

Εξελίσσοντας τον τρόπο αναστολής της IL-17: το παράδειγμα και οι διαφορές του Brodalumab



Θεογνωσία Βέργου

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

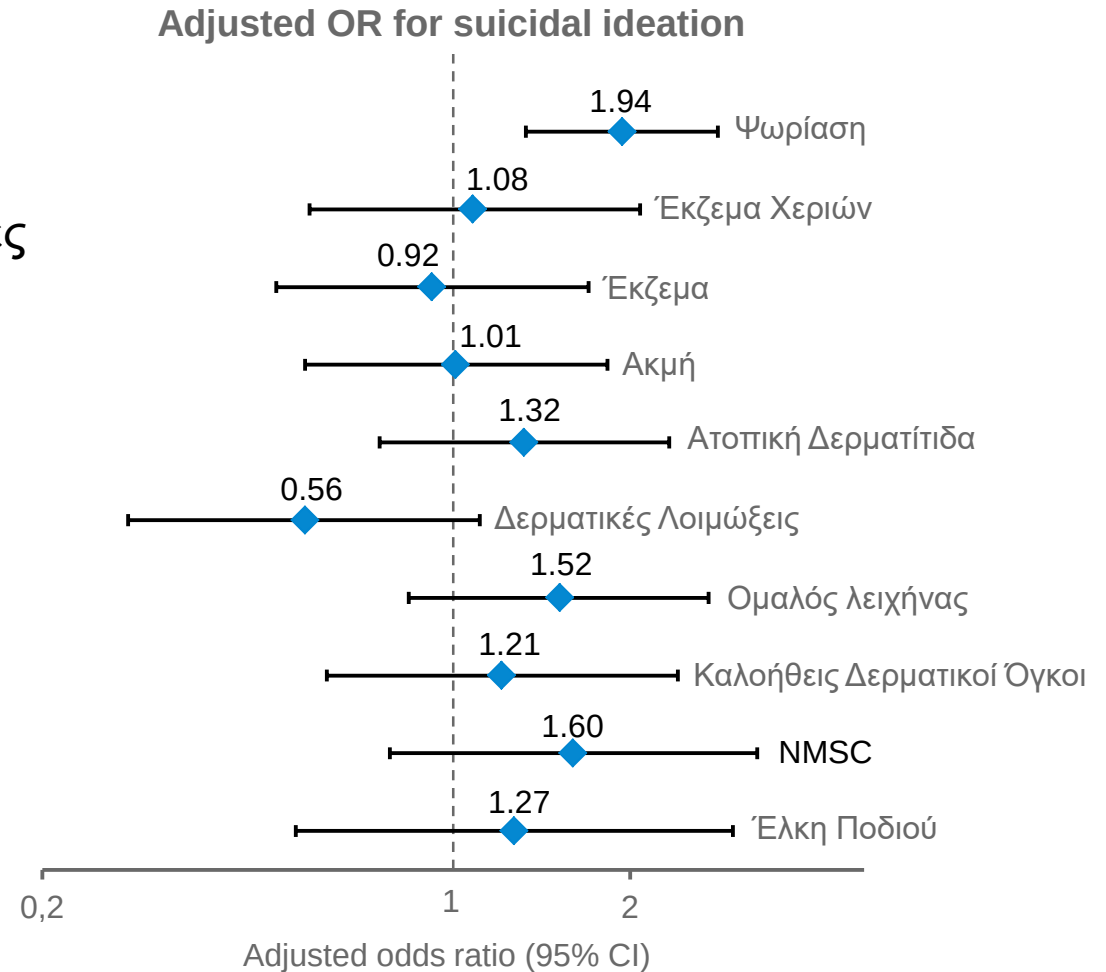
Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Σύγκρουση συμφερόντων

- Έχω λάβει τιμητική αμοιβή στο παρελθόν από τις εταιρείες Abbvie, GSK, LEO, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag, Genesis-Pharma, UCB για τη συμμετοχή μου ως ομιλήτρια σε δορυφορικά συμπόσια ή εκπαιδευτικά σεμινάρια ή συμβουλευτικές επιτροπές
- Συμμετείχα ή συμμετέχω ως ερευνήτρια σε κλινικές μελέτες των εταιρειών Abbvie, Amgen, Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag, Genesis-Pharma, MSD
- Έλαβα τιμητική αμοιβή για τη συγκεκριμένη παρουσίαση από την εταιρεία LEO

Η ψωρίαση έχει την υψηλότερη ψυχολογική επιβάρυνση από κάθε άλλη δερματολογική νόσο

- Περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη δερματολογική κατάσταση, η ψωρίαση έχει συσχετιστεί με κατάθλιψη, άγχος και κίνδυνο αυτοκτονίας
- 17% των ασθενών με ψωρίαση αναφέρουν αυτοκτονικές σκέψεις, δεύτερο μόνο σε έλκη ποδιού
- Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν επίσης υψηλά ποσοστά κλινικής κατάθλιψης (14%) και άγχους (23%)



Note the horizontal axis is on a log scale
CI, confidence interval; OR, odds ratio

Ανεκπλήρωτη ανάγκη: Επίτευξη πλήρους εξάλειψης των βλαβών - PASI 100

Η πλήρης εξάλειψη των βλαβών θα έπρεπε να αποτελεί θεραπευτικό στόχο για όλους τους ασθενείς με ψωρίαση, παρότι μόνο οι πρόσφατες μελέτες περιλαμβάνουν PASI 90/100 σαν τελικά σημεία αξιολόγησης



Η ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ΕΧΕΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΟ QOL ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ

Πολλοί ασθενείς που επιτυγχάνουν ουσιαστική αλλά ελλιπή κάθαρση (PASI 75 έως <100) εξακολουθούν να υποφέρουν από συμπτώματα ψωρίασης

PASI 75

Anatomical view



Έναρξη: BSA 27.5%,
PASI 22.1



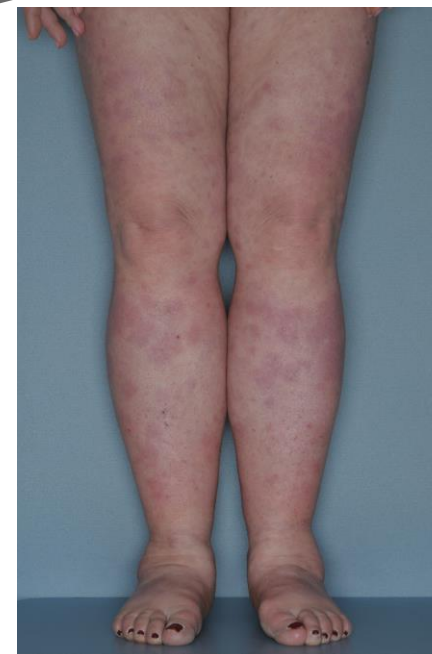
4 εβδομάδες:
PASI μείωση 75.6%

PASI 90

Anatomical view



Έναρξη: BSA 22%,
PASI 21.6



12 εβδομάδες:
PASI μείωση 89.8%

Άμεση συσχέτιση της πλήρους δερματικής κάθαρσης με την άριστη ποιότητα ζωής

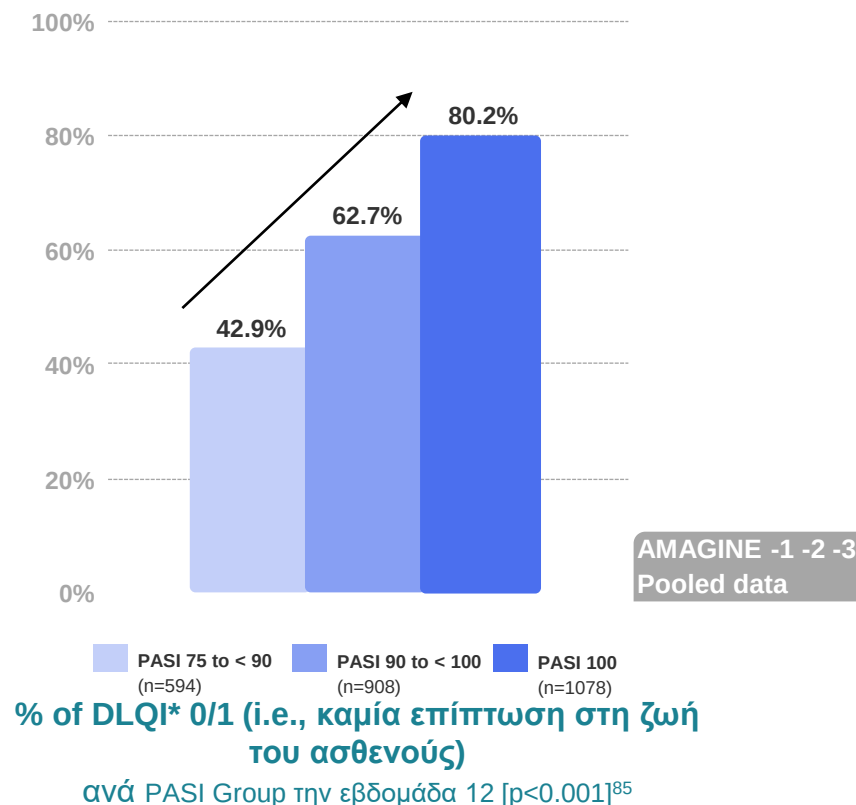
Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis



Bruce Strober, MD, PhD,^a Kim A. Papp, MD, PhD,^{b,c} Mark Lebwohl, MD,^d Kristian Reich, MD,^e Carle Paul, MD, PhD,^f Andrew Blauvelt, MD,^g Kenneth B. Gordon, MD,^h Cassandra E. Milmont, PhD,ⁱ Hema N. Viswanathan, PhD,ⁱ Joanne Li, PhD,ⁱ Lionel Pinto, PhD,ⁱ David J. Harrison, PhD,ⁱ Greg Kricorian, MD,ⁱ Ajay Nirula, MD, PhD,ⁱ and Paul Klekotka, MD, PhDⁱ
Farmington, Connecticut; Windsor and Waterloo, Ontario, Canada; New York, New York; Hamburg, Germany; Toulouse, France; Portland, Oregon; Chicago, Illinois; and Thousand Oaks, California

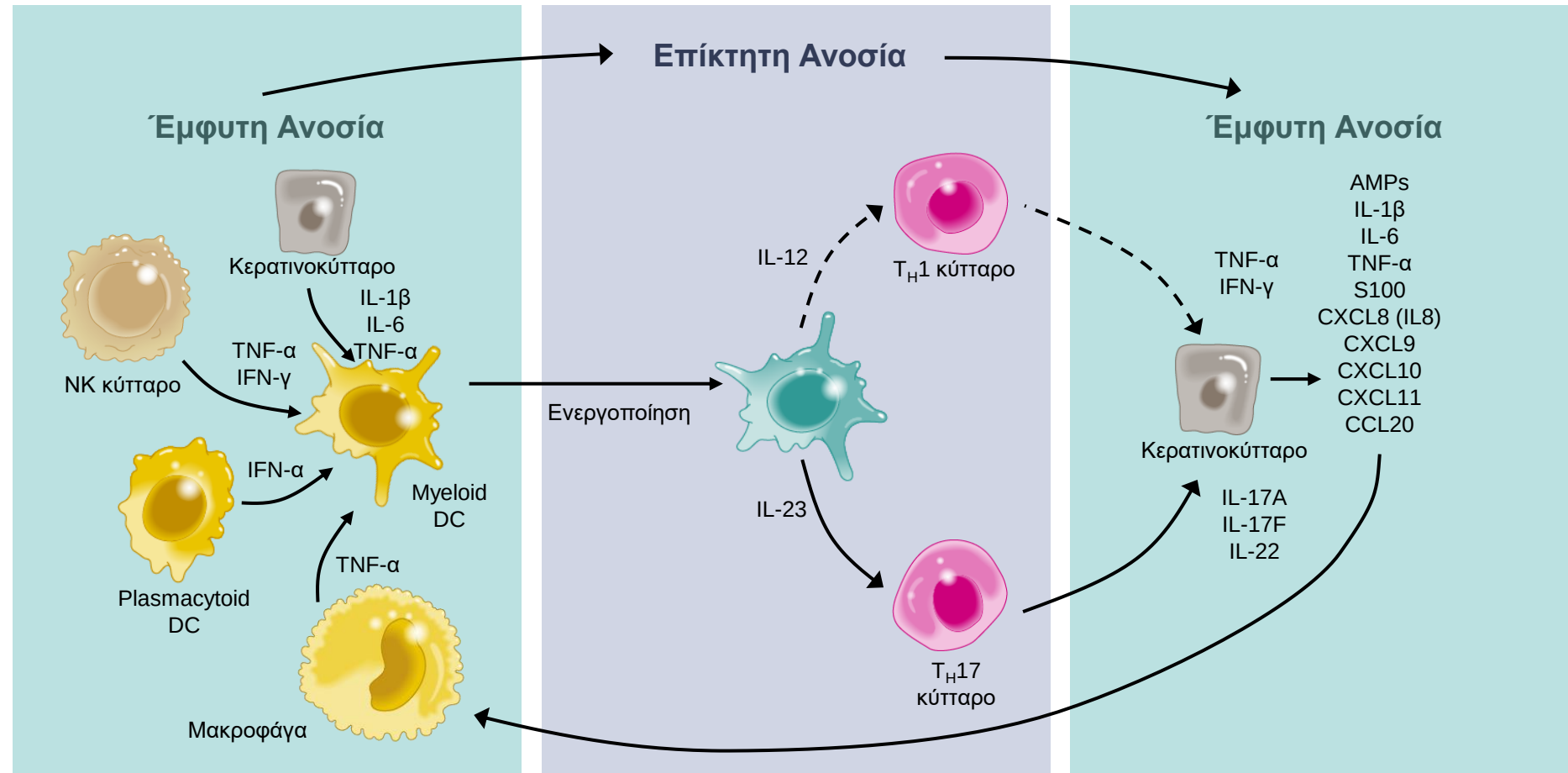
Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η πλήρης κάθαρση του δέρματος αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό τελικό κλινικό σημείο όπως και σημείο έκβασης για τους ασθενείς, που αντικατοπτρίζεται στην απουσία συμπτωμάτων ψωρίασης και αντίστοιχα σε καμία επιδείνωση στο HRQoL”

Η πλειοψηφία των ασθενών που πέτυχαν PASI 100 είχαν και DLQI 0 ή 1, που σημαίνει ότι η ψωρίαση δεν είχε πλέον καμία επίδραση στην ζωή τους



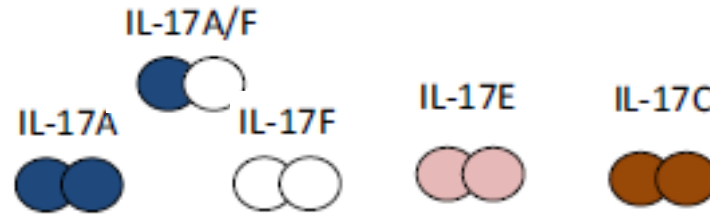
Στοχεύοντας την IL-17

Σημαντικότερα κύτταρα & μεσολαβητές στην ψωριασική παθολόγηση

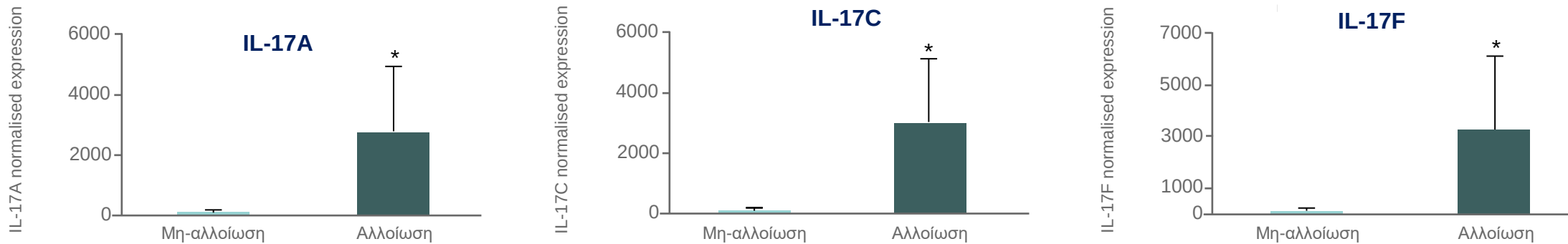


AMP, antimicrobial peptide; CCL, chemokine ligand; CXCL, chemokine; DC, dendritic cell; IFN, interferon; IL, interleukin; T_H, T-helper cell; TNF, tumor necrosis factor

IL-17: ισομερή & έκφραση στην ψωρίαση



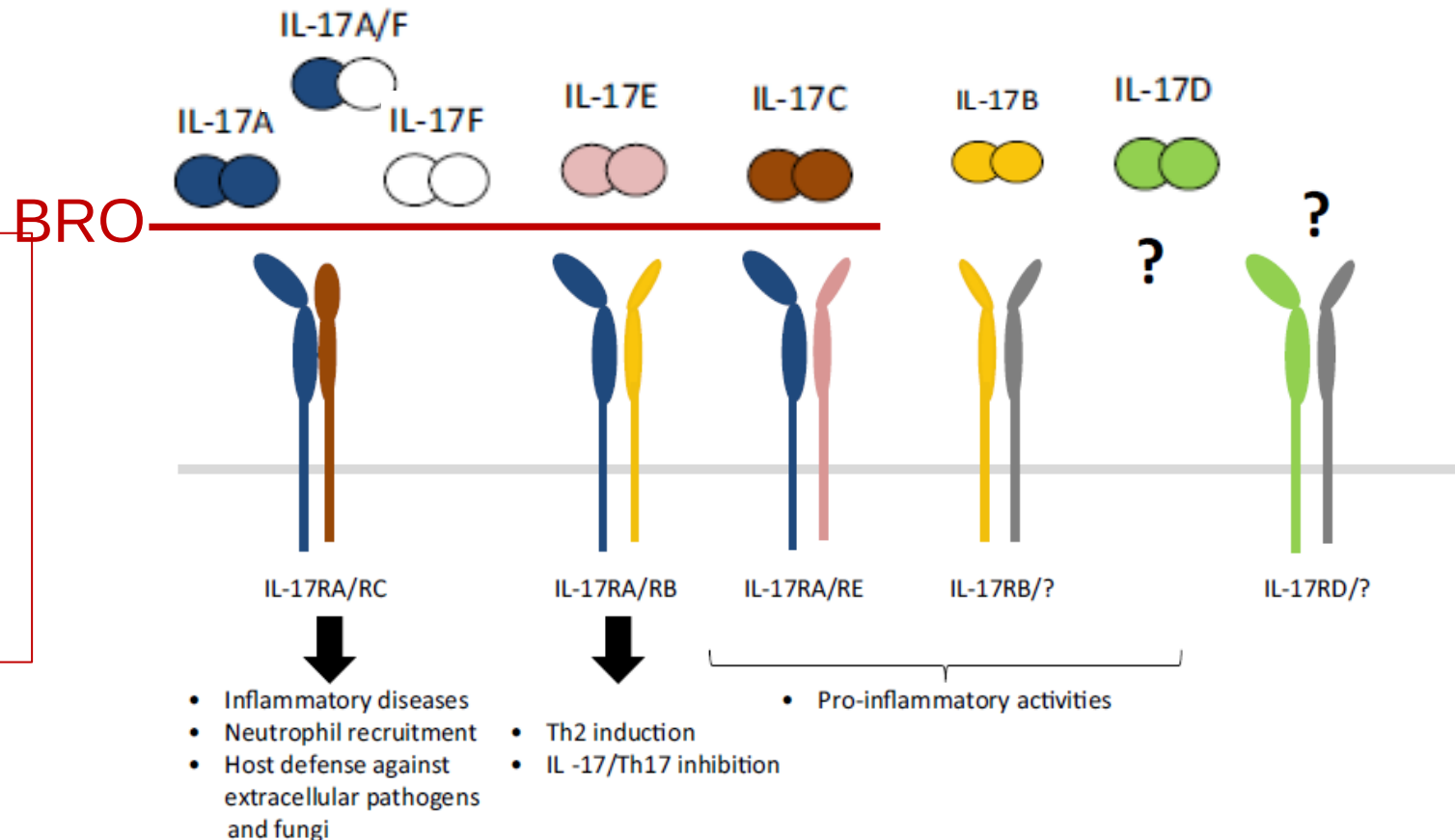
mRNA έκφραση IL-17A, IL-17C, IL-17F σε ψωριασικό δέρμα: αλλοίωση vs μη-αλλοίωση



✓ Αυξημένη σύνθεση IL-17E στα κερατινοκύτταρα του ψωριασικού δέρματος.....???

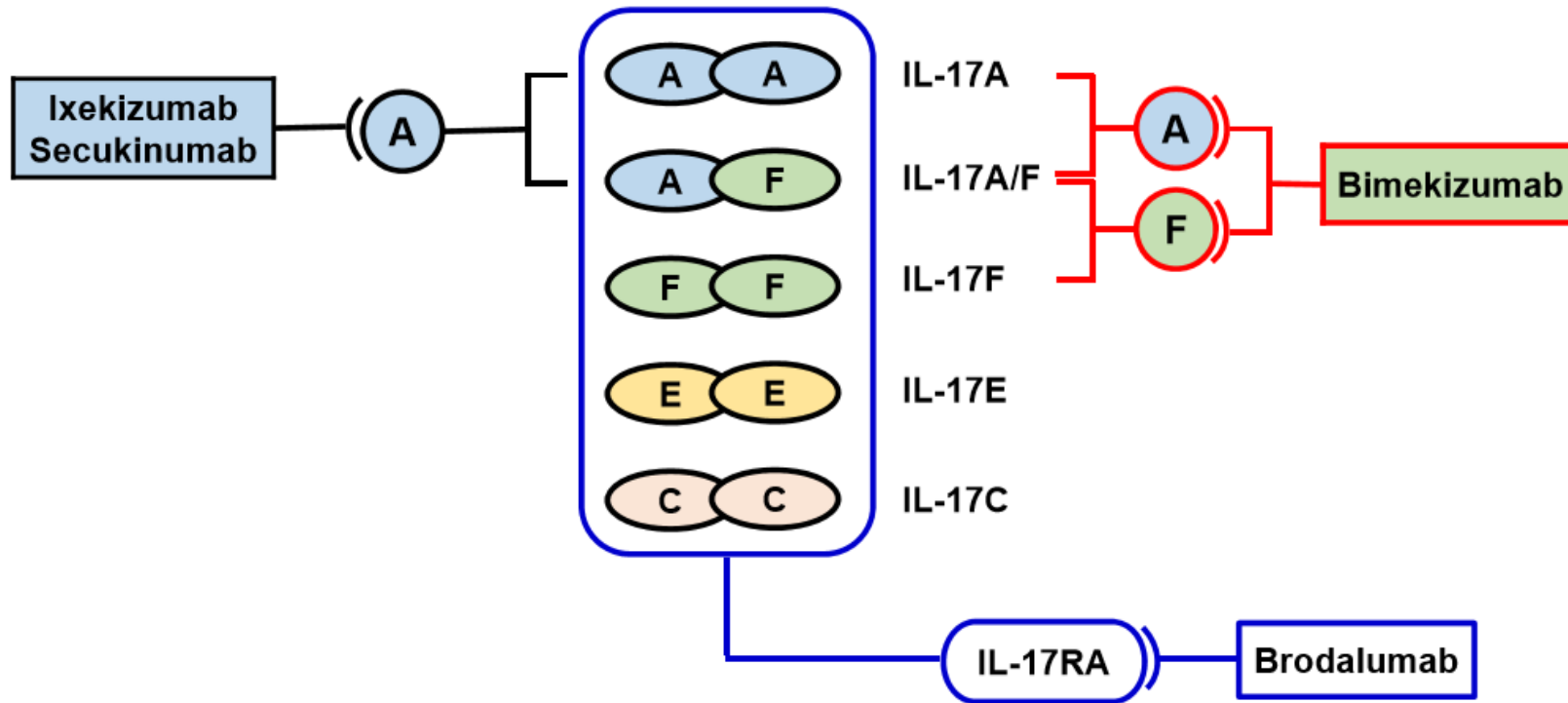
Brodalumab: αναστολέας του υποδοχέα της IL-17 (IL-17RA)

Το BRO είναι ένα ανθρώπινο IgG2 αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με υψηλή συγγένεια με την υποομάδα A του υποδοχέα της IL-17 (IL-17RA)



Brodalumab: Ο μοναδικός IL17RA αναστολέας

Targeting the IL17 Family of Cytokines

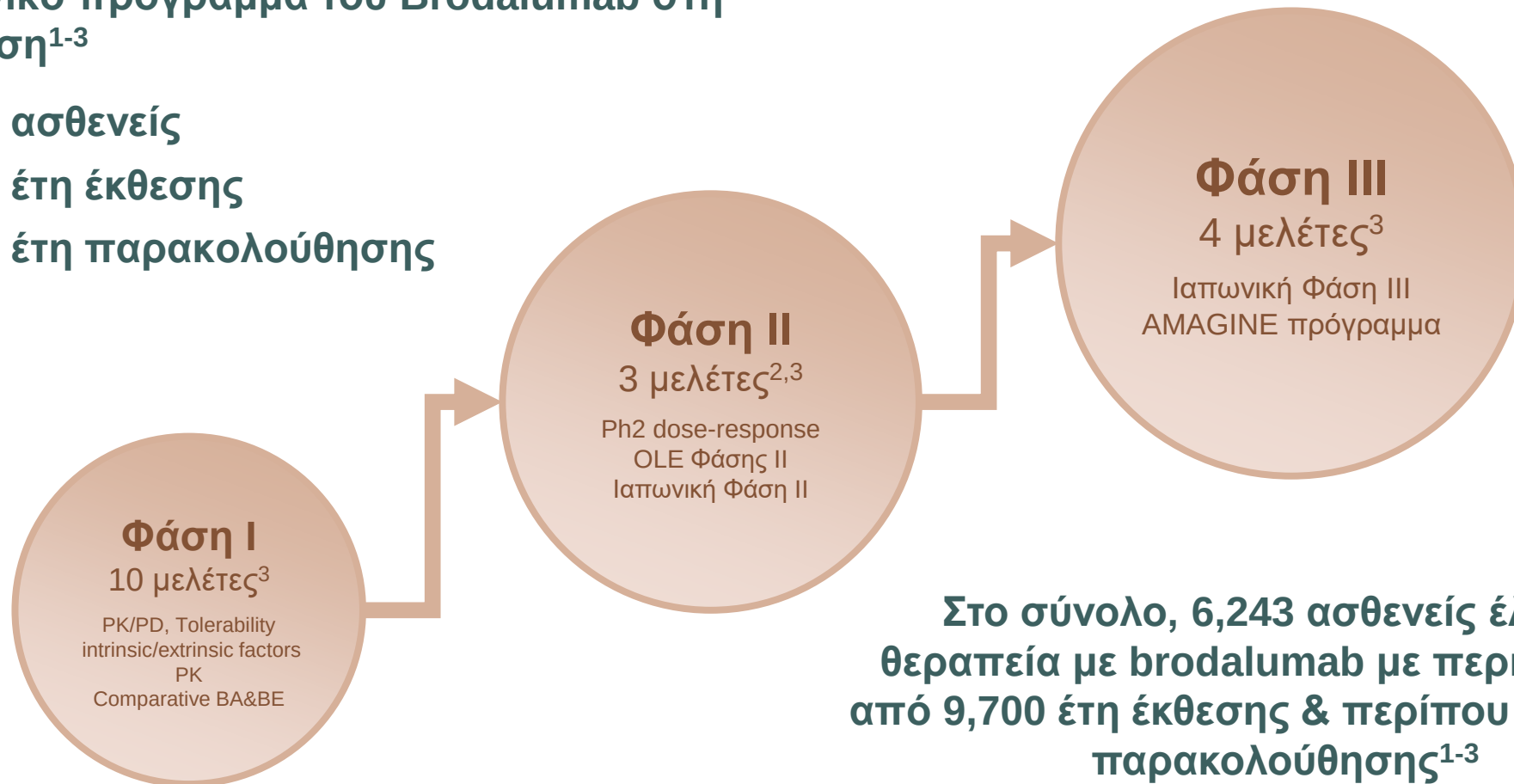


Adapted From: Lønnberg A, Zachariae C, Skov L. Clin Cosmet Investig Dermatol. (2014) 7: 251—259

Brodalumab: Το μεγαλύτερο Κλινικό Πρόγραμμα για νέο βιολογικό παράγοντα στη Ψωρίαση

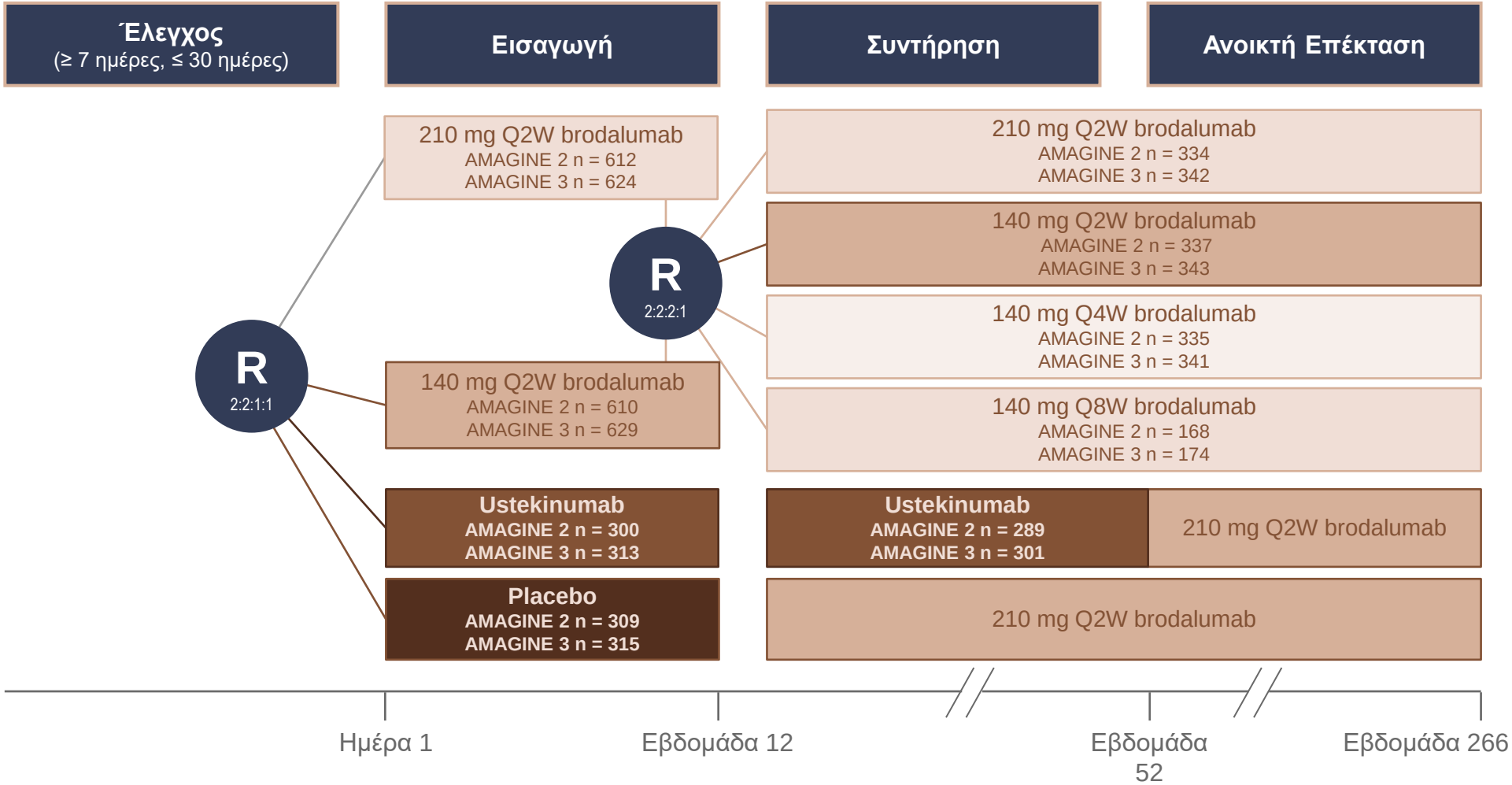
Το κλινικό πρόγραμμα του Brodalumab στη Ψωρίαση¹⁻³

- 4,464 ασθενείς
- 8,655 έτη έκθεσης
- 9,174 έτη παρακολούθησης



PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamic; BA, bio availability; BE, bio equivalence; OLE, open-label extension

AMAGINE-2 & 3: Σχεδιασμός Μελετών



AMAGINE –2 & 3: Καταληκτικά Σημεία

Σκέλη Μπρονταλουμάμπης vs εικονικού φαρμάκου

Πρωτεύοντα	Κύρια Δευτερεύοντα	Καταληκτικά Σημεία Συντήρησης
PASI 75 στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W Επιτυχία sPGA στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W	PASI 100 στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W sPGA 0 στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W Ανταπόκριση κατά PSI στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W	Επιτυχία sPGA στην Εβδομάδα 52 210 mg Q2W 140 mg Q2W

Μπρονταλουμάμπη vs Ουστεκινουμάμπη

Πρωτεύοντα	Κύρια Δευτερεύοντα	Καταληκτικά Σημεία Συντήρησης
PASI 100 στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W για ασθενείς ≤ 100 kg και 210 mg Q2W για ασθενείς > 100 kg	PASI 100 στην Εβδομάδα 12 140 mg Q2W PASI 75 στην Εβδομάδα 12 210 mg Q2W 140 mg Q2W για ασθενείς ≤ 100 kg και 210 mg Q2W για ασθενείς > 100 kg	Επιτυχία sPGA στην Εβδομάδα 52

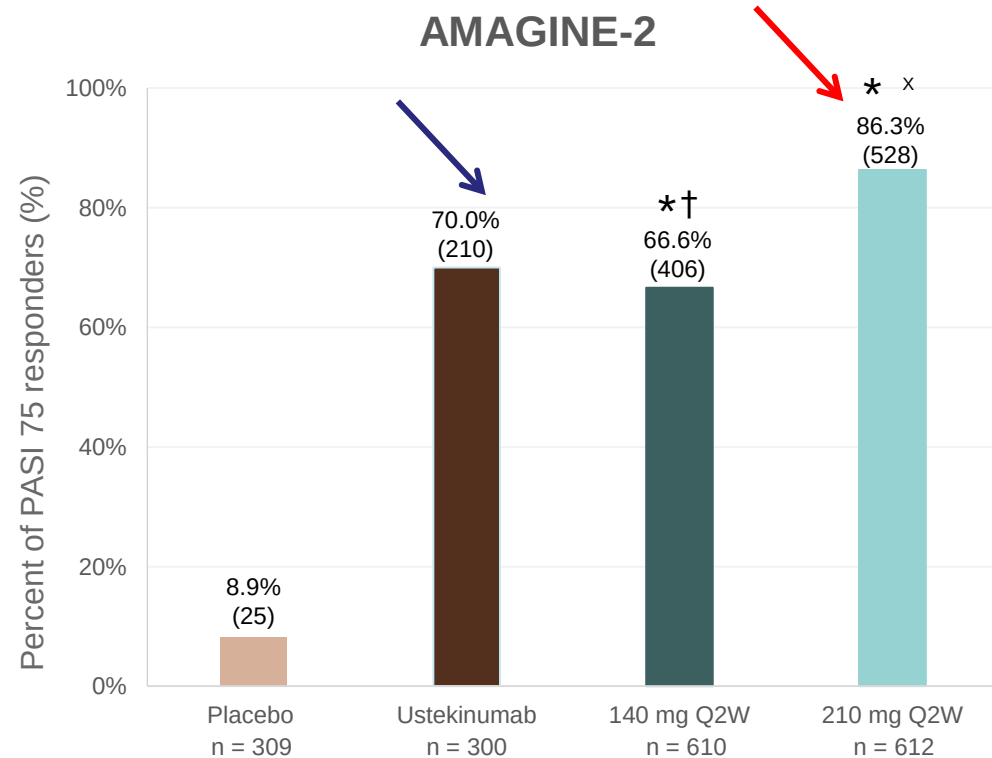
AMAGINE - 2&3: Δημογραφικά Στοιχεία

	AMAGINE 2 Total (n = 1831)	AMAGINE 3 Total (n = 1881)
Άρρενες	68.7%	68.5%
Ηλικία – μέση τιμή	44.6	44.8
Βάρος (kg) – μέση τιμή	91.49	89.46
Βάρος > 100 kg	29.9%	26.6%
Ψωριασική Αρθρίτιδα	18.6%	20.4%
Διάρκεια Νόσου (έτη)	18.6	17.7
PASI έναρξης μελέτης – μέση τιμή	20.31	20.20
BSA έναρξης μελέτης – μέση τιμή	28.85	26.26
CRP (mg/L) – μέση τιμή	5.84	5.94
Πρότερη Βιολογική Θεραπεία	530 (28.9)	468 (24.9)

*140 mg Q2W for subjects ≤ 100 kg and 210 mg Q2W for subjects > 100 kg; BSA, body surface area; CRP, C-reactive protein; UST, ustekinumab

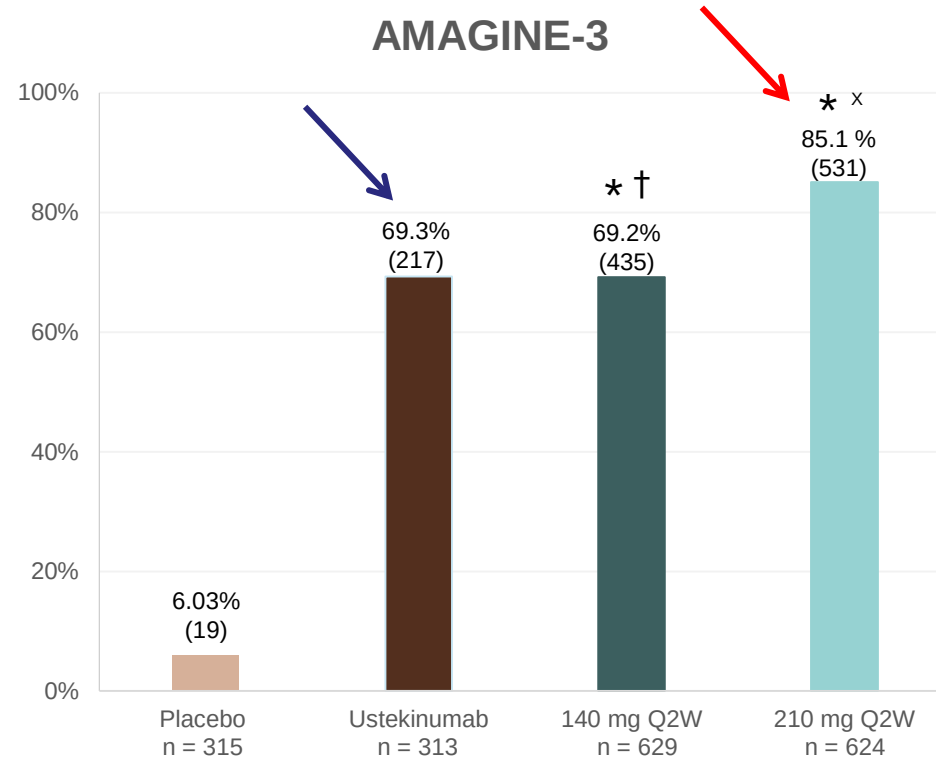
AMAGINE-2 & 3: Ποσοστά Ανταπόκρισης **PASI 75** την Εβδομάδα 12 (NRI)

Η μπρονταλουμάμπη παρουσίασε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη, όπως μετρήθηκε κατά PASI 75, την Εβδομάδα 12



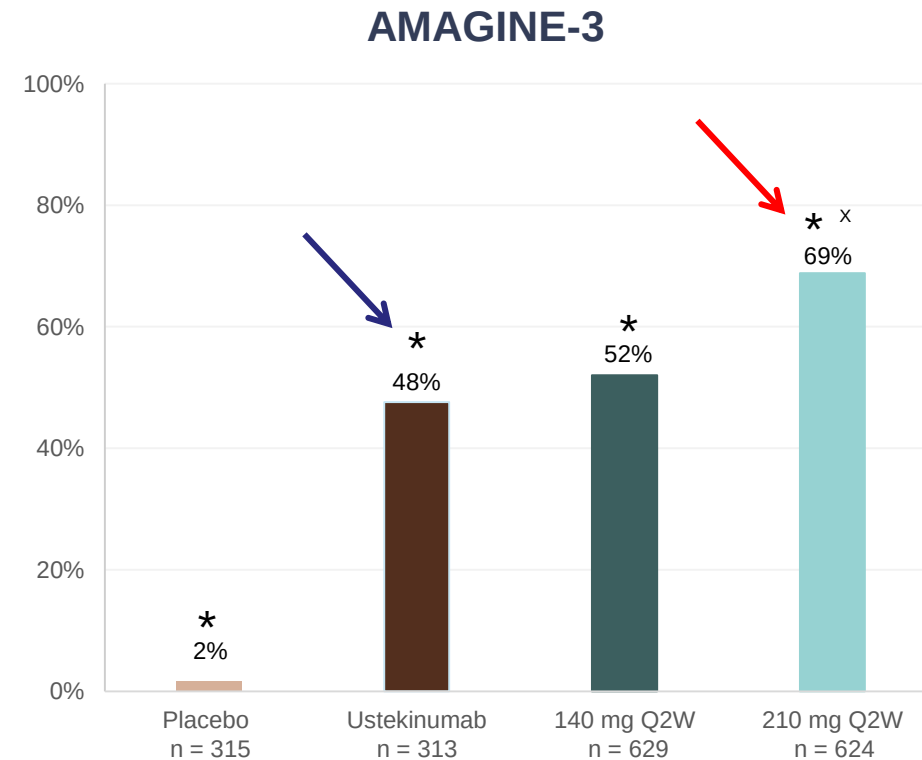
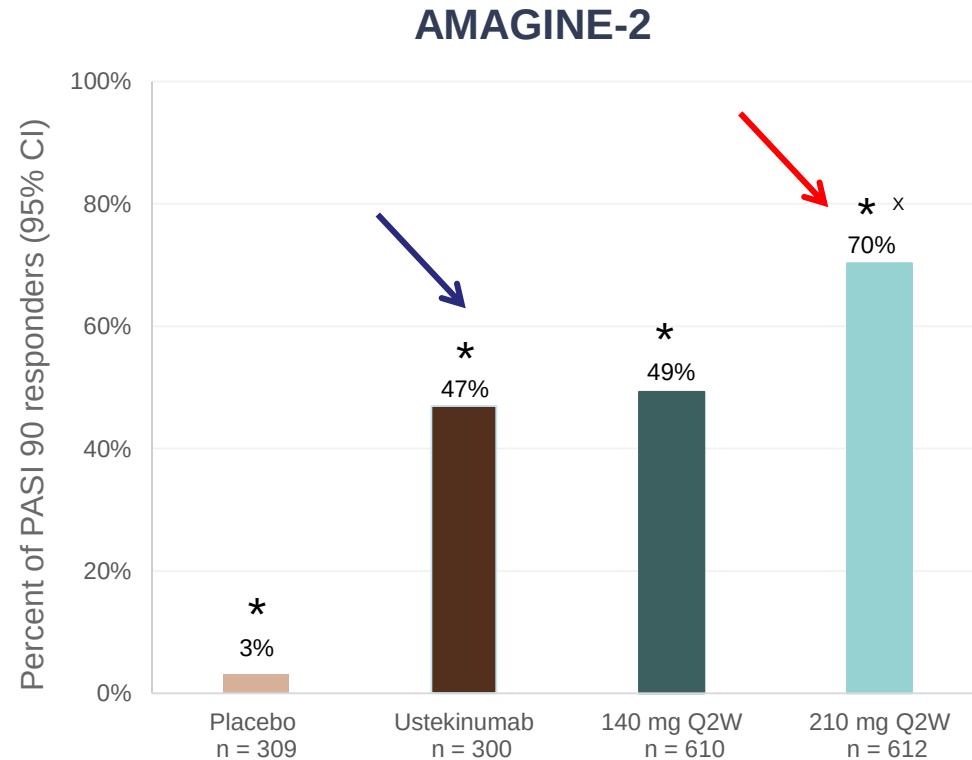
* $p < 0.001$ for brodalumab vs placebo (primary endpoint); † $p = 0.33$ for brodalumab vs ustekinumab; x $p = 0.08$ for brodalumab vs ustekinumab

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; NRI, non-responder imputation



* $p < 0.001$ for brodalumab vs placebo (primary endpoint); † $p = 0.95$ for brodalumab vs ustekinumab; x $p = 0.007$ for brodalumab vs ustekinumab

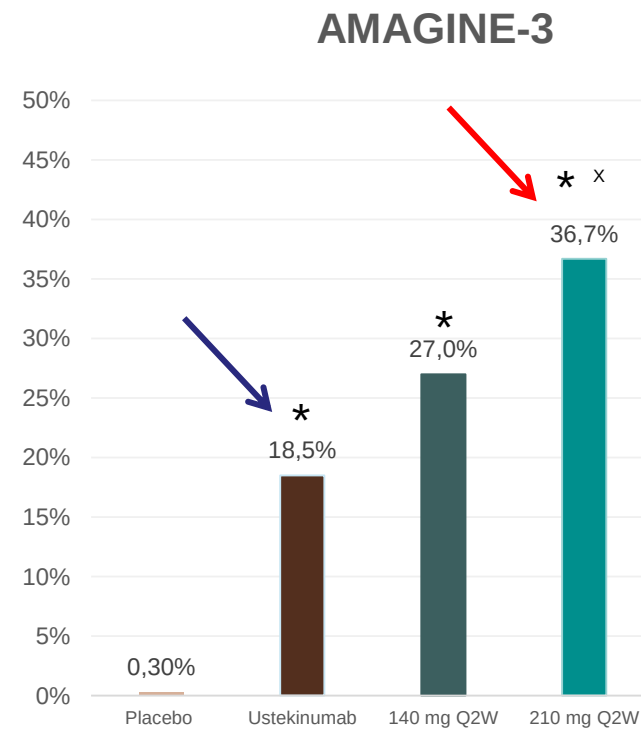
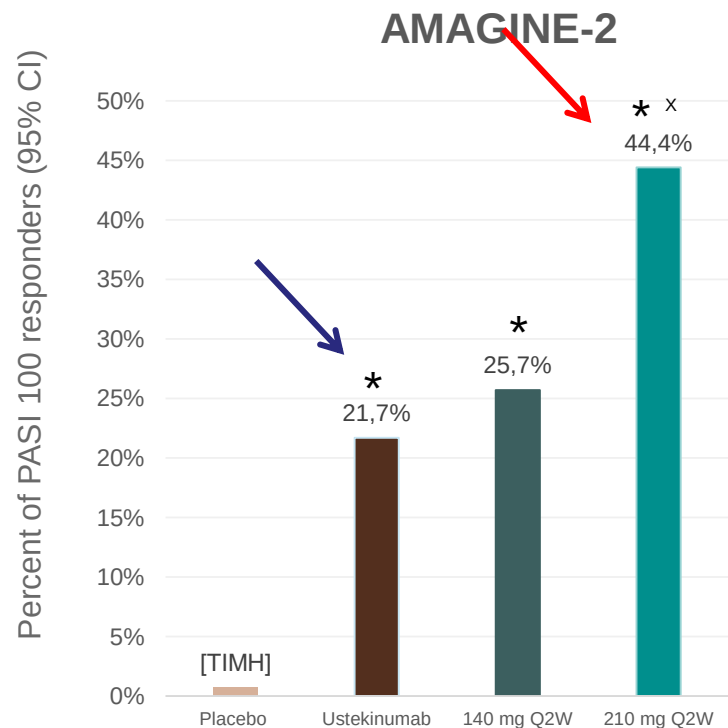
AMAGINE-2 & 3: Ποσοστά Ανταπόκρισης **PASI 90** την Εβδομάδα 12 (NRI)



For both AMAGINE-2 & 3: * All p values <0.001 for comparisons between brodalumab groups against PBO (nominal), * $p < 0.001$ for comparisons between brodalumab 210 mg Q2W against ustekinumab (nominal); Clinical response PASI 90 Week 12 and Week 52 data (n numbers) is not available in Lebwohl publication
PASI, Psoriasis Area and Severity Index; NRI, non-responder imputation

AMAGINE-2 & 3: Ποσοστά Ανταπόκρισης **PASI 100** την Εβδομάδα 12 (NRI)

Η μπρονταλουμάμπη παρουσίασε ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την ουστεκινουμάμπη, όπως μετρήθηκε κατά PASI 100, την Εβδομάδα 12

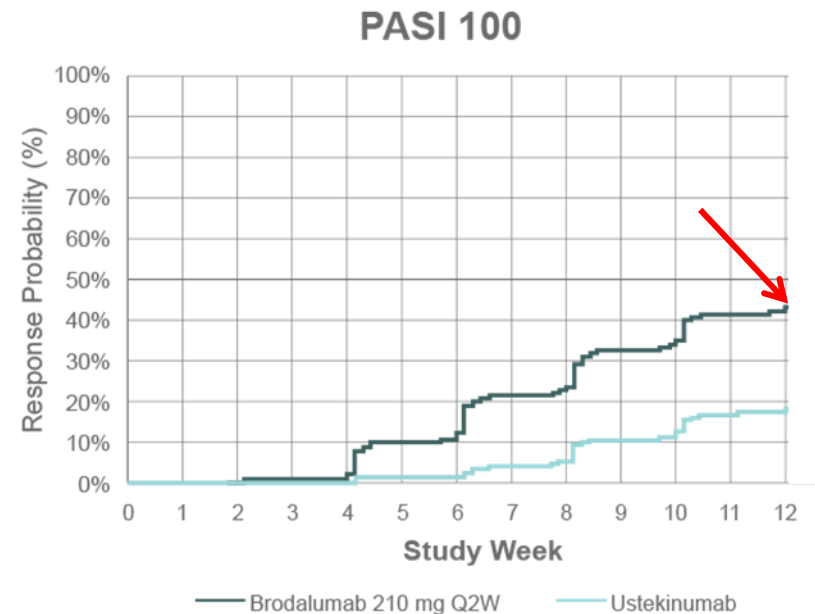
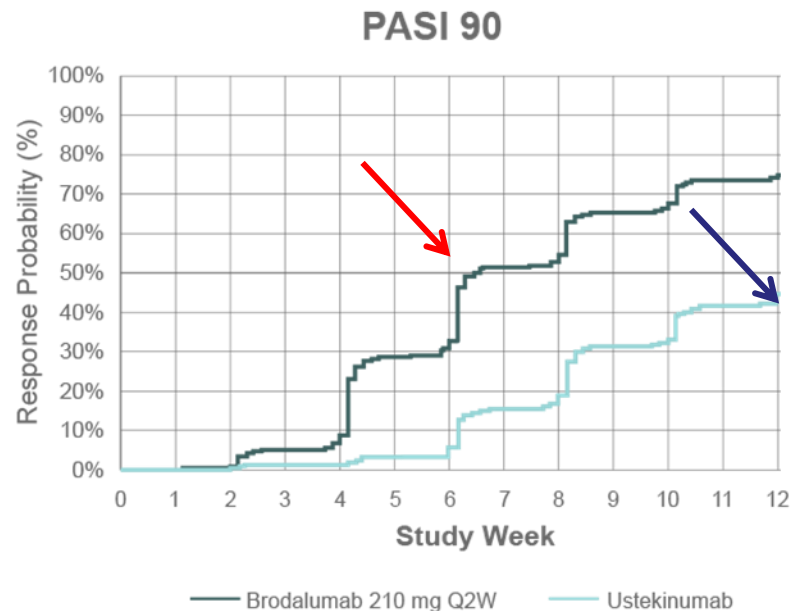


Και για τις δύο μελέτες AMAGINE-2 & 3: * Όλες οι τιμές $p < 0,001$ για συγκρίσεις μεταξύ ομάδων μπρονταλουμάμπης έναντι PBO (πρωτεύον τελικό σημείο). x $p < 0,001$ για συγκρίσεις μεταξύ μπρονταλουμάμπης 210 mg Q2W και ουστεκινουμάμπης (πρωτεύον τελικό σημείο)

AMAGINE-2 & 3: Χρόνος για ανταπόκριση κατά PASI 90 & PASI 100 από την έναρξη μέχρι την w12

Ο μέσος χρόνος για επίτευξη **PASI 90** ήταν μικρότερος στο σκέλος του **brodalumab (6,43 εβδομάδες)** σε σύγκριση με το **ustekinumab (12,1 εβδομάδες)**

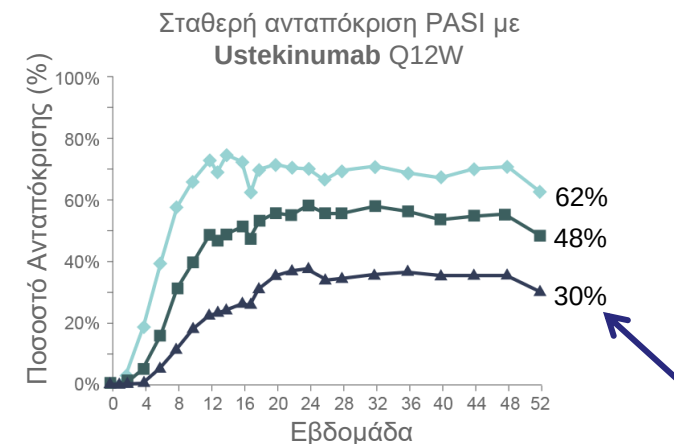
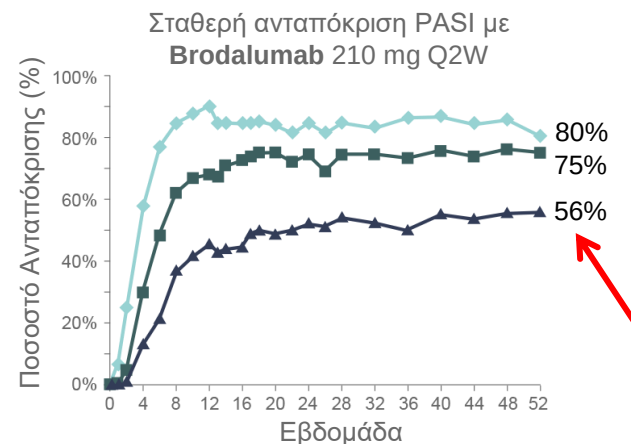
Η ανταπόκριση **PASI 100** ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα **brodalumab (12,4 εβδομάδες)** σε σύγκριση με την ομάδα του ustekinumab, όπου το ελάχιστο για το PASI 100 δεν είχε επιτευχθεί εντός 12 εβδομάδων



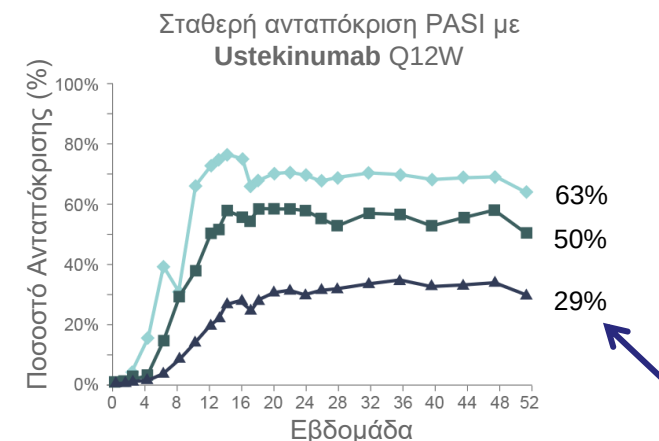
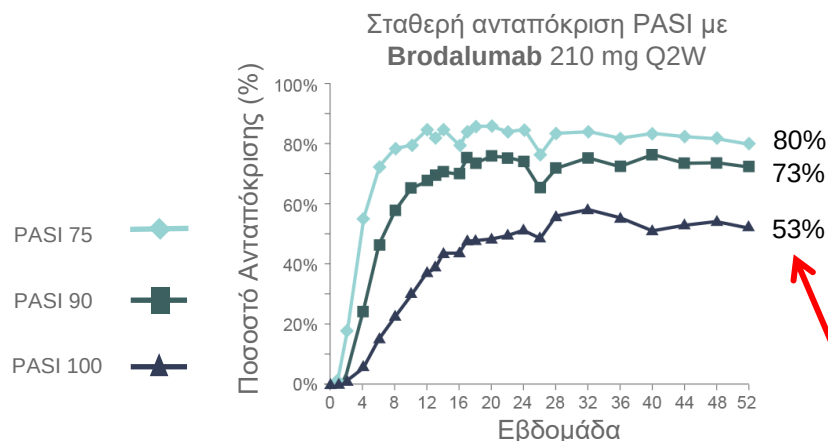
AMAGINE-2 & 3: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI 75, PASI 90 και PASI 100 στο χρονικό διάστημα έως και την w52

Για τους ασθενείς που λάμβαναν μπρονταλουμάμπη 210 mg ή ουστεκινουμάμπη 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

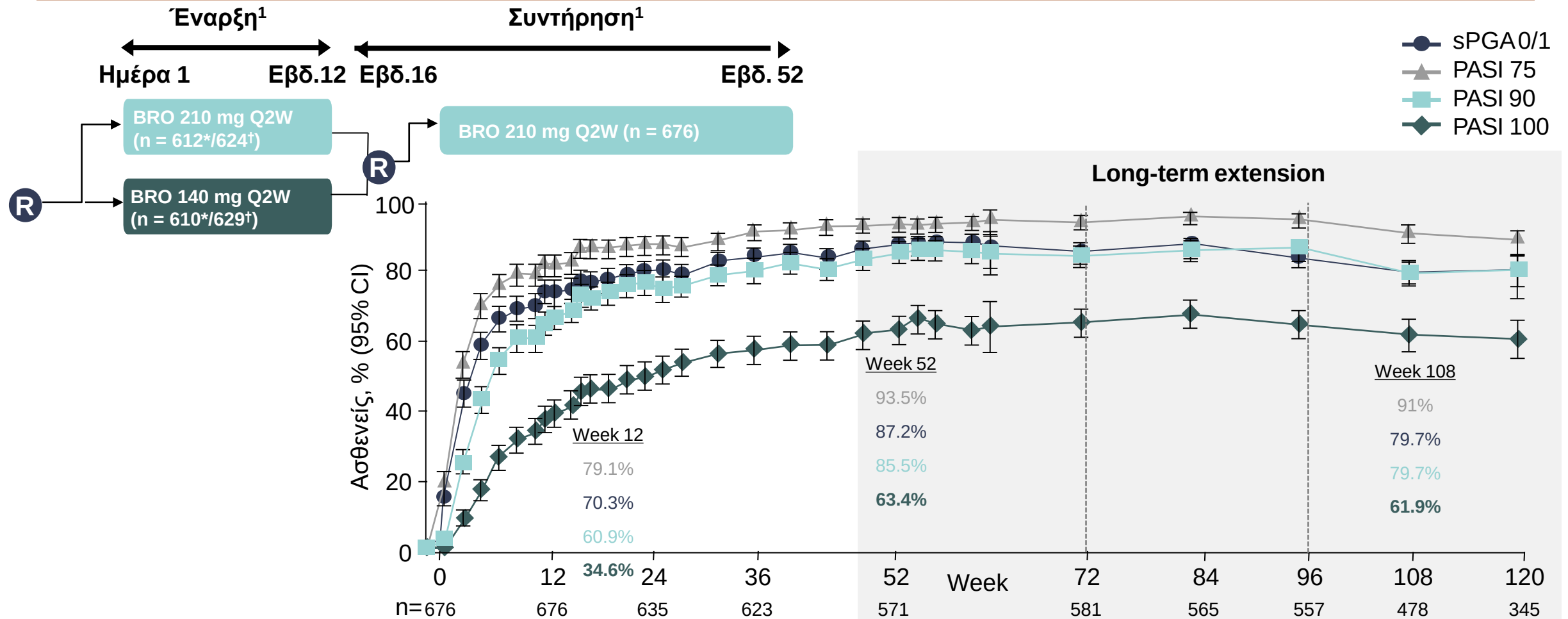
AMAGINE-2



AMAGINE-3



AMAGINE-2 & -3: Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του brodalumab 120 εβδομάδων (as observed)

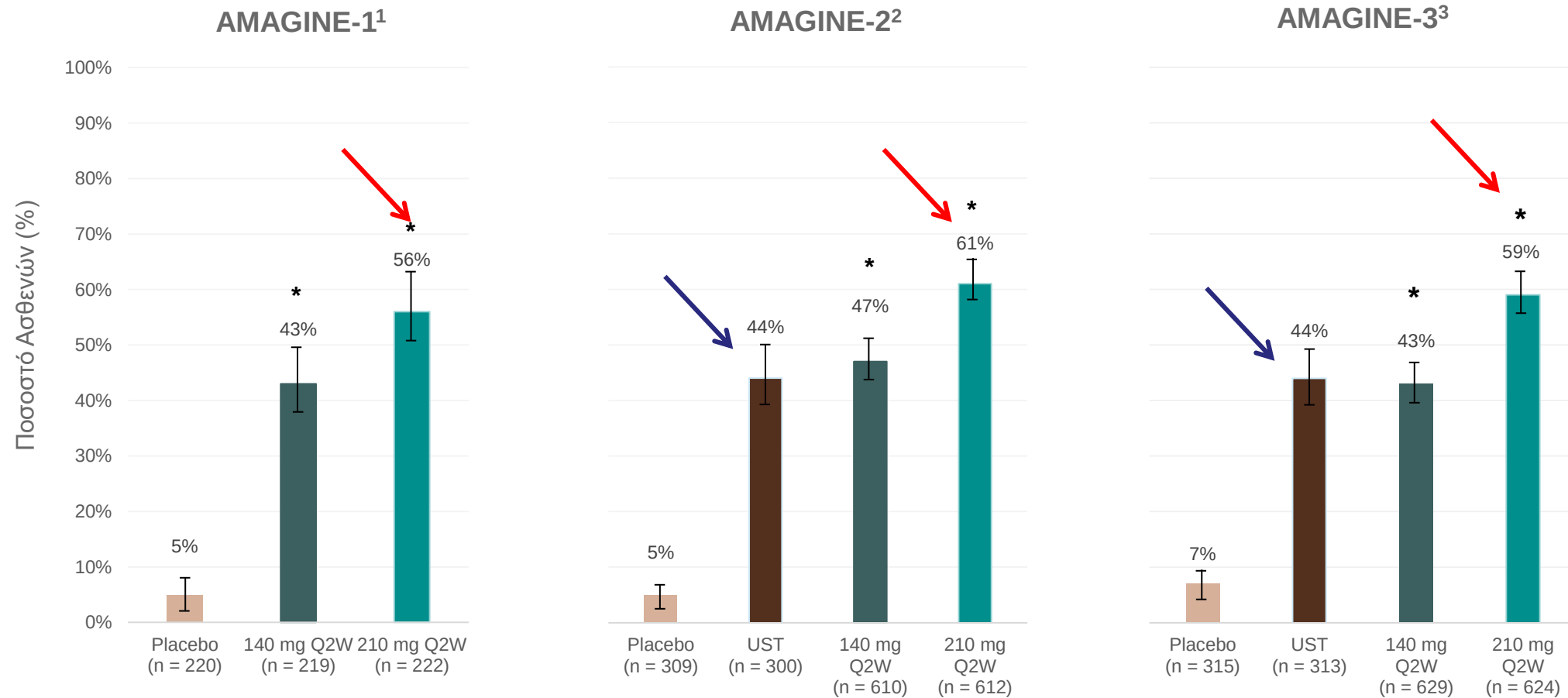


n, number of patients randomised to brodalumab 210 mg Q2W after Week 12 and had a valid measurement value at the specified week. As observed analysis.

*Number of patients from AMAGINE-2; †Number of patients from AMAGINE-3.

BRO, brodalumab; CI, confidence interval; PASI, Psoriasis Area and Severity Index

AMAGINE-1, 2 & 3: DLQI (0 or 1) την Εβδομάδα 12

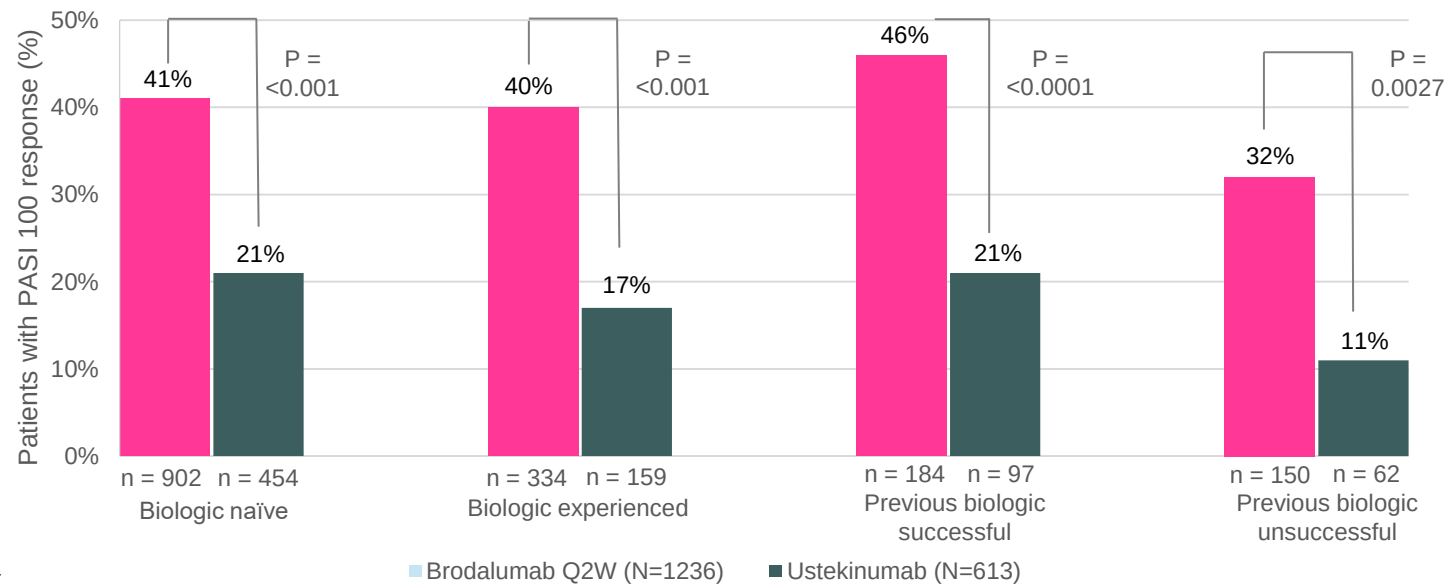


AMAGINE-2 & 3: Επίδραση πρότερης βιολογικής θεραπείας στην επίτευξη PASI 100 την w12

Η ωφέλιμη επίδραση του brodalumab στις αποκρίσεις PASI 100 την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με τη ustekinumab διατηρήθηκε ανεξάρτητα από το εάν :

- Οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογική θεραπεία ή όχι
- Εάν η πρότερη βιολογική θεραπεία ήταν επιτυχής

Συγκεντρωτική Ανάλυση των ανταποκρίσεων την Εβδ.12 κατά PASI 100 στις AMAGINE-2 and -3¹



PASI, Psoriasis Area and Severity Index

Papp KA, *et al.*, Impact of previous biologic use and failure on efficacy of brodalumab Q2W versus ustekinumab: a pooled analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials in moderate-to-severe plaque psoriasis (AMAGINE-2 and AMAGINE-3. Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Orlando, FL, March 3-7, 2017

Περιστατικό 1

- Άντρας 45 ετών, ψωρίαση κατά πλάκας από 20ετίας
- (-) οικογενειακό ιστορικό
- Glu νηστείας: 110 / chol: 231 / ΒΣ: 128 kgr
- Δεν λαμβάνει φάρμακα
- Στο παρελθόν: CyA χωρίς αποτέλεσμα και αύξηση ΑΠ
- Τα τελευταία 10 χρόνια μόνο τοπική αγωγή.....
- Έναρξη Brodalumab 17/12/2018

Περιστατικό 1 (έναρξη)



Περιστατικό 1 (έναρξη)



Περιστατικό 1 (έναρξη)



Περιστατικό 1 (έναρξη)



Περιστατικό 1 (Εβδομάδα 4)



Περιστατικό 1 (Εβδομάδα 8)



Περιστατικό 1 (Εβδομάδα 8)



Περιστατικό 1 (Εβδομάδα 8)



Περιστατικό 2

- Άντρας, 51 ετών, καπνιστής (2 πακέτα/ημέρα)
- (+) οικογενειακό ιστορικό (πατέρας με Ps και PsA)
- Προηγούμενες θεραπείες:
 - **CyA** (2014-2015 μέτριο αποτέλεσμα)
 - **Etanercept** 50 mgr δις εβδ. x 3 μήνες και κατόπιν 50 mgr/εβδ. (2015-2016 μέτρια ανταπόκριση) + **MTX** 10 mgr/εβδ
 - **Adalimumab** με το εγκεκριμένο σχήμα (2016-2017 μέτρια ανταπόκριση) + MTX 7,5 mgr/εβδ
 - **Ustekinumab** 90 mgr/12 εβδ (1/2017) – ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ – απώλεια βάρους - **Ustekinumab** 45 mgr/12 εβδ – 4/2018 προσθήκη MTX 10 mgr/εβδ λόγω απώλειας αποτελεσματικότητας
 - 29/8/2018 έναρξη Brodalumab και διακοπή MTX και Ustekinumab

Περιστατικό 2 (υπό MTX και Ustekinumab)



Περιστατικό 2 (υπό MTX και Ustekinumab)



Περιστατικό 2 (υπό MTX και Ustekinumab)



Περιστατικό 2 (εβδ. 4)



Περιστατικό 2 (εβδ. 4)



Περιστατικό 2 (εβδ. 4)



Περιστατικό 2 (εβδ. 16)



Περιστατικό 2 (εβδ. 16)



Περιστατικό 2 (εβδ. 16)



Η μπρονταλουμάμπη ήταν καλά ανεκτή στα πλαίσια του κλινικού προγράμματος Φάσης III

Amagine – 2		Amagine - 3		
Περίληψη των προσαρμοσμένων ως προς την έκθεση ποσοστών των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 52 των δοκιμών AMAGINE-2 και AMAGINE-3	Μπρονταλουμάμπη 210 mg Q2W (n=486, p-y=379.7)	Ουστεκινουμάμπη (n=300, p-y=246.1)	Μπρονταλουμάμπη 210 mg Q2W (n=489, p-y=383.5)	Ουστεκινουμάμπη (n=313, p-y=248.6)
	n (r)	n (r)	n (r)	n (r)
Οποιαδήποτε ⁷	1531 (403,2)	1017 (413,3)	1522 (396,8)	935 (376,1)
Σοβαρή ⁷	38 (10,0)	32 (13,0)	31 (8,1)	10 (4,0)
Θανατηφόρα ⁷⁺	1 (0,3)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Που οδηγεί στη διακοπή της μελέτης ⁷	14 (3,7)	3 (1,2)	12 (3,1)	4 (1,6)
Που οδηγεί στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης ⁷	18 (4,7)	10 (4,1)	15 (3,9)	7 (2,8)
Βαθμού 3,4 ή 5 ⁷	57 (15,0)	61 (24,8)	59 (15,4)	29 (11,7)
Ενδιαφέροντος ⁷				
Λοιμώξεις από Candida	16 (4,2)	10 (4,1)	27 (7,0)	4 (1,6)
Ουδετεροπενία	1 (0,3)	2 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,8)
Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης	24 (6,3)	9 (3,7)	22 (5,7)	18 (7,2)
Νόσος του Crohn	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Κατάθλιψη	3 (0,8)	8 (3,3)	4 (1,0)	2 (0,8)
Απόπειρα αυτοκτονίας	3 (0,8)*	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

n=Αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών, Patient-yg=Συνολικά ανθρωποέτη έκθεσης έως την εβδομάδα 52 εκτός περιόδων έκθεσης στο εικονικό φάρμακο στη φάση επαγωγής, Q2W=Κάθε 2 εβδομάδες,

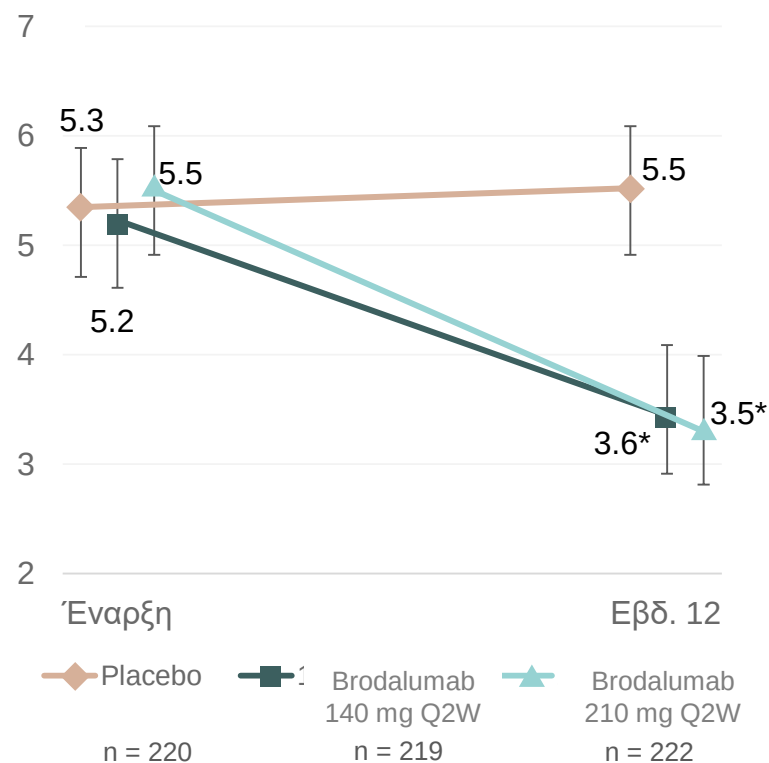
r =Ποσοστά προσαρμοσμένα ως προς την έκθεση ανά 100 ανθρωποέτη (n/ανθρωποέτη x100).

*Τρία περιστατικά απόπειρας αυτοκτονίας που συνέβησαν από ένα άτομο. Το πρώτο συνέβη κατά την περίοδο επαγωγής των 12 εβδομάδων.

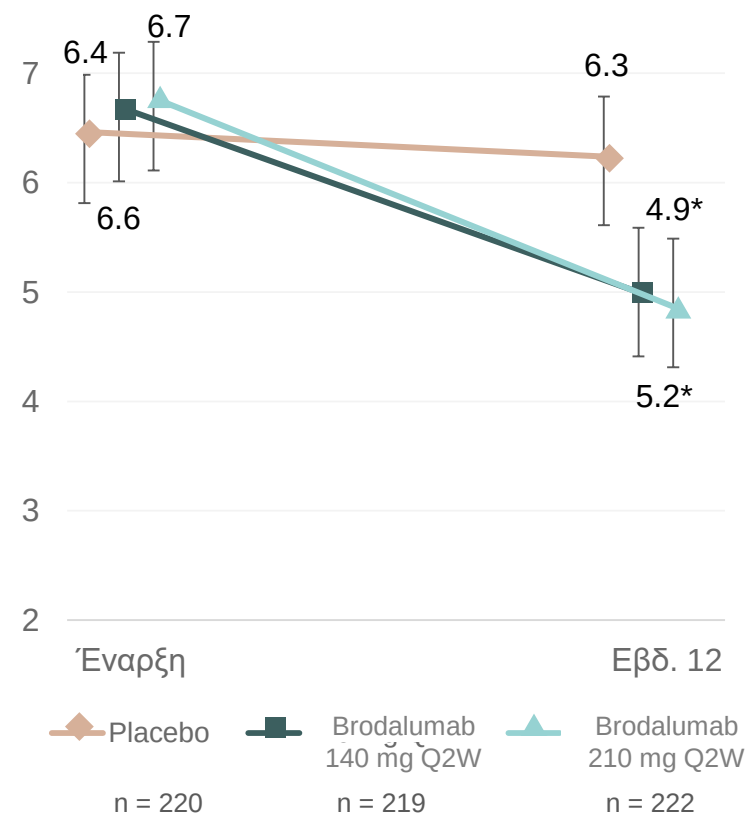
†Τα θανατηφόρα περιστατικά στην AMAGINE-2 ήταν καρδιακή ανακοπή (σταθερά 210 mg), καρδιακή ανακοπή (ustekinumab), παγκρεατικό καρκίνωμα (ustekinumab). Ένα επιπλέον θανατηφόρο περιστατικό συνέβη μετά την περίοδο έκθεσης: ολοκληρωμένη αυτοκτονία (εικονικό φάρμακο/210 mg; 27 ημέρες μετά την τελευταία δόση). Τα θανατηφόρα περιστατικά στην AMAGINE-3 ήταν καρδιακή ανακοπή (140 mg/210 mg), συμπτωματικός θάνατος (αυτοκινούμενο όχημα (210 mg/140 mg Q2W). Δύο πρόσθετα θανατηφόρα περιστατικά συνέβησαν μετά την περίοδο έκθεσης: αιματοφαγικό σύνδρομο ιστιοκύτωσης (140 mg/140 mg Q4W/210 mg διάσωση, 41 ημέρες μετά την τελευταία δόση) και καρδιομυοπάθεια (210 mg /140 mg Q4W/210 mg διάσωση, 87 ημέρες μετά την τελευταία δόση).

AMAGINE-1: Hospital anxiety & depression scale (HADS) scores την w12

HADS Υπό-κλίμακα Κατάθλιψης (as observed)



HADS Υπό-κλίμακα Άγχους (as observed)



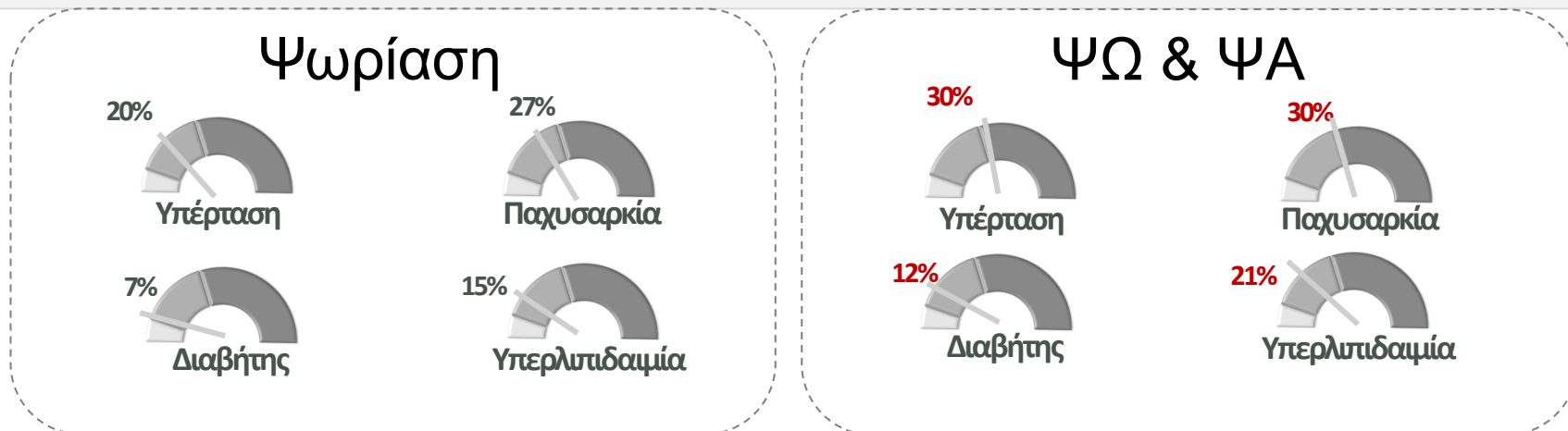
* p values < 0.001 για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων που λάβανε brodalumab vs. εικονικού φαρμάκου

Η ΨΑ επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίαση

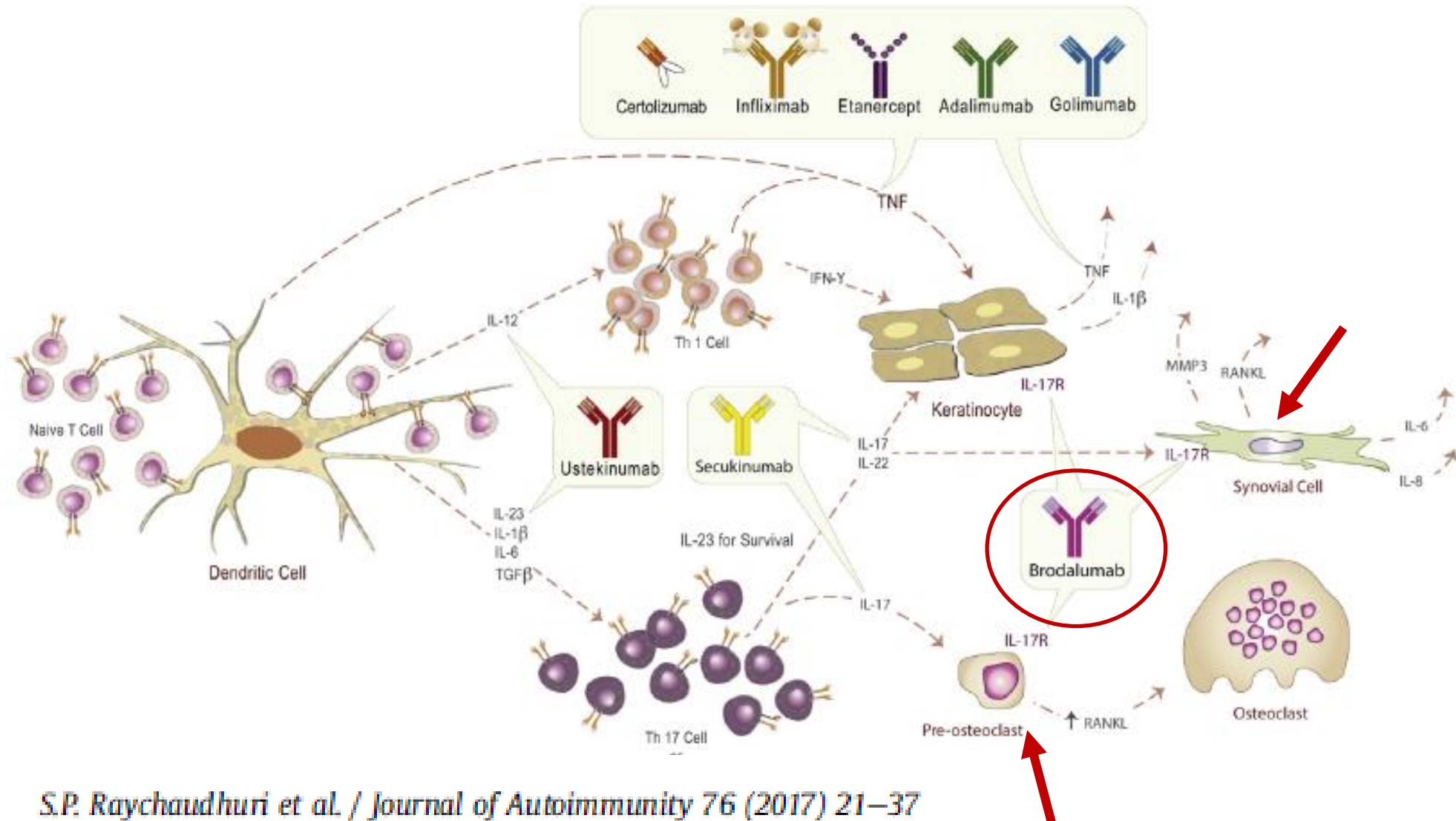
Μειωμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με τη ψωρίαση

	Ψωρίαση (n=501)	ΨΩ & ΨΑ (n=53)	P-value
Ποιότητα ζωής (EQ5D σκορ)	0,82	0,56	<0,0005
Επίπτωση στην καθημερινότητα (κλίμακα 1-5)	2,34	2,85	0,001
Προβλήματα στην εργασία εξαιτίας της ΨΑ	11,2%	32,1%	<0,0005
Πλήρης απασχόληση	58,3%	41,5%	0,083
Χαμένες ημέρες εργασίας	1,2	2,5	0,164

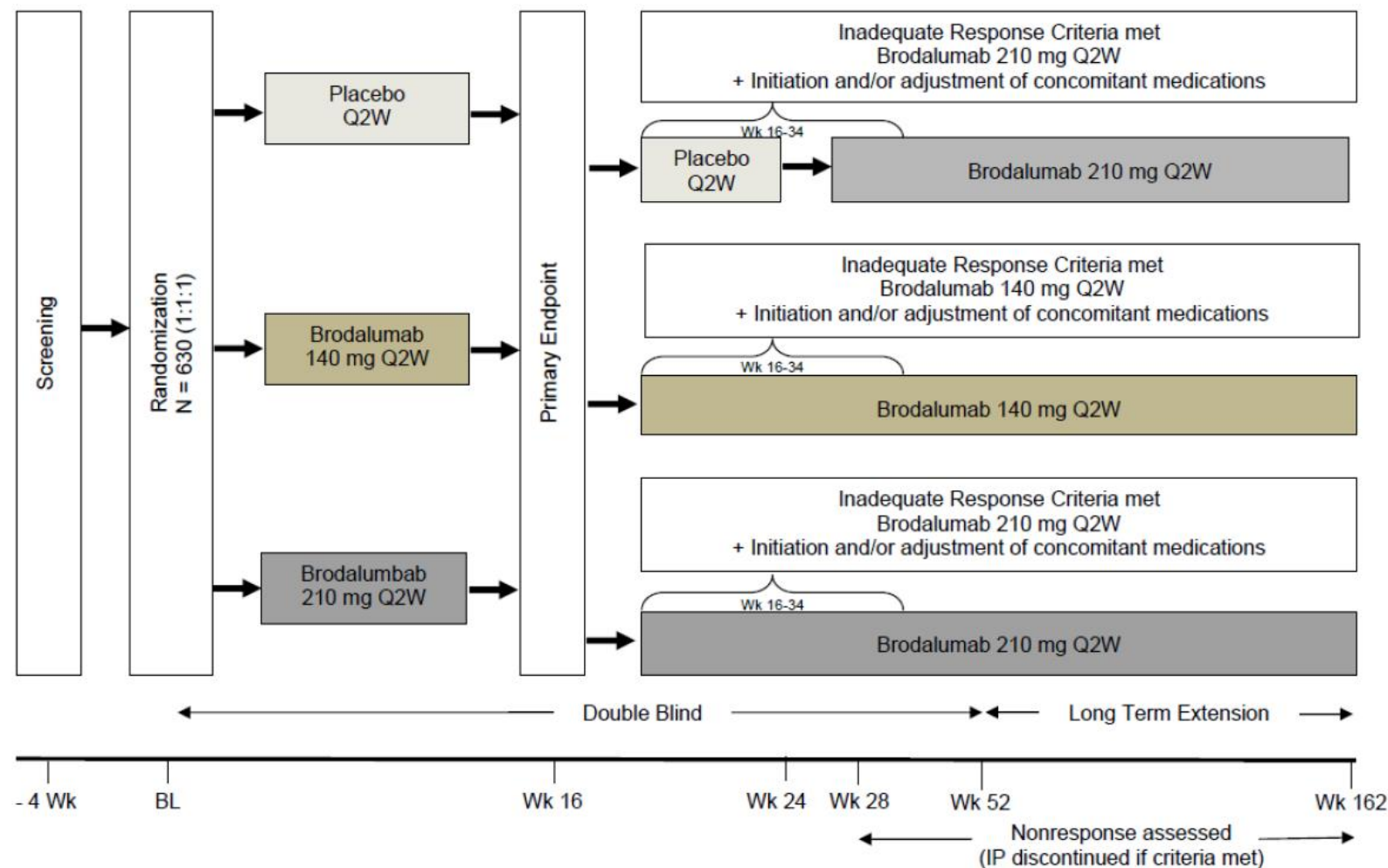
Ακόμα μεγαλύτερη συνοσηρότητα στους ασθενείς με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα



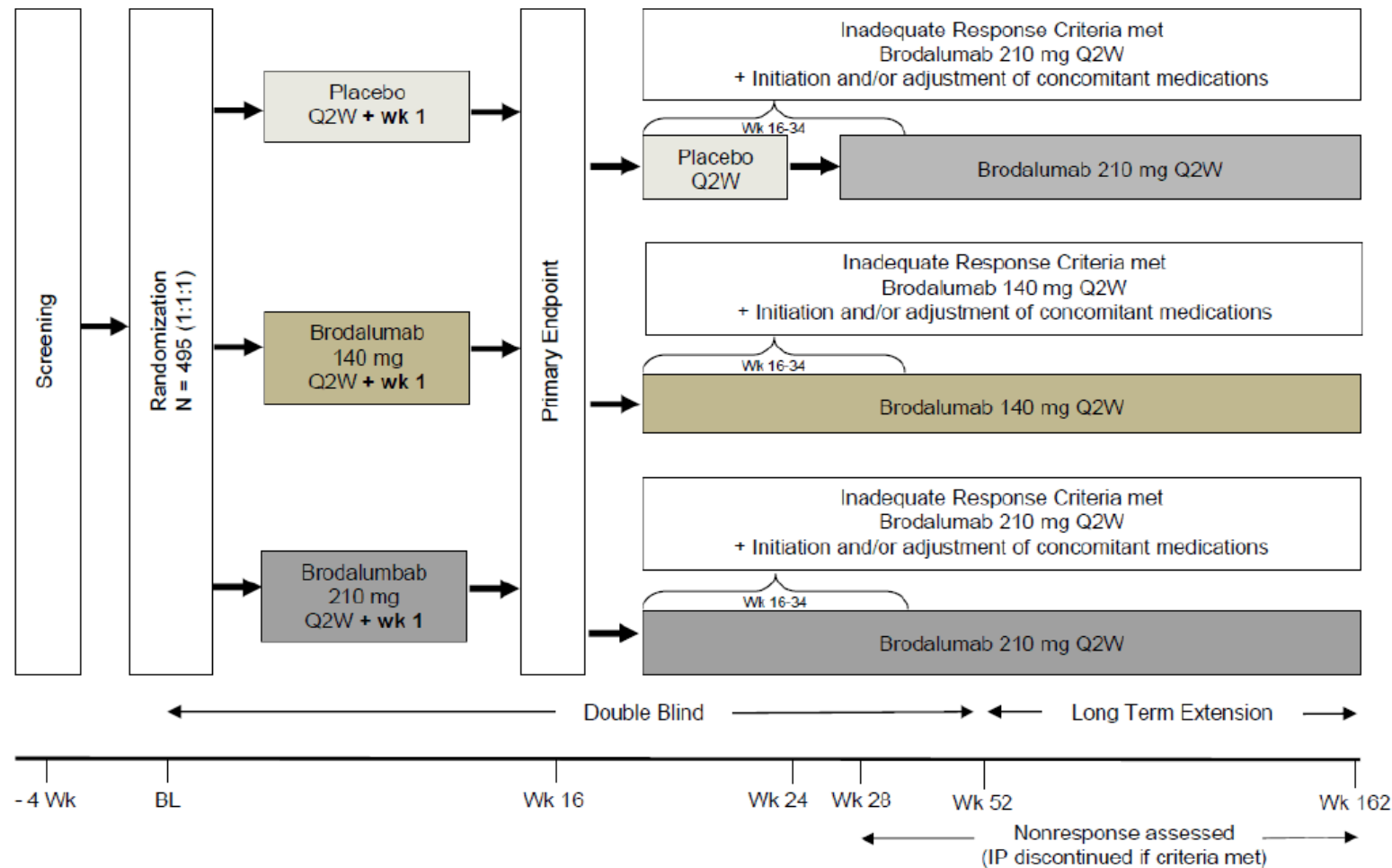
Ψωριασική Αρθρίτιδα: Παθογένεση & Βιολογικές Θεραπείες



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



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



AMVISION-1 & -2: Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης:

- Διάγνωση PsA για ≥ 6 months, κατά τα κριτήρια CASPAR
- Ιστορικό μη - ανεκτικότητάς ή μη – επαρκούς ανταπόκρισης σε NSAIDs ή/και DMARDs για PsA
- ≥ 3 ευαίσθητες και ≥ 3 οίδηματώδεις αρθρώσεις (εξαιρουμένων των distal interphalangeal αρθρώσεων σαν μέρος της 66/68 μέτρησης αρθρώσεων)
- Ενεργός ψωριασική βλάβη (τουλάχιστον μία ψωριασική πλάκα 2 cm ή περισσότερο σε διάμετρο)
- ≥ 1 διάβρωση σε χέρια ή κάτω άκρα ή CRP ≥ 1.0 mg/dL (μόνο για AMVISION-1)

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Γνωστό Ιστορικό ή ενεργός φυματίωση ή θετικό τεστ κατά το screening
- Ενεργή λοίμωξη ή ιστορικό λοιμώξεων
- Συστημική νόσος (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηπατική νόσο, διαβήτης, αναιμία) που θεωρείται κλινικά σημαντική και μη-ελεγχόμενη
- Μη-φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα κατά το screening

CASPAR, CIASsification of Psoriatic Arthritis; CRP, c-reactive protein; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

1. LEO data on file; 2. Mease PJ et al. P0387 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland; 3. ClinicalTrials.gov: NCT02029495. Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02029495>. Accessed November 2018; 4. Mease PJ et al. P0388 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland;

5. ClinicalTrials.gov: NCT02024646. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02024646>. Accessed November 2018.

Δημογραφικά Στοιχεία

	AMVISION-1 ¹			AMVISION-2 ²		
	Placebo (n=161)	Brodalumab 140 mg (n=158)	Brodalumab 210 mg (n=159)	Placebo (n=161)	Brodalumab 140 mg (n=160)	Brodalumab 210 mg (n=163)
Mean age, years (SD)	48.1 (11.8)	49.9 (12.8)	49.9 (12.2)	48.3 (12.9)	47.4 (12.8)	47.0 (12.6)
Female, n (%)	80 (49.7)	80 (50.6)	70 (44.0)	85 (52.8)	80 (50.0)	84 (51.5)
Race: white, n (%)	152 (94.4)	152 (96.2)	155 (97.5)	154 (95.7)	150 (93.8)	159 (97.5)
Duration of PsA, years (SD)	9.4 (9.3)	8.1 (8.1)	8.2 (8.2)	6.4 (7.7)	6.5 (7.4)*	7.1 (7.5) [†]
Psoriasis affecting ≥3% of BSA, n (%)	103 (64.0)	113 (71.5)	102 (64.2)	118 (73.3)	107 (66.9)	117 (71.8)
Mean PASI score (SD)	6.4 (8.0) [‡]	8.2 (8.6)	7.7 (9.2)	8.9 (9.9) [‡]	9.0 (11.2)	7.9 (9.4)
Mean dactylitis score (SD)	2.3 (3.6) [‡]	2.6 (4.2)	2.2 (3.9)	2.4 (4.0) [‡]	1.7 (3.4)	1.9 (3.5)
Mean enthesitis score [§] (SD)	1.9 (1.9) [‡]	1.8 (2.0)	1.6 (1.9)	1.7 (1.8)	1.7 (2.0)	1.6 (1.8)
Mean swollen joint count [¶] (SD)	12.3 (8.3) [‡]	13.3 (10.1)	12.4 (10.2)	11.0 (8.6)	11.4 (9.2)	11.1 (8.5)
Mean tender joint count [¶] (SD)	21.4 (14.8) [‡]	23.4 (15.5)	20.7 (14.4)	20.9 (14.3)	20.5 (15.7)	17.2 (12.5)
Mean CRP, mg/L (SD)	15.3 (21.8)	19.4 (29.9)	17.1 (26.6)**	8.2 (13.7)*	9.9 (18.2)	807 (13.0) [†]
Prior biologic use, n (%)	44 (27.3)	42 (26.6)	46 (28.9)	53 (32.9)*	54 (31.3)	51 (31.3) [†]

*N=159; [†]N=161; [‡]N=160; [§] Assessed using the Leeds Enthesitis Index; [¶]Assessment of 66/68 joints for swelling/tenderness, respectively; **N=158.

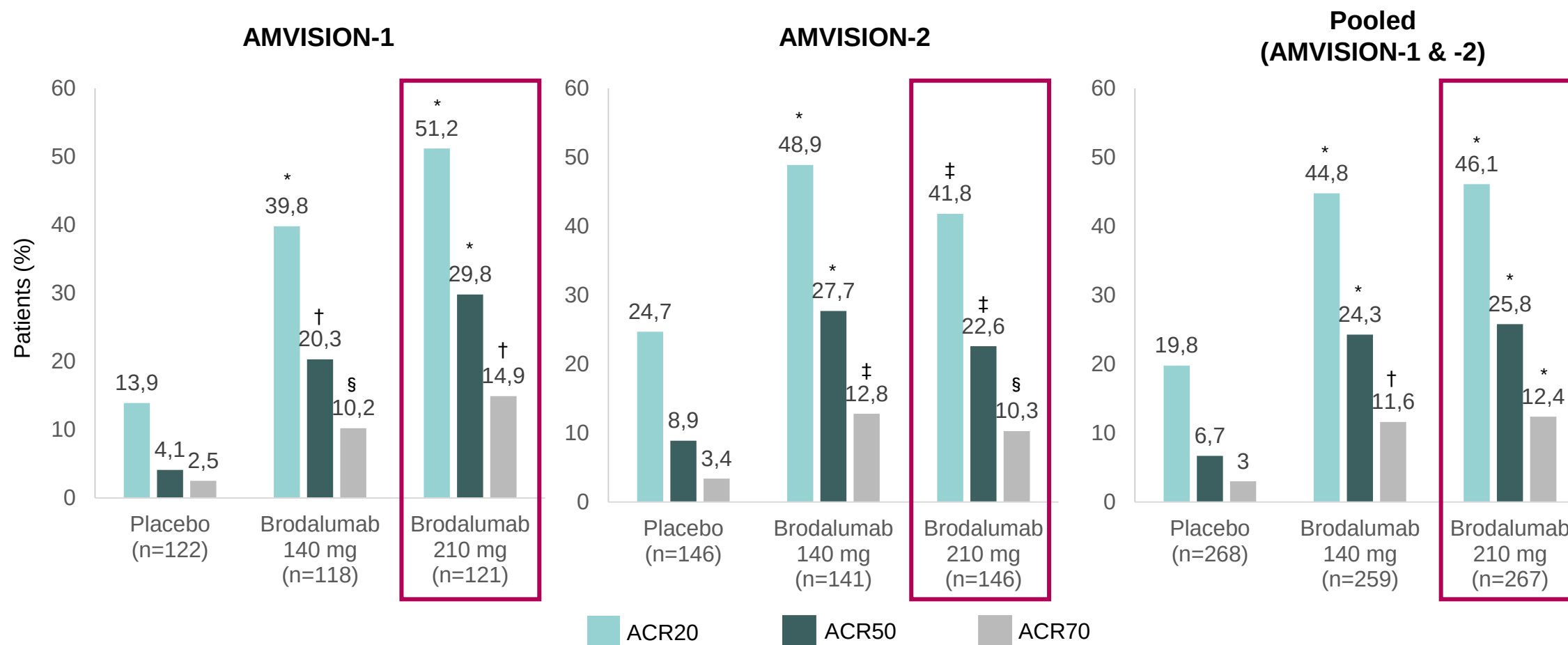
BMI, body mass index; SD, standard deviation; TNF, tumour necrosis factor.

1. Mease PJ et al. P0387 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland;

2. Mease PJ et al. P0388 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland.

Ποσοστά ανταποκρίσεων κατά ACR την Εβδ. 16

ACR20, 50 και 70



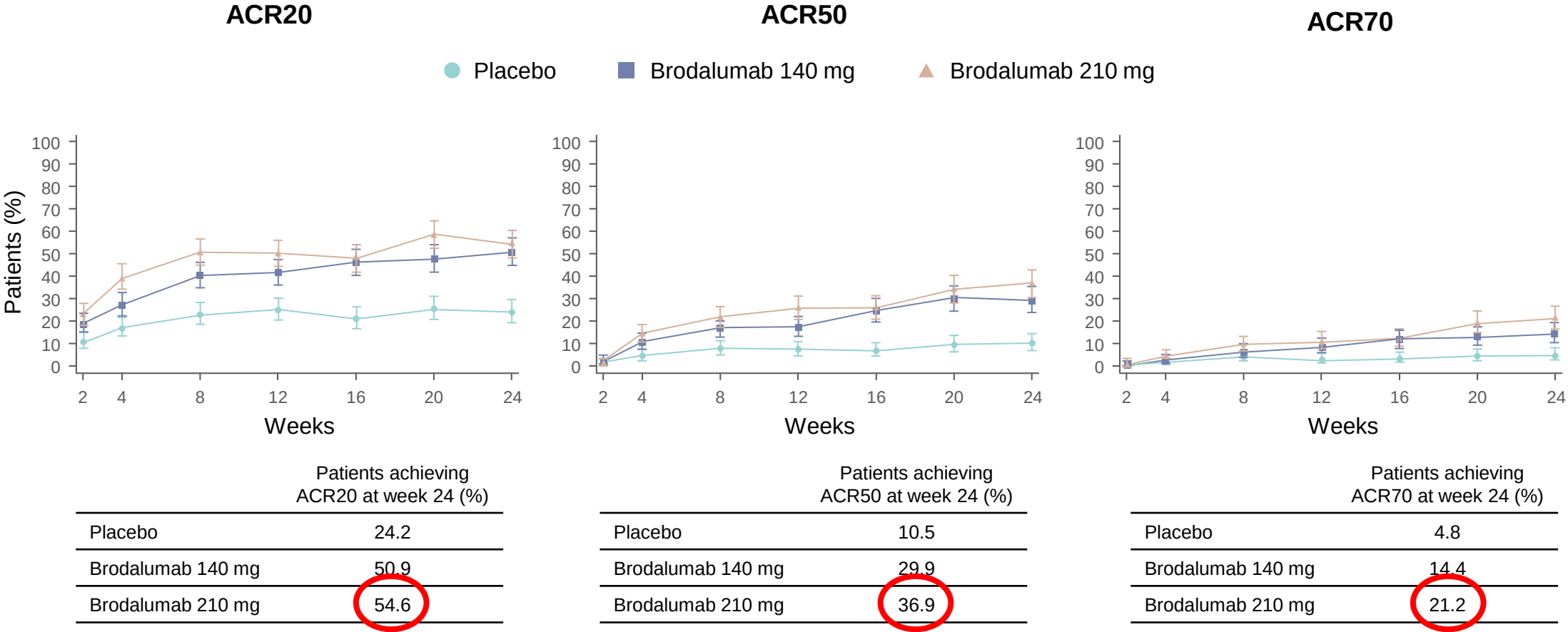
*p<0.0001; †p<0.001; ‡p<0.01; §p<0.05. All comparisons are versus placebo. NRI has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.

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 Εβδ. 24

Συγκεντρωτική ανάλυση των ποσοστών ACR20, 50 και 70

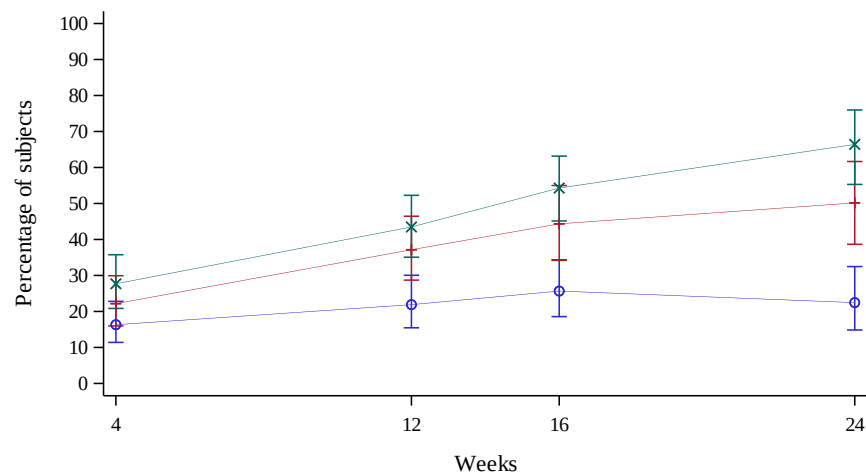


Full Analysis Set
GEE and NRI applied for reasons other than premature study termination.
GEE, generalised estimating equation model.
LEO data on file.

Ανταποκρίσεις Ενθεσίτιδας & Δακτυλίτιδας την Εβδ. 24

Επίλυση ενθεσίτιδας / δακτυλίτιδας των ασθενών με προσβολή κατά την έναρξη

Δακτυλίτιδα

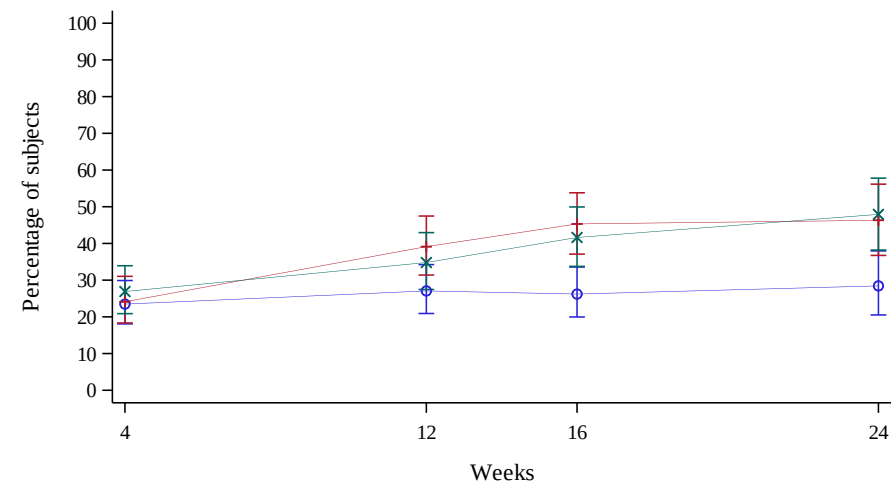


No. subjects	Placebo	Brodalumab 140 mg Q2W	Brodalumab 210 mg Q2W
Placebo	150	120	110
Broda. 140 mg Q2W	137	111	98
Broda. 210 mg Q2W	143	132	120

Patients achieving resolution of dactylitis at week 24 (%)

Placebo	22.7
Brodalumab 140 mg	41.6
Brodalumab 210 mg	43.8

Ενθεσίτιδα



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

Patients achieving resolution of enthesitis at week 24 (%)

Placebo	19.8
Brodalumab 140 mg	43.0
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.

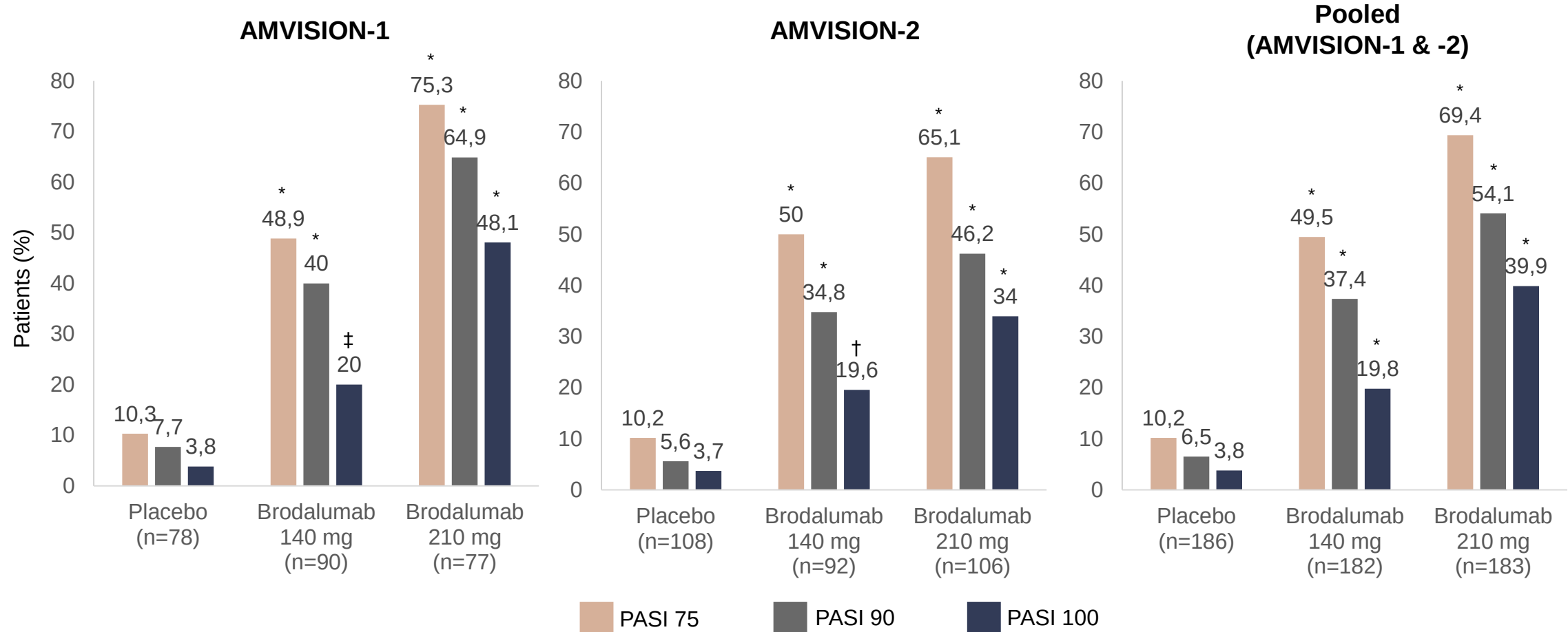
GEE has been used to estimate odds of response.

MCAR, missing completely at random.

LEO data on file.

PASI scores την Εβδ. 16

PASI 75, 90 και 100



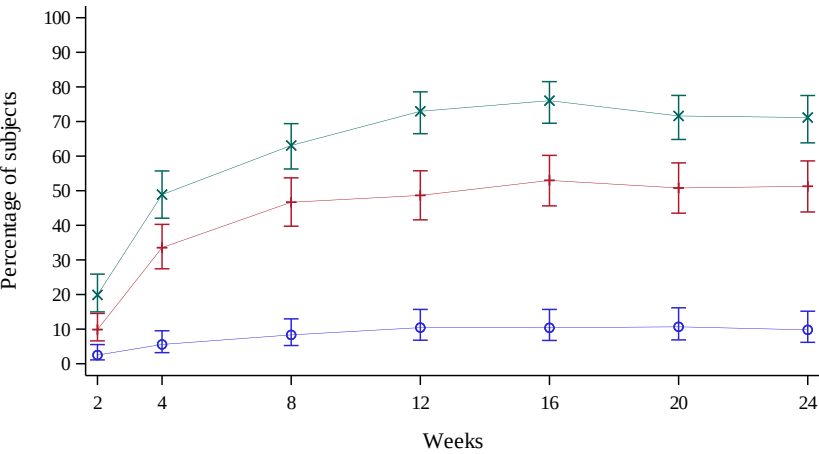
*p<0.0001; †p<0.001; ‡p<0.01. All comparisons are versus placebo. NRI has been applied following early withdrawal from study and at missed visits.
LEO data on file. Tables 11.2.1.2.1., 11.2.2.2.1. and 11.2.2.2.4.

PASI scores την Εβδ. 24

Συγκεντρωτική ανάλυση των ποσοστών PASI 75, 90, 100

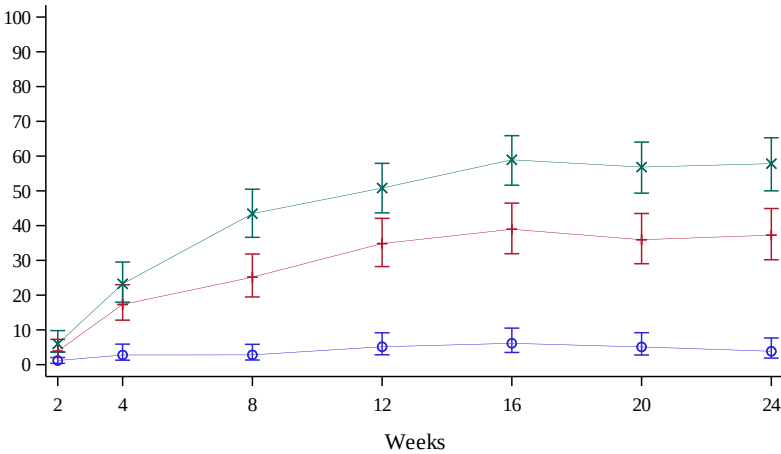
○ Placebo + Brodalumab 140 mg Q2W × Brodalumab 210 mg Q2W

PASI 75



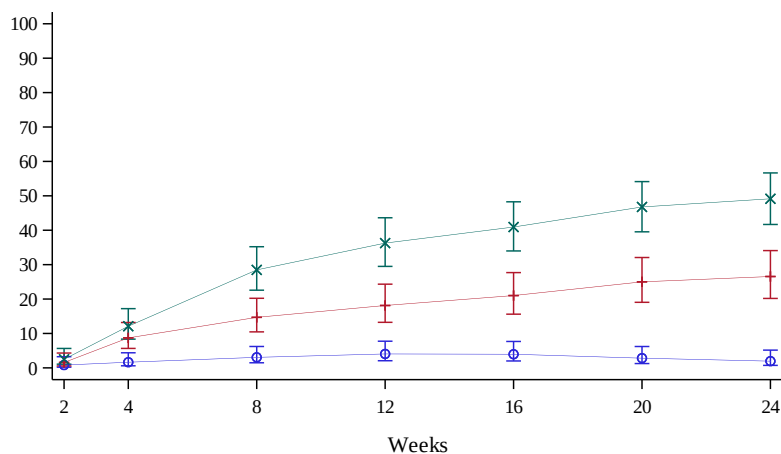
Patients achieving PASI75 at week 24 (%)	
Placebo	9.8
Brodalumab 140 mg	51.3
Brodalumab 210 mg	71.2

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 assumed MCAR.
GEE has been used to estimate odds of response.
MCAR, missing completely at random.
LEO data on file.

Προφίλ Ασφάλειας

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία μέχρι την Εβδ. 16¹

	Placebo (n=320)	Brodalumab 140 mg (n=318)	Brodalumab 210 mg (n=321)	All brodalumab (n=639)
Any AE, n (%)	174 (54.4)	164 (51.6)	175 (54.5)	339 (53.1)
Any SAE, n (%)	9 (2.8)	6 (1.9)	11 (3.4)	17 (2.7)
Any AE leading to discontinuation, n (%)	7 (2.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	7 (1.1)
Any AE leading to interruption of treatment, n (%)	41 (12.8)	30 (9.4)	38 (11.8)	68 (10.6)

Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥5 patients per group) στο brodalumab (140 ή 210 mg):^{2,3}

- Διάρροια
- Ρινοφαρυγγίτιδα
- Κεφαλαλγία
- Υπέρταση
- Ρινίτιδα
- Λοιμώσεις Ανώτερου Αναπνευστικού

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category.

AE, adverse event; SAE, serious AE.

1. LEO data on file. Table 11.3.2.1.1.; 2. Mease PJ et al. P0387 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland;

3. Mease PJ et al. P0388 presented at the 26th EADV congress; September 13–17, 2017; Geneva, Switzerland.

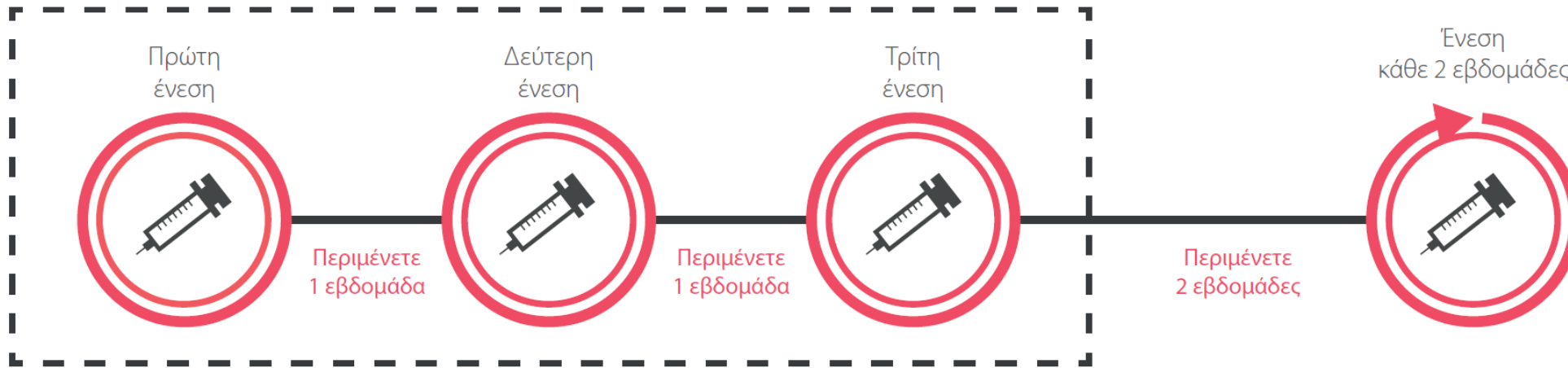
Συμπερασματικά

- Η υπολειπόμενη νόσος φαίνεται ότι επηρεάζει σημαντικά την καθημερινότητα & την ποιότητα ζωής των ασθενών ενώ η πλήρης κάθαρση (PASI 100) είναι πλέον εφικτή
- Η IL17 φαίνεται ότι αποτελεί ένα σύγχρονο και πλέον εκλεκτικό στόχο στη θεραπεία της ψωρίασης
- Το Brodalumab έχει ένα καινοτόμο μηχανισμό δράσης (υποδοχέας vs. Ισομορφών) αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του κερατινοκυττάρου
- Μέσα από ένα ευρύ κλινικό πρόγραμμα με πρωτεύον καταληκτικό σημείο το PASI 100 αποδείχθηκε ότι το Brodalumab επιτυγχάνει:
 - Υψηλά Ποσοστά Αποτελεσματικότητας
 - Ταχεία Έναρξη Δράσης
 - Υψηλή αποτελεσματικότητα ακόμη και σε δύσκολους υπό-πληθυσμούς (Naïve vs. Experienced/Nail/Scalp)
 - Παρατεταμένη Διατήρηση Αποτελεσματικότητας
- Το Brodalumab παρουσίασε συνεπείς και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη PsA την εβδομάδα 24 και βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20,50,70 στις 16 & 24 εβδομάδες

Το Kyntheum® (Brodalumab) ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

ΦΑΣΗ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΦΑΣΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ



• Το Kyntheum® χορηγείται σε δόση των 210 mg με υποδόρια ένεση¹

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!