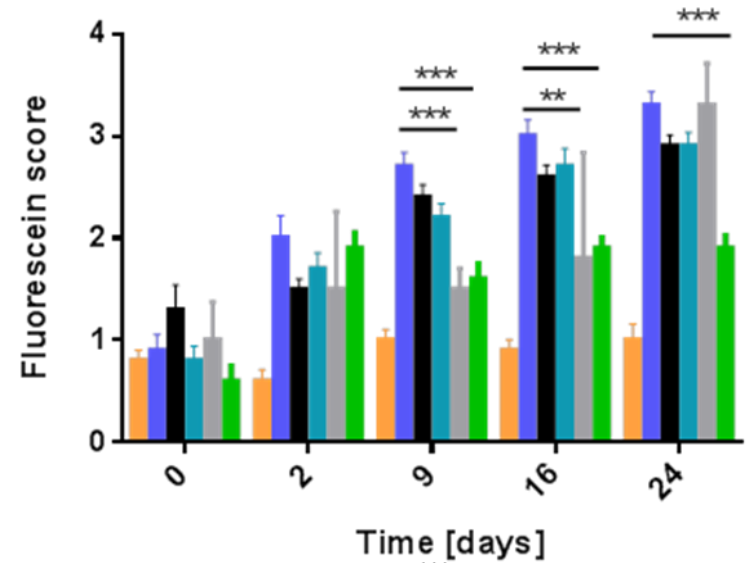
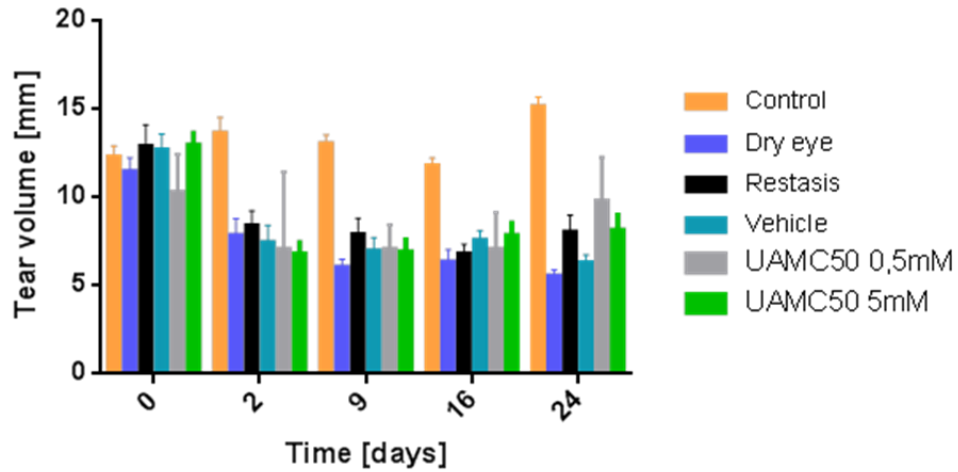
Discussie klinische data

- “Signs” en “symptoms” vertonen weinig correlatie in de in individuele studies.
- Effect op “**symptoms**” is groter bij de patiënten groep met een **hogere symptomatische start score**.
- Effect of “**signs**” is groter bij de patiënten met de **lagere symptomatische start score**.
- In Opus-2 en Opus-3 geen patiënten met lage symptomatische scores
- Opus 2 en Opus 3 focus op “**Symptoms**”. Opus 1 focus op “**Signs**”.

FDA Goedkeuring juli 2016

- FDA goedgekeurd voor de behandeling van de “Signs” & “Symptoms” van droge ogen
- Toediening 2X per dag met een pauze van +/- 12 uur.
- Effect op symptomen na 14 dagen
- Meest gerapporteerde nevenwerkingen:
 - Smaakstoornissen (14%)
 - Pijn bij toediening (13%)
 - Irritatie op plaats van toediening (13%)
 - Reacties op plaats van toediening (11%)
 - Minder scherp zien (6%)
 - 7% stopt therapie door nevenwerkingen

Research @ UAntwerpen



IL- α

TNF- α

Cosentyx™

150 mg secukinumab per injecties

Korte introductie in Pathologie (1)

Plaque psoriasis

- Chronisch
- Dikke, rode, schubachtige huid
- Jeuk en soms pijnlijk
- Eerste symptomen: 20-40 jaar
- 1.5-3% in Westerse landen
- Erfelijk
- **T-cel cytokine gedreven hyperproliferatie van keratinocyten**

Korte introductie in Pathologie (2)

Psoriatische artritis

- Meestal eerst episodes van psoriasis
- Enthesitis
- Vaak in de eindgewrichtjes (vingers en tenen)
- Kan ook andere gewrichten aantasten
- Erfelijk
- Stress kan ziektebeeld versterken
- Eerste symptomen 30-50 jaar

Korte introductie Pathologie (3)

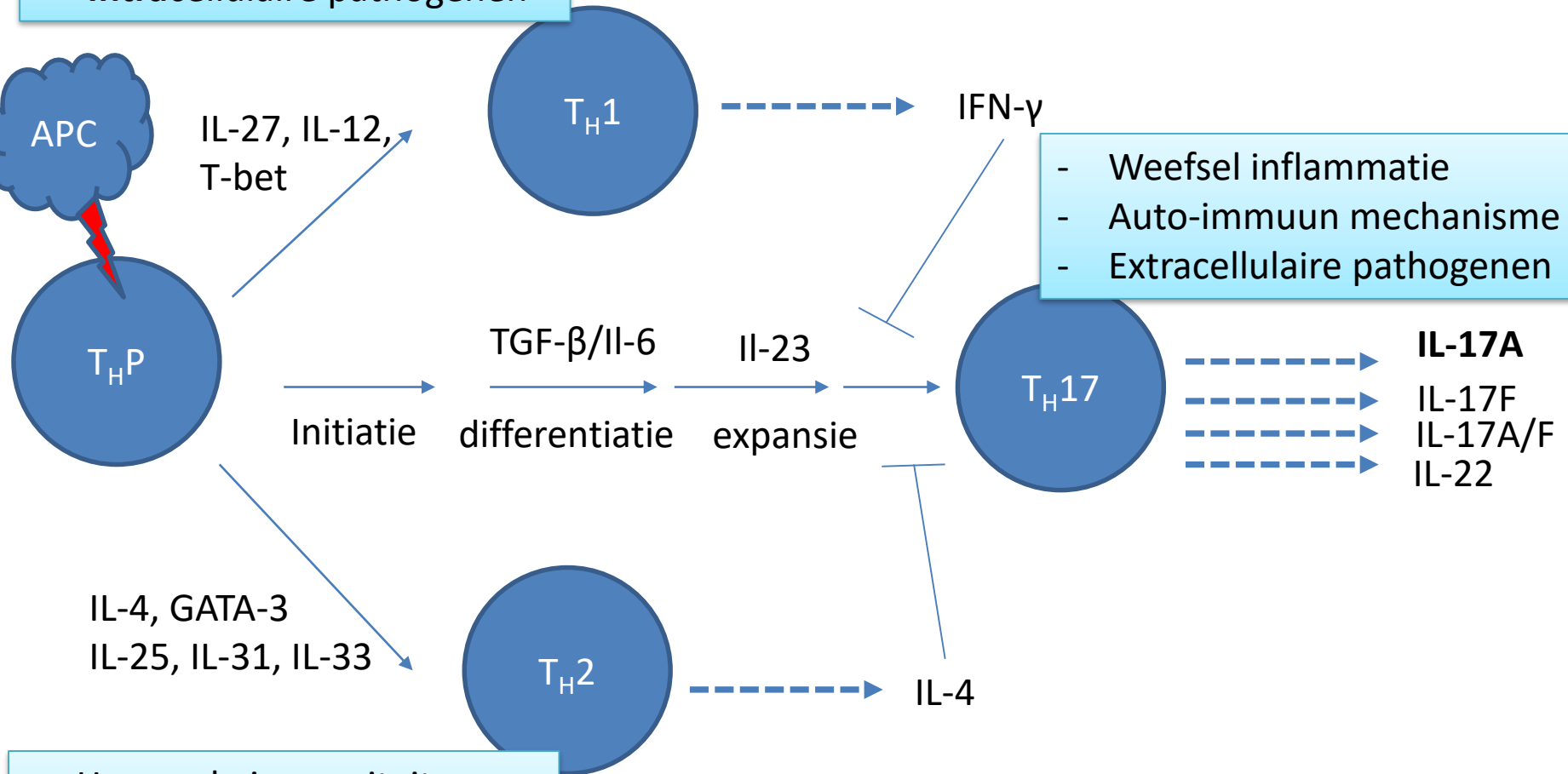
Spondylitis Ankylosans

- De ziekte van Bechterew
- Chronische ontsteking van de wervelkolom
- Typische voorovergebogen houding
- Inflammatoire pijn
- 15-30 jaar eerste symptomen
- Meer mannen dan vrouwen
- In combinatie met andere inflammatoire ziekten

T_H- cel systeem

- Cellulaire immuniteit
- **Intracellulaire pathogenen**

- Weefsel inflammatie
- Auto-immuun mechanisme
- Extracellulaire pathogenen



- Humorale immuniteit
- **Extracellulaire pathogenen**
- Allergie, asthma

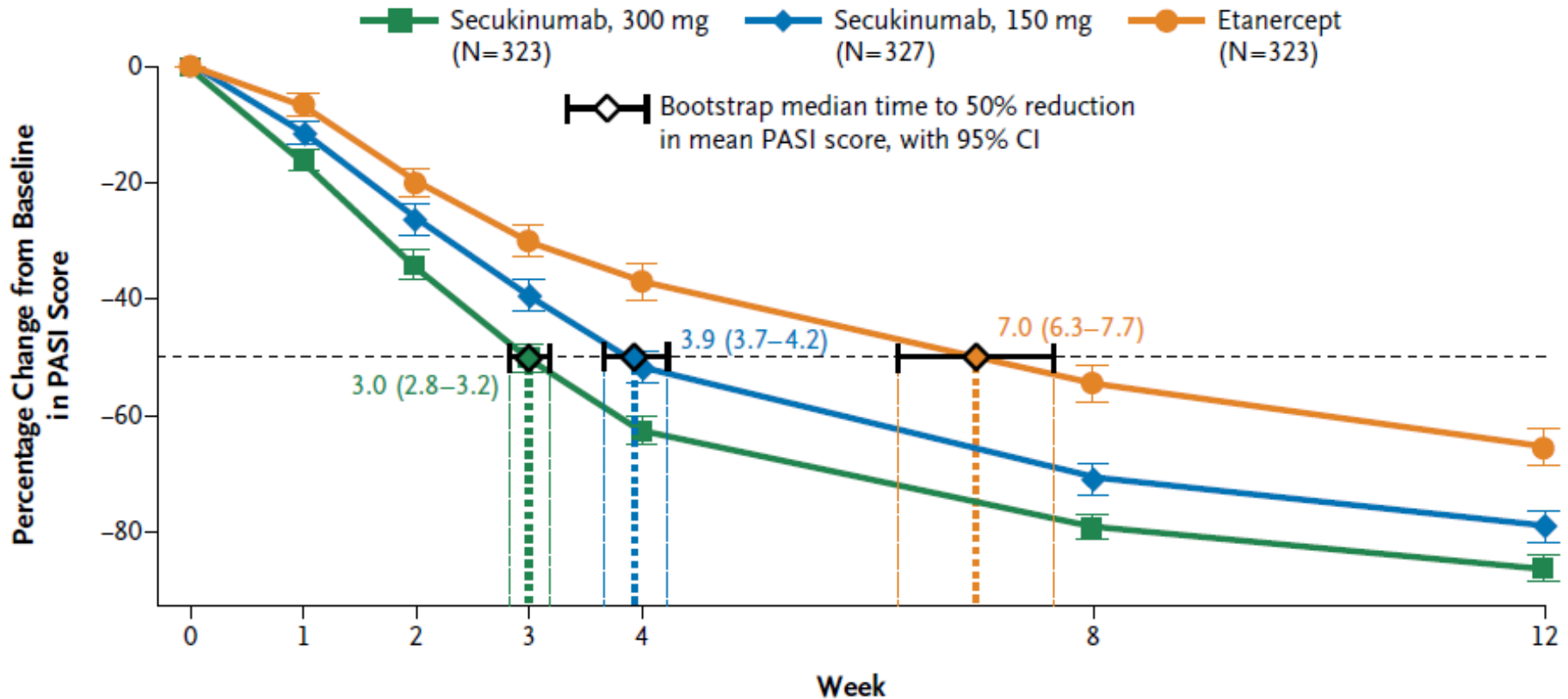
IL-17A

- Geproduceerd door Th 17-A cellen, mast cellen, lymphoïde en neutrofiele cellen
- IL-17 Activeert keratinocyten via IL-17 receptor
- Via IL-17A worden chemokines vrijgesteld die leukocyten en neutrofielen rekruteren
- Gaat celadhesie beïnvloeden: huidbarrière
- Veel gericht dan:
 - TNF- α blockers: RemicadeTM, HumiraTM, EnbrelTM
 - IL-12/IL-23: StelaraTM

Video

<https://www.youtube.com/watch?v=aYNgLQNpA6E>

FIXTURE Phase III trial



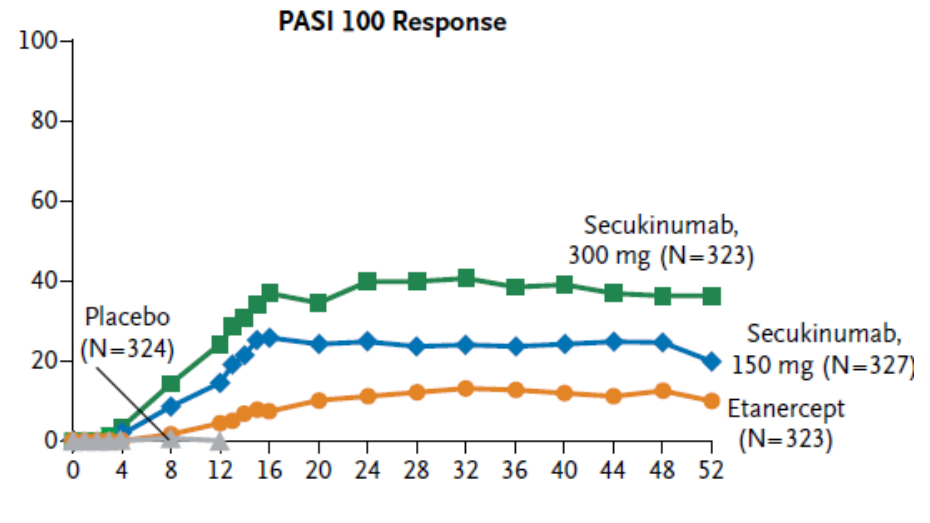
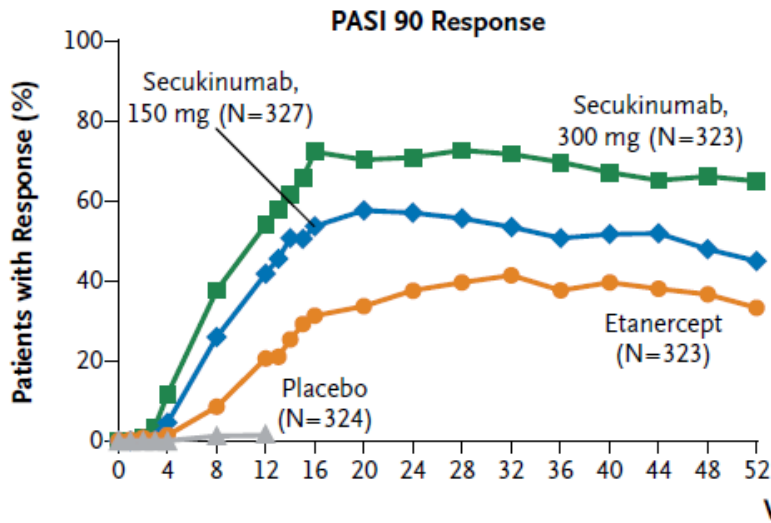
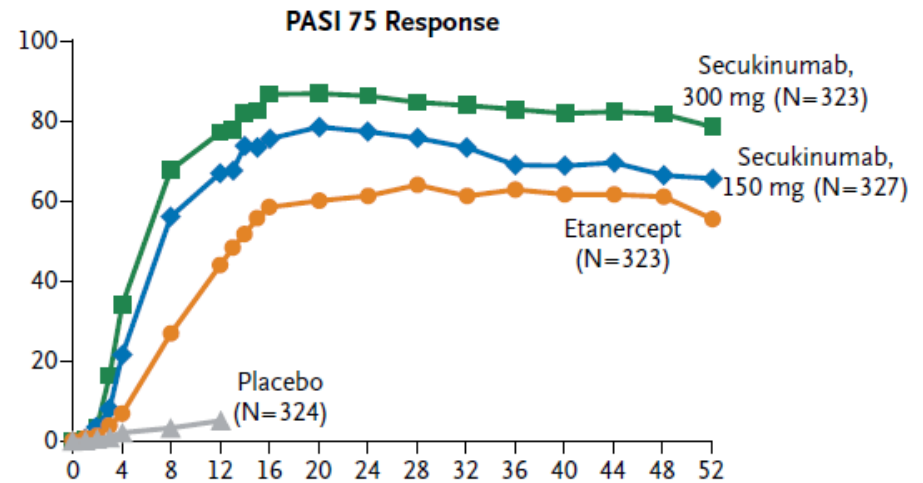
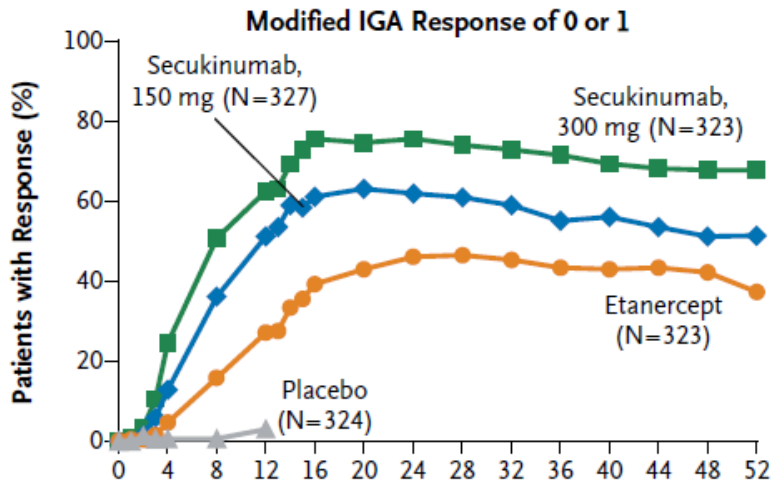
Psoriasis area-and-severity index: PASI

Dosisschema: 1 X week voor 5 weken

Vervolgens 1 X per 4 weken

FIXTURE Phase III trial

B FIXTURE



IGA: investigators global assessment score 1-4

Cosentyx™

- 3 verschillende formulaties
 - 150 mg poeder voor oplossing voor injectie
 - 150 mg in oplossing voor injectie (spuit)
 - 150 mg voorgevulde pen
- Schema:
 - Week 0, 1, 2, 3
 - maandelijks vanaf week 4
- 300 mg dosis is 2 x 150 mg dosis
- 5 °C
- Nevenwerkingen
(verhoogd maar vergelijkbaar met gelijkaardige therapie):
 - Infecties (bovenste luchtwegen, oor, herpes, candida)
 - Neutropenie
 - Hypersensitiviteit