



**Δορυφορικό Συμπόσιο Ρευματολογίας & Δερματολογίας**  
**«Εμβαθύνοντας στην Ψωριασική Νόσο»**

**«Η διαχείριση του δερματκού ασθενή»**

**Χριστίνα Φωτιάδου**

Δερματολόγος –Αφροδισιολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικης Σχολής ΑΠΘ

Ακαδ. Υπότροφος Β Δερματολογικής Κλινικής ΑΠΘ

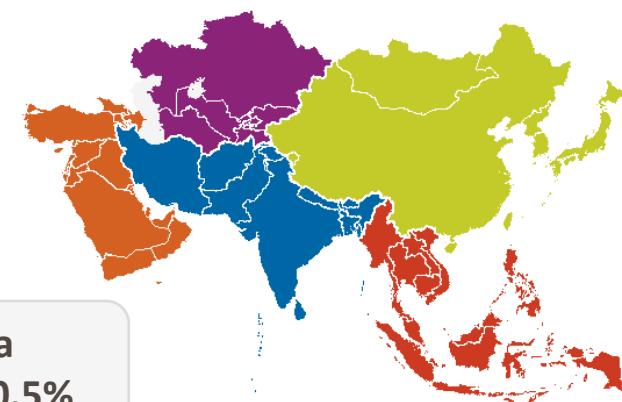
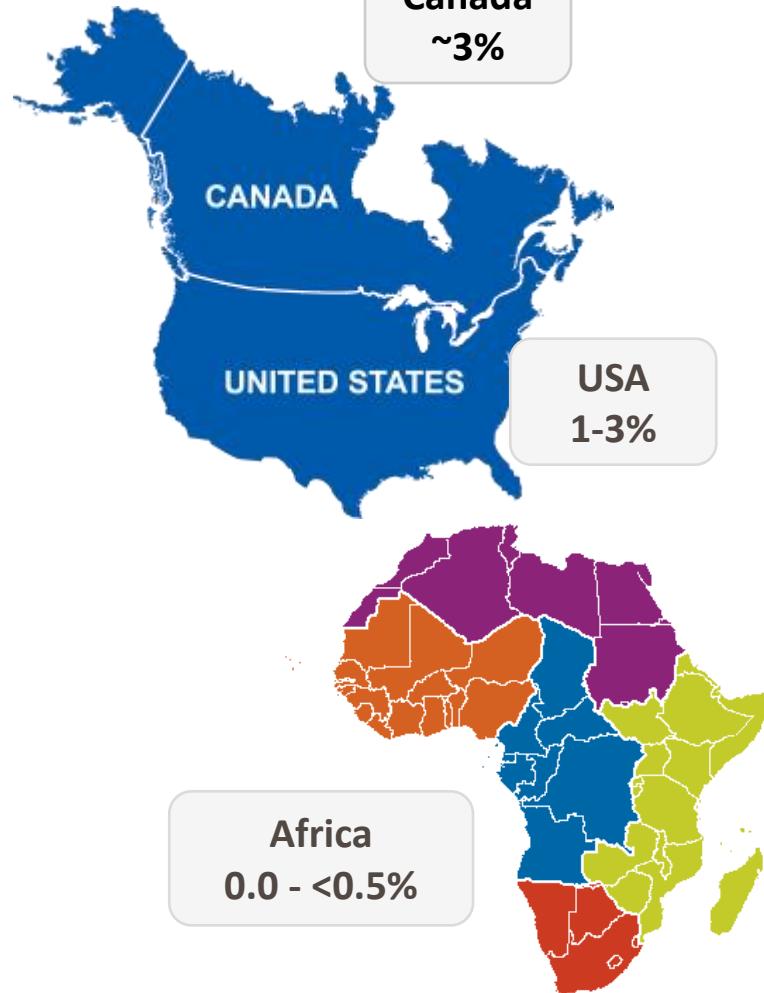
Κέρκυρα, 19 Απρίλιου 2019



# ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΕΙΣ

- Έχω λάβει αμοιβή για την συγκεκριμένη ομιλία
- Η παρουσίαση αυτή προορίζεται μόνο για μη-πρωθητικό επιστημονικό σκοπό και μπορεί να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή τις ενδείξεις τους, που επί του παρόντος μπορεί να είναι υπό διερεύνηση ή/και που δεν έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές.
- Η παρουσίαση αυτή εκφράζει αποκλειστικά τις απόψεις του ομιλητή.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται είναι ακριβείς κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.
- Τυχόν δεδομένα σχετικά με προϊόντα τα οποία δεν ανήκουν στη Novartis βασίζονται σε δημόσια διαθέσιμες πληροφορίες κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.

# Ψωρίαση : μια αρκετά συχνή νόσος....



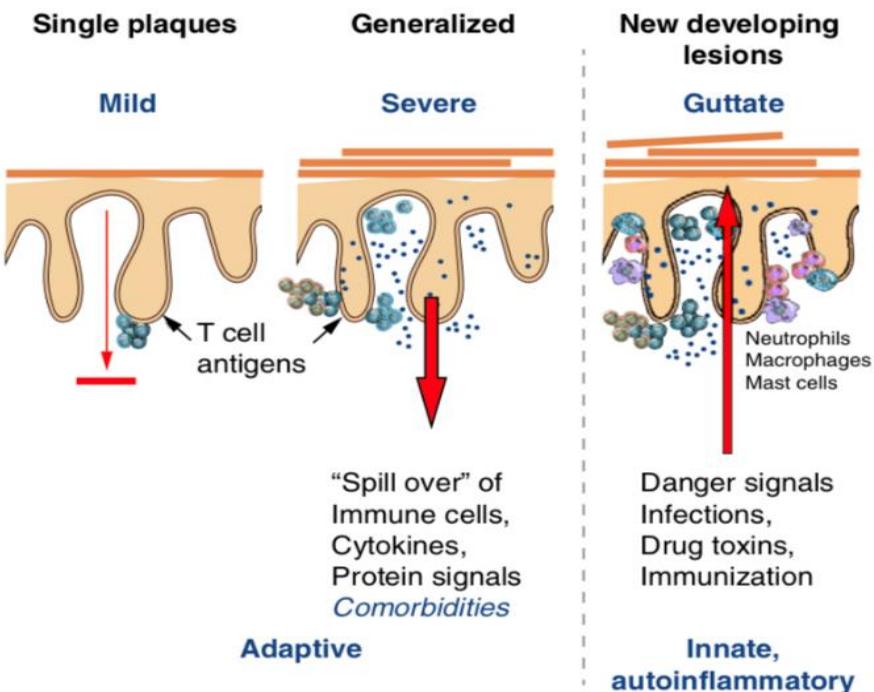
# Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis

E. Christophers,<sup>1</sup> P.C.M. van de Kerkhof<sup>2,\*</sup>  JEADV 2019, 33, 643-647

<sup>1</sup>Department of Dermatology, SH University Clinics, Kiel, Germany

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

\*Correspondence: P.C.M. van de Kerkhof. E-mail: p.vandekerkhof@derma.umcn.nl



**Figure 1** Role of adaptive and innate immunity in psoriasis related to clinical phenotypes.

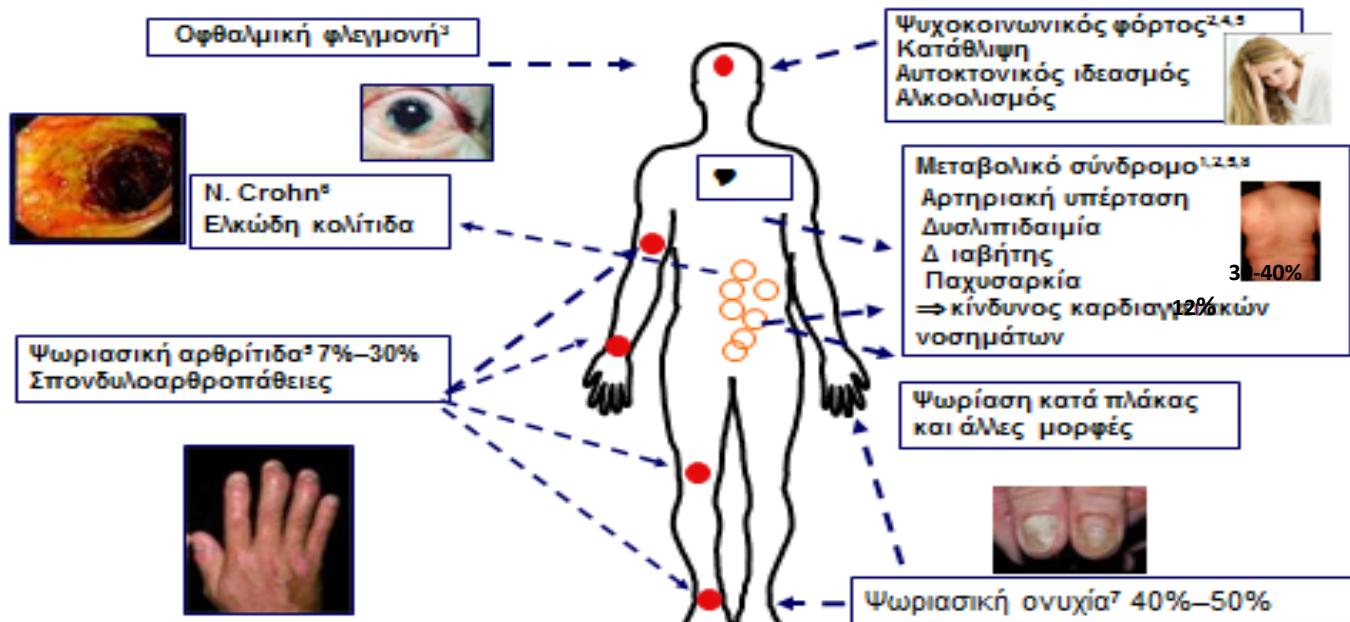
## The clinical impact of the bimodal scenario in the pathogenesis of psoriasis

The comorbidity causing 'spill-over-effect', as well as the bimodal pathogenesis of psoriasis correlates with the clinical reality of the stratification into stable disease, active systemic disease and reactive disease. Disease severity assessment such as PASI and BSA does not reflect the nature of the psoriatic process but merely give an account on the end result. Instead, the *activity of the disease* has to be reconciled. Stable plaque psoriasis of limited

The question arises to what extent active disease (with pinpoint papules, active spreading lesions and expression of hallmarks of innate immunity including abundant accumulation of neutrophils) should be preferentially targeted by anti IL-17 anti IL-23 treatments. To what extent does active disease require early intervention? It is attractive to speculate that patients with active disease may show outstanding responses to these treatments, justifying active anti IL-17 anti IL-23 treatment in earlier phases of the disease well below the magic cut off point PASI 10,

# Αλλαγή όρου: Ψωριασική νόσος

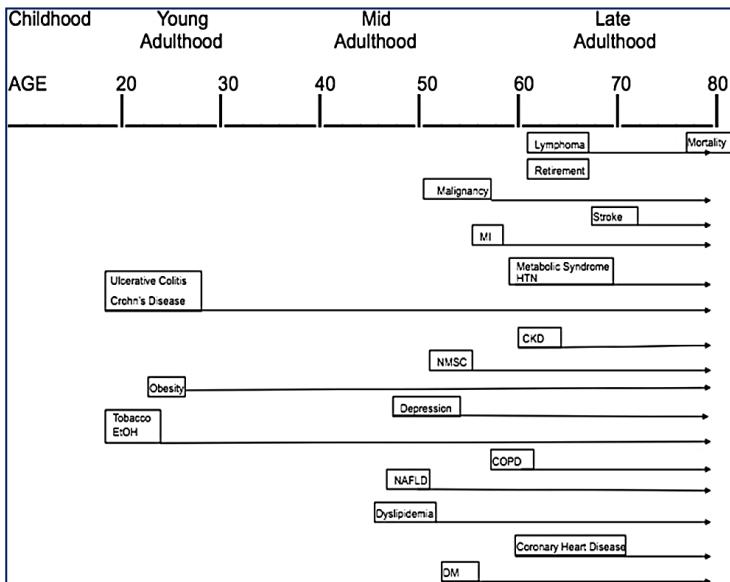
## Συννοσηρότητες



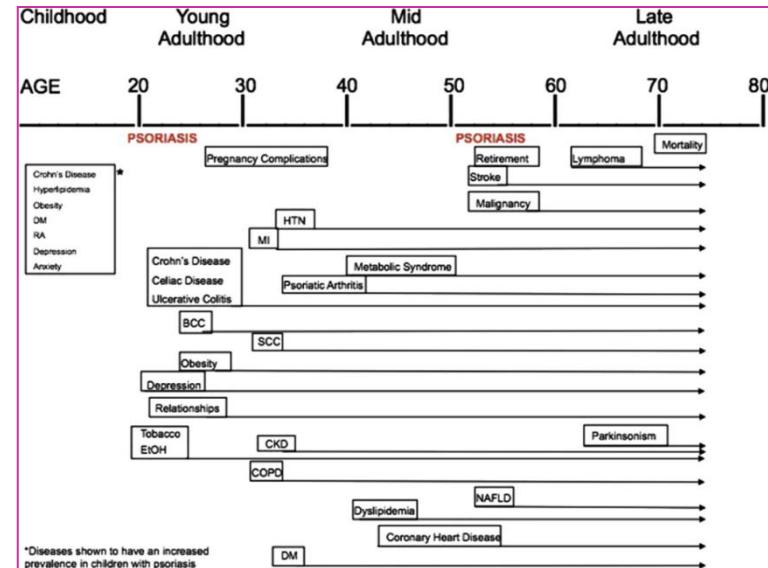
<sup>1</sup>Pearce DJ, et al. J Dermatolog Treat. 2005;16(5-6):319-323; <sup>2</sup>Kimball AB, et al. Am J Clin Dermatol. 2005;6:383-392; <sup>3</sup>Durant L, Foster CB. Am J Ophthalmol. 2005;139(1):106-111; <sup>4</sup>Naldi L, et al. Br J Dermatol. 1992;127:212-217; <sup>5</sup>Mrowietz U, et al. Arch Dermatol Res. 2006;298(7):309-319; <sup>6</sup>Bernstein CN, et al. Gastroenterology. 2005;129:827-836; <sup>7</sup>Griffiths CE, et al. Br J Dermatol. 2007;156(2):258-262; <sup>8</sup>Mallbris L, et al. Curr Rheumatol Rep. 2006;8(5):355-363.

# Πρώιμη εμφάνιση των συνοδών νοσημάτων στους ασθενείς με ψωρίαση σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

Γενικός Πληθυσμός



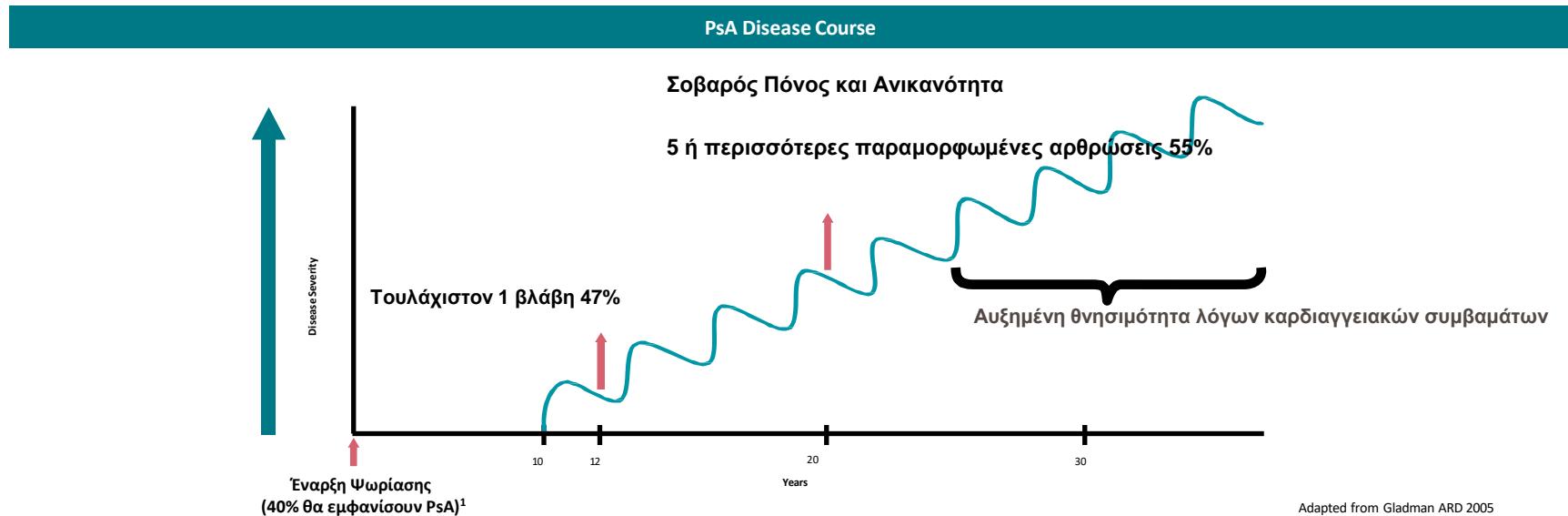
Ασθενείς με ψωριασική νόσο



M. K. Garshick et al, Dermatol Clin 33 (2015) 25–39

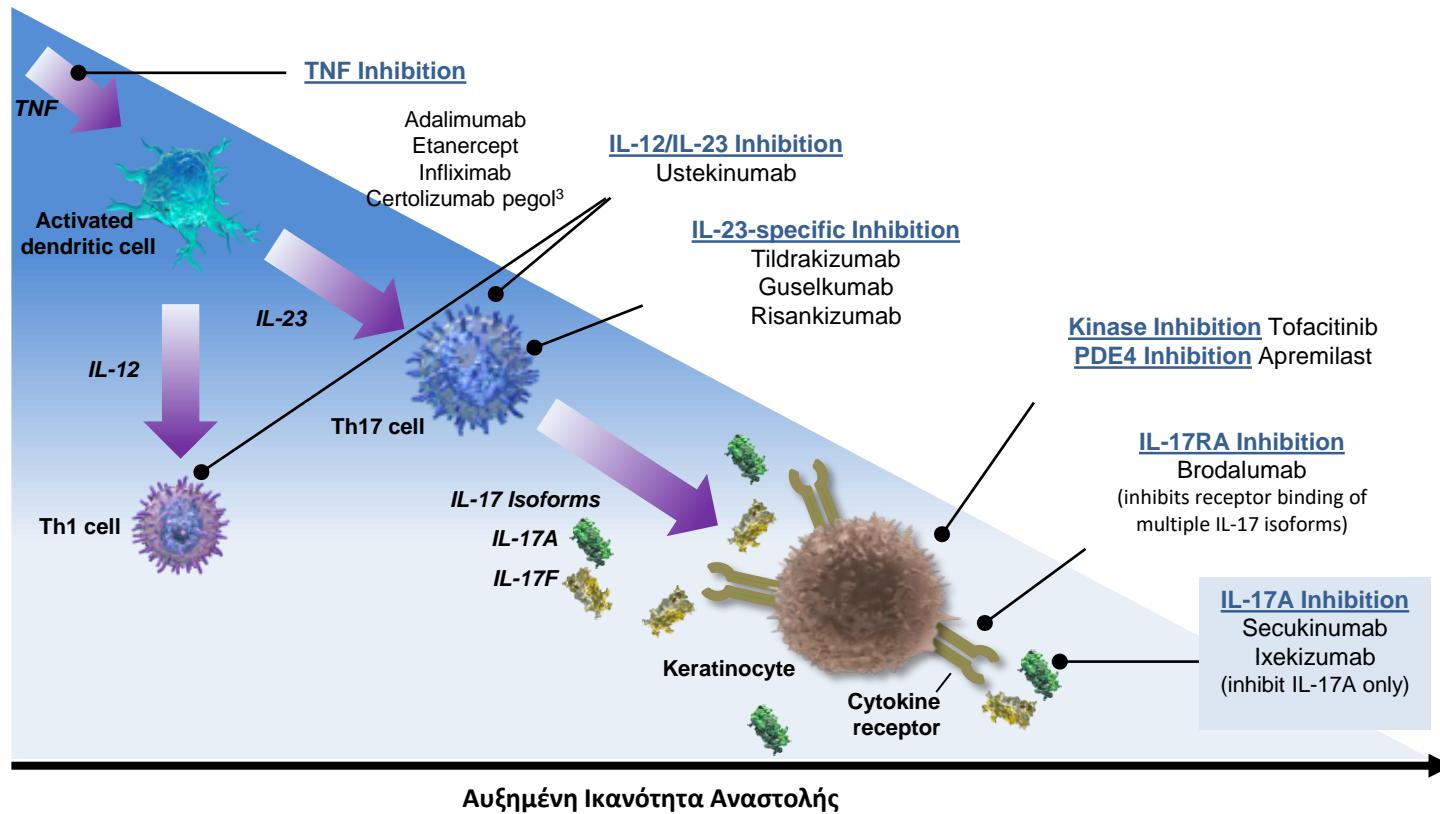
# PsO και PsA: Συσχετιζόμενη Ανικανότητα και Συννοσηρότητες

- Η μη θεραπευμένη PsA μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ανικανότητα και εμφάνιση συννοσηροτήτων<sup>2,3</sup>
- PsA είναι συχνά υποδιαγνωσμένη ή λαθος διαγνωσμένη, με σοβαρές επακόλουθες συνέπειες<sup>4</sup>



1. Mease P, et al. Drugs. 2014;74:423-441; 2 Gladman D, et al. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17;  
83. Lloyd P, et al. Arthritis. 2012;2012:176298; 4. Landells I, et al. Skin Ther Lett. 2008;13:4-7

# Θεραπευτικοί Στόχοι Βιολογικών παραγόντων στην Ψωρίαση



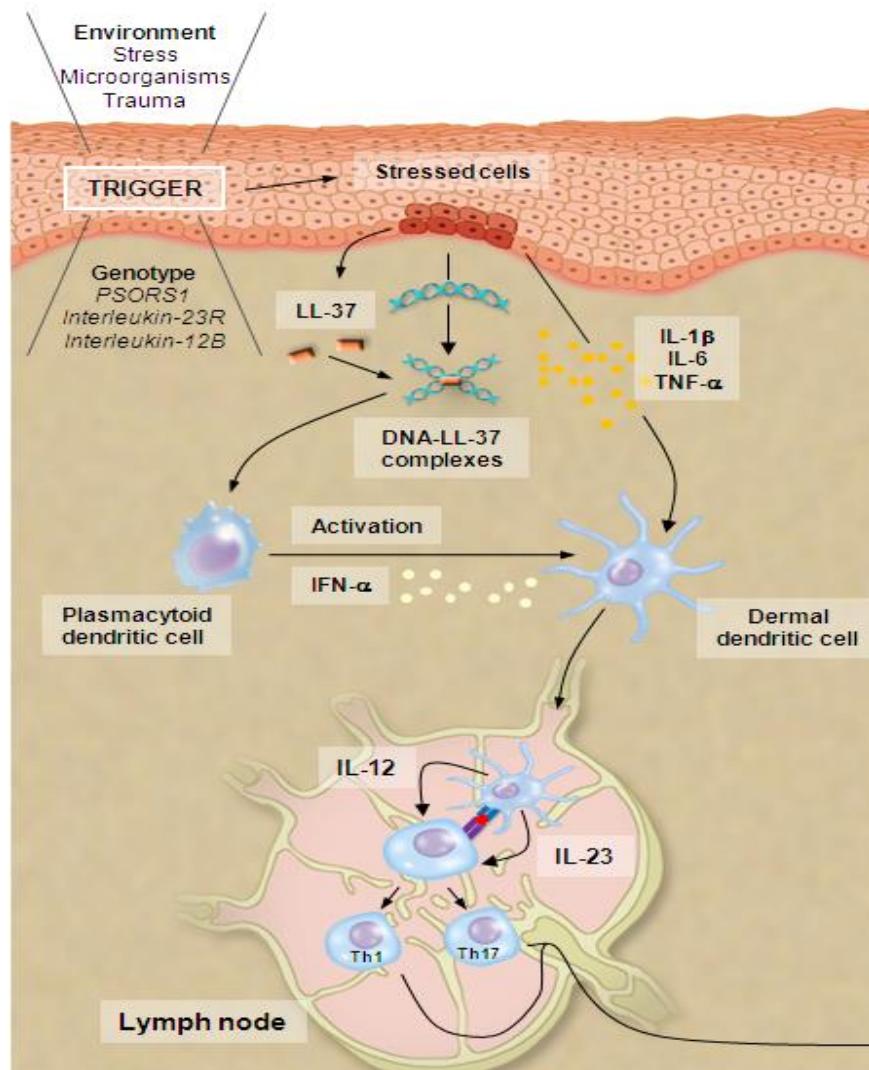
Adapted from Nestle F, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:496; Kopf M, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:703. IL, interleukin  
Garber K. *Nat Biotechnol.* 2011;29:563; Ouyang W. *Immunity.* 2008;28:454.



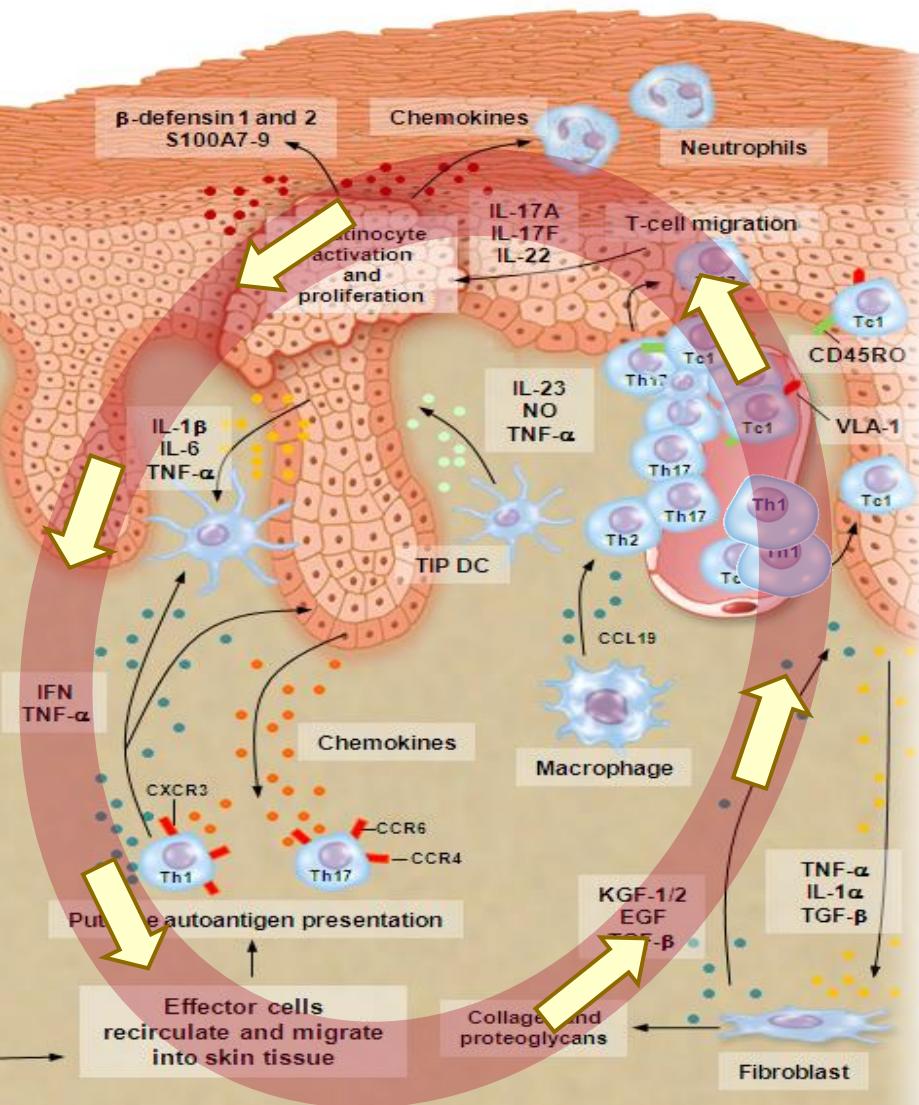
Γιατί στόχος η IL-17A;

# Παθογένεια της Ψωρίασης

## Φυσική Ανοσία



## Επίκτητη Ανοσία

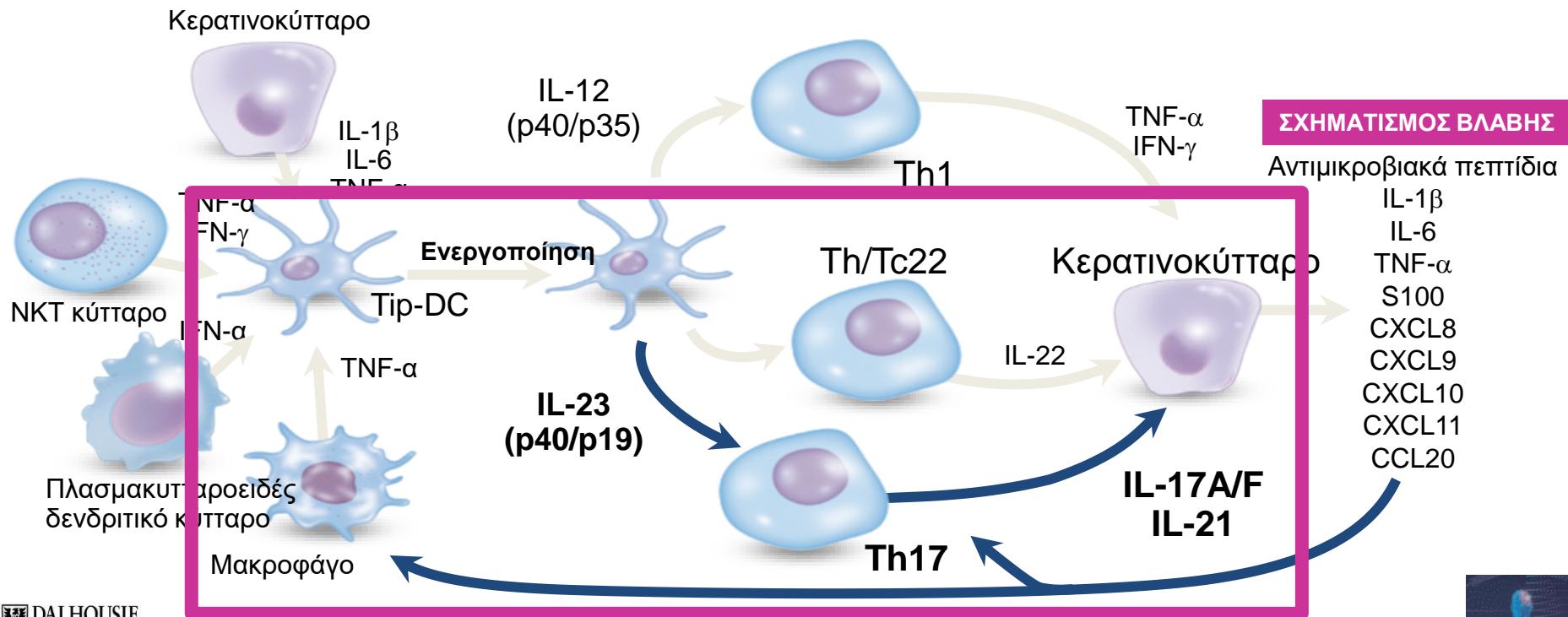


IL: Interleukin; IFN: interferon; TNF: tumor necrosis factor; Th: T helper;  
KGF: keratinocyte growth factor; TGF: transforming growth factor

Figure adapted from: Nestle FO, et al. N Engl J Med. 2009;361:496-509.

# Τρεις ανοσολογικοί άξονες είναι ενεργοποιημένοι στην ψωρίαση

Παρόλα αυτά ο άξονας IL-23/type-17 κατευθύνει το φαινότυπο της νόσου



NKT κύτταρο, Τ φυσικό φονικό κύτταρο, TIP-DC, δενδριτικά κύτταρα που παράγουν TNF-α/iNOS  
Ευγενική παραχώρηση της εικόνα από τον J Krueger. Η εικόνα επικαιροποιεί ένα προηγούμενο μοντέλο παθογένεσης της ψωρίασης (Nestle FO, et al. N Engl J Med 2009;361:496–509) για να συμπεριλάβει τα Th22 T κύτταρα



# Η IL-17A ίσως παίζει ένα ευρύτερο «παθογόνο» ρόλο στη φλεγμονή

## IL-17A-διαμεσολαβούμενες δράσεις

IL-17A μπορεί να παραχθεί από **ενεργοποιημένα tissue-resident memory T-cells (T<sub>RM</sub>)**, προκαλώντας ενδεχομένως υποτροπές στις σε ύφεση βλάβες<sup>1,2</sup>

IL-17A απελευθερώνεται από **κύτταρα του αρθρικού συμένα και των αθηρωματικών πλακών**, και μπορεί να συνεισφέρει στην φλεγμονώδη διεργασία σε αυτούς τους ιστούς<sup>3-6</sup>

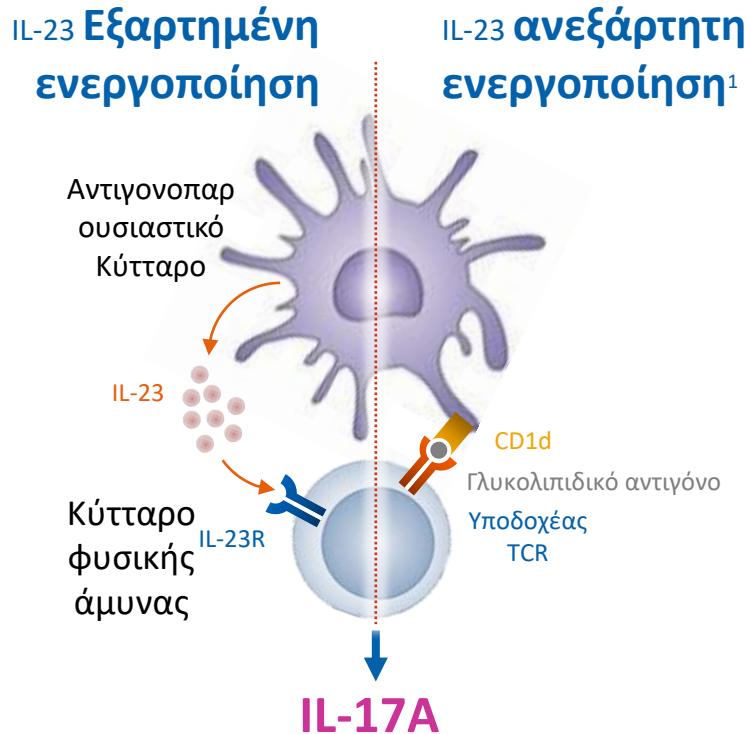
Η έκφραση της **IL-17A** είναι αυξημένη στη **ψωριασική βλάβη**. Η IL-17A έχει συνεργιστική δράση με **άλλες κυτταροκίνες και παράγοντες που σχετίζονται με ιστούς που εμπλέκονται στη φλεγμονή** (e.g. TNF<sup>7-9</sup>, IL-22<sup>10,11</sup>, IFN $\gamma$ <sup>12</sup>, BMP-2<sup>13</sup>, LCN2<sup>14</sup>, and LL37<sup>15</sup>)

**Η πλειοτροπική δράση της IL-17A μπορεί να οδηγήσει σε ένα αυτο-τροφοδοτούμενο κύκλο φλεγμονής<sup>16-18</sup>**

BMP, bone morphogenetic protein; LCN2, Lipocalin-2; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor

Note: data described include evidence from *in vitro* and animal studies. 1. Cheuk S, et al. J Immunol 2014;192:3111-20; 2. Di Meglio P, et al. J Allergy Clin Immunol 2016;138:274-276; 3. Keijzers RR, et al. Exp Dermatol 2014;23:799-803; 4. Paulissen SM, et al. J Immunol 2013;191:1364-72; 5. Lubberts E. Nat Rev Rheumatol 2015;11:415-29; 6. Erbel C, et al. Basic Res Cardiol 2011;106:125-34; 7. Noack M, et al. Semin Immunopathol 2017;39:365-83; 8. Bosteen MH, et al. Pflugers Arch 2014;466:961-72; 9. Johansen C, et al. J Invest Dermatol 2016;136:1608-16; 10. Dixon BR, et al. PloS One 2016;11:e0148514; 11. Tohyama M, et al. Eur J Immunol 2009;39:2779-88; 12. Simanski M, et al. PloS One 2013;8:e59531; 13. Croes M, et al. Bone 2016;84:262-70; 14. Hau CS, et al. J Dermatol 2016;43:785-94; 15. Chen X, et al. Biochem Biophys Res Commun 2013;433:532-7; 16. Nestle F, et al. N Engl J Med. 2009;361:496; 17. Lin AM, et al. J Immunol 2011;187:490-500; 18. Martin DA, et al. J Invest Dermatol 2013;133:17-26

# Η ενεργοποίηση της παραγωγής της IL-17A από τα κύτταρα της φυσικής άμυνας του οργανισμού μπορεί να γίνει μέσω Εξαρτημένων και Ανεξάρτητων της IL-23 Μονοπατιών<sup>1,2</sup>



Data described include evidence from in vitro and animal studies

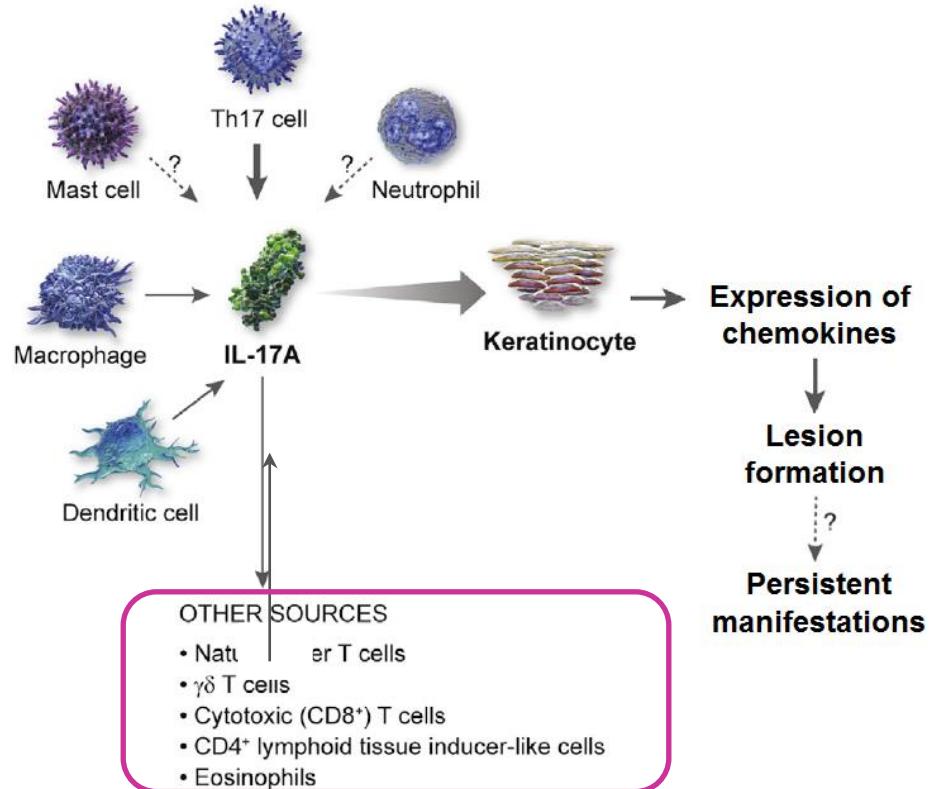
CD, cluster of differentiation; IL, interleukin; IL-23R, interleukin-23 receptor; iNKT cell, invariant natural killer T cell; TCR, T cell receptor; Th17, T helper 17 cell

1. Yoshiga Y, et al. Int J Mol Med 2008;22:369; 2. Schön MP, Erpenbeck L. Front Immunol 2018;9:1323;

3. Cua DJ, et al. Nat Rev Immunol 2010;10:479; 4. Lee JS, et al. Immunity 2015;43:727; 5. Chiricozzi A, et al. Int J Mol Sci 2018;19:179; 6. Jacques P, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:437; 7. Schett G, et al. Nat Rev Rheumatol 2017;13:731

# Τα ανεξάρτητα της IL-23- κύτταρα της φυσικής άμυνας παίζουν σημαντικό ρόλο στη Παλαμοπελματιαία Ψωρίαση και στις Επίμονες Εντοπίσεις

- Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η θεραπεία με ustekinumab δεν παρουσίασε κανένα όφελος σε σύγκριση με το placebo στη PPPP και στις PPP πλάκες, στις οποίες βρέθηκαν υψηλά επίπεδα IL-17A και φυσιολογικά επίπεδα της IL-23<sup>3</sup>
- Σε μια μελέτη κούρτης στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, στις ανθεκτικες πλακες του δερματος βρέθηκαν υψηλά επίπεδα IL-17A παραγωμένη από ανεξάρτητα της IL-23- κύτταρα της φυσικής άμυνας<sup>4</sup>



IFN, interferon; IL, interleukin; PPP, palmoplantar pustulosis; PPPP, palmoplantar pustular psoriasis; Th17, T helper 17 cells

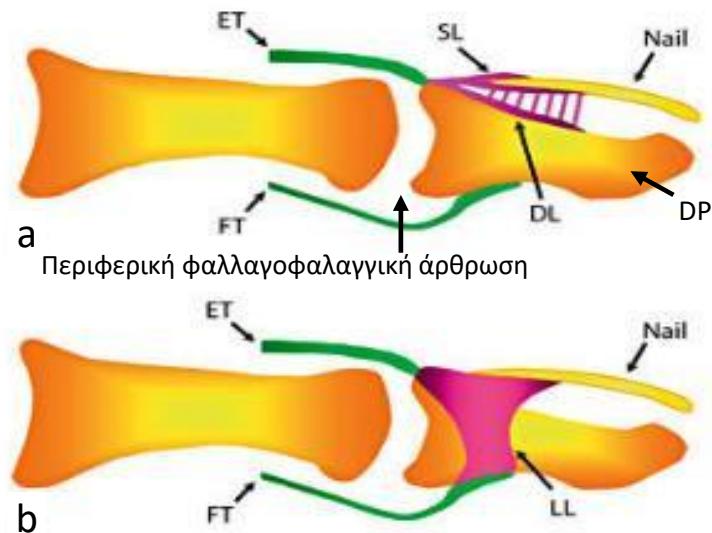
1. Lynde CW, et al. J Am Acad Dermatol 2014;71:141; 2. Schön MP, Erpenbeck L. Front Immunol 2018;9:1323;

3. Bissonnette R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1298; 4. Jack C, et al. Br J Dermatol 2017;177:267

# Η Ψωρίαση των Ονύχων συνδέεται με τη Ψωριασική Αρθρίτιδα μέσω της Ενθεσίτιδας και της Φυσικής Άμυνας του Οργανισμού

- Η Ψωρίαση των ονύχων παρατηρείται στο 10–50% των ψωρισιακών ασθενών χωρίς συμπτώματα αρθρίτιδας, αλλά εμφανίζεται στο 80% των περιπτώσεων PsA<sup>1</sup>
  - Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στα εσωτερικά σημεία των τεντόνων και των συνδέσμων, οδηγώντας στην ενθεσίτιδα<sup>1,2</sup>
- Σε μεμονωμένα Νύχια με PsA έχουν βρεθεί μαστοκύτταρα που παράγουν IL-17- ανεξάρτητα της IL-23<sup>3</sup>
  - Σε ασθενείς με PsA, ο αριθμός των μαστοκυττάρων στο αρθρικό υμένα ήταν σημαντικά υψηλότερος απ'ότι στις ψωρισιακές πλάκες των ίδιων των ασθενών ( $P<0.05$ )<sup>4</sup>

Σχέση μεταξύ νυχιών, ενθεσίτιδας και Περιόστεου<sup>1</sup>



Το νύχι συνδέεται στη εσωτερική Βαθύτερη στοιβάδα (DP) μέσω ενθέσεων από . Ινες οι οποίες επεκτείνονται στον εκτείνοντα τένοντα (ET) με επιπρόσθετες δέσμες ινων να συνδέουν το νύχι με το περιόστεο

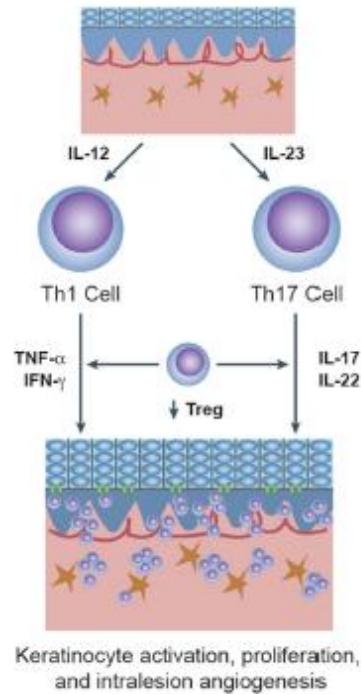
DL, deep lamina; DP, distal phalanx; ET, extensor tendon; FT, flexor tendon; IL, interleukin; LL, lateral lamina;  
PsA, psoriatic arthritis; SL, superficial lamina

1. McGonagle D, et al. Dermatology 2009;218:97; 2. Haneke E. Psoriasis (Auck) 2017;7:51; 3. Abdelmaksoud A. Clin Exp Dermatol 2018;doi: 10.1111/ced.13644;

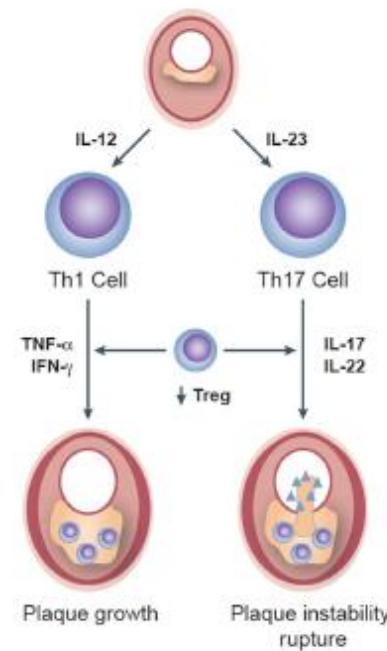
4. Yamamoto T, et al. Dermatology 1997;195:73

# IL-17 παίζει βασικό ρόλο και στη φλεγμονή συσχετιζόμενη με το Καρδιαγγειακό Κίνδυνο

Ψωρίαση



Αθηροσκλήρωση



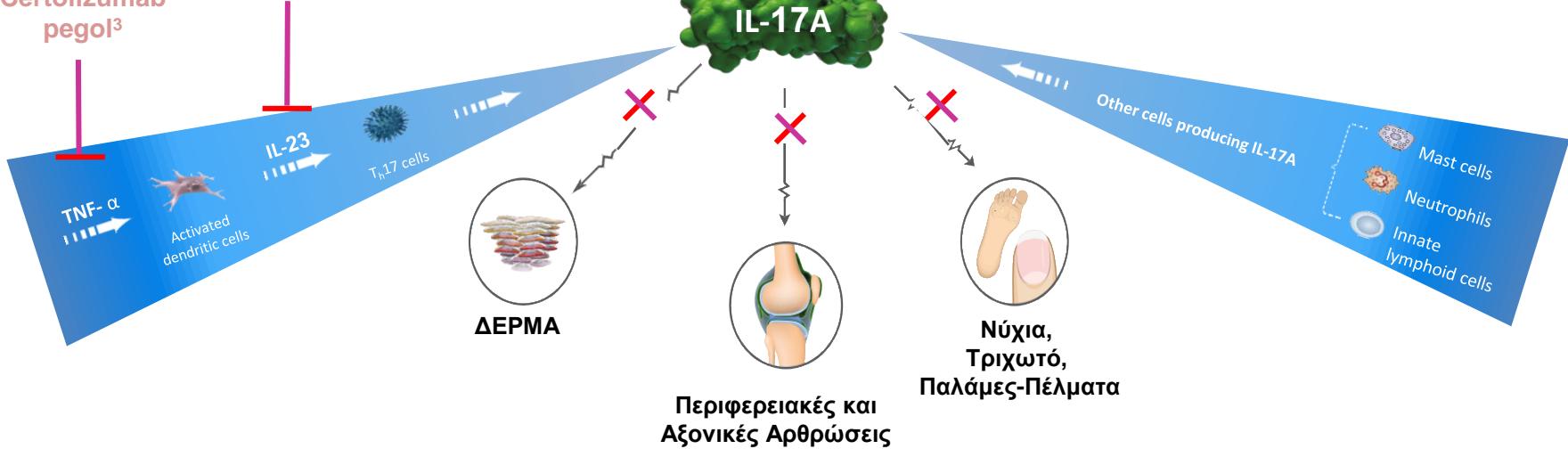
1 Lockshin, Balagula, and Merola , Am Acad Dermatol 2018;79:345-52.

# IL-17A είναι η Κυτοκίνη - Κλειδί στη Ψωρίαση και τη PsA<sup>1</sup>

To Secukinumab μπλοκάρει την IL-17A ανεξαρτήτου προέλευσης<sup>12,13</sup>

Adalimumab  
Etanercept  
Infliximab  
Golimumab  
Certolizumab  
pegol<sup>3</sup>

Ustekinumab  
Guselkumab  
Tildrakizumab  
Risankizumab<sup>4</sup>



- Στο δέρμα, η IL-17A παράγεται κυρίως από τα Th17 κύτταρα, επαγώμενη από την IL-23<sup>4</sup>
- Στις επίμονες εντοπίσεις και στην αξονική και περιφερειακή αρθρίτιδα φαίνεται να παίζουν πιο σχετικό ρόλο τα κύτταρα της φυσικής άμυνας του οργανισμού. Αυτά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιούνται από διάφορες κυτοκίνες<sup>9-11</sup> και το μηχανικό στρες ανεξάρτητα από την IL-23<sup>1,3</sup>

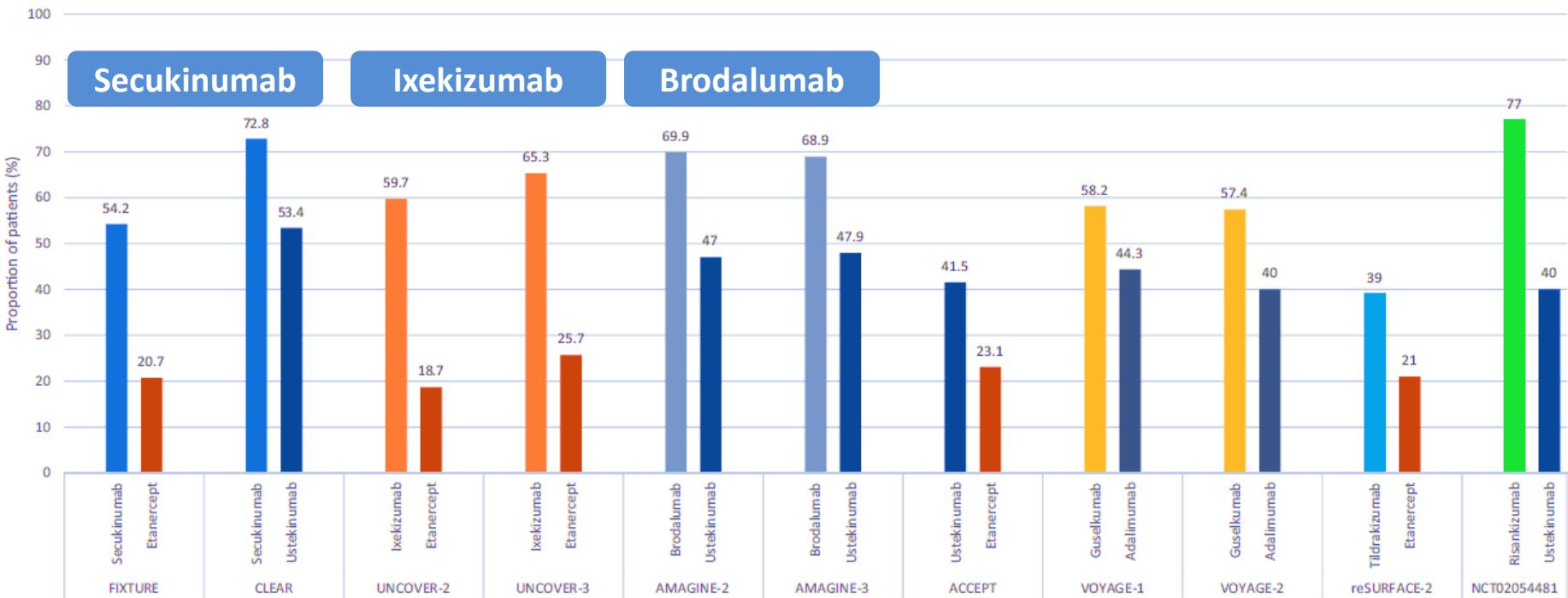
IL, interleukin; ILC3, Type 3 innate lymphoid cells; Th17, T helper 17 cells

1 Bissonette R et al. *JEADV* 2014;28:1298; 2. Lubberts E. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:415; 3. Schett G, et al. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731; 4. De Marco G, et al. *Rheumatology* 2018;key199; 5. Abdelmaksoud A. *Clin Exp Dermatol* 2018;doi: 10.1111/ced.13644; 6. Rossini M, et al. *Rheumatol Int* 2016;36:469; 7. Appel H, et al. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95; 8. Kenna TJ, Brown MA. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:3759. Lowes MA, et al. *Trends Immunol* 2013;34:174; 10. Lin A, et al. *J Immunol* 2011;187:490; 11. Cai Y, et al. *Immunity* 2011;35:59612. Girolomoni G et al. *Br J Dermatol* 2012;167(4):717; 13. Secukinumab SmPC 2018

# Με την αναστολή της IL-17A: Στόχος η υψηλότερη αποτελεσματικότητα στην ψωρίαση

(B)

PASI 90

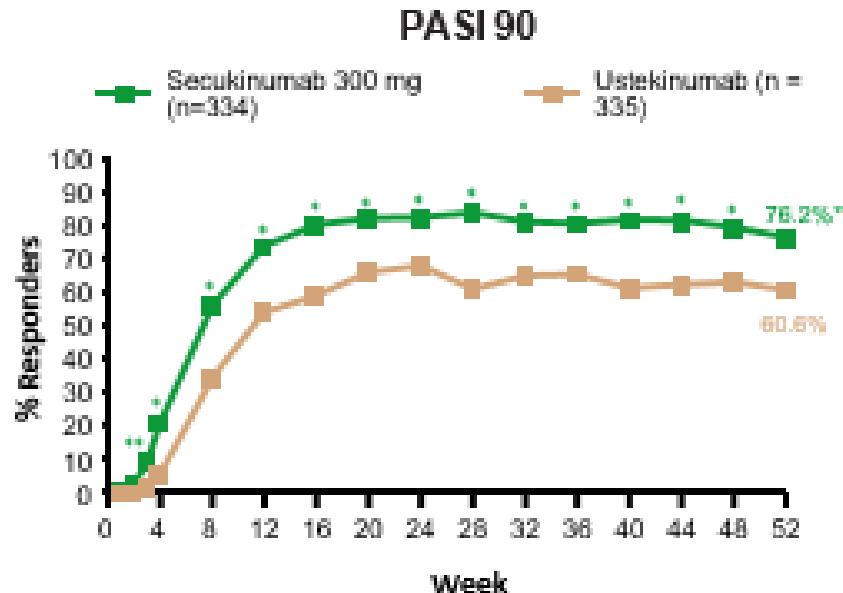


\*Inter-study comparisons should be avoided due to the different patient populations and methodologies of each study.

# Αποτελεσματικότητα

Ανωτερότητα secukinumab (IL17A) έναντι του ustekinumab (IL12/23) σε μέτρια – σοβαρή Ψωρίαση κατα πλάκας σε 2 μελέτες

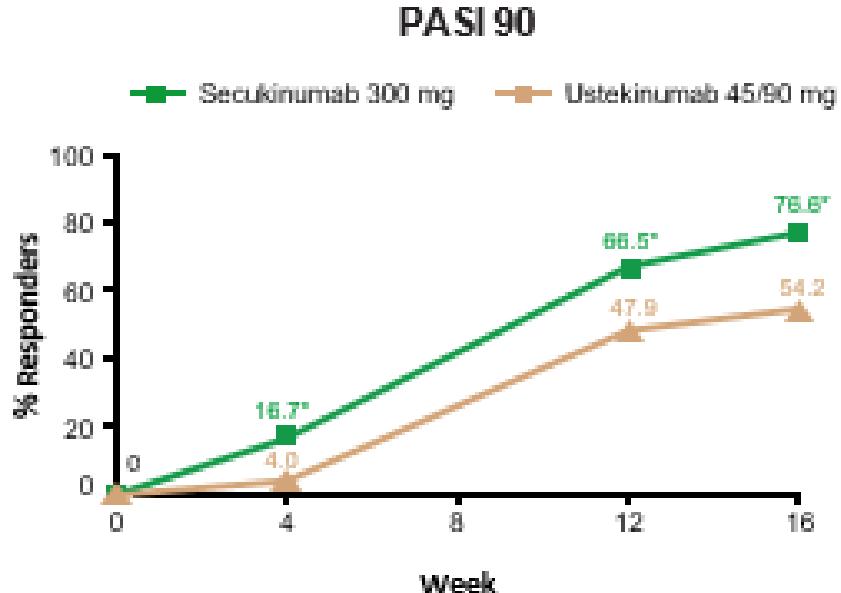
## CLEAR<sup>2</sup>



Multiple imputation; n, number of evaluable subjects;  
\*P<0.0001; \*\*P=0.0001.

PASI 90, ≥90% improvement from Baseline Psoriasis Area and Severity Index

## CLARITY<sup>3</sup>



Multiple imputation  
\*P<0.0001

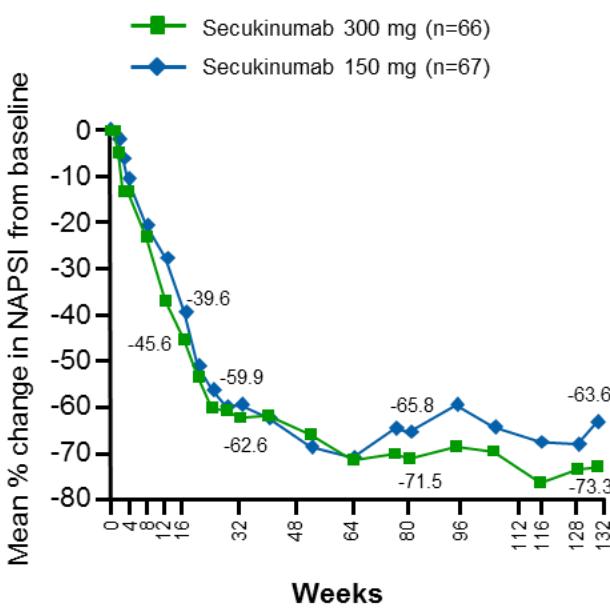


Η αναστολή της IL-17Α στις ειδικές  
εντοπίσεις της ψωρίασης

# Υψηλή και μακροχρόνια αποτελεσματικότητα στις επίμονες ψωριασικές δύσκολες εντοπίσεις σε 3 ειδικά σχεδιασμένες μελέτες έως και για 2,5 χρόνια

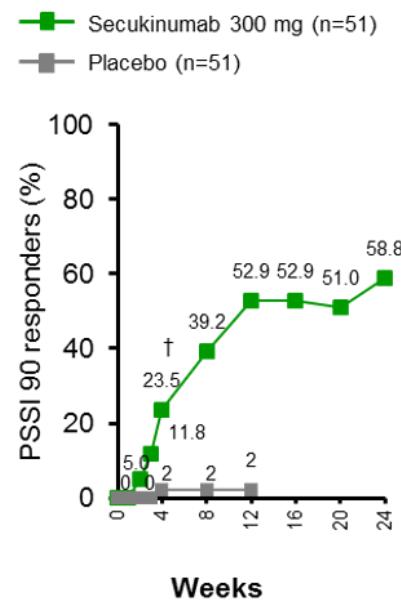
## TRANSFIGURE (νύχια)

73% Βελτίωση στη βαθμολογία NAPSI σε 2,5 έτη<sup>1</sup>



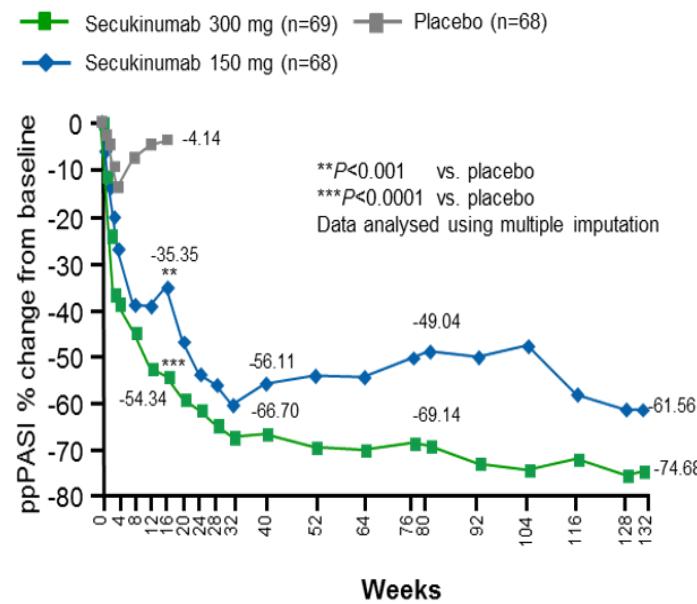
## SCALP (τριχωτό)

60% βελτίωση στην εκκαθάριση της ψωρίασης στο τριχωτό της κεφαλής<sup>2</sup>



## GESTURE (παλαμοπελματιαία)

75% βελτίωση στο ppPASI που διαρκεί για 2,5 έτη<sup>3</sup>



NAPSI, NAIL Psoriasis Severity Index; ppPASI, palmoplantar PASI; PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index

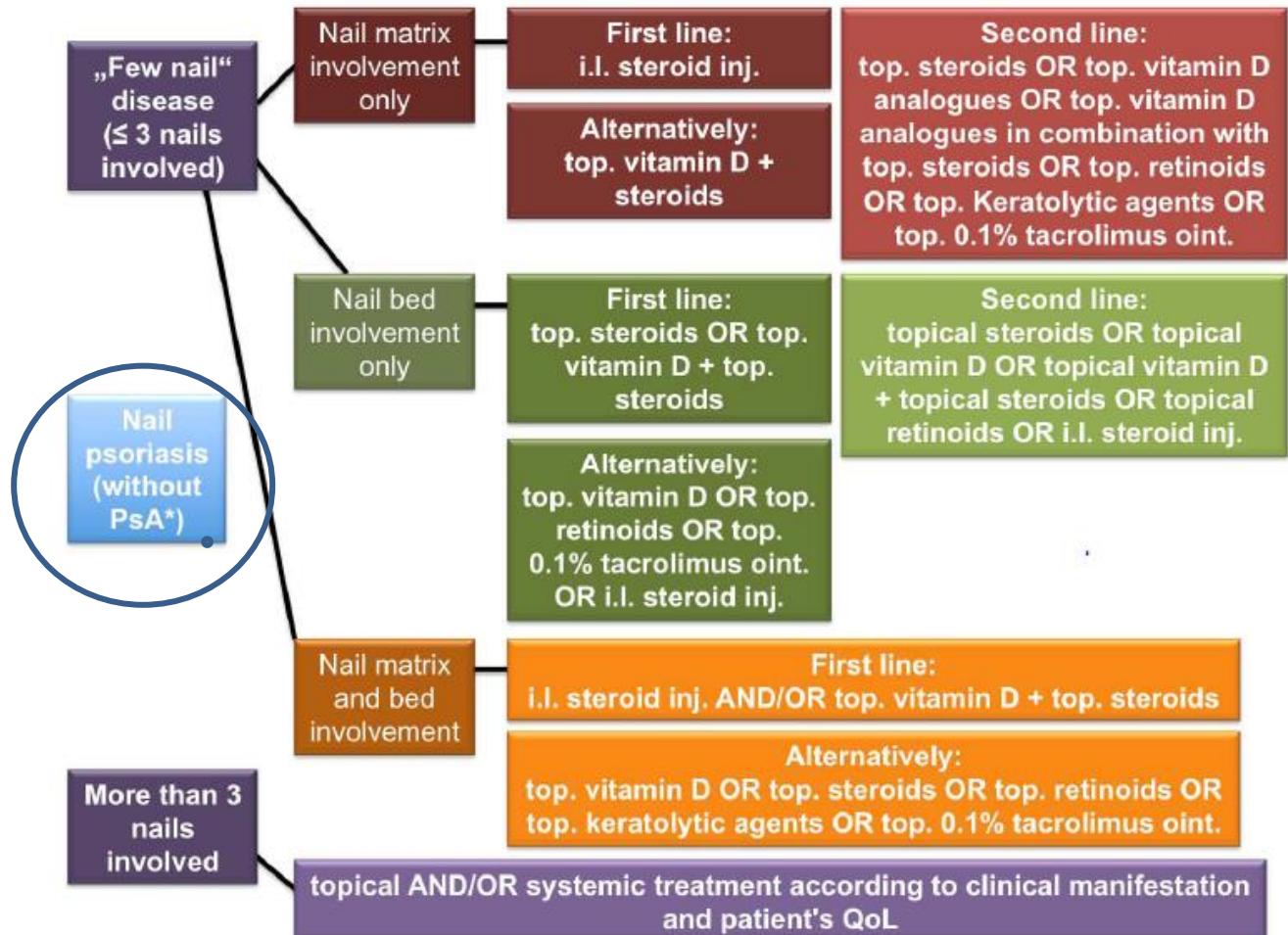
<sup>1</sup>Reich K, et al. PGC 2017;Poster 021; <sup>2</sup>Bagel J, et al. JAAD 2017;77:667; <sup>3</sup>Gottlieb AB, et al. PGC 2017;Poster 026; \*Including nails, scalp, palms and soles

## Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus

Accepted Date: 30 January 2019

Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel III CR, Di Ciacchio N, Gregoriou S, Starace M, Tosti A, Triantafyllopoulou I, Zaiac M, Grover C, Haneke E, Iorizzo M, Pasch M, Piraccini BM, Rich P, Richert B, Rompoti N, Rubin AI, Singal

# Ψωρίαση Ονύχων



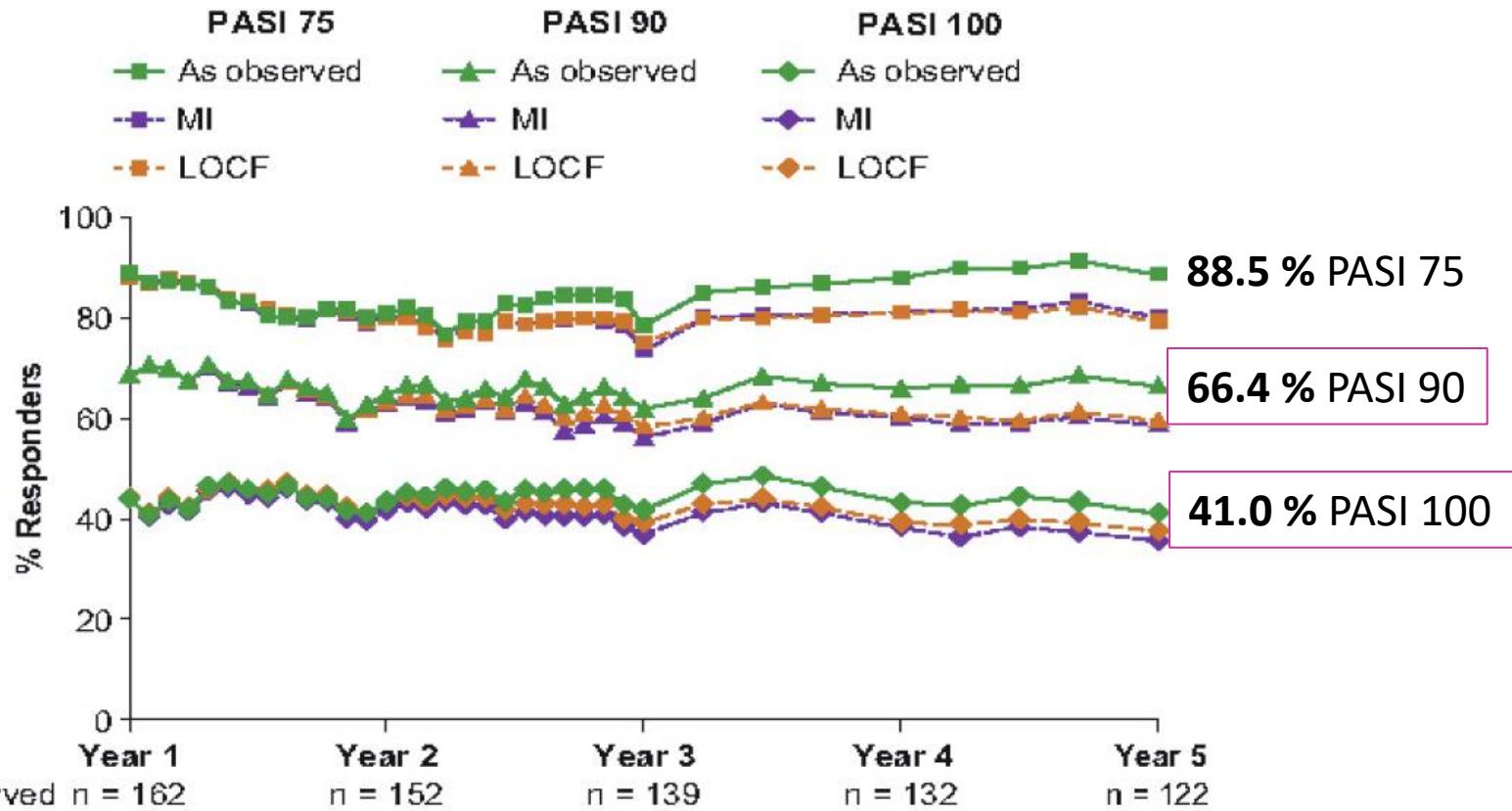


Τι επιτυγχάνουμε με την αναστολή  
της IL-17Α στη μακροχρόνια  
διαχείριση της ψωρίασης ;

# Μακροχρόνια Αποτελεσματικότητα

## Μελέτη SCULPTURE

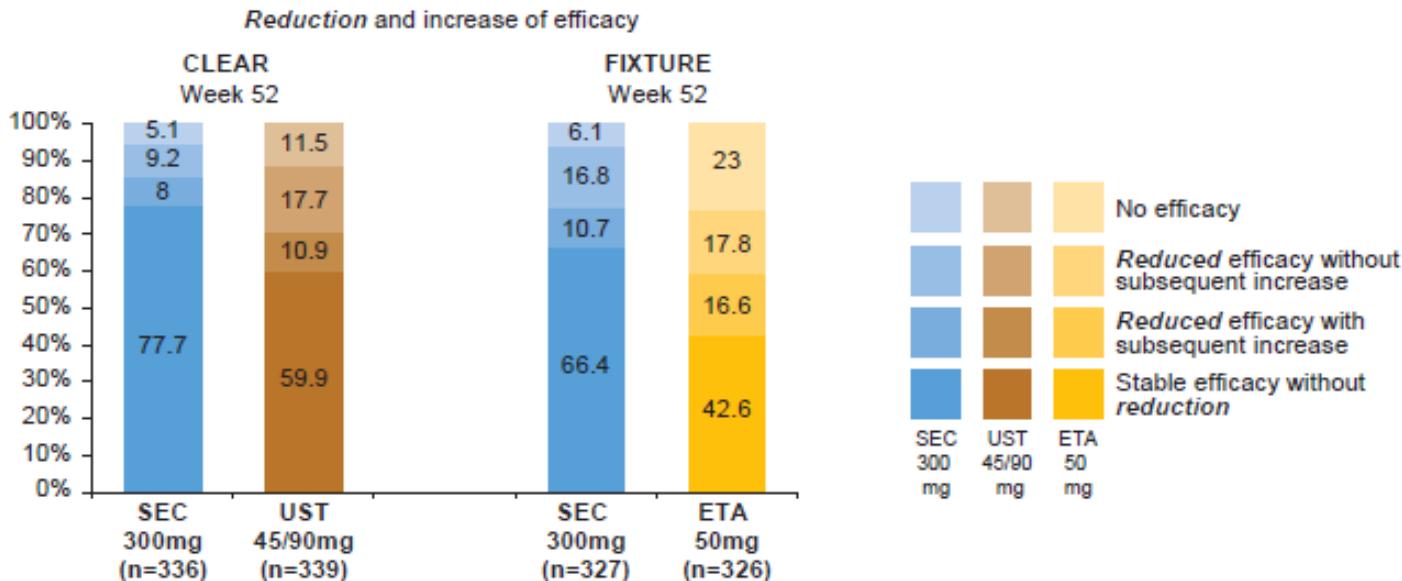
To Secukinumab οδηγεί σε υψηλή και μακροχρόνια βελτίωση έως τα 5 έτη



LOCF, last observation carried forward; MI, multiple imputation; n, number of evaluable patients in the as observed analysis (the number of evaluable patients in the MI and LOCF analyses was 168 at each time point); PASI, Psoriasis Area and Severity Index score  
Bissonette R, et al, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]

# Σπάνια η διατηρημένη απώλεια της αποτελεσματικότητας με το secukinumab

## A pooled analysis of FIXTURE and CLEAR



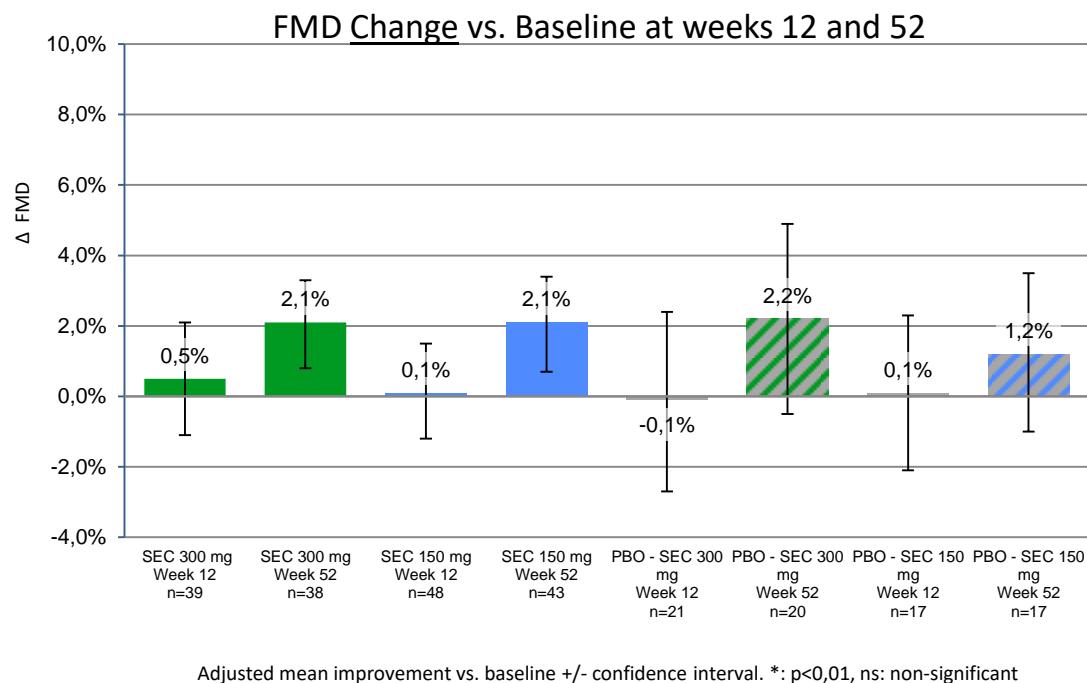
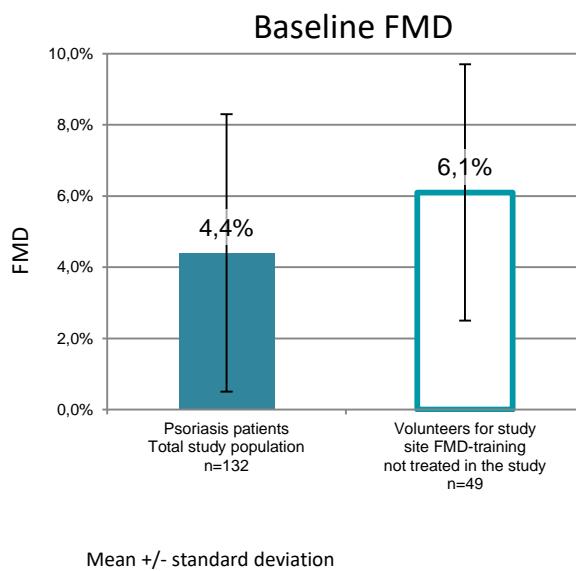
- Η απόκριση με το secukinumab διατηρείται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών συγκριτικά με τους άλλους συγκρινόμενους βιολογικούς παράγοντες
- Η συνεχιζόμενη θεραπεία με σεκουκινουμάπη είχε ως αποτέλεσμα την **επανάκτηση αποτελεσματικότητας** σε ασθενείς με διακυμάνση στο υψηλότερο ποσοστό των ασθενών
  - Μέσος χρόνος επανάκτησης
    - 27.86 εβδομάδες (FIXTURE)
    - 21.29 εβδομάδες (CLEAR)



Δράση στους καρδιαγγειακούς  
δείκτες φλεγμονής και στον  
καρδιαγγειακό κίνδυνο

# Μελέτη CARIMA: Το secukinumab μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, μειώνοντας την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ψωρίαση<sup>1</sup>

- Η διαφορά έφτασε το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα μετά από 52 βδομάδες χρόνο (150 και 300 mg).
- Μελέτες έχουν δείξει ότι μια αύξηση του 1% στο δείκτη λειτουργικότητας/ ελαστικότητας του ενδοθηλίου (FMD) αντιστοιχεί σε μείωση κατά 13% του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου



<sup>1</sup>von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, Rassaf T, Waisman A, Mani V, Yates D, Frueh J, Sieder C, Melzer N, Gori T Secukinumab reduces endothelial dysfunction in subjects with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: Results of the exploratory CARIMA study Poster Presentation Nr. P1818 at EADV Sep 13th-17th in Geneva, Switzerland

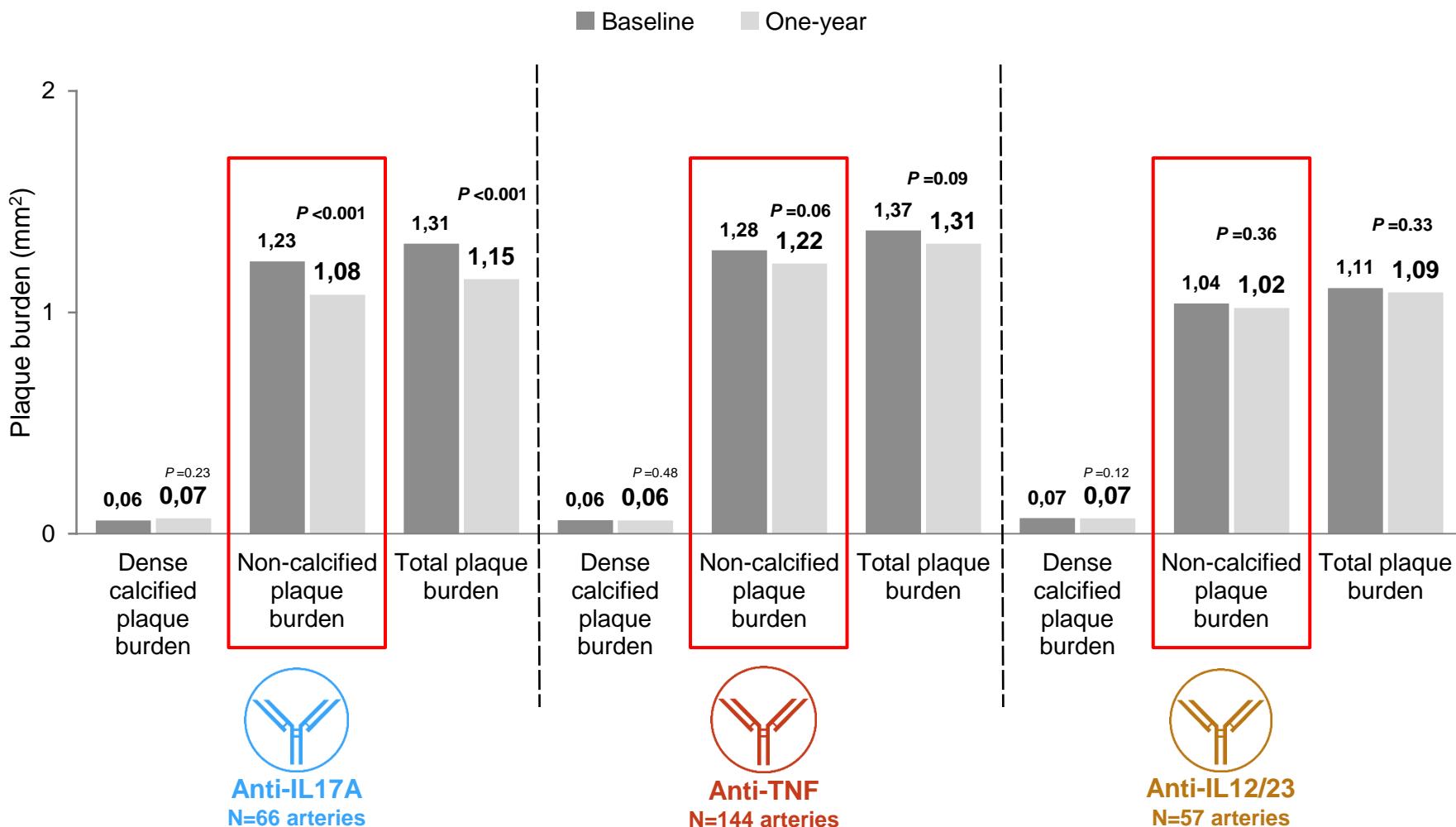
# **Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: Results from a prospective observational study**

YA Elnabawi, AK Dey, A Goyal, JW Groenendyk, JH Chung, AD Belur,  
J Rodante, CL Harrington, HL Teague, Y Baumer, A Keel, MP Playford,  
V Sandfort, MY Chen, B Lockshin, JM Gelfand, DA Bluemke, and NN Mehta  
*[Elnabawi et al. Cardiovasc Res. 2019 Feb 5. doi: 10.1093/cvr/cvz009. [Epub ahead of print]]*

*The information contained in this deck is not included in the Cosentyx label and is for educational purposes only. This material is for the sole use of the intended recipient and may not be altered or disseminated in any fashion for further use.*

GLDEIM/AIN457A/1118

# Coronary parameters: Baseline and 1-yr

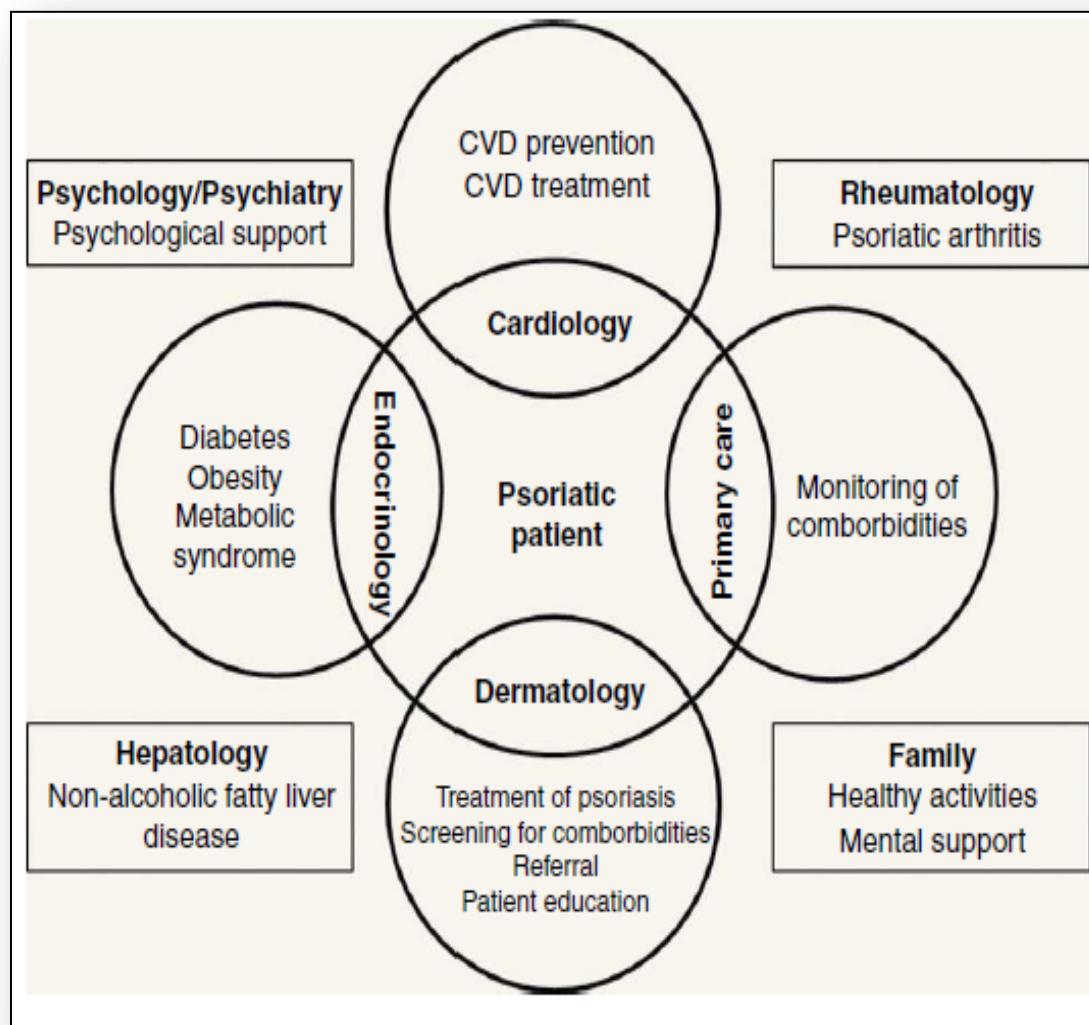


Values reported as Mean for continuous data. Two-tailed  $P$ -values less than 0.05 deemed significant  
 AS, atherosclerosis; IL, interleukin; N, number of arteries; TNF, tumour necrosis factor; yr, year  
 Elnabawi et al. *Cardiovasc Res.* 2019 Feb 5. doi: 10.1093/cvr/cvz009. [Epub ahead of print]

# Συμπερασματικά....

- ✓ Αλλαγή όρου - Ψωριασική Νόσος (οντότητα νόσου)
- ✓ Η IL-17 συνδέεται άμεσα και αποδεδειγμένα πλέον με όλα τα μονοπάτια των συννοσηροτήτων της PSO
- ✓ Το secukinumab επιβεβαιώνει το όφελος σε όλο το κλινικό φάσμα της νόσου – ολιστική αντιμετώπιση ασθενούς
- ✓ Η επίτευξη γρήγορης, μακροχρόνιας και σφαιρικής διαχείρισης της ψωριασικής νόσου είναι εφικτή
- ✓ Η διαχείριση της ψωριασικής νόσου απαιτεί συνεργασία με όλες τις ειδικότητες

# Η διαχείριση της ψωρίασης απαιτεί συνεργασία

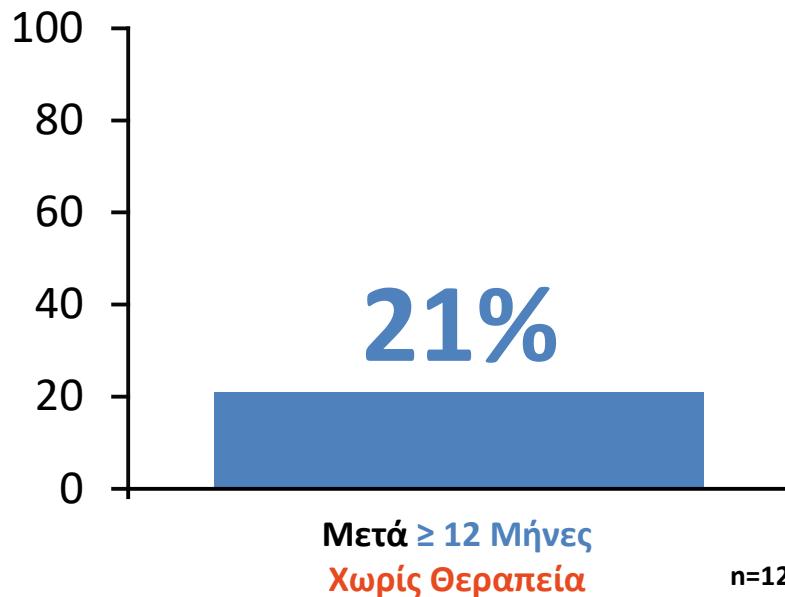


# ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ???

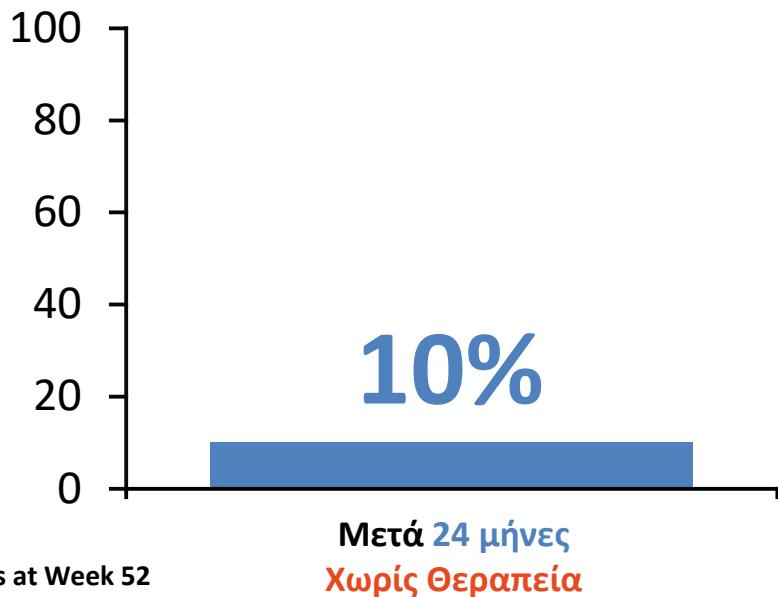


Πρώτα στοιχεία ύφεσης  
μετά από θεραπεία με secukinumab

1 στους 5 ασθενείς χωρίς υποτροπή για<sup>2</sup>  
1 χρόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας



1 στους 10 ασθενείς χωρίς υποτροπή μετά από 24 μήνες



Οι ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου είχαν πιθανότητα  
εμφάνισης μεγαλύτερης περιόδου χωρίς υποτροπές



Πέρα από το άμεσο θεραπευτικό  
αποτέλεσμα μπορεί να  
οδηγηθούμε και εμμέσως σε  
τροποποίηση της νόσου?

# Σχεδιασμός μελέτης STEPIn

## Τίτλος

Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του secukinumab 300 mg s.c. για 52 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας Ψωρίασης, πρόσφατης έναρξης, ως πρώιμη παρέμβαση συγκριτικά με την κλασική θεραπεία στενού φάσματος NB-UVB

## Στόχος

Υπεροχή secukinumab έναντι NB-UVB, με αξιολόγηση PASI 90 στις 52 εβδομάδες



## Τροποποίηση της νόσου

Αλλαγή της φυσικής πορείας του νοσήματος σε ηπιότερη κατάσταση, παρεμποδίζοντας την εξάπλωση της Ψωρίασης (Trm cells) σε νέες ανατομικές περιοχές ή εμποδίζοντας την επανεμφάνιση βλαβών - ελάχιστη δραστηριότητα της νόσου

# Η θεωρία τροποποίησης της νόσου

---

- Μπορεί η πρώιμη, επιθετική παρέμβαση να διακόψει την ανάπτυξη μνήμης της νόσου?
- Η μελέτη **STEPIn** θα διερευνήσει την δυνατότητα τροποποίησης της νόσου μετά από θεραπεία με secukinumab

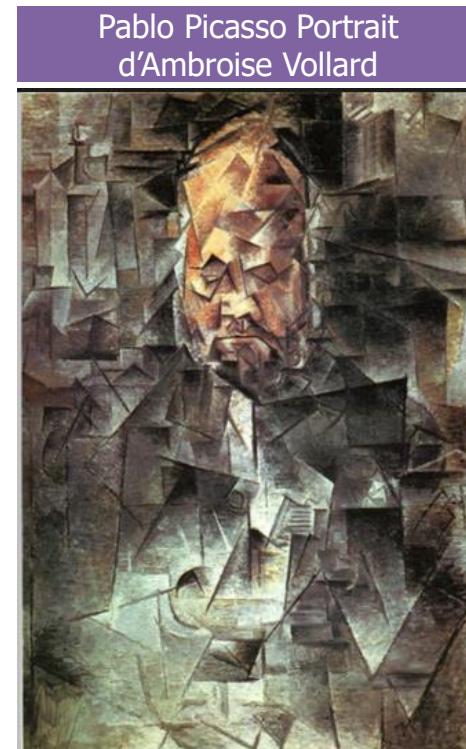
Πιθανός Θεραπευτικός Αλγόριθμος στο ΜΕΛΛΟΝ

Πρώιμη Επιθετική  
Θεραπεία με  
βιολογικούς  
παράγοντες



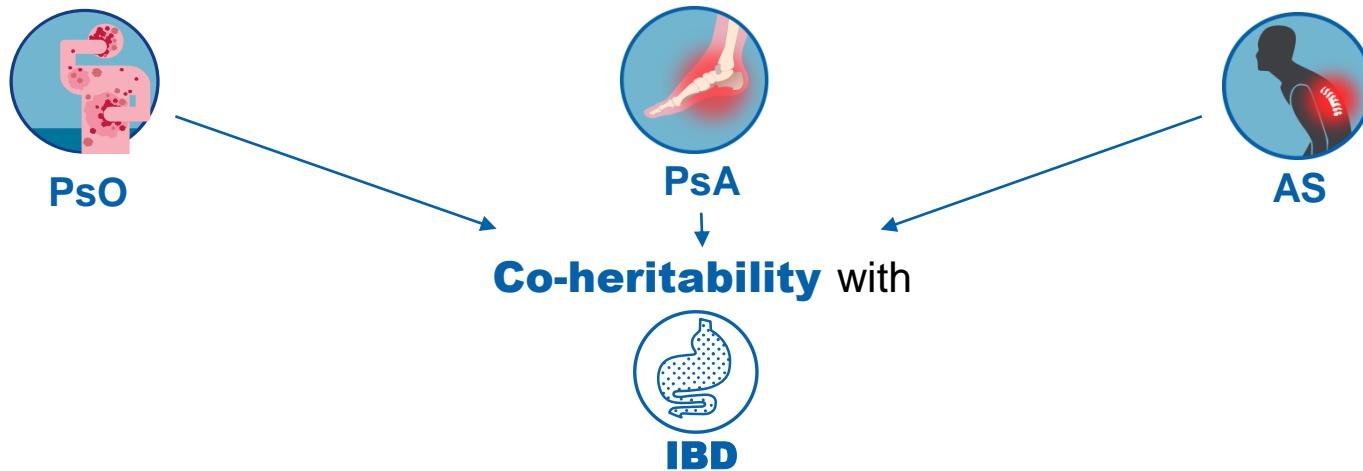
Δυνητική  
Τροποποίηση της  
πορείας της νόσου

«Η εικόνα κάποτε ήταν μια σειρά από προσθέσεις.  
Με εμένα, η εικόνα είναι μια σειρά από αφαιρέσεις».



# Co-heritability of PsO, PsA and AS with IBD

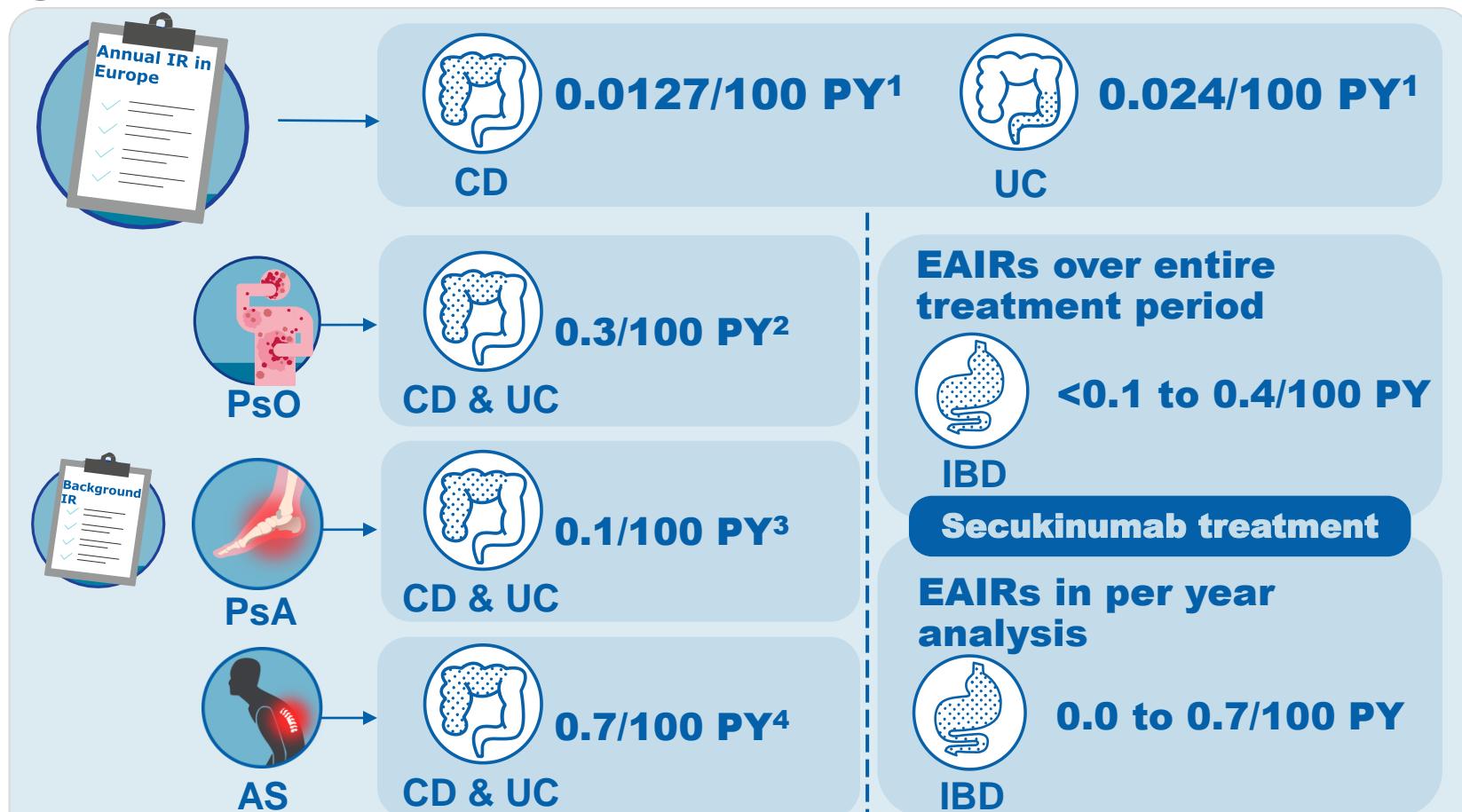
Patients with PsO, PsA and AS have a 1–4 fold increased risk, relative to the background population, of developing IBD<sup>1-6</sup>



AS, ankylosing spondylitis; IBD, inflammatory bowel disease; PsO, psoriasis; PsA, psoriatic arthritis

1. Li WQ et al., Ann Rheum Dis 2013;72(7):1200-5.
2. Augustin M et al., Acta Derm Venereol. 2010;90(2):147-51.
3. Cohen AD et al., JEADV. 2009;23(5):561-5.
4. Makredes M et al., J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):405-10.
5. Egeberg A et al., Br J Dermatol. 2016;175(3):487-92.
6. Stolwijk C et al., Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1373-8.
7. Van Praet L et al., Ann Rheum Dis 2013; 72(3): 414-7.
8. De Vos M et al., Gastroenterol 1996; 110(6): 1696-703.

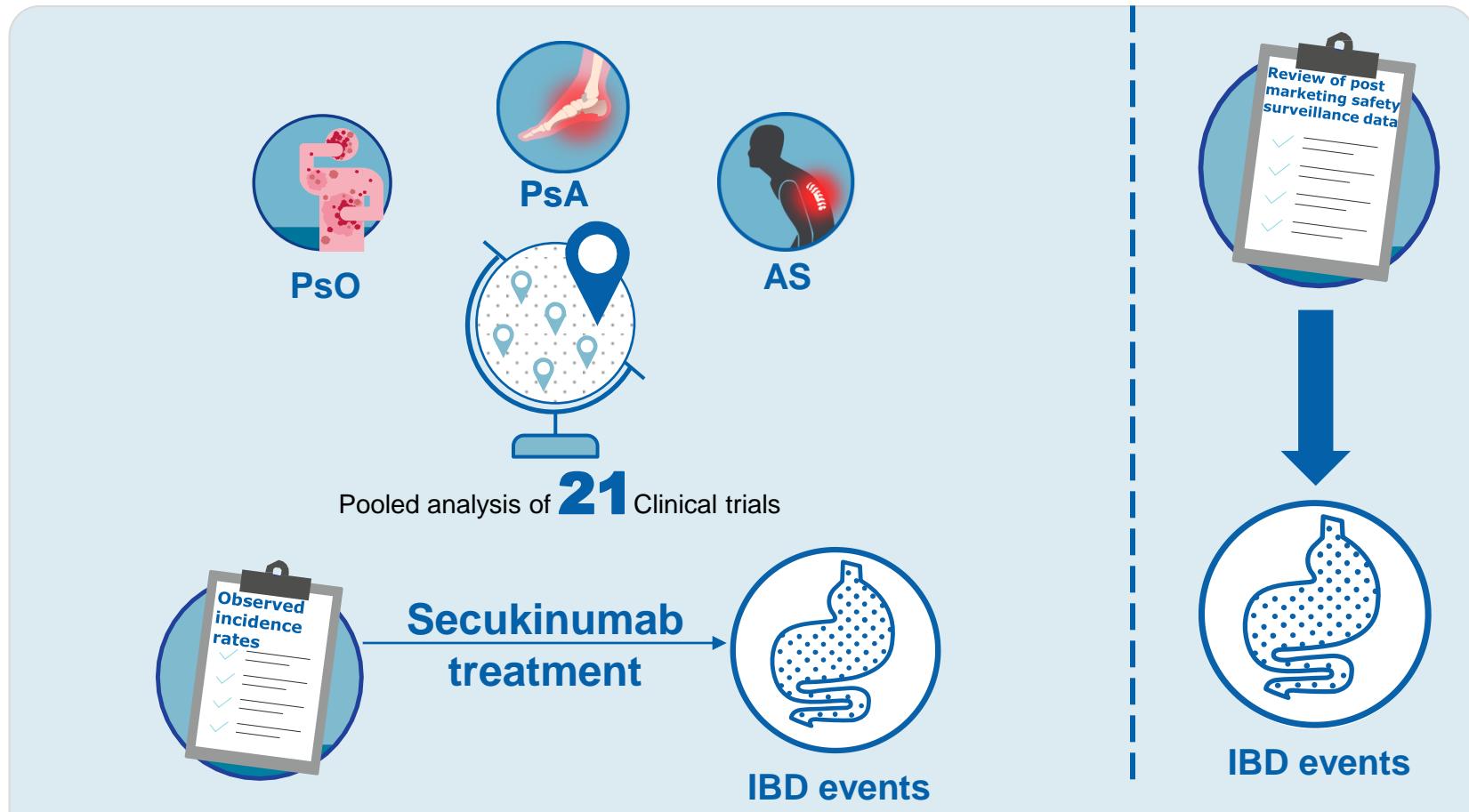
# Incidence rates (per 100 PY) of IBD among PsO, PsA and AS patients compared to general population



NOTE: A history of IBD was not an exclusion criterion in the secukinumab PsO, PsA, and AS studies, however, patients with active IBD were excluded.

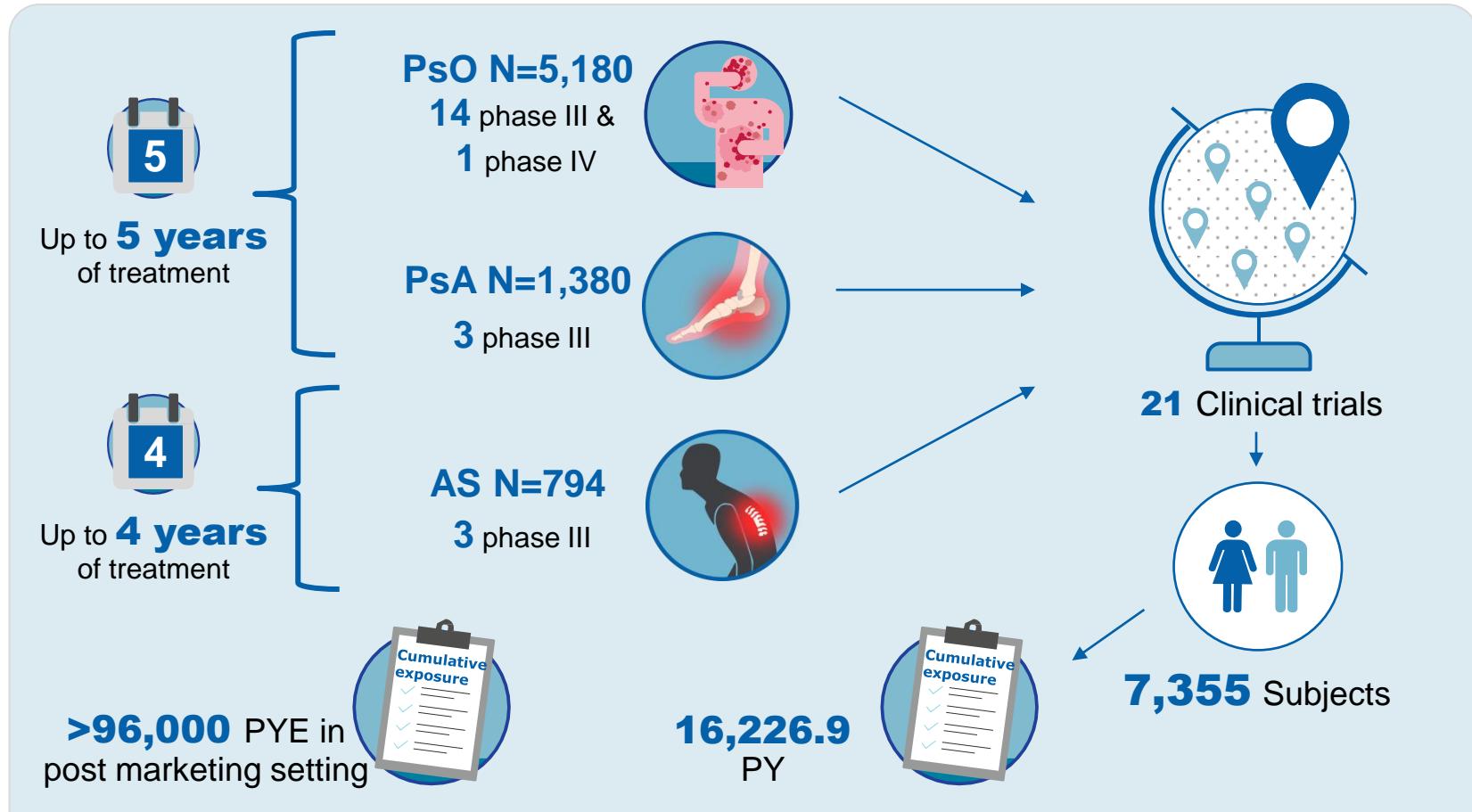
AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; EAIR, exposure adjusted incidence rates; IBD, inflammatory bowel disease; IR, incidence rate; n, number of patients; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; PY, patient-years; UC, ulcerative colitis. 1. Ye Y. et al., Int J Clin Exp Med. 2015;8(12):22529-22542. 2. Scosyrev E., JEADV. 2016;30 Suppl 6:3-105. 3. Egeberg A et al., Br J Dermatol. 2016;175(3):487-92. 4. Braun J et al., Arthritis Rheum. 2007;57(4):639-47.

# Secukinumab has been comprehensively analysed in both clinical trial and post-marketing setting



IBD, inflammatory bowel disease; PsO, psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; AS, ankylosing spondylitis

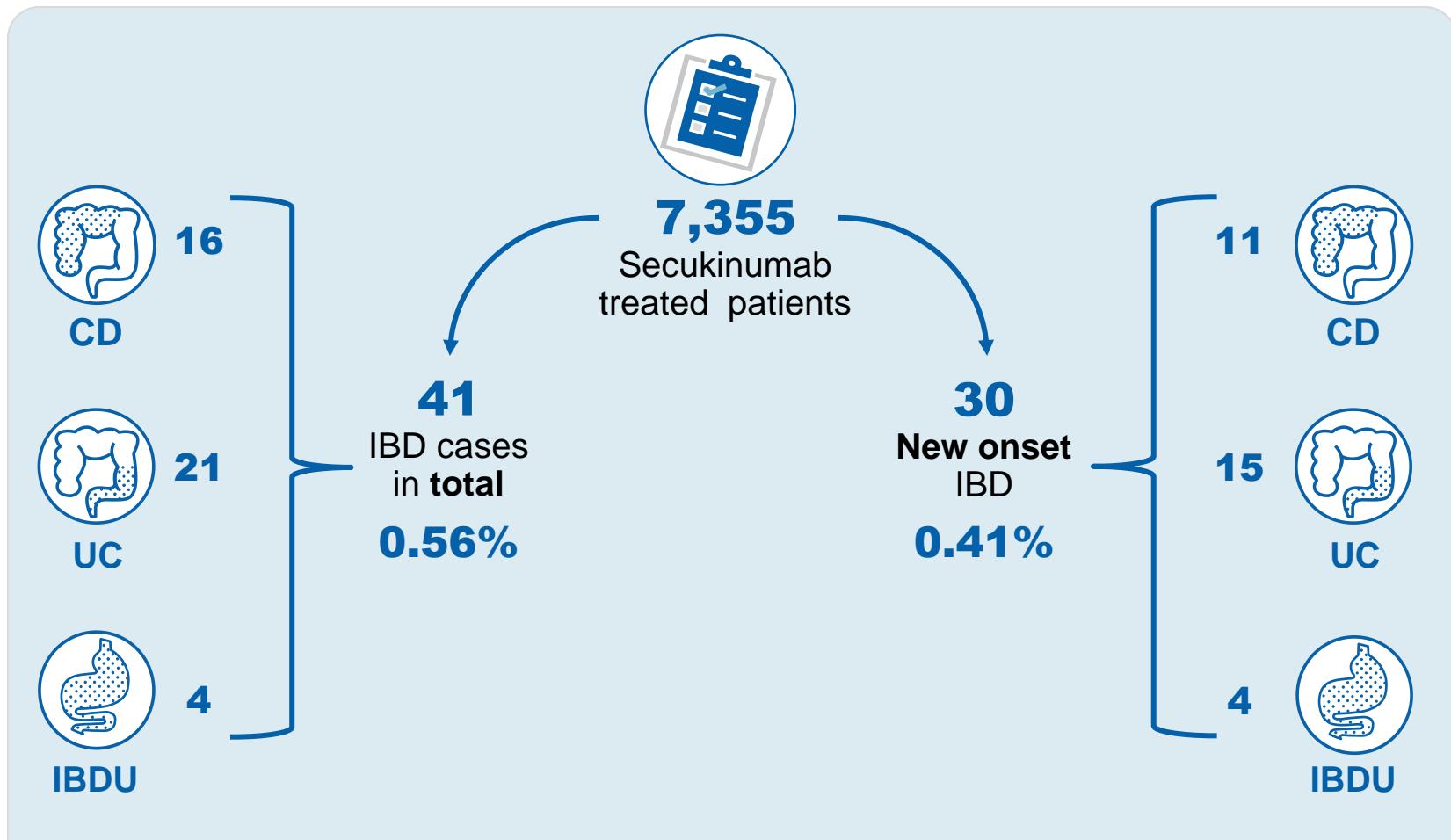
# Analysed clinical trial data sets, patient pool and cumulative secukinumab exposure



AS, ankylosing spondylitis; IBD, inflammatory bowel disease; N, number of patients; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; PY, patient-year; PYE, PY exposure

# Crude Incidence rates and breakdown of IBD over the entire treatment period in clinical trials

- Observed IBD case were uncommon (<1%)

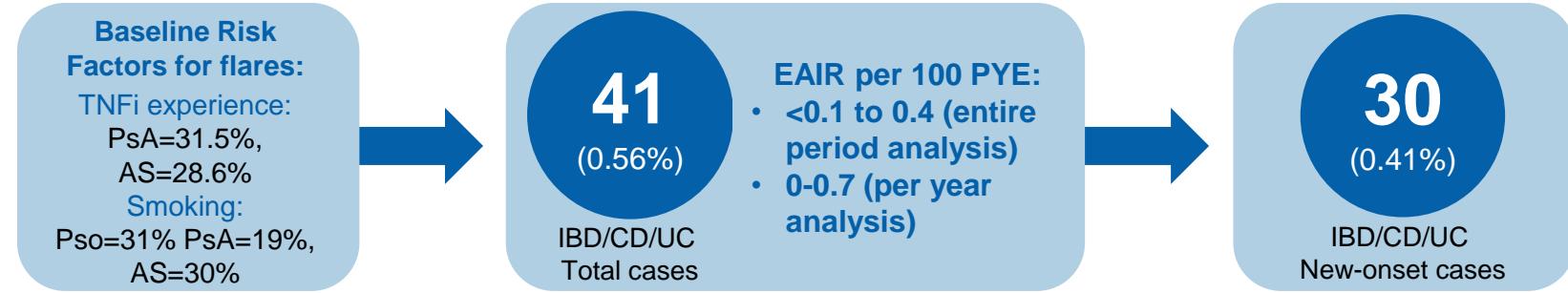


CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IBDU, IBD unclassified; UC, ulcerative colitis

# **Reported IBD events were uncommon (<1%) with secukinumab treatment and did not increase over time**

Secukinumab has been analyzed in a large pooled clinical trial database across PsO, PsA and AS

n=7,355 ; PYE=16,226.9 across 21 clinical trials – up to 5 years (PsO/PsA), up to 4 years (AS)



Secukinumab has been analyzed in post-marketing PSUR setting across PsO, PsA and AS

>96,000 patient-treatment years over last five PSUR periods (Dec 2014-June 2017)



The EAIRs for CD, UC and IBDU for each indication did not increase over time

There was no evidence of a dose-response relationship between secukinumab dose (150 mg vs 300 mg) and rates of reported IBD

AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; EAIR, exposure adjusted incidence rate; IBD, inflammatory bowel disease; TNF, tumor necrosis factor; n, number of patients; PsO, psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; PSUR, Periodic Safety Update Reports; PYE, Patient Year Exposure; UC, ulcerative colitis



# Conclusion

- In this large safety analysis of **7,355 patients** across **21 clinical trials**, and spanning up to 5 years of treatment for PsO and PsA and up to 4 years for AS, events of CD, UC, and IBDU were **uncommon (<1%)** with secukinumab treatment
  - The reported EAIR of IBD varied from <0.1 to 0.4/100 PY.
  - In the per year analysis, EAIRs of IBD ranged from 0.0 to 0.7/100 PY.
  - Observed EAIRs for CD, UC and IBDU did not increase over time
- In the post-marketing safety surveillance analysis (cumulative exposure of >96,000 PY), the cumulative reporting rate of IBD remained **stable** at approximately 0.20 reported events per 100 PY
- The reported IBD rates with secukinumab **appear to be within the range of expected background incidence** (per 100 PY) of CD and UC among patients with PsO (~0.3), PsA (~0.1) and AS (~0.7)
- There was **no evidence of a dose-response** relationship between secukinumab dose (150 mg vs 300 mg) and rates of reported IBD
- Caution is recommended when prescribing secukinumab to patients with “**active**” IBD and these patients should be followed closely.

AS, ankylosing spondylitis; CD, Crohn's disease; EAIRs; exposure adjusted incidence rates; IBD, inflammatory bowel disease; IBDU, inflammatory bowel disease unclassified; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; PSUR, periodic safety update reports; PY, patient year; UC, ulcerative colitis