



«Βλέποντας τη μεγάλη εικόνα πίσω από τη θεραπεία της ψωρίασης»

Μαρίνα Παπουτσάκη MD, PhD
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Διευθύντρια

*Α΄ Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ε.Κ.Π.Α.,
Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, «Ανδρέας Συγγρός»*



Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και συμβουλευτικές δραστηριότητες από :

Janssen, LEO, MSD, Genesis pharma, Pfizer, Novartis, Abbvie, UCB, Lilly

- Ερευνήτρια σε κλινικές μελέτες για:

Janssen, Pfizer, Novartis, Abbvie, LEO

- Έχω λάβει αμοιβή για τη συγκεκριμένη ομιλία



Κλινικό περιστατικό

- **Γυναίκα**
- **Ηλικία:** 64 ετών
- **Ατομικό ιστορικό:** Αρτηριακή υπέρταση

Στεφανιαία νόσος (2 εμφράγματα του μυοκαρδίου-stent)

Κατάθλιψη ?

- **Ψωρίαση κατά πλάκας :** 2017
- **Ψωριασική αρθρίτιδα:** 2018
- **Βάρος:** 76 Kg
- **Ύψος:** 1.65 m



Κλινικό περιστατικό

- Προηγούμενες θεραπείες για την ψωρίαση:

Μόνο τοπικές αγωγές (κορτικοστεροειδή, παράγωγα της βιταμίνης D, ενυδατικά-κερατολυτικά)

- Προηγούμενες θεραπείες για την ψωρίασική αρθρίτιδα:

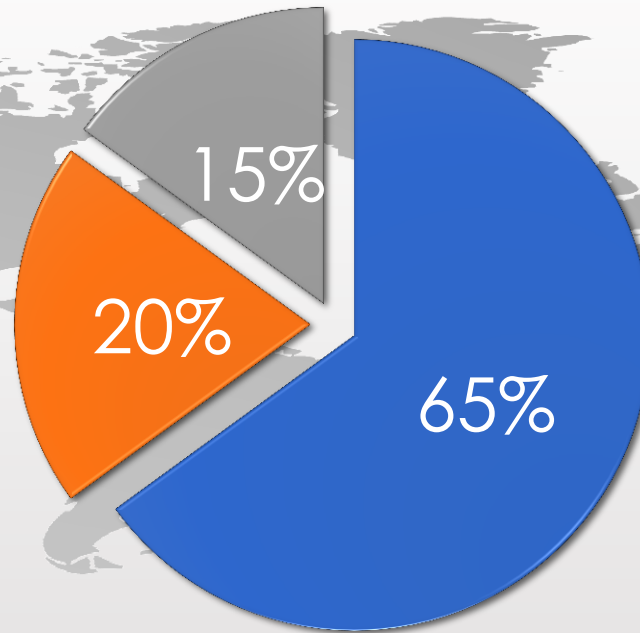
Golimumab (2 ενέσεις)

- **PASI:** 18 **PGA:** 4 **BSA:** 30% **DLQI:** 23



Ψωριασική αρθρίτιδα – επιπολασμός

➔ 10-30% των ασθενών με ψωρίαση θα αναπτύξουν ΨΑ



■ Μετά την ψωρίαση

■ Πριν την ψωρίαση

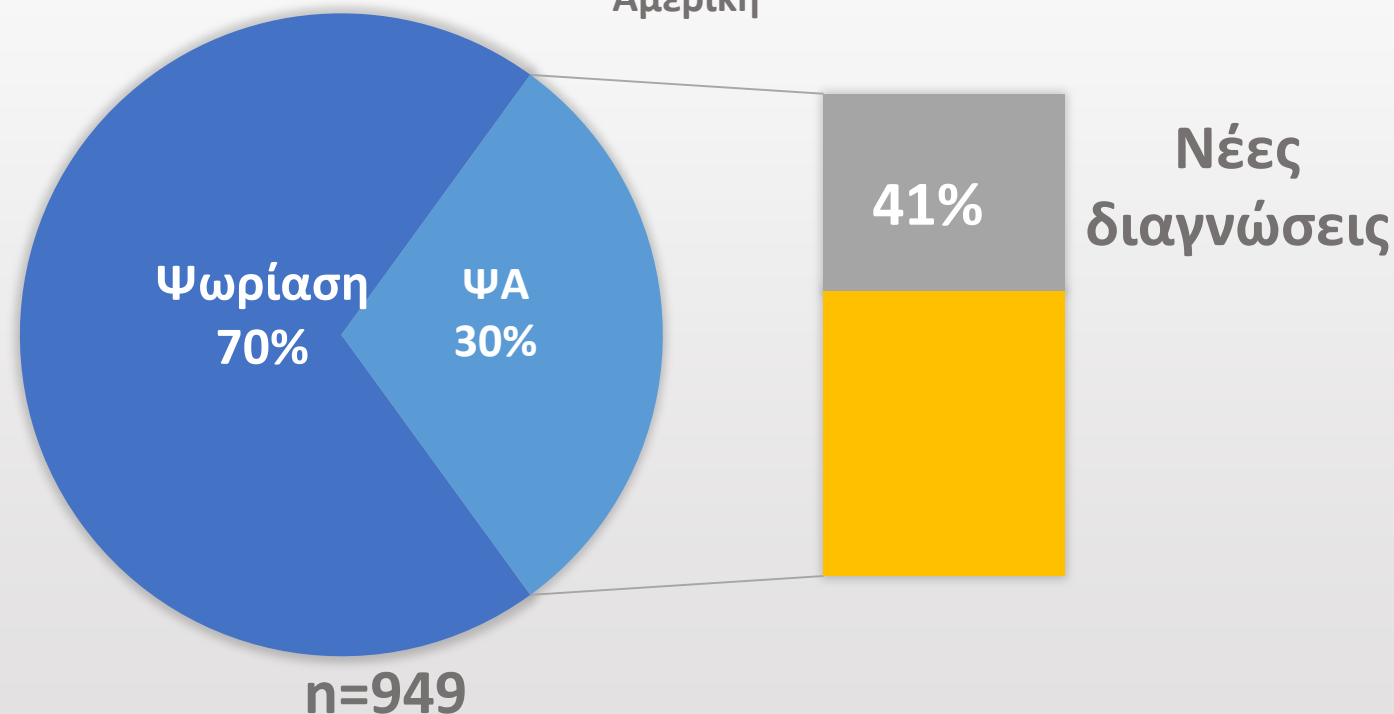
■ Ταυτόχρονα με την ψωρίαση

7,000-10,000 ασθενείς με ψωρίαση στην Ελλάδα μπορεί να έχουν συμπτώματα ΨΑ

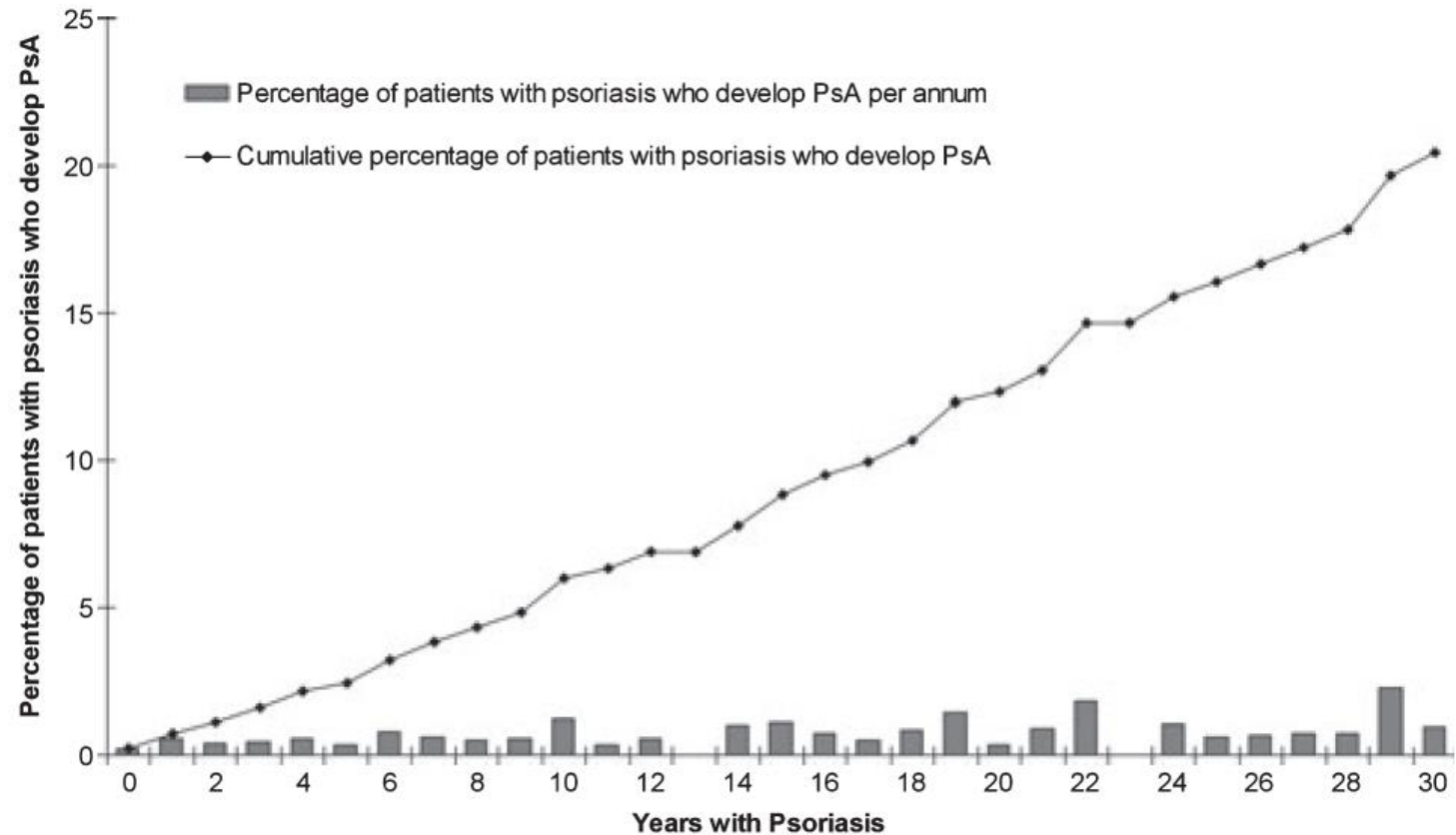
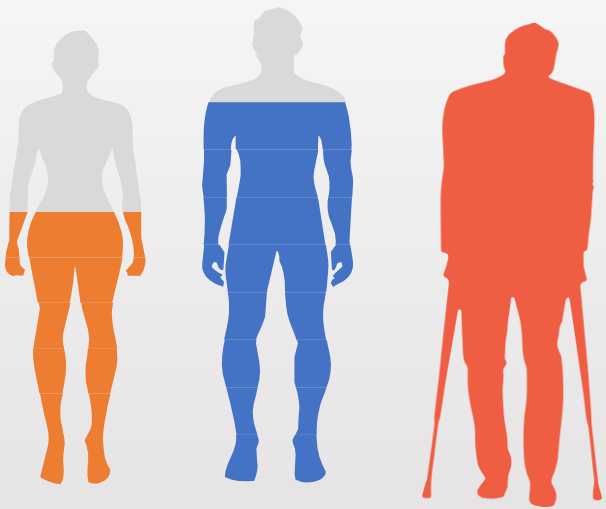
Πολυκεντρική μελέτη ασθενών με ψωρίαση σε 34
δερματολογικά κέντρα σε 7 χώρες στην Ευρώπη και στη Β.
Αμερική

Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics

Philip J. Mease, MD,^a Dafna D. Gladman, MD,^b Kim A. Papp, MD, PhD,^c Majed M. Khraishi, MD,^d
Diamant Thaci, MD,^e Frank Behrens, MD,^f Robert Northington, PhD,^f Joanne Fuiman, MS,^f
Eustratios Bananis, PhD,^g Robert Boggs, PhD,^g and Daniel Alvarez, MD^g
Seattle, Washington; Toronto and Waterloo, Ontario, and St John's, Newfoundland and Labrador, Canada;
Lübeck, Germany; and Collegeville, Pennsylvania



Η πιθανότητα εμφάνισης ψωριασική αρθρίτιδας παραμένει σταθερή μέσα στο χρόνο



Πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη ασθενών με ψωρίαση, n=1560

Οι ασθενείς με ΨΑ παρουσιάζουν πολλές συννοσηρότητες



καρδιαγγειακή
νόσος 7,6%



διαβήτης τύπου 2
11,4%



παχυσαρκία 32,3%



υπέρταση 35,0%



μυοσκελετικές
καταστάσεις 59,7%



λοιμώξεις 34,2%



κατάθλιψη 20,6%



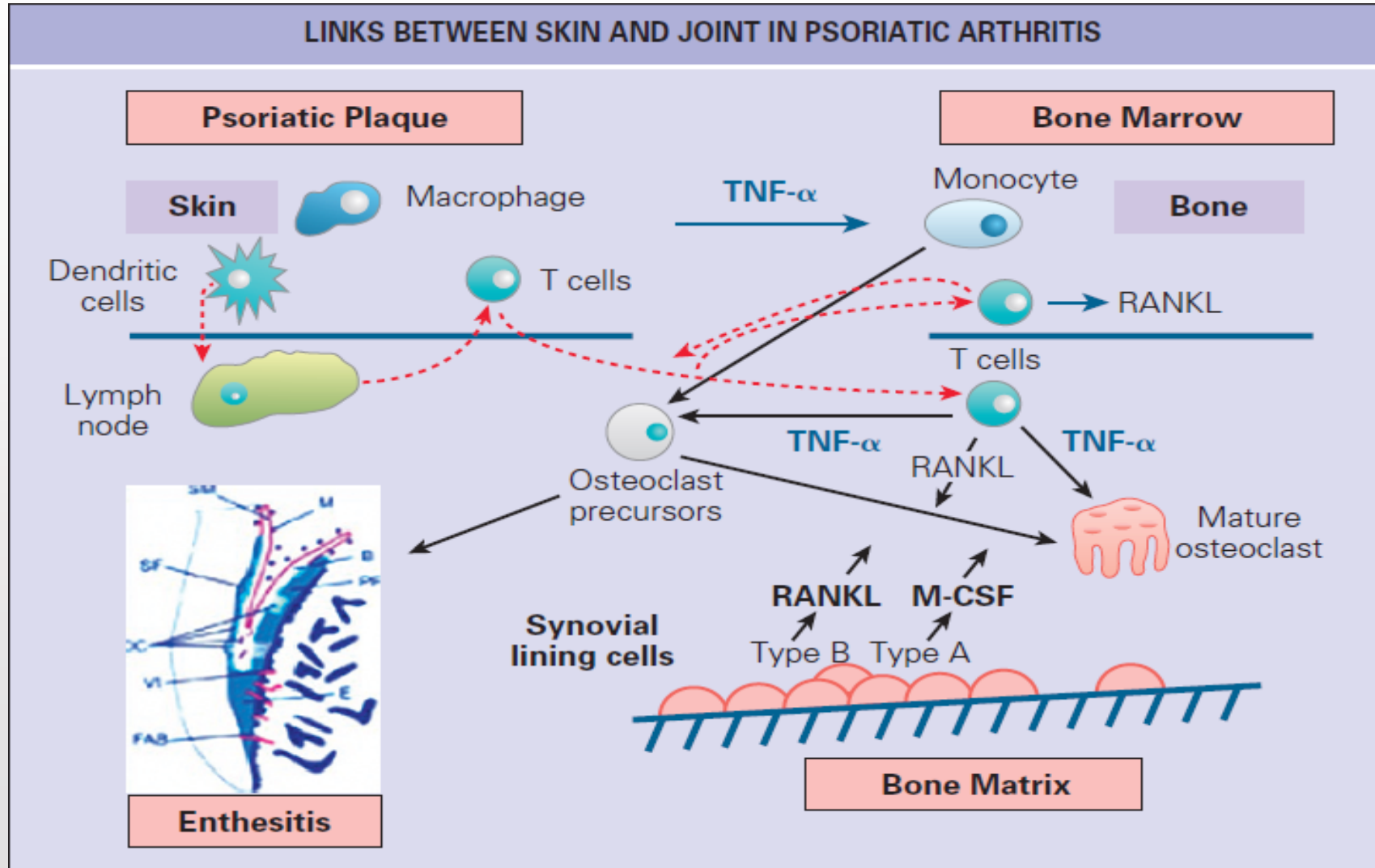
υπερλιπιδαιμία
19,7%



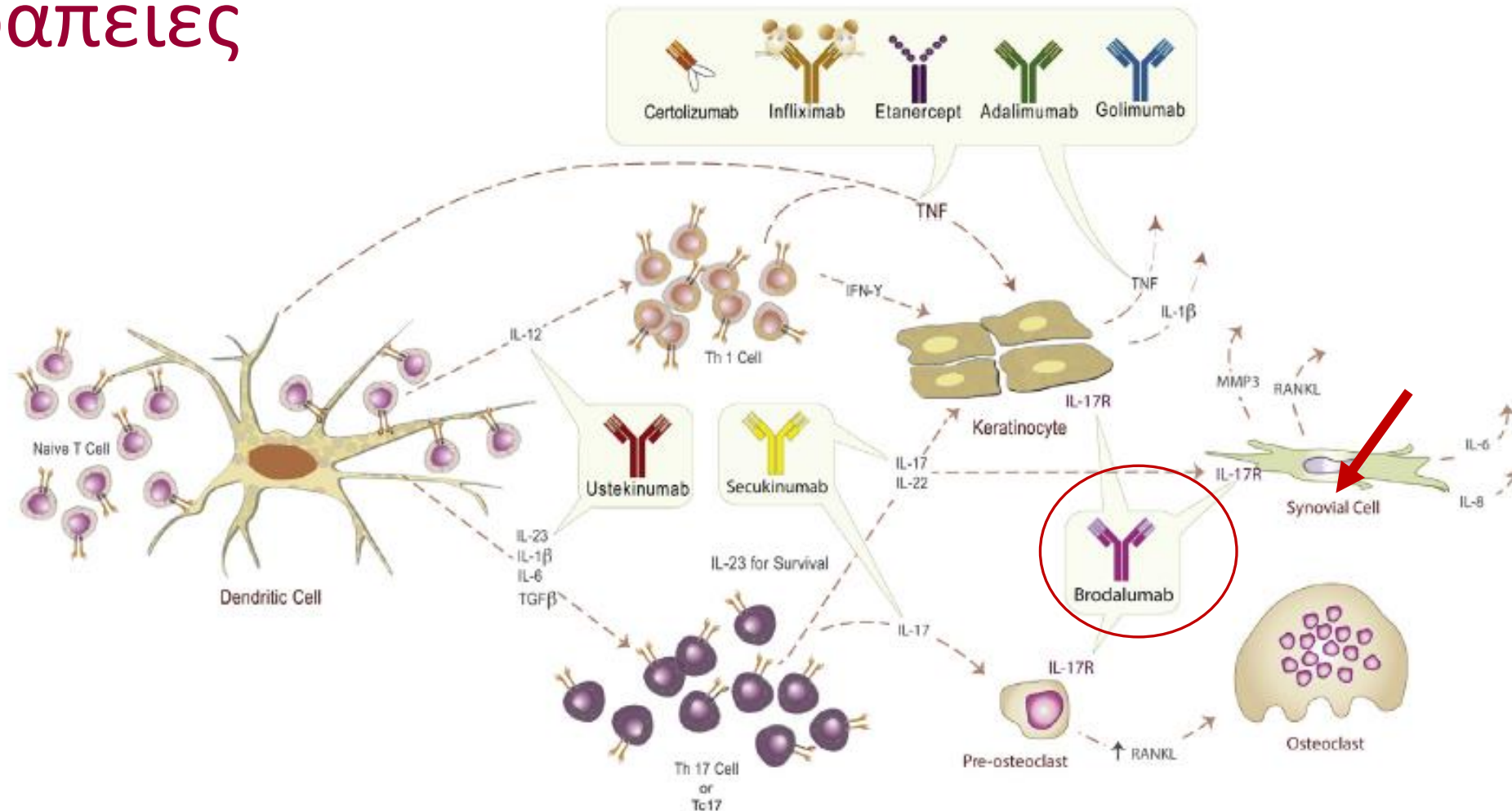
αναπνευστικά
νοσήματα 11,1%

Προσαρμογή από Husted JA, 2013

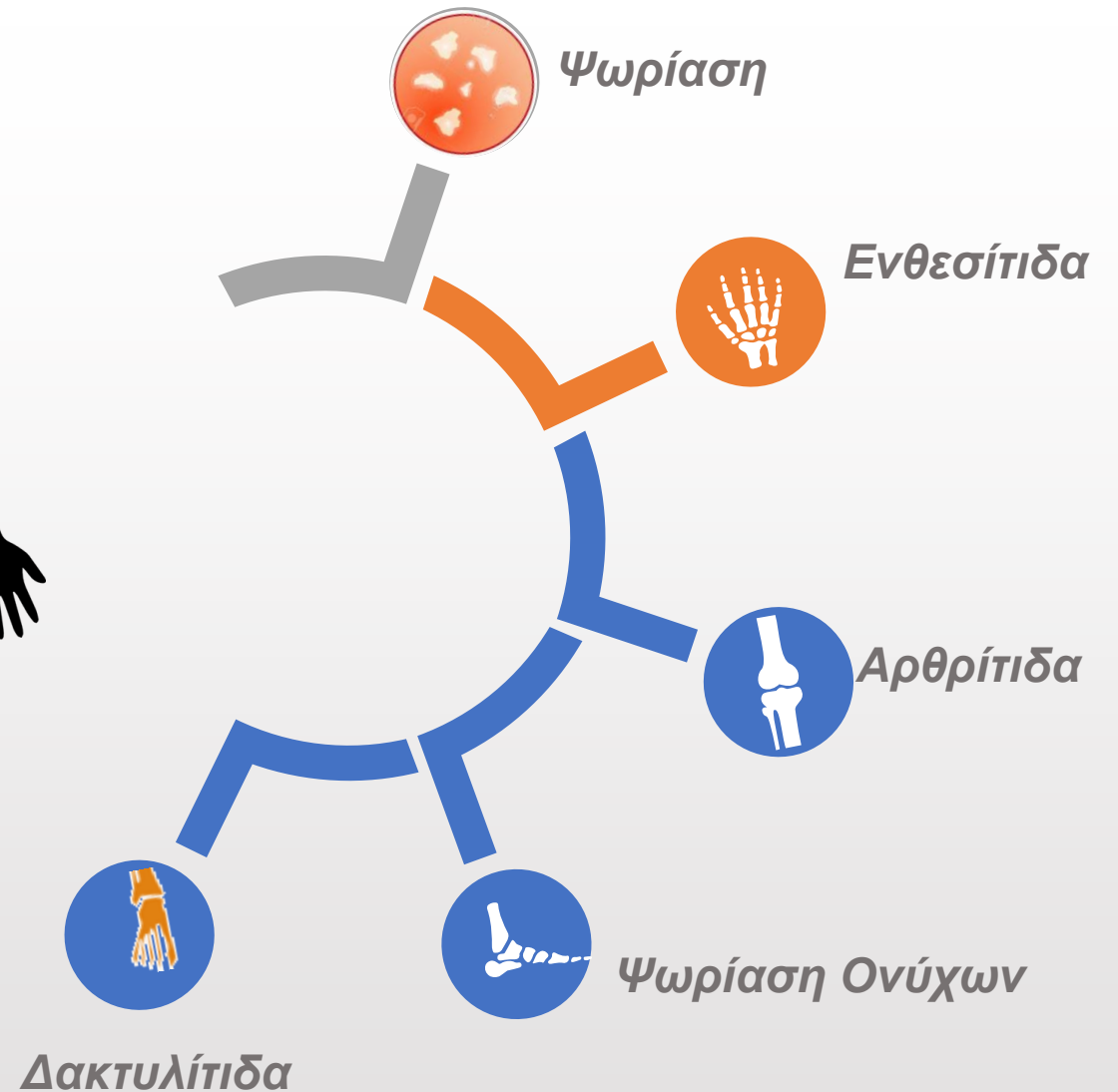
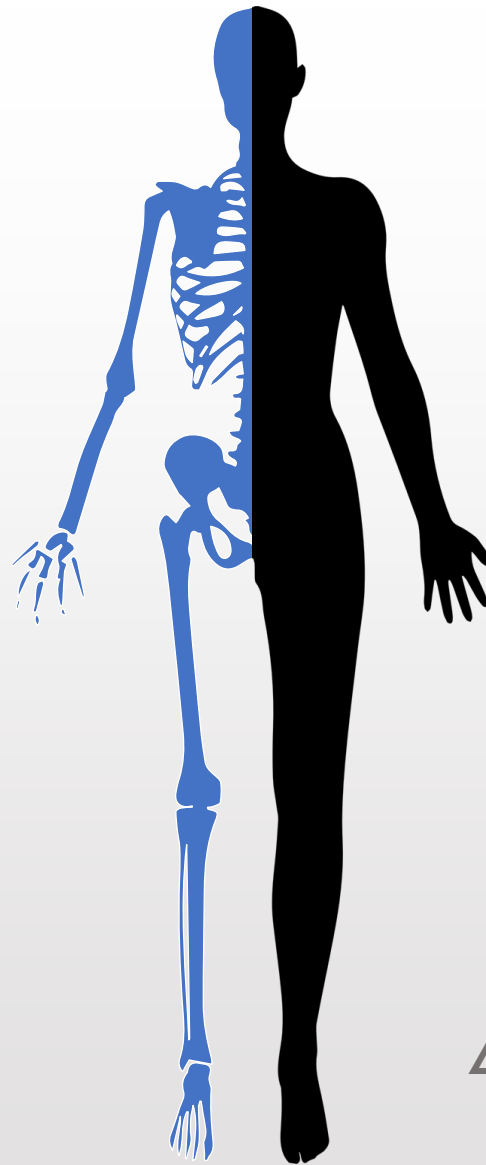
Σχέση Ψωρίασης και Αρθρίτιδας στην ΨΑ



Ψωριασική Αρθρίτιδα: Παθογένεση & Βιολογικές Θεραπείες



Η κλινική
αντιμετώπιση της
ψωριασικής
αρθρίτιδας πρέπει να
στοχεύει στην
κάλυψη των
διαφορετικών
κλινικών εκδηλώσεων
της νόσου





T0



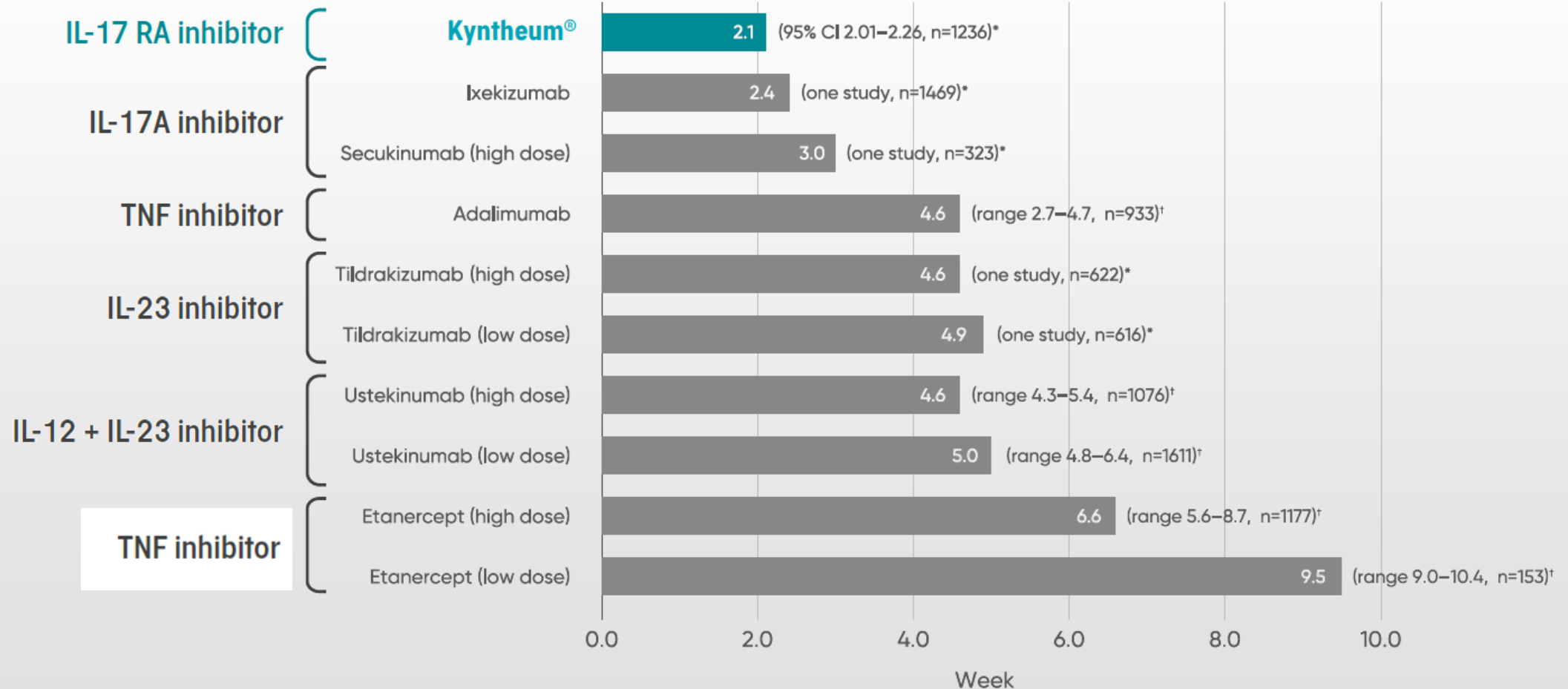
TO



T0

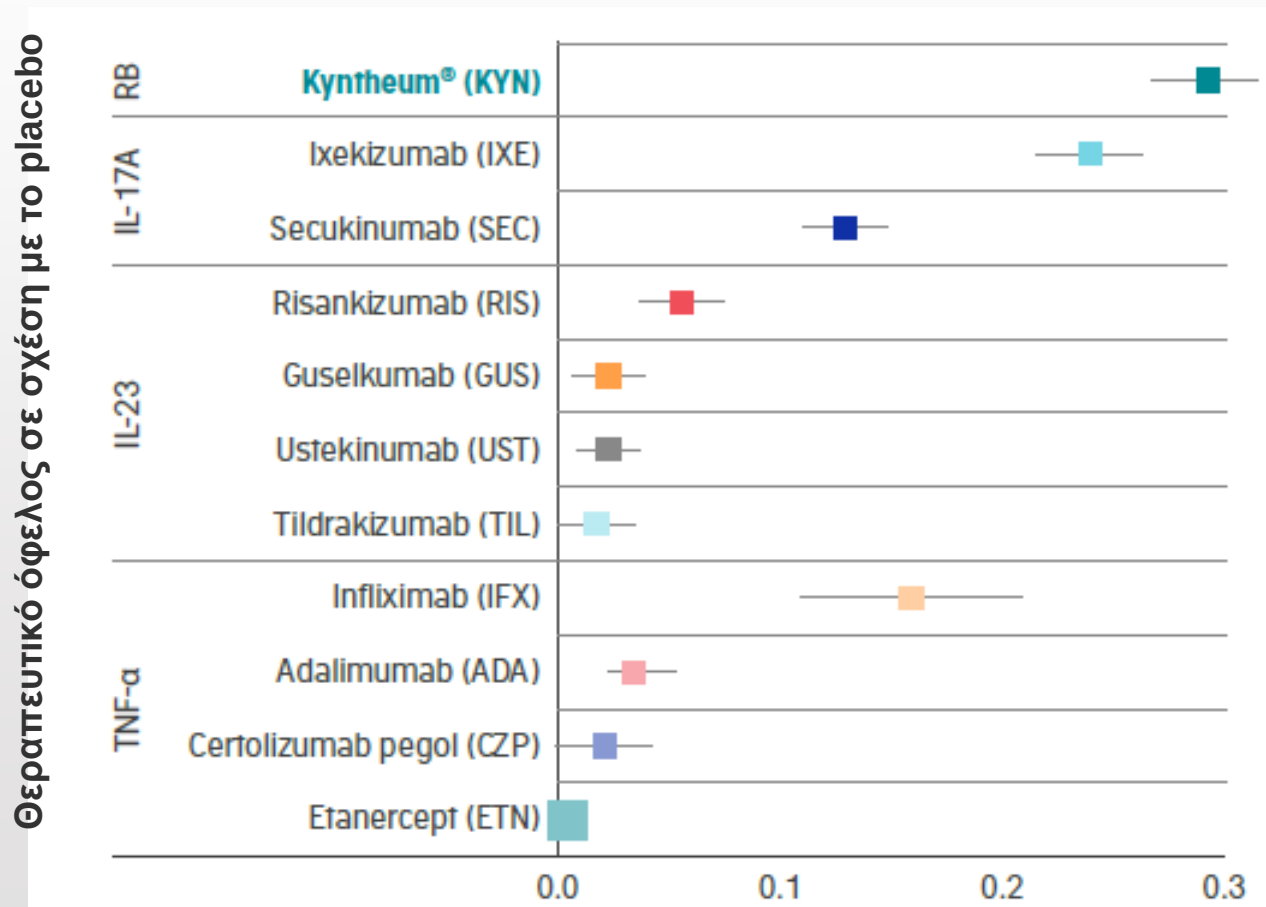
Brodalumab: ταχύτερη έναρξης δράσης vs. ILs & TNF παραγόντων στην επίτευξη PASI 75

Χρόνος μέχρι την επίτευξη 25% των ασθενών PASI 75

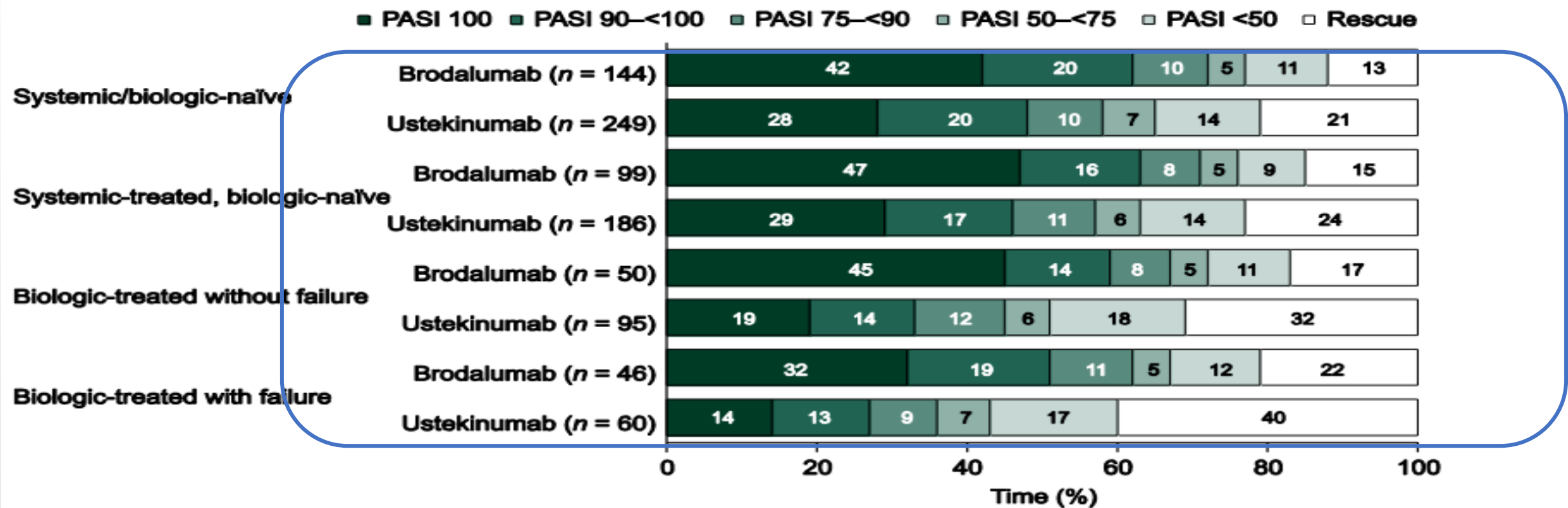


Το Brodalumab παρουσίασε ταχεία θεραπευτική δράση από την εβδομάδα 4

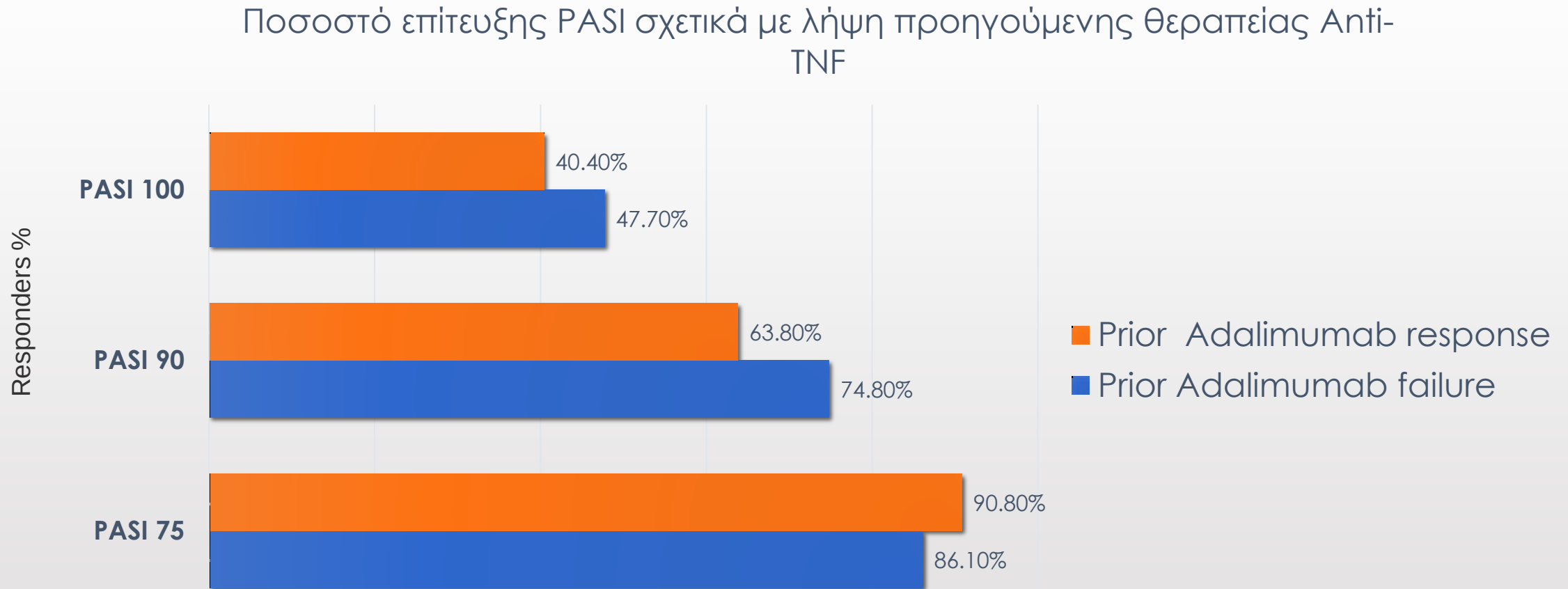
Ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 την εβδομάδα 4



Το Brodalumab πέτυχε υψηλότερα επίπεδα δερματικής κάθαρσης, σε σύγκριση με Ustekinumab, ανεξάρτητα από λήψη προηγούμενης θεραπείας

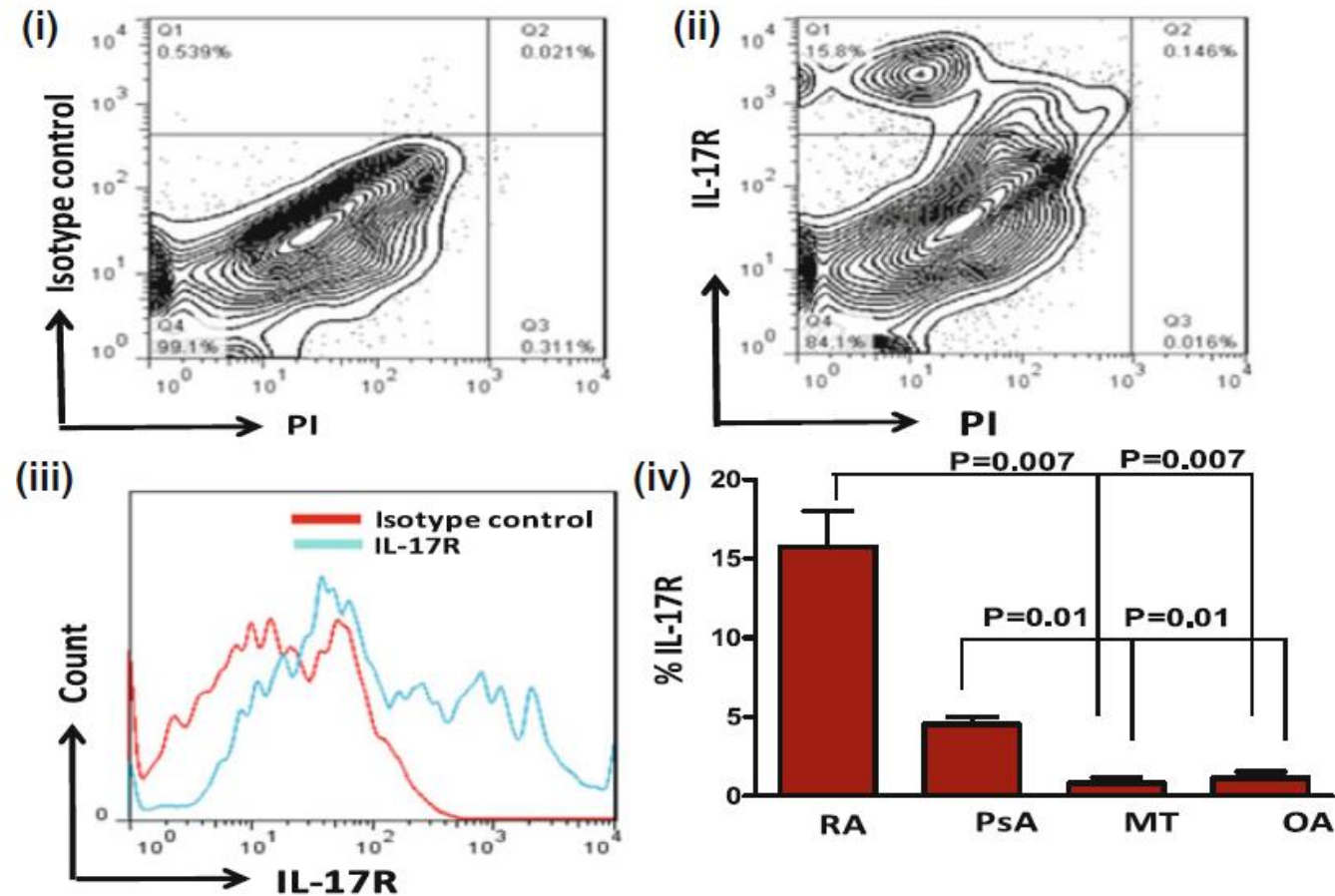


Το Brodalumab έδειξε μακροχρόνια αποτελεσματικότητα ανεξάρτητα από προηγούμενη ανταπόκριση στους Anti-TNF την εβδομάδα 52



Ψωριασική Αρθρίτιδα: Ρόλος του IL-17RA

Fig. 1 IL-17 receptor A expression on FLS i 2D FACS plot showing Isotype control for IL-17RA along with live dead stain *PI* propidium iodide. **ii** IL-17RA expression on FLS from PsA. **iii** Overlay plot of IL-17RA expression on FLS along with isotype control. **iv** Histogram showing frequency of IL-17RA positive cells in FLS obtained from RA rheumatoid arthritis, *PsA* psoriatic arthritis, *MT* meniscal tear, and *OA* osteoarthritis



Ψωριασική Αρθρίτιδα: Ρόλος του IL-17RA

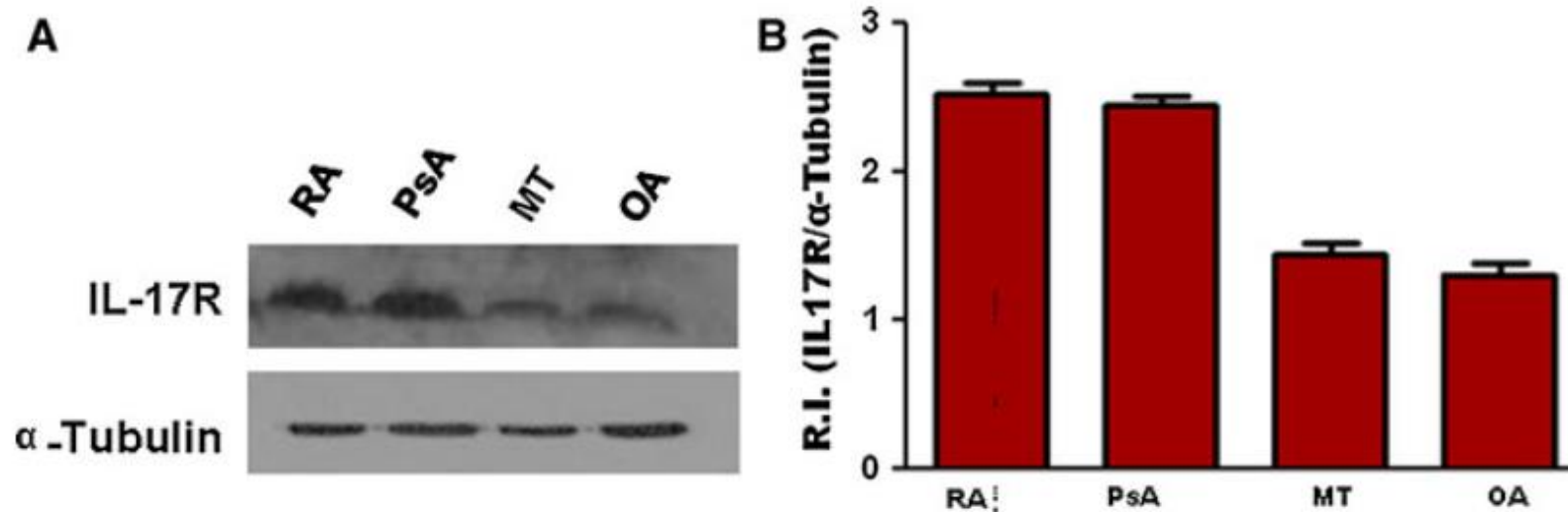


Fig. 2 Western blot analysis of IL-17RA a Expression of IL-17RA on FLS obtained from inflammatory and non inflammatory arthritis. b Histogram showing relative intensity of IL-17RA expression in FLS

obtained from obtained from *RA* rheumatoid arthritis, *PsA* psoriatic arthritis, *MT* meniscal tear, and *OA* osteoarthritis



CLINICAL SCIENCE

Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials

Philip J Mease ,¹ Philip S Helliwell,² Kasper Fjellhaugen Hjuler ,³ Kyle Raymond,⁴ Iain McInnes⁵

Handling editor: Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216835>).

¹Rheumatology Research, Swedish Medical Center, Seattle, Washington, USA

²Academic Unit of Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, UK

³Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁴Medical Department, Leo Pharma, Ballerup, Denmark

⁵Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, UK

Correspondence to: Dr Philip J Mease, Rheumatology Research, Swedish Medical Center, Seattle, WA 98122, USA; pmease@philipmease.com

Received 14 May 2020
Revised 12 August 2020
Accepted 18 August 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, et al. *Ann Rheum Dis*. Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216835

ABSTRACT

Objective To compare the efficacy and safety of brodalumab, an interleukin-17 receptor subunit A inhibitor, with placebo, in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Methods Adult patients with active PsA and inadequate response to, or intolerance to, conventional treatment were enrolled into two phase III studies (NCT02029495 and NCT02024646) and randomised 1:1:1 to receive subcutaneous brodalumab 140 mg or 210 mg or placebo at weeks 0, 1 and every 2 weeks up to 24 weeks. About 30% of patients had prior use of biologics. The primary endpoint for both studies was the American College of Rheumatology 20 (ACR20) response at week 16.

Results 962 patients were randomised across the studies prior to early termination due to sponsor decision. The primary endpoint was met in both studies. Based on comparable design and eligibility criteria, data from both studies were pooled. Significantly more patients achieved ACR20 at week 16 in both brodalumab treatment groups (45.8% and 47.9% for 140 mg and 210 mg, respectively) versus placebo (20.9%) ($p<0.0001$). Similar results were observed at week 24. Significantly higher proportions of patients receiving brodalumab achieved ACR50/70, Psoriasis Area and Severity Index 75/90/100 and resolution of dactylitis and enthesitis versus placebo ($p<0.01$). Adverse event rates were similar across treatments at week 16 (54.4%, 51.6% and 54.5% for placebo, brodalumab 140 mg and 210 mg, respectively). No new safety signals were reported.

Conclusion Brodalumab was associated with rapid and significant improvements in signs and symptoms of PsA versus placebo. Brodalumab was well tolerated, with a safety profile consistent with other interleukin-17 inhibitors.

INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disorder that can affect the joints, tendon sheaths, entheses and axial skeleton.^{1,2} PsA is a heterogeneous condition with different clinical phenotypes, varying in severity, disease course and numbers of affected joints.³ Patients with PsA can experience substantial disability, with severe joint damage, digital deformation, functional impairment and impairment of quality of life (QoL).⁴

Current treatment guidelines recommend biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Key messages

What is already known about this subject?

► Brodalumab has demonstrated efficacy in a phase II trial of patients with psoriatic arthritis (PsA).

What does this study add?

► These phase III trials summarise the efficacy and safety of brodalumab in a much larger population, namely 962 patients with PsA.

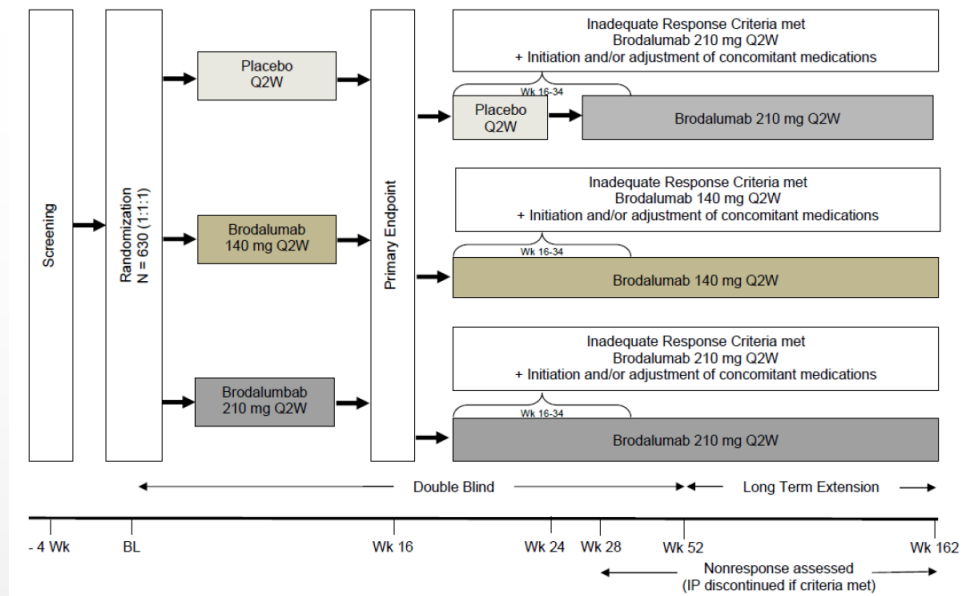
How might this impact on clinical practice or future developments?

► Receptor-level targeting of the interleukin-17 cytokine family involved in the pathogenesis of PsA by brodalumab results in clinically meaningful improvements in articular, enthesitis, dactylitis, skin and health-related domains. These trials provide important information for clinicians treating patients with PsA with brodalumab.

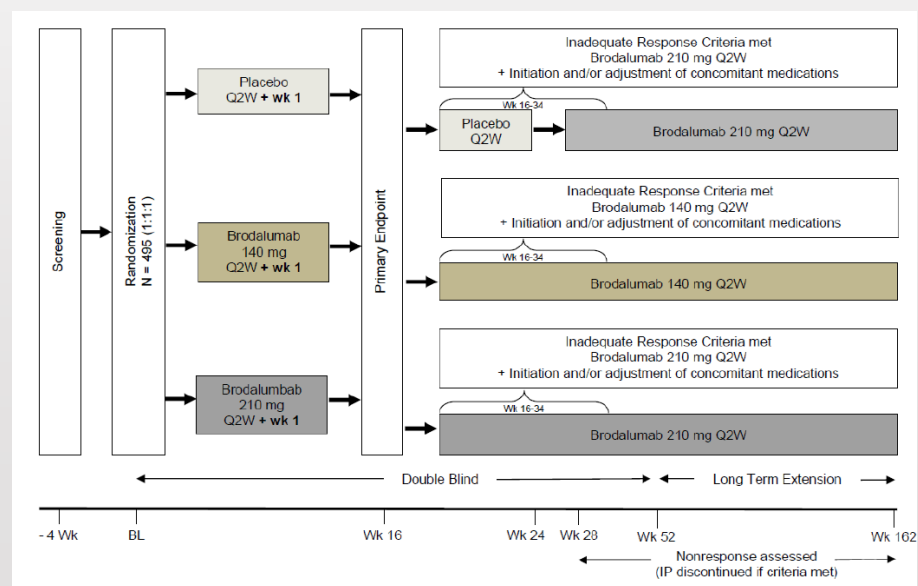
(DMARDs) as a treatment option on inadequate response following treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids and conventional synthetic DMARDs.^{5,6} Despite the advent of therapeutics targeting tumour necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-17A and IL-12/23,⁵⁻⁷ and, more recently, Janus kinase and phosphodiesterase type 4, an unmet need remains in PsA as a significant proportion of patients either do not respond or eventually lose response to currently available therapies.^{4,8} Brodalumab is a fully human monoclonal antibody with a unique mechanism of action that binds to the IL-17 receptor subunit A (IL-17RA) with high affinity and, as a consequence, blocks the action of multiple proinflammatory cytokines of the IL-17 family, beyond that of IL-17A alone. Brodalumab 210 mg is currently approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis^{9,10} in the USA, EU, Canada and certain Asian countries and for PsA currently only in Japan.¹¹ The efficacy and safety of brodalumab in PsA were evaluated in a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (NCT 01516957).¹² Brodalumab 140 mg and 280 mg once every 2 weeks (Q2W) were associated with significantly greater improvements in clinical response (American College of Rheumatology 20 (ACR20); primary

Κλινικά Δεδομένα Brodalumab Ψωριασική Αρθρίτιδα

Το brodalumab ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.



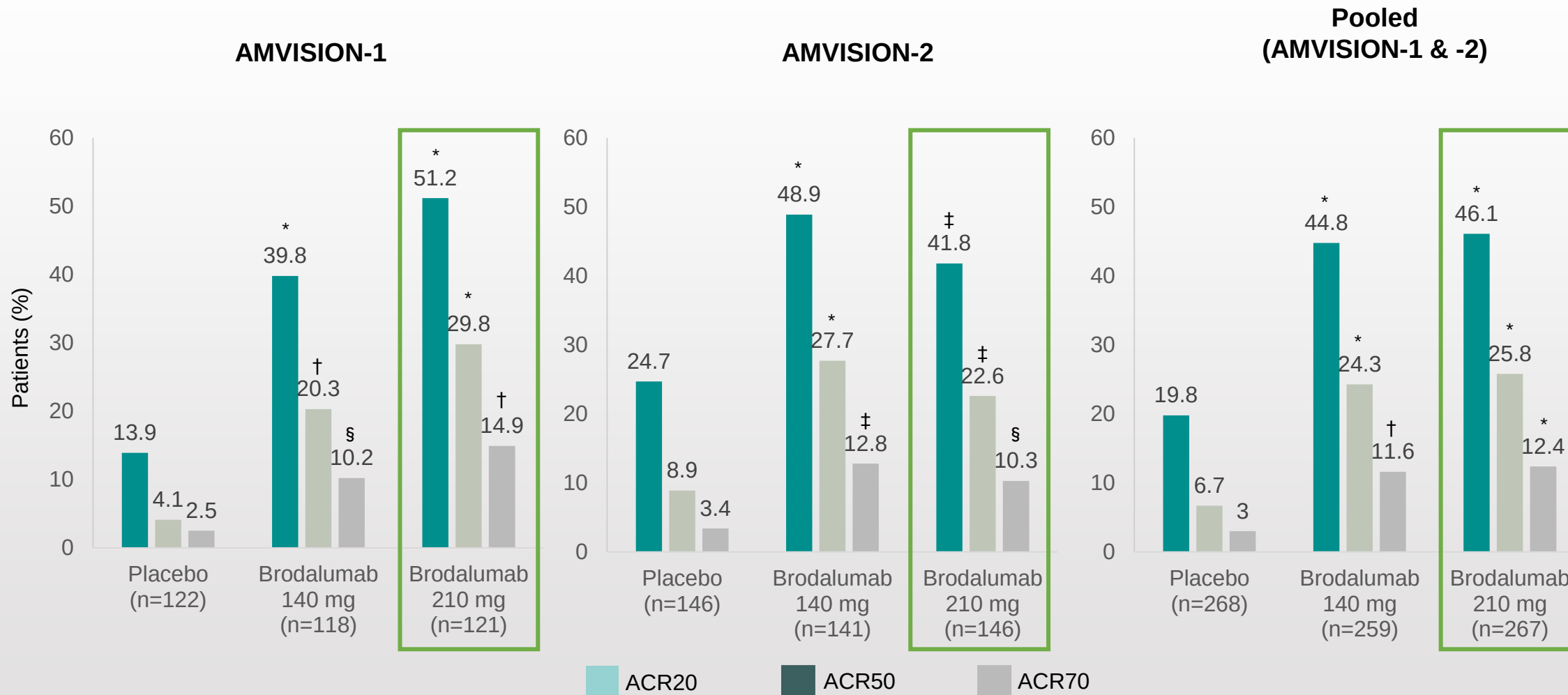
A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: AMVISION-2



A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Effect on Radiographic Progression of Brodalumab in Subjects With Psoriatic Arthritis: AMVISION-1

Ποσοστά ανταποκρίσεων κατά ACR την εβδομάδα 16

ACR20, 50 και 70



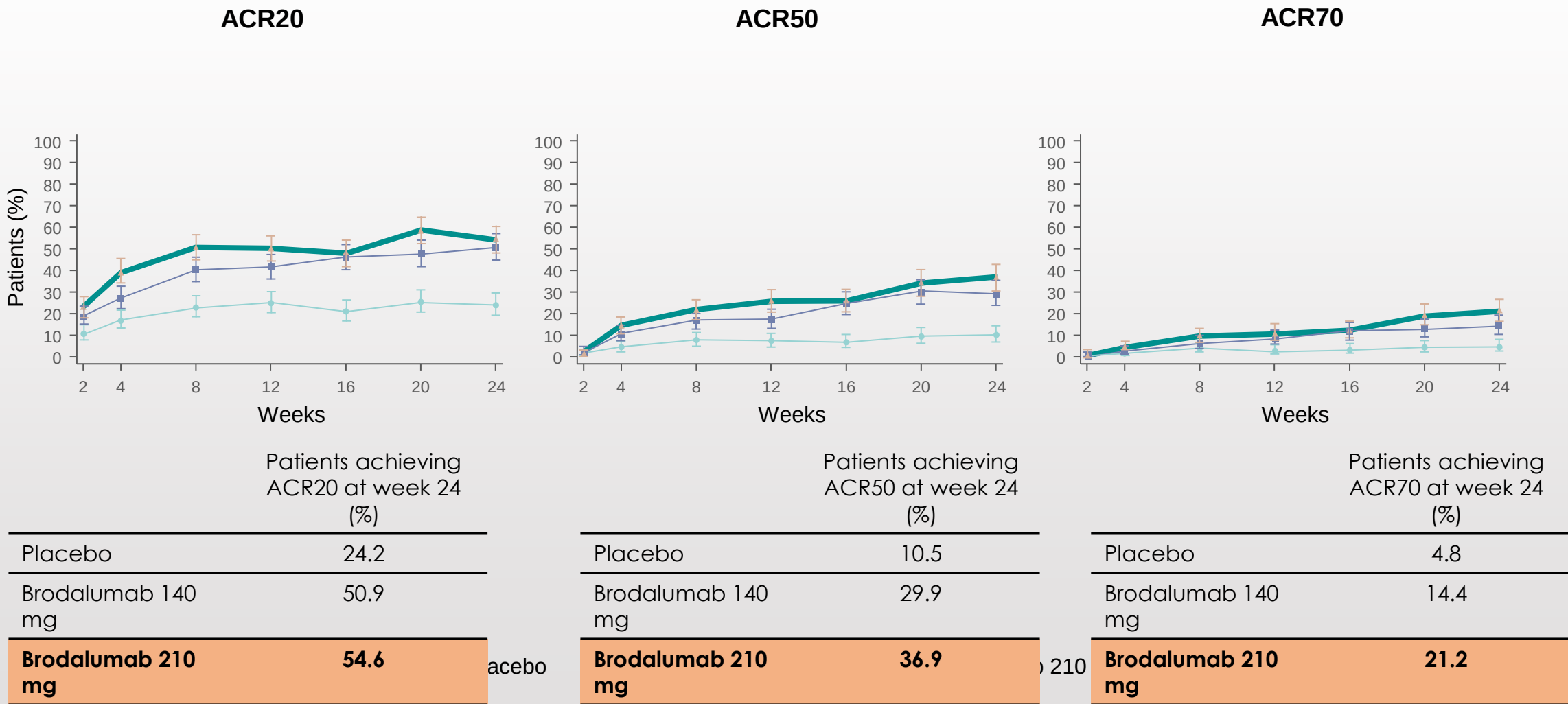
*p<0.0001; †p<0.001; ‡p<0.01; §p<0.05. All comparisons are versus placebo. NRI has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.

NRI, non-responder imputation.

LEO data on file. Tables 11.2.1.1.1., 11.2.2.1.1. and 11.2.2.1.5.

Ποσοστά ανταποκρίσεων κατά ACR την εβδομάδα 24

Συγκεντρωτική ανάλυση των ποσοστών ACR20, 50 και 70

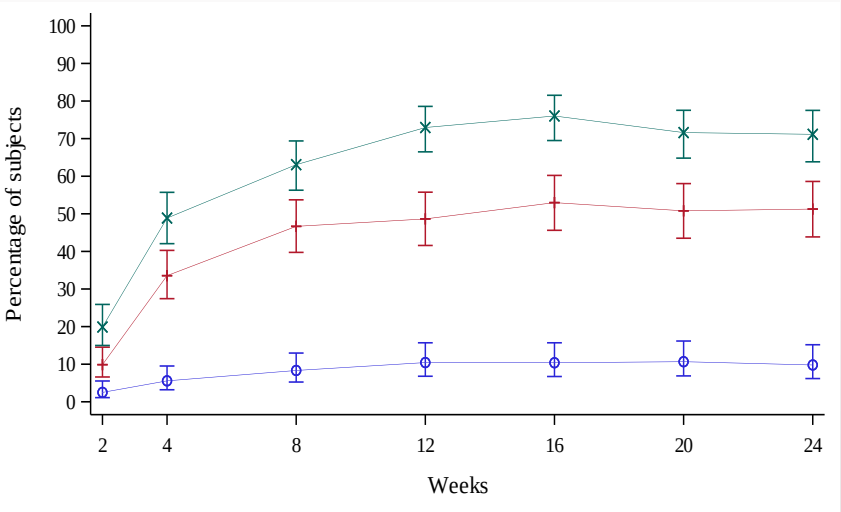


Full Analysis SetGEE and NRI applied for reasons other than premature study termination.
GEE, generalised estimating equation model.
LEO data on file.

PASI scores την εβδομάδα 24

Συγκεντρωτική ανάλυση των ποσοστών PASI 75, 90, 100

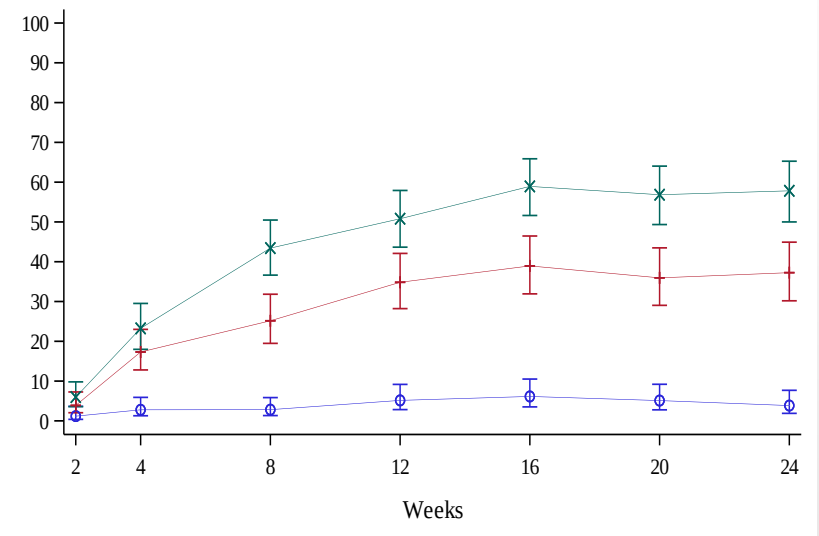
PASI 75



Patients achieving PASI75 at week 24 (%)

Placebo	9.8
Brodalumab 140 mg	51.3
Brodalumab 210 mg	71.2

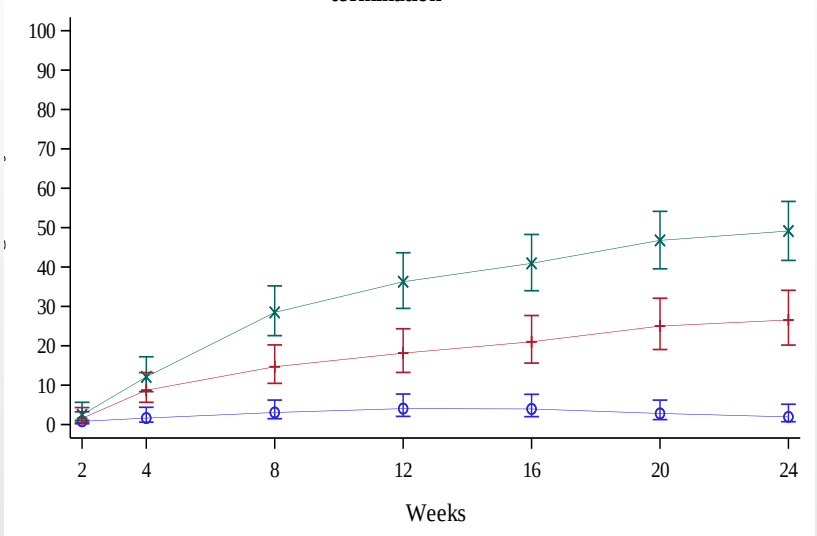
PASI 90



Patients achieving PASI90 at week 24 (%)

Placebo	3.8
Brodalumab 140 mg	37.3
Brodalumab 210 mg	57.8

PASI 100



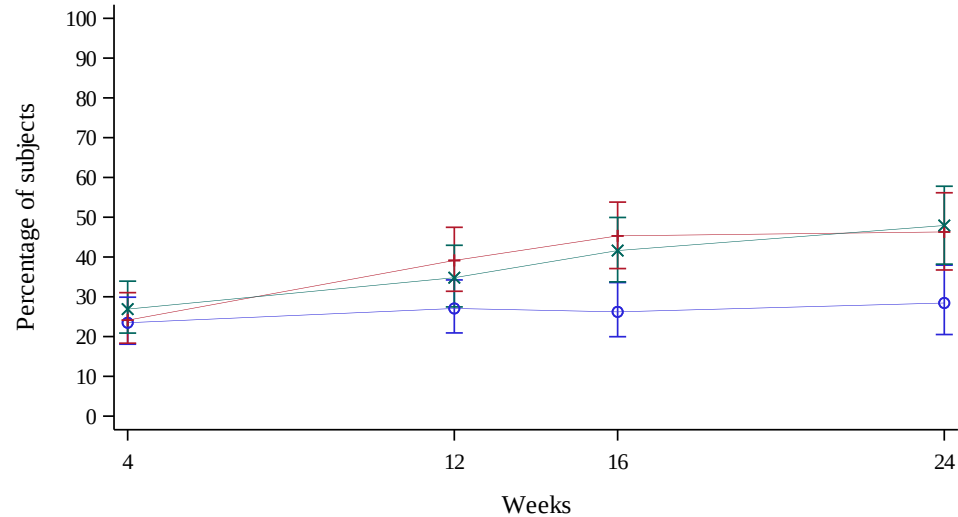
Patients achieving PASI100 at week 24 (%)

Placebo	1.9
Brodalumab 140 mg	26.6
Brodalumab 210 mg	49.1

*p<0.0001 versus placebo. Psoriasis Efficacy Full Analysis Set. NRI has been applied following early withdrawal from study for reasons other than premature study termination. Intermittent missing data is assumed MCAR. GEE has been used to estimate odds of response.MCAR, missing completely at random. LEO data on file.

Επίλυση ενθεσίτιδας / δακτυλίτιδας Εβδομάδα 24

Ενθεσίτιδα

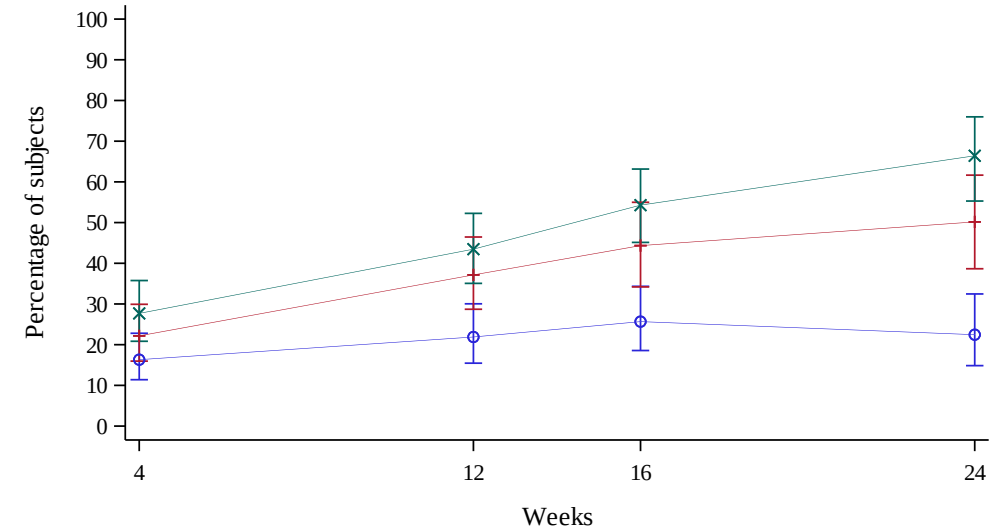


No. subjects				
Placebo	197	160	144	102
Broda. 140 mg Q2W	182	155	132	108
Broda. 210 mg Q2W	185	155	138	101

Patients achieving resolution
of dactylitis at week 24 (%)

Placebo	22.7
Brodalumab 210 mg	43.8

Δακτυλίτιδα



No. subjects				
Placebo	150	120	110	83
Broda. 140 mg Q2W	137	111	98	78
Broda. 210 mg Q2W	143	132	120	92

Patients achieving resolution
of enthesitis at week 24 (%)

Placebo	19.8
Brodalumab 210 mg	60.1

*p<0.0001 versus placebo. Enthesitis and Dactylitis Efficacy Full Analysis SetNRI has been applied following early withdrawal from study for reasons other than premature study termination. Intermittent missing data is assumed MCAR. GEE has been used to estimate odds of response.MCAR, missing completely at random. LEO data on file.

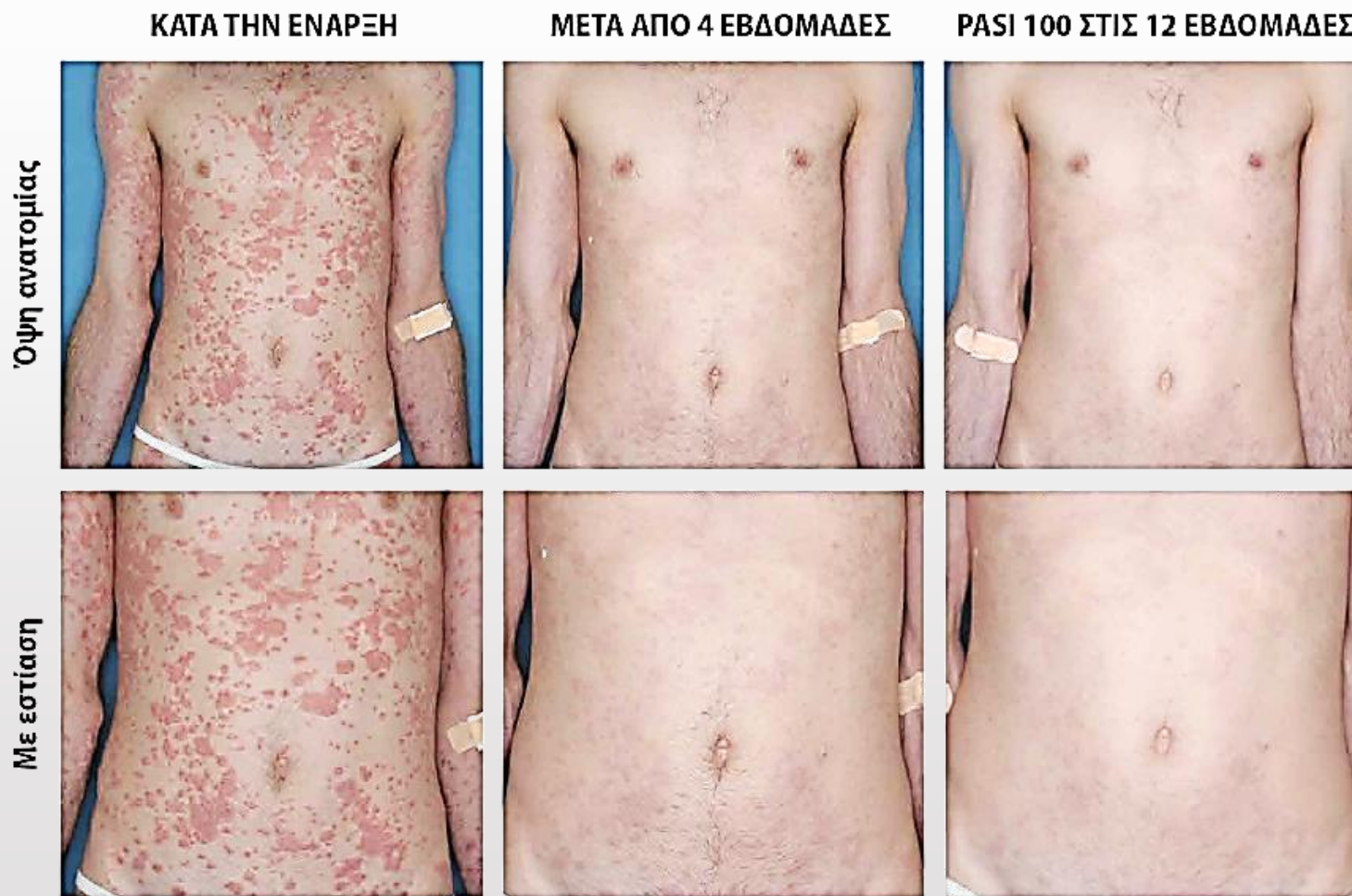


T4



T4

Το brodalumab δίνει την ευκαιρία για απολύτως καθαρό δέρμα PASI 100 σε 12 εβδομάδες



PASI 100

Οι εικόνες είναι από έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία Kyntheum® κατά τη διάρκεια της δοκιμής AMAGINE-2



12 εβδομάδες



12 εβδομάδες

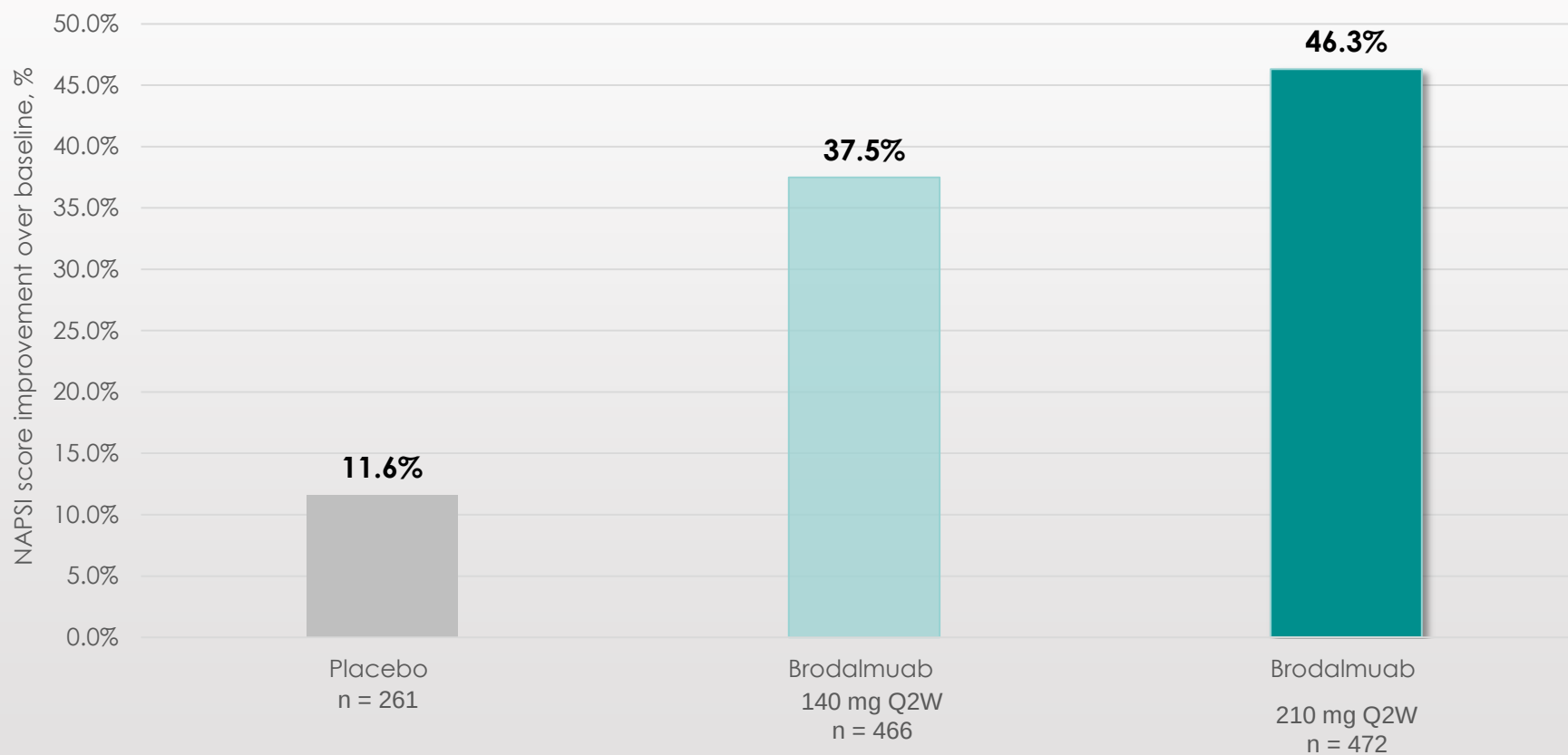


12 εβδομάδες



Σημαντική βελτίωση του δείκτη **NAPSI** με **Brodalumab** απο την Εβδομάδα 12 σε ασθενείς με **ψωριασική ονυχία**

Ποσοστιαία βελτίωση του **NAPSI** από την έναρξη θεραπείας μέχρι την **12^η εβδομάδα**



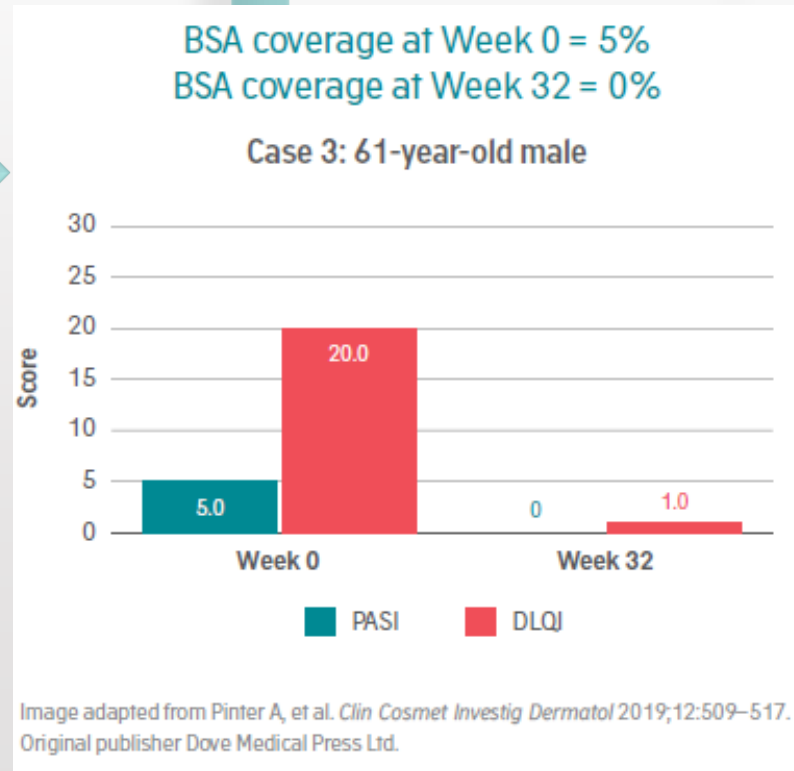
AMAGINE-1, 2 & 3:

Lebwohl M, *et al.*, Improvement of nail psoriasis with brodalumab in phase 3 trials. 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 3-7, 2017; Orlando, FL

Σημαντική βελτίωση του δείκτη **NAPSI** με **Brodalumab** την εβδομάδα 24 σε ασθενείς με **ψωριασική ονυχία**

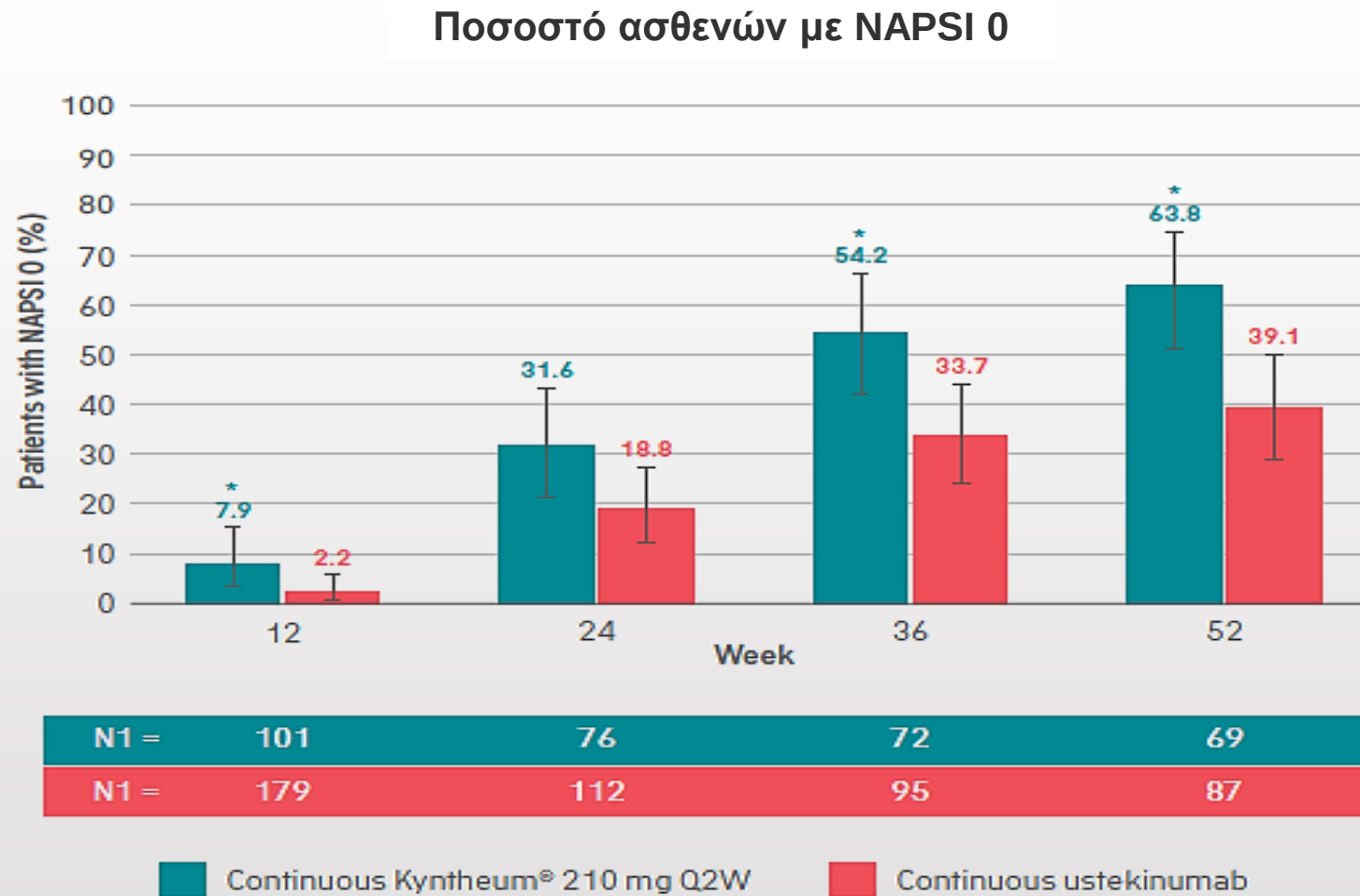


Αρχική Επίσκεψη



32 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Brodalumab

Το **Brodalumab** συσχετίστηκε με βελτιώσεις στο ψωρίαση των νυχιών, σε 52 εβδομάδες¹



50% των ασθενών με ψωρίαση έχουν και ψωριασική ονυχία¹

1. Image adapted from Elewski B, et al. *J Dermatol Treat* 2020;21:1–5.

N1: number of patients who had a valid measurement value at the specified week; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; Q2W: every 2 weeks.

*p<.05 vs ustekinumab. Observed data analysis. Error bars are the 95% confidence interval.



24 εβδομάδες



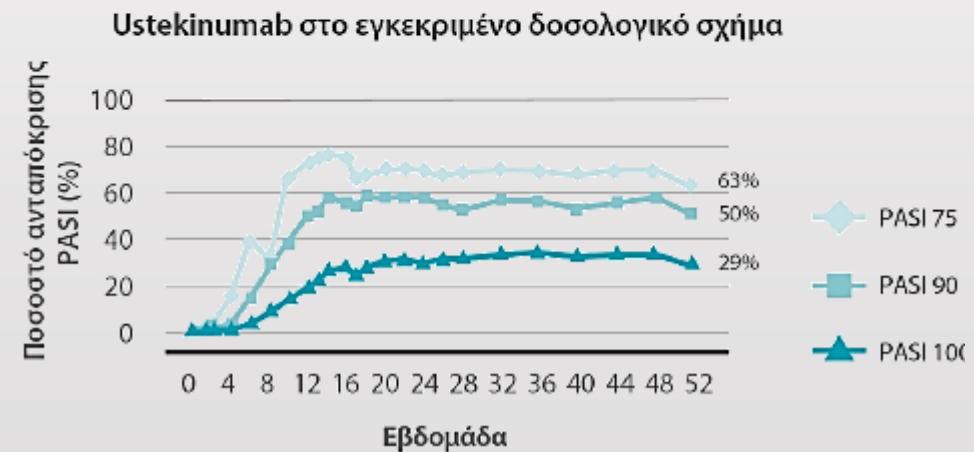
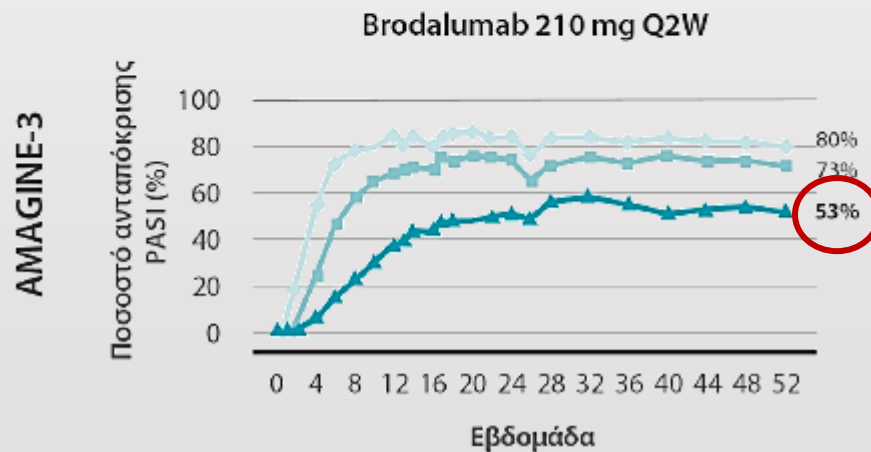
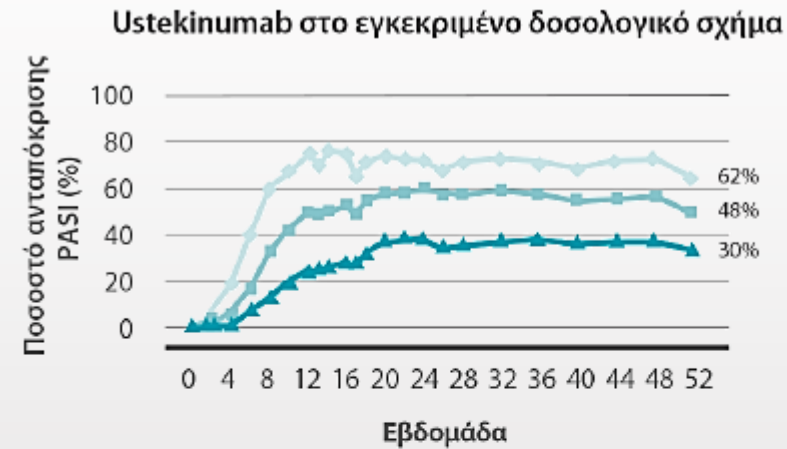
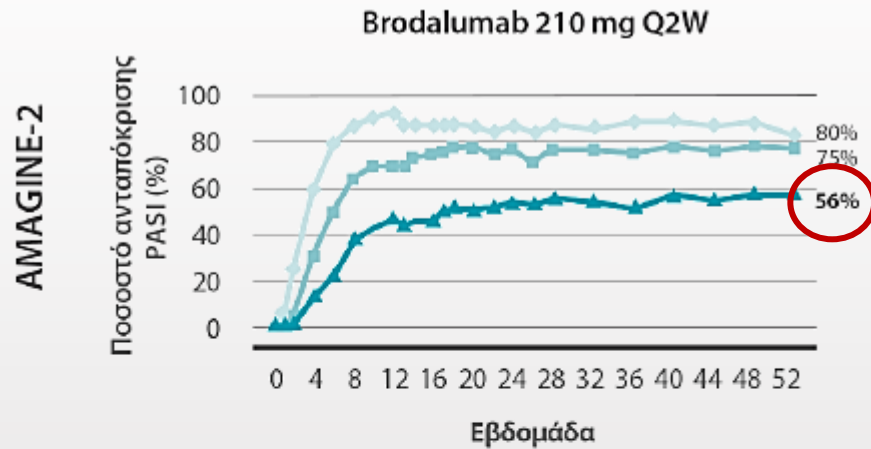
52 εβδομάδες



52 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας με brodalumab

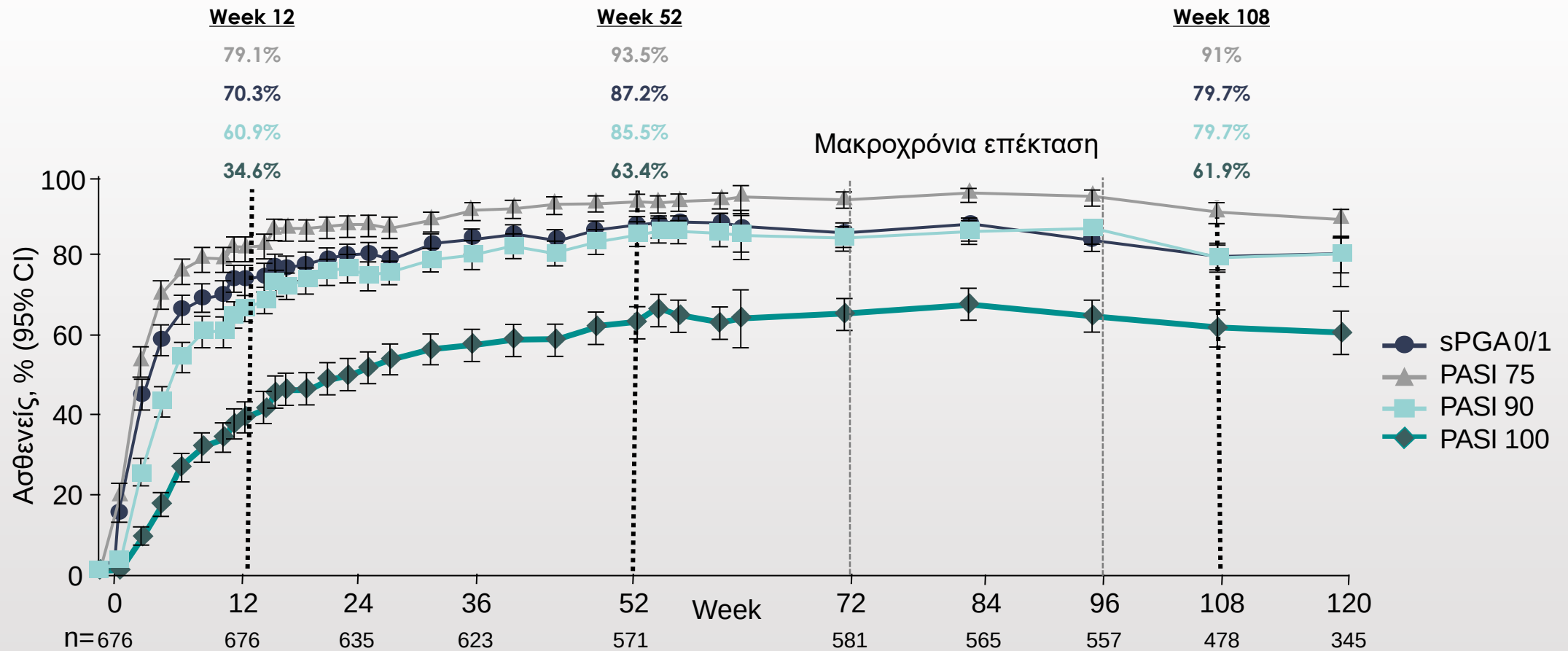
56% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 100

Για τους ασθενείς που λάμβαναν Brodalumab 210 mg ή ustekinumab σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης, τα ποσοστά ανταπόκρισης αυξάνονταν έως και την Εβδομάδα 12 και σταθεροποιήθηκαν στη διάρκεια των Εβδομάδων 16 έως και 52



◆ PASI 75
■ PASI 90
▲ PASI 100

2 χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με brodalumab >60% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 100

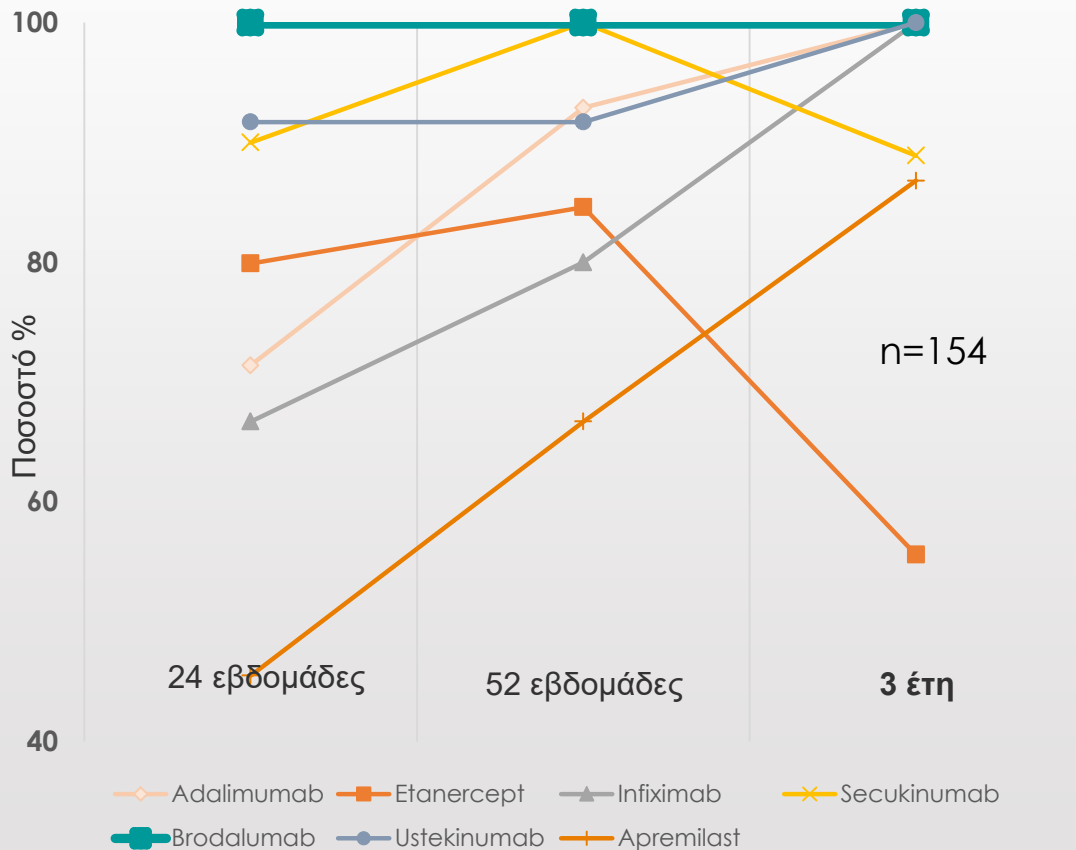


1. Lebwohl M et al. N Engl J Med 2015;373:1318–28; 2. Lebwohl M et al. P6616 76th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 16-20, 2018; San Diego, CA; Data on File (Clinical study reports 20120103 and 20120104)

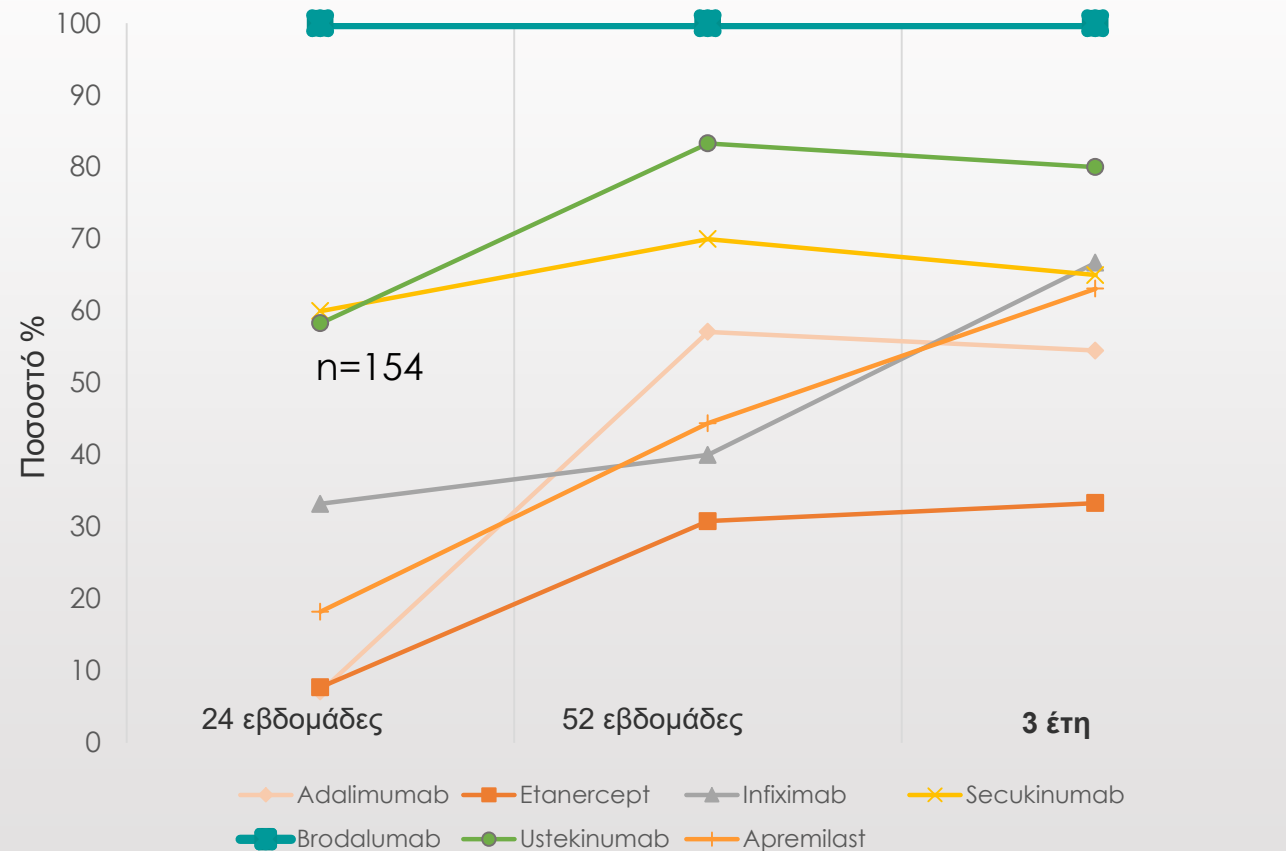
3 χρόνια - Υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς >65 ετών με brodalumab



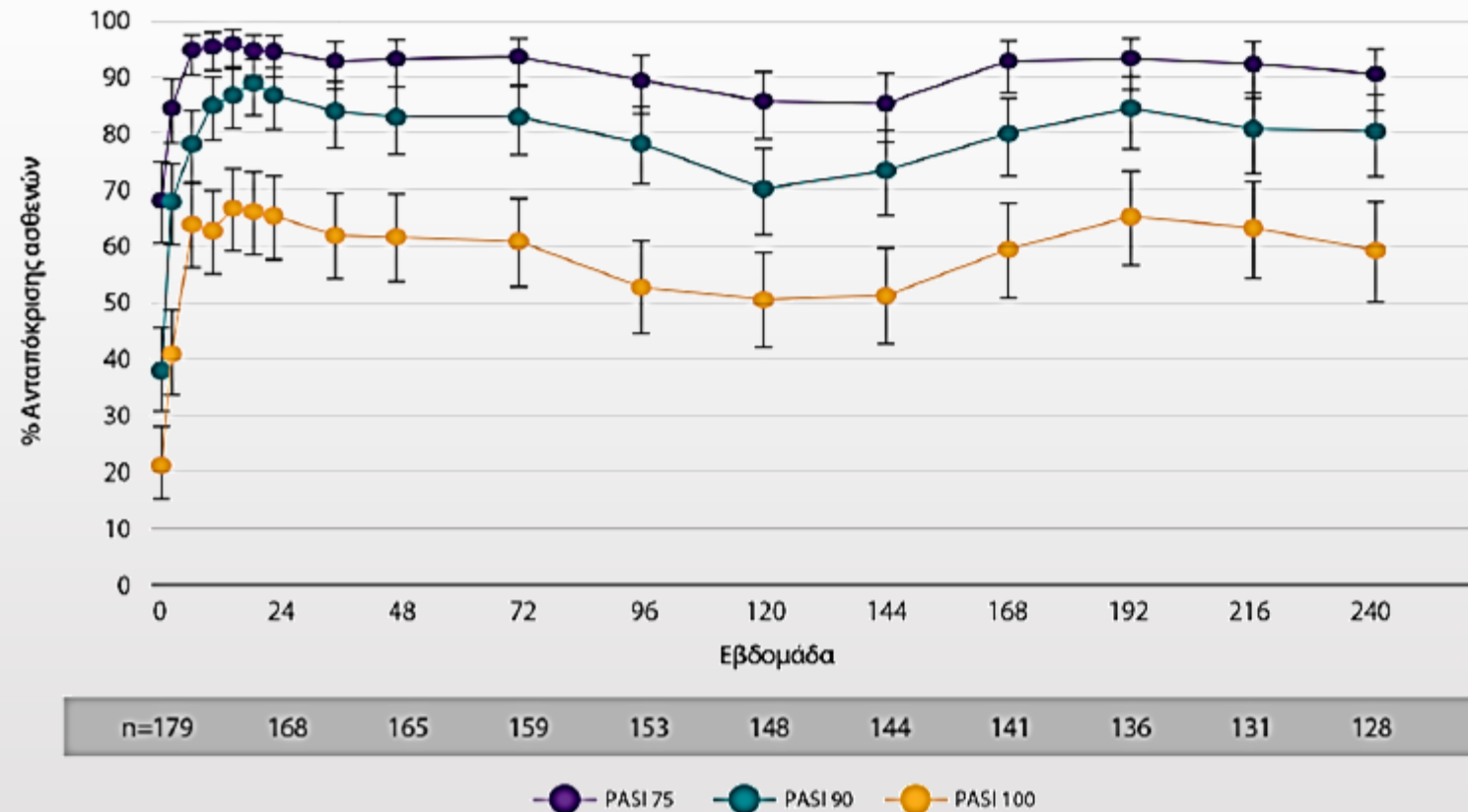
PASI 75



PASI 90



5 χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας με brodalumab ~60% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 100



Προσαρμογή από Lebwohl M et al.

1. Lebwohl M et al., Am. Journ. Med. Dermatology <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00466-2>

68% των ασθενών
παρέμειναν σε θεραπεία
με **Brodalumab** μέχρι
το τέλος της **5ετούς**
παρατήρησης

Βάσει του Μητρώου
της Βρετανικής
Δερματολογικής Εταιρείας
(BADBIR*), η παραμονή
στη θεραπεία μεταξύ
3.523 Bio naïve ασθενών
κυμάνθηκε μεταξύ
77% για 1^ο έτος,
63% για το 2^ο έτος και
53% για το 3^ο έτος



*BADBIR: British Association
of Dermatologists Biologic
Interventions Register

Καλὸ

Καλοκαίρι!

