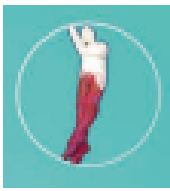


«Η σημασία της έγκαιρης έναρξης συστηματικής θεραπείας και η μακροχρόνια διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με ψωρίαση»

Είναι εφικτή η μακροχρόνια διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος;

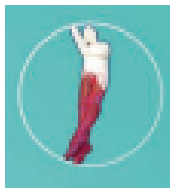
Μαρίνα Παπουτσάκη MD, PhD
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

*Επιμελήτρια Α΄
Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική
Νοσοκομείο Δερματολογικών Παθήσεων, «Ανδρέας Συγγρός»*



Διευκρινήσεις

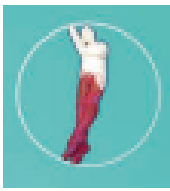
- ✓ Η παρουσίαση αυτή προορίζεται μόνο για μη-προωθητικό επιστημονικό σκοπό και μπορεί να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή τις ενδείξεις τους, που επί του παρόντος μπορεί να είναι υπό διερεύνηση ή / και που δεν έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές.
- ✓ Οι πληροφορίες που περιέχονται 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.



Disclosure

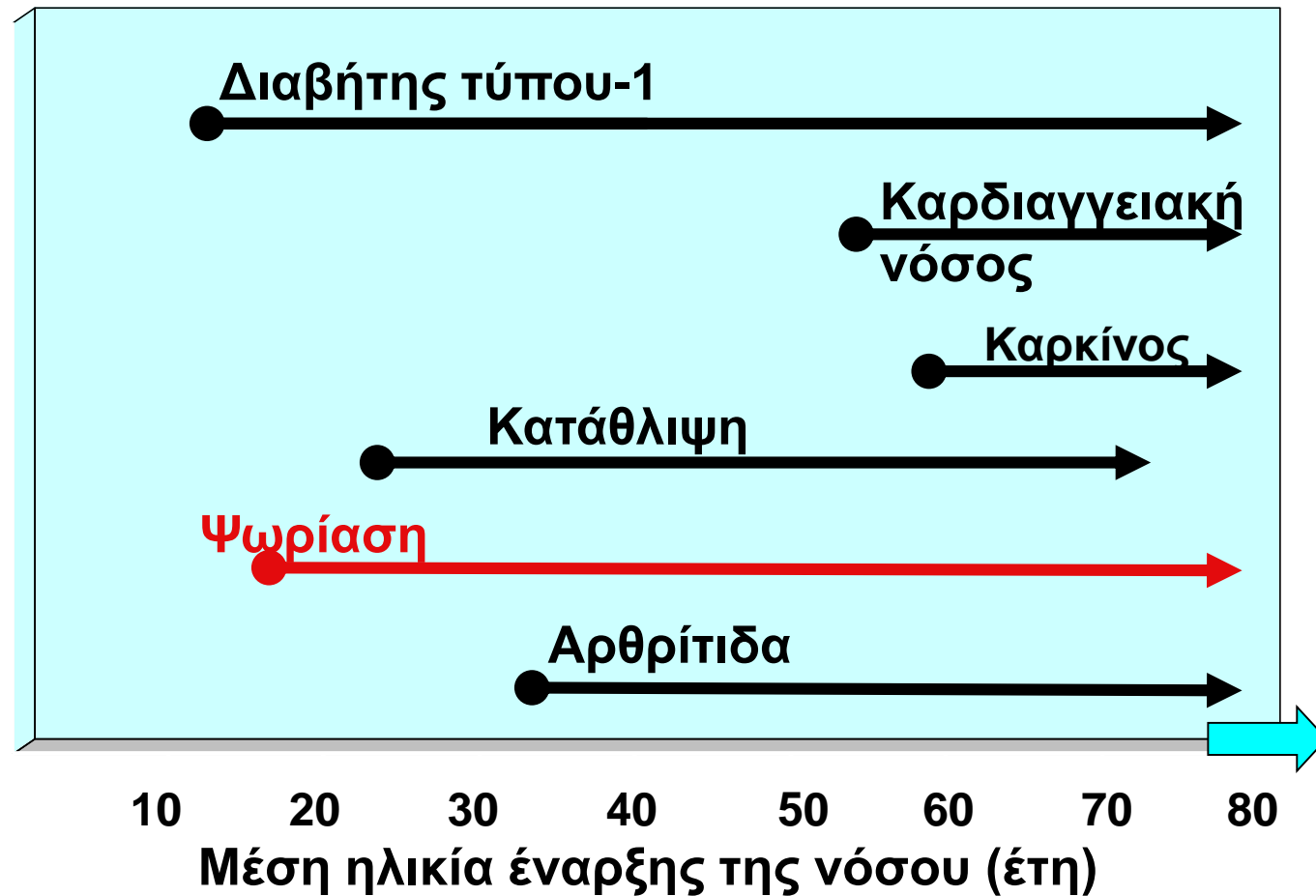
Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και/ή Advisory boards από:

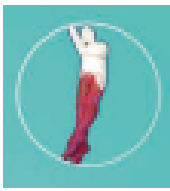
- MSD
- Novartis
- Leo
- Pfizer
- Genesis
- Janssen
- Abbvie



Ψωρίαση: Το ταξίδι του ασθενούς

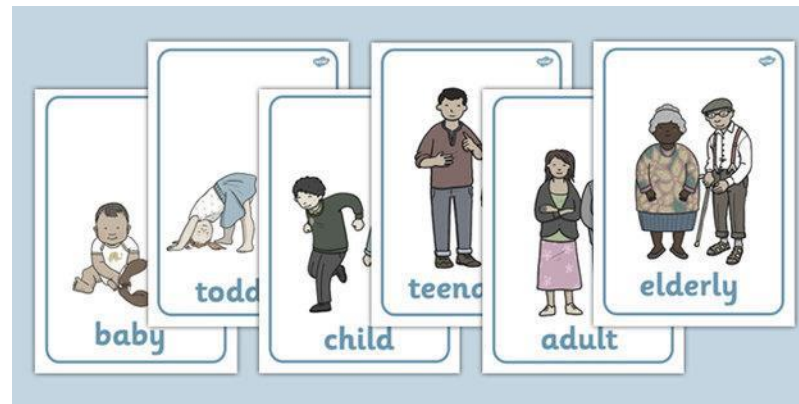
Χρονική διάρκεια των πιο σημαντικών ασθενειών

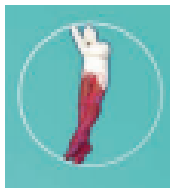




Ηλικία έναρξης της ψωρίασης

- ✓ Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία¹
- ✓ Η ηλικία έναρξης έχει εμφανιστεί σε δυο ομάδες ηλικιών¹ :
 - A) 20-30 ετών και
 - B) 50-60 ετών
- ✓ Σε ~ 75% των ασθενών, η έναρξη είναι πριν από την ηλικία των 40 ετών, και 35-50%, είναι πριν από την ηλικία των 20 ετών.¹⁻³
- ✓ Αν και στις γυναίκες φαίνεται να εμφανίζεται νωρίτερα από ότι στους άνδρες, η φυσική εξέλιξη της νόσου είναι παρόμοια - χρόνια με διαλείπουσες υφέσεις³





Επιπολασμός Ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους

- ✓ Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της ψωρίασης συνολικά για τους ανήλικους είναι ~ **0,7%**^{1,2}
- ✓ **0,37** έως **0,55%** σε ηλικίες **0 έως 9 ετών**¹⁻³
- ✓ **1,01** έως **1,37%** σε ηλικίες από **10-19 ετών**¹⁻³
- ✓ Η κατά πλάκας ψωρίαση είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου σε παιδιά και ακολουθεί η σταγονοειδής ψωρίαση⁴



SIX

Recalling all relevant resolutions and decisions adopted by the World Health Assembly on the prevention and control of noncommunicable diseases, and underlining the importance for Member States to continue addressing key risk factors for noncommunicable diseases through the implementation of the WHO global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020;²

Recognizing the urgent need to pursue multilateral efforts to promote and improve human health, providing access to treatment and health care education;

Recognizing also that psoriasis is a chronic, noncommunicable, painful, disfiguring, and disabling disease for which there is no cure;

Recognizing further that in addition to the pain, itching and bleeding caused by psoriasis, many affected individuals around the world experience social and work-related stigma and discrimination;

Underscoring that those with psoriasis are at an elevated risk for a number of co-morbid conditions, namely, cardiovascular diseases, diabetes, obesity, Crohn disease, heart attack, ulcerative colitis, metabolic syndrome, stroke and liver disease;

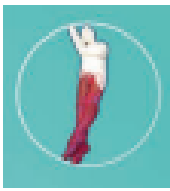
Underscoring also that up to 42% of those with psoriasis also develop psoriatic arthritis, which causes pain, stiffness and swelling at the joints and can lead to permanent disfigurement and disability;

Underscoring that too many people in the world suffer needlessly from psoriasis due to incorrect or delayed diagnosis, inadequate treatment options and insufficient access to care;

Recognizing the advocacy efforts of stakeholders, in particular through activities held every year on 29 October in many countries, to raise awareness regarding the disease of psoriasis, including awareness of the stigmatization suffered by those with psoriasis;

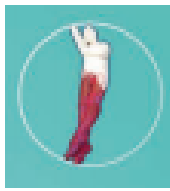
Welcoming the consideration of psoriasis issues by the Executive Board at its 133rd session,

1. ENCOURAGES Member States to engage further in advocacy efforts to raise awareness regarding the disease of psoriasis, fighting stigmatization suffered by those with psoriasis, in particular through activities held every year on 29 October in Member States;



Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης (EMA)

	BSA	PASI	Θεραπεία
Ήπια-μέτρια	<10%	<10	Τοπική
Μέτρια	>10%	>10	Τοπική (συστηματική)
Μέτρια-σοβαρή	>10%	10-20	Συστηματική
Σοβαρή	>20%	>20	Συστηματική



Ασθενείς υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία

Ο κανόνας του “δέκα”:

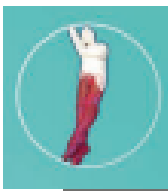
+ BSA >10 (range:1-100)

και/ή

+ PASI >10 (range: 0-72)

και

+ DLQI >10 (range: 0-30)

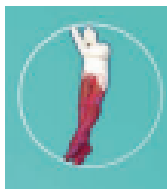


Moderate
3-10% of
the body
is affected



Severe
More than
10% of the
body is
affected





Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus

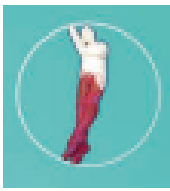
U. Mrowietz · K. Kragballe · K. Reich · P. Spuls · C. E. M. Griffiths · A. Nast · J. Franke · C. Antoniou · P. Arenberger · F. Balieva · M. Bylaite · O. Correia · E. Daudén · P. Gisondi · L. Iversen · L. Kemény · M. Lahfa · T. Nijsten · T. Rantanen · A. Reich · T. Rosenbach · S. Segaert · C. Smith · T. Talme · B. Volc-Platzer · N. Yawalkar

Received: 20 August 2010 / Revised: 23 August 2010 / Accepted: 26 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Patients with moderate to severe psoriasis are often undertreated. To solve this problem, a European consensus programme was performed. The goal was to define treatment goals for patients with plaque psoriasis with special regard to patient care. An expert committee was formed. A cooperative Delphi procedure with 12 dermatologists from different European countries was used. A face-to-face discussion and a second round Delphi process. Se

The sequence of authors among the committee and among the members is in alphabetical order.

- involvement of visible areas,
- involvement of major parts of the scalp,
- involvement of genitals,
- involvement of palms and/or soles,
- onycholysis or onychodystrophy of at least two fingernails,
- pruritus leading to scratching and
- presence of single recalcitrant plaques.



Παράγοντες που επηρεάζουν την θεραπευτική επιλογή

Σοβαρότητα νόσου

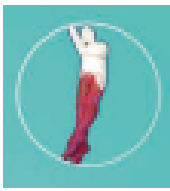
- Έκταση
- Προσβεβλημένες περιοχές
- Συχνότητα υποτροπών
- Συννοσηρότητες:
 - Ψωριασική αρθρίτιδα
 - Μεταβολικό σύνδρομο
 - Καρδιαγγειακά νοσήματα

Ασθενής

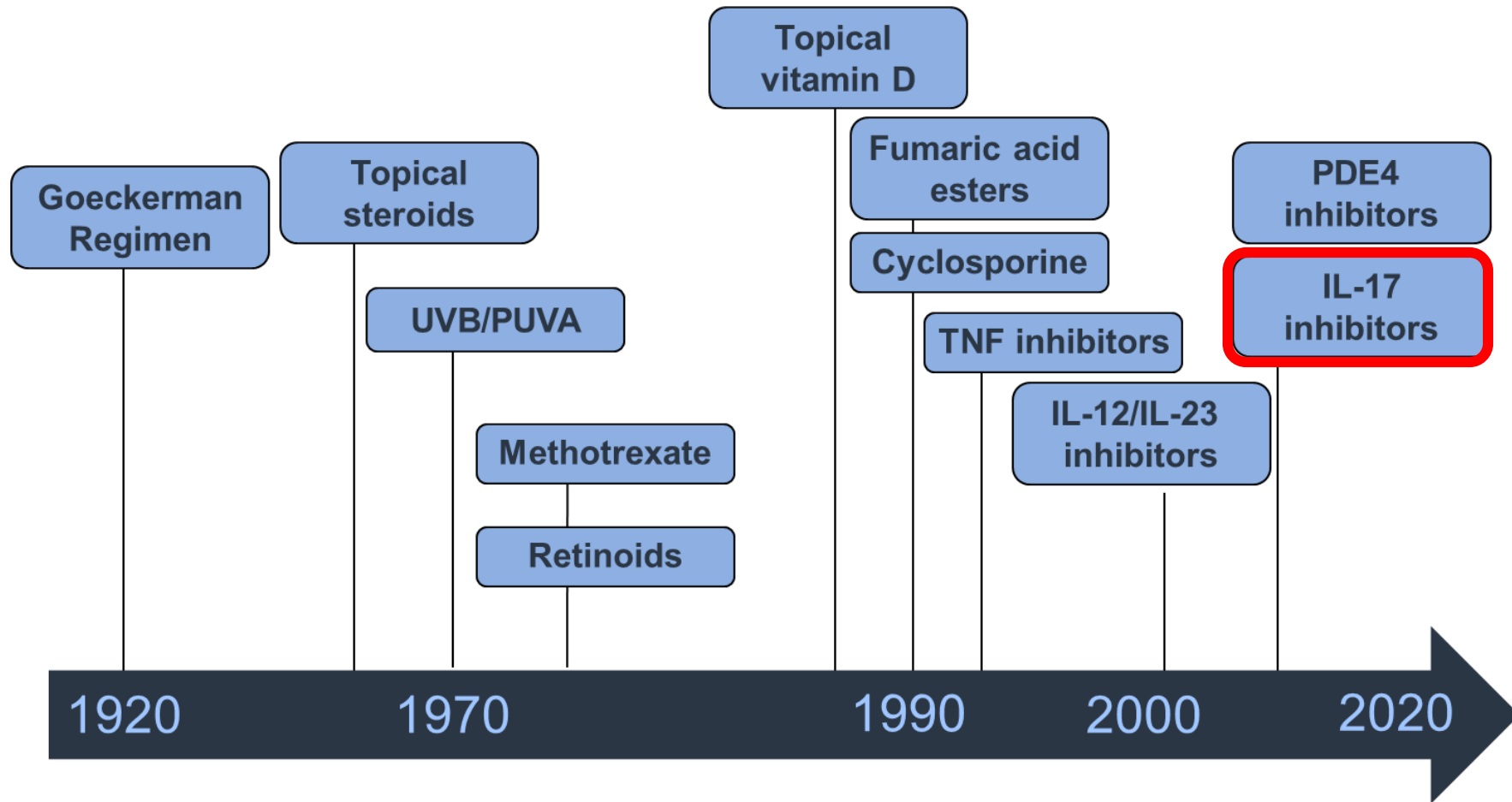
- Ηλικία & φύλο
- Δείκτης μάζας σώματος
- Επίδραση QoL
- Προηγούμενες θεραπείες
- Συμμόρφωση
- HLA-Cw6

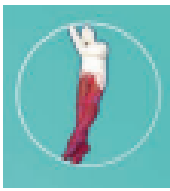
Φάρμακο

- Ταχύτητα δράσης
- Διατήρηση αποτελεσματικότητας
- Αντιμετώπιση συννοσηροτήτων
- Ευκολία χορήγησης (οδός, συχνότητα κλπ)
- Ασφάλεια
- Επίσημη ένδειξη



Θεραπείες της ψωρίασης





Θεραπείες της ψωρίασης

Τοπικές

Κερατολυτικά
Μαλακτικά
Κορτικοστεροειδή
Ανάλογα Vit D

Συστηματικές

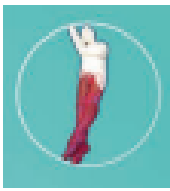
Μεθοτρεξάτη
Κυκλοσπορίνη
Ρετινοειδή

Βιολογικοί παράγοντες

Etanercept
Adalimumab
Infliximab
Ustekinumab
Secukinumab

PDE-4

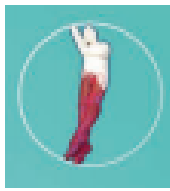
Apremilast



Βιολογικές Θεραπείες

Σύγκριση δομής και τρόπου δράσης

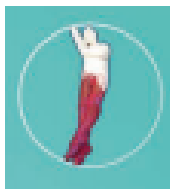
	Ustekinumab	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Secukinumab
Είδος βιολογικού παράγοντα	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	Ανθρώπινη TNFR2/p75 Fc πρωτεΐνη τίξης	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα	Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
Στόχος	IL-12/23 p40	TNF-α TNF-β	TNF-α	TNF-α	IL-17α
Τρόπος δράσης	Μπλοκάρει τη δράση της IL-12- IL-23	Μπλοκάρει τη δράση του TNF	Μπλοκάρει τη δράση του TNF-α	Μπλοκάρει τη δράση του TNF-α	Μπλοκάρει τη δράση της IL17-α



Βιολογικές Θεραπείες

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

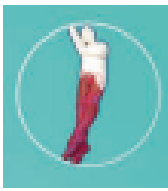
	Ustekinumab	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Secukinumab
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια	Υποδόρια	Ενδοφλέβια έγχυση	Υποδόρια	Υποδόρια
Δόση εφόδου	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Συχνότητα χορήγησης	Κάθε 12 εβδομάδες	Μία-δύο φορές την εβδομάδα	Κάθε 8 εβδομάδες	Κάθε δύο εβδομάδες	Κάθε 4 εβδομάδες
Αύτο-χορηγούμενη	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ανά Κgr βάρους	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ



Βιολογικές Θεραπείες

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

	Ustekinumab	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Secukinumab
Δόση	45 mg /90 mg	50 mg	5 mg/kg	40 mg	300 mg
Δόση εφόδου	0 , 4 ^η εβδομάδα	2 φορές ανά εβδομάδα για 12 εβδομάδες	0 , 2 ^η , 6 ^η εβδομάδα	0 , 1 ^η Εβδομάδα (80 mg)	0 , 1 ^η , 2 ^η , 3 ^η Εβδομάδα
Συντήρηση	Κάθε 12 εβδομάδες	1 φορά την εβδομάδα	Κάθε 8 εβδομάδες	Κάθε 2 εβδομάδες/1 εβδομάδα	Κάθε 4 εβδομάδες
Χρόνος ανταπόκρισης	28 εβδομάδες	12 εβδομάδες	10 εβδομάδες	16 εβδομάδες	16 εβδομάδες





Απρεμιλάστη

Θεραπευτική μορφή

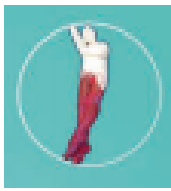
Δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης

Τιτλοποίηση της δόσης κατά τις 5 πρώτες ημέρες

	Π.Μ. 	Μ.Μ. 
1 ^η Ημέρα	10 mg	-
2 ^η Ημέρα	10 mg	10 mg
3 ^η Ημέρα	10 mg	20 mg
4 ^η Ημέρα	20 mg	20 mg
5 ^η Ημέρα	20 mg	30 mg
6 ^η Ημέρα κι έπειτα	30 mg	30 mg

Δοσολογικό σχήμα συντήρησης: 30 mg X 2 / d

Η Απρεμιλάστη λαμβάνεται ανεξάρτητα από το φαγητό



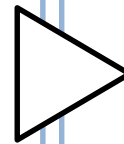
Θεραπευτική προσέγγιση της μέτριας-σοβαρής ψωρίασης

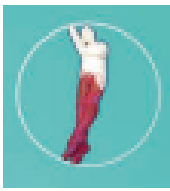
1^η γραμμή

Μεθοτρεξάτη
Κυκλοσπορίνη
Ασιτρετίνη
Adalimumab*
Secukinumab*

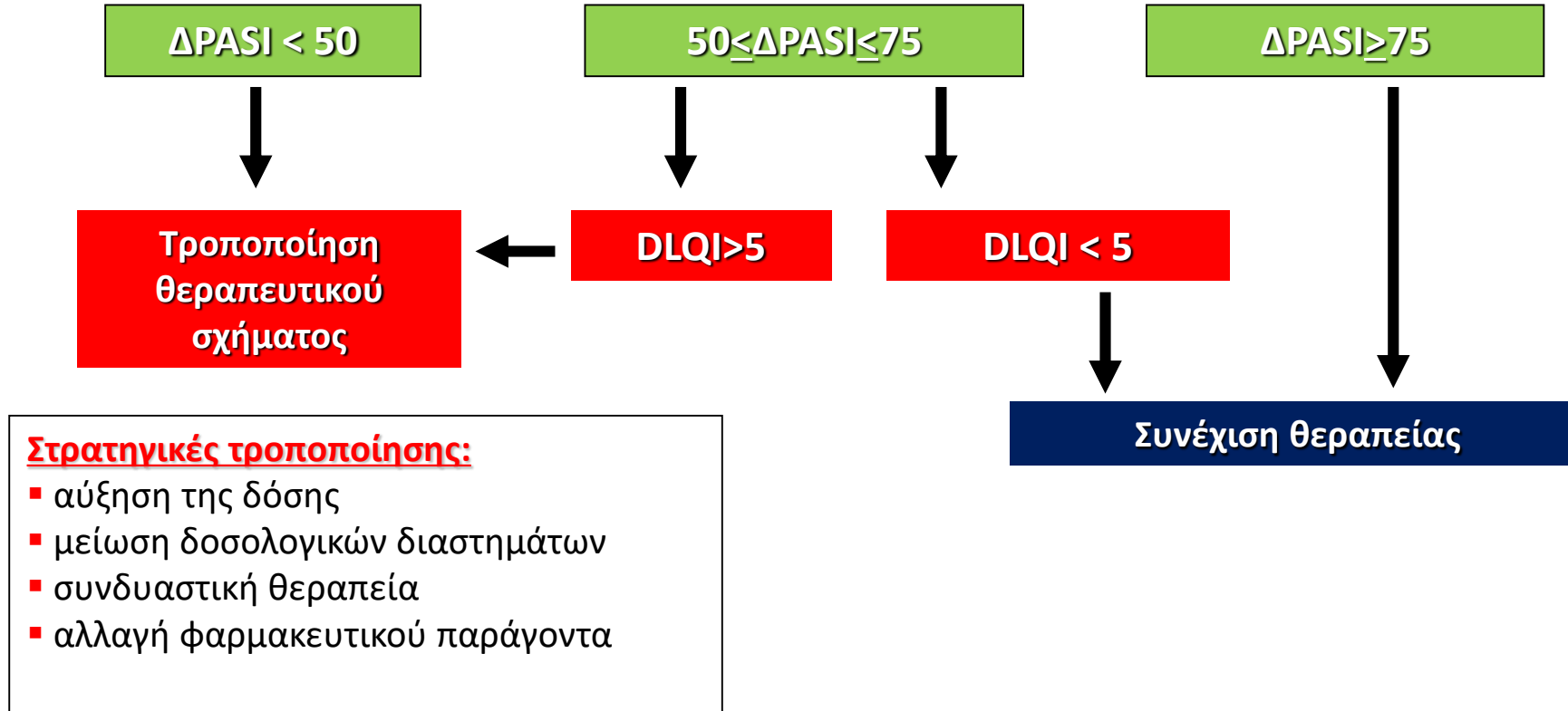
2^η γραμμή

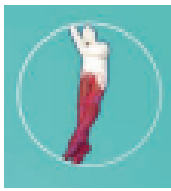
Infliximab
Etanercept
Ustekinumab
Apremilast*





Θεραπευτική στρατηγική ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών
(*European consensus*)

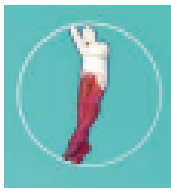




Τι κάνουμε σε περίπτωση απώλειας αποτελεσματικότητας;

Κλασικές συστηματικές θεραπείες

- Αύξηση δόσης όταν επιτρέπεται
 - κυκλοσπορίνη ως 5,0 mg/kg
 - μεθοτρεξάτη ως 30 mg/εβδ
 - ρετινοειδή ως 0,8-1 mg/kg
 - Αλλαγή σε άλλη κλασική θεραπεία
 - Μετάβαση σε βιολογικό παράγοντα
 - Συνδυασμός με βιολογικό παράγοντα
-

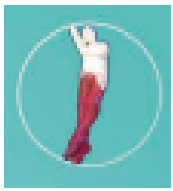


Τι κάνουμε σε περίπτωση απώλειας αποτελεσματικότητας;

Βιολογικοί παράγοντες (Anti-TNFα & Anti IL12/23)

- Μείωση δοσολογικών διαστημάτων
(Adalimumab : έγκριση για 40mg / εβδομάδα)
- Αύξηση δόσης
- Μετάβαση σε άλλον βιολογικό παράγοντα
- Θεραπεία συνδυασμού με κλασσική συστηματική θεραπεία

-
- ❖ Κανένας συνδυασμός συστηματικών θεραπειών στην ψωρίαση δεν είναι εγκεκριμένος
 - ❖ Έλλειψη δημοσιευμένων δεδομένων για Secukinumab & Apremilast



Για πόσο χρόνο συνεχίζουμε τη συστηματική (παραδοσιακή) θεραπεία σε ασθενή που έχει ανταποκριθεί πλήρως;

Κυκλοσπορίνη

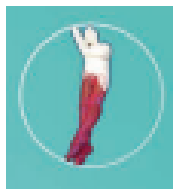
- Σύσταση για διακοπτόμενη θεραπεία διάρκειας 3-6 μηνών (δόση: 2,5-5 mg/kg)
- Δυνατότητα μακροχρόνιας θεραπείας (έως 2 χρόνια) με την κατάλληλη παρακολούθηση (δόση < 3,0 mg/kg) σε ασθενείς :
 - με σοβαρή νόσο που δεν ελέγχονται / αδυναμία λήψης άλλου φαρμάκου
 - που υποτροπιάζουν άμεσα με την διακοπή του φαρμάκου

Μεθοτρεξάτη

- Δυνατότητα χορήγησης για όσο διάστημα παραμένει αποτελεσματική και καλά ανεκτή.
- Ο κίνδυνος ηπατικής τοξικότητας είναι μικρός, αλλά θα πρέπει να αξιολογείται και η ύπαρξη επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου :
 - προϋπάρχοντα ηπατικά νοσήματα (HBV ή HCV),
 - χρήση αλκοόλ,
 - παχυσαρκία, ΣΔ, υπερλιπιδαιμία.

Ρετινοειδή

- Εξατομίκευση δόσης ανάλογα ανταπόκρισης – ανεκτικότητας και δυνατότητα μακροχρόνιας χορήγησης



Για πόσο χρόνο συνεχίζουμε τη βιολογική θεραπεία σε ασθενή που έχει ανταποκριθεί πλήρως;

- Απουσία αθροιστικής τοξικότητας σε τελικό όργανο
- Θεραπευτικά «διαλείμματα» είναι δύσκολο να επιτευχθούν χωρίς τον κίνδυνο υποτροπής ή επίπτωσης στην αποτελεσματικότητα μετά την εκ νέου έναρξη της θεραπείας
- Σύσταση για μακροχρόνια θεραπεία
- Δυνατότητα θεραπευτικών διαλειμμάτων με συνεχή παρακολούθηση σε ασθενείς με :
 - Πολύ καλή κλινική ανταπόκριση
 - Απουσία ψωριασικής αρθρίτιδας
 - Απουσία συννοσηρότητας
 - Χαμηλή επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής

Adalimumab

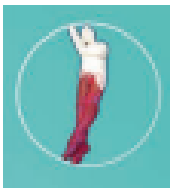
Etanercept

Infliximab

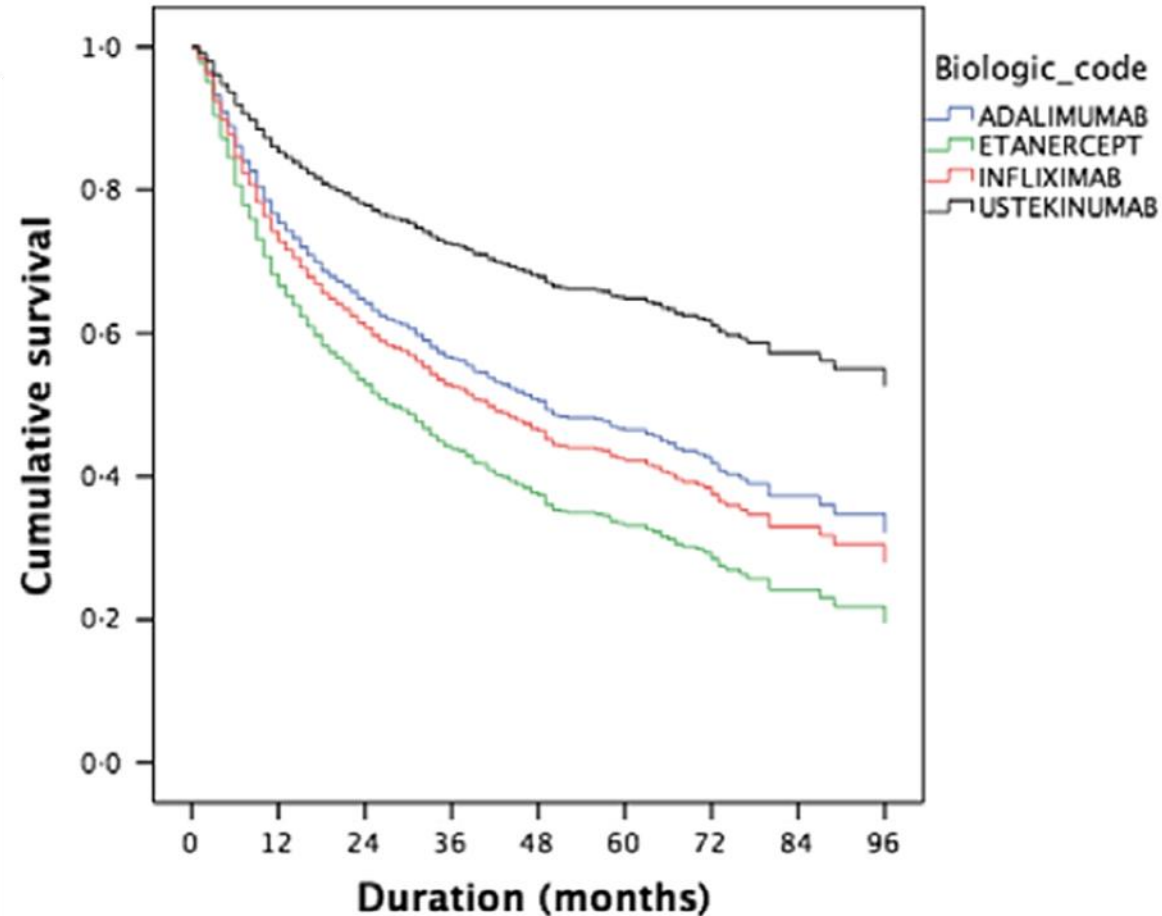
Ustekinumab

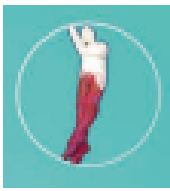
Secukinumab

Apremilast

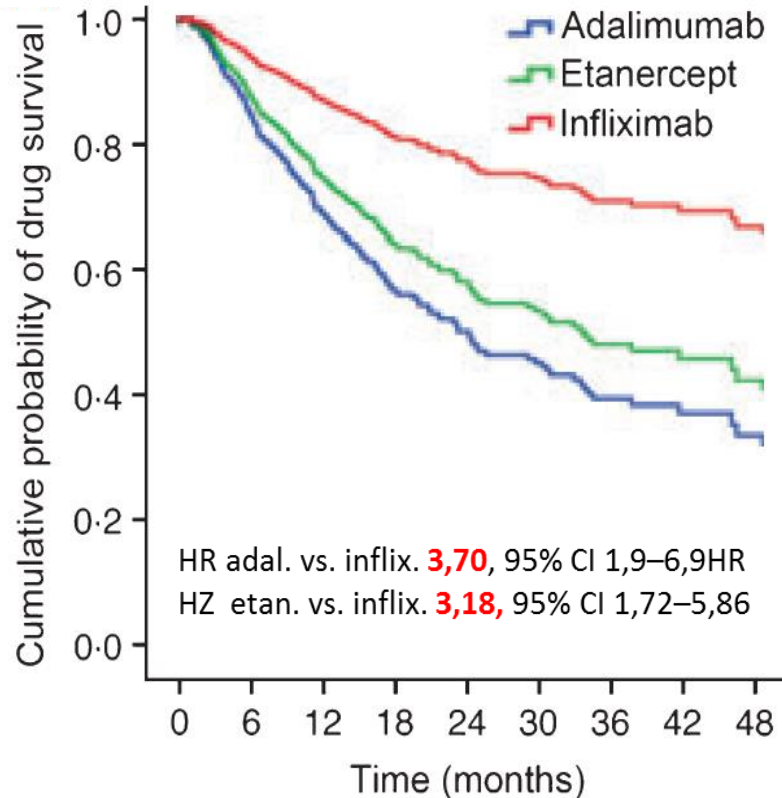


Ποσοστό ασθενών που παραμένουν σε βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση





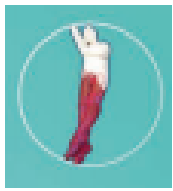
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν σε βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση στα 4 έτη



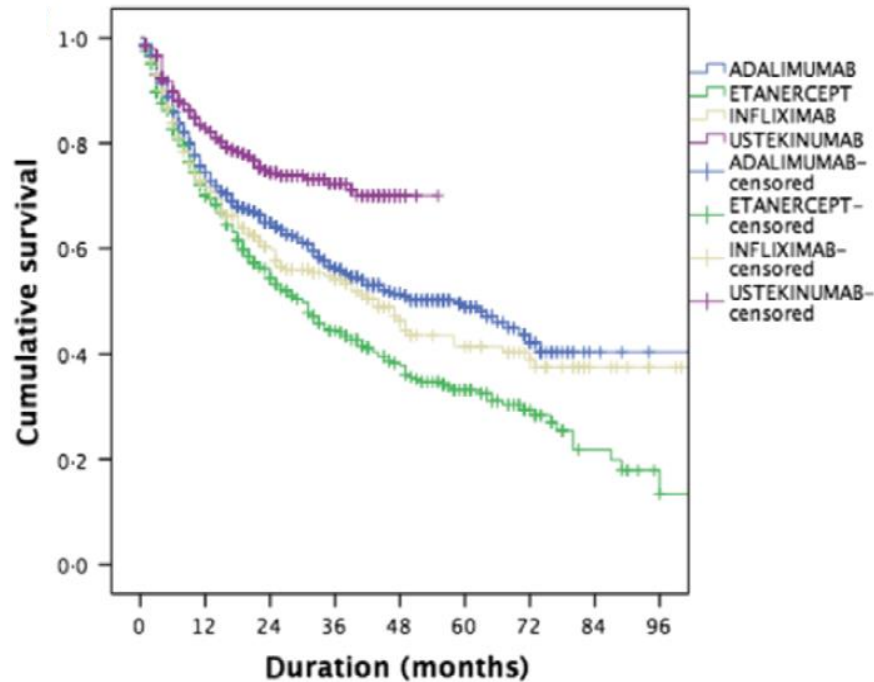
- Η συνολική αποτελεσματικότητα των anti-TNF- α μειώνεται με το χρόνο.
- Ο πρώτος λόγος διακοπής της θεραπείας είναι η απώλεια της αποτελεσματικότητας (75%)

747 ασθενείς/882 θεραπείες

etanercept	adalimumab	infliximab
311	427	144



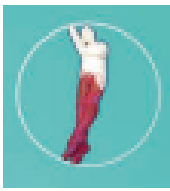
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν σε βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση στα 10 έτη



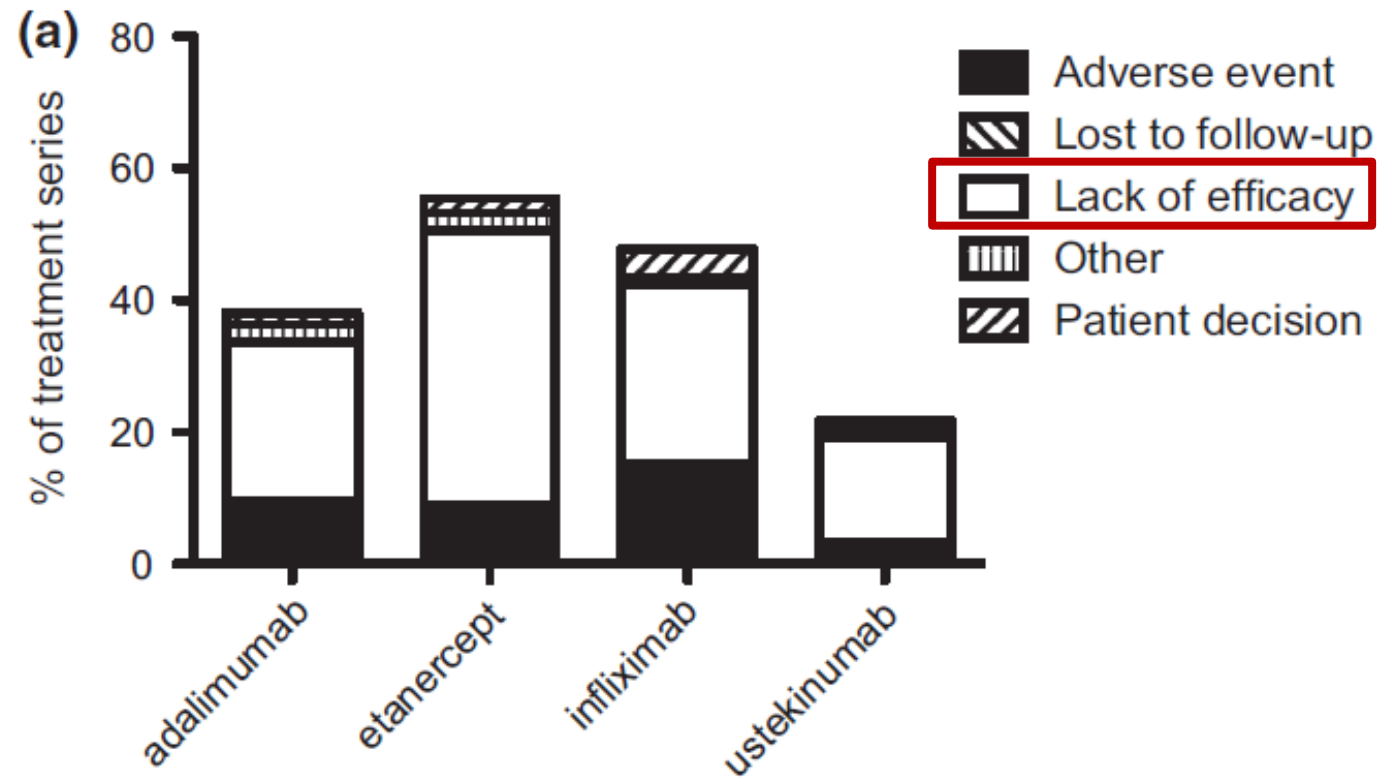
- Ο διάμεσος χρόνος παραμονής στη θεραπεία είναι 47 μήνες
- Ο κύριος λόγος διακοπής είναι η απώλεια αποτελεσματικότητας (67%)

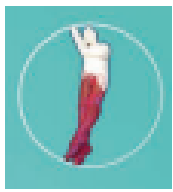
1227 ασθενείς/1867 θεραπείες

etanercept	adalimumab	infliximab	ustekinumab
449	774	253	391



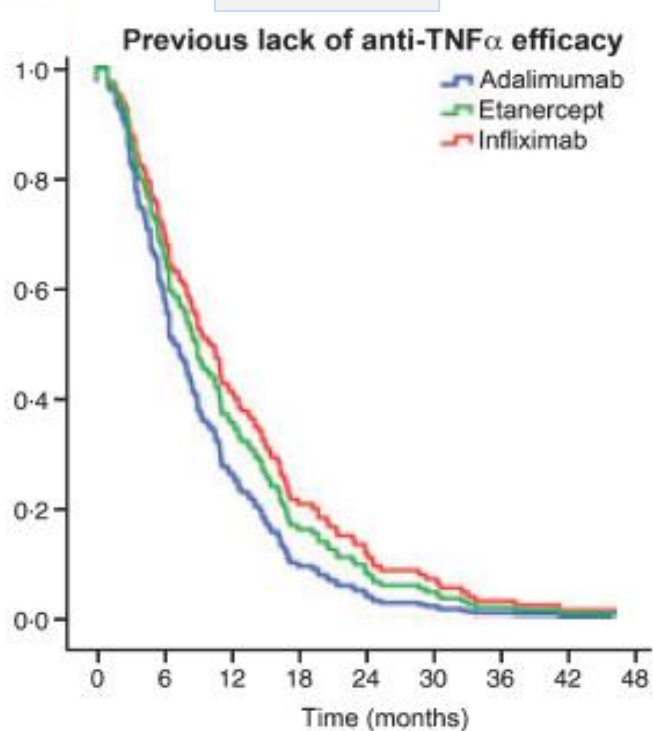
Βασικός λόγος διακοπής της βιολογικής θεραπείας η απώλεια της αποτελεσματικότητας



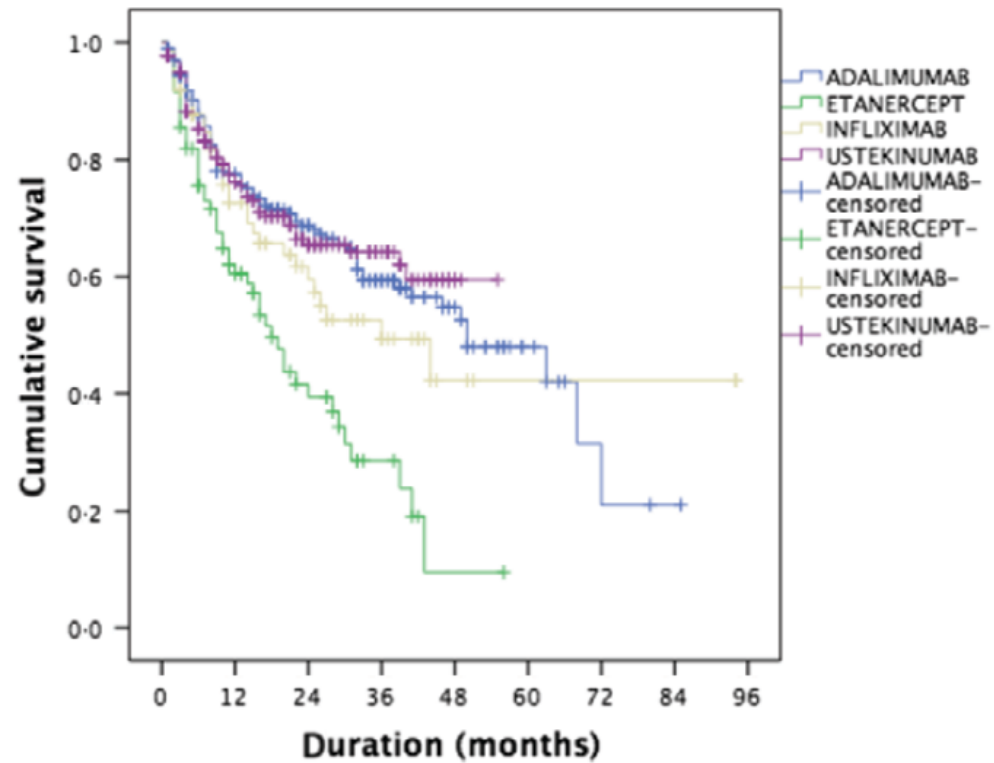


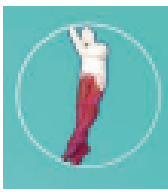
Παραμονή στη θεραπεία όταν προηγείται άλλος βιολογικός

4 χρόνια



10 χρόνια





Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study

M. Esposito,¹ P. Gisondi,² N. Cassano,³ G. Ferrucci,⁴ M. Del Giglio,² F. Loconsole,³ A. Giunta,¹ G.A. Vena,³ S. Chimenti¹ and G. Girolomoni²

¹Department of Dermatology, University of Rome Tor Vergata, Viale Oxford 81 – 00133, Rome, Italy

²Section of Dermatology and Venereology, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

³Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy

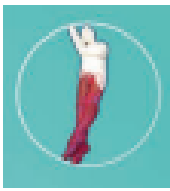
⁴Informa s.r.l., Rome, Italy

- **Στόχος:**

- η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης διατήρησης της **πρώτης** anti-TNF θεραπείας (drug survival) σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας (ΨΚΠ) [με ή χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)]
- Η εκτίμηση των αιτιών και των προγνωστικών παραγόντων για τη διακοπή της θεραπείας

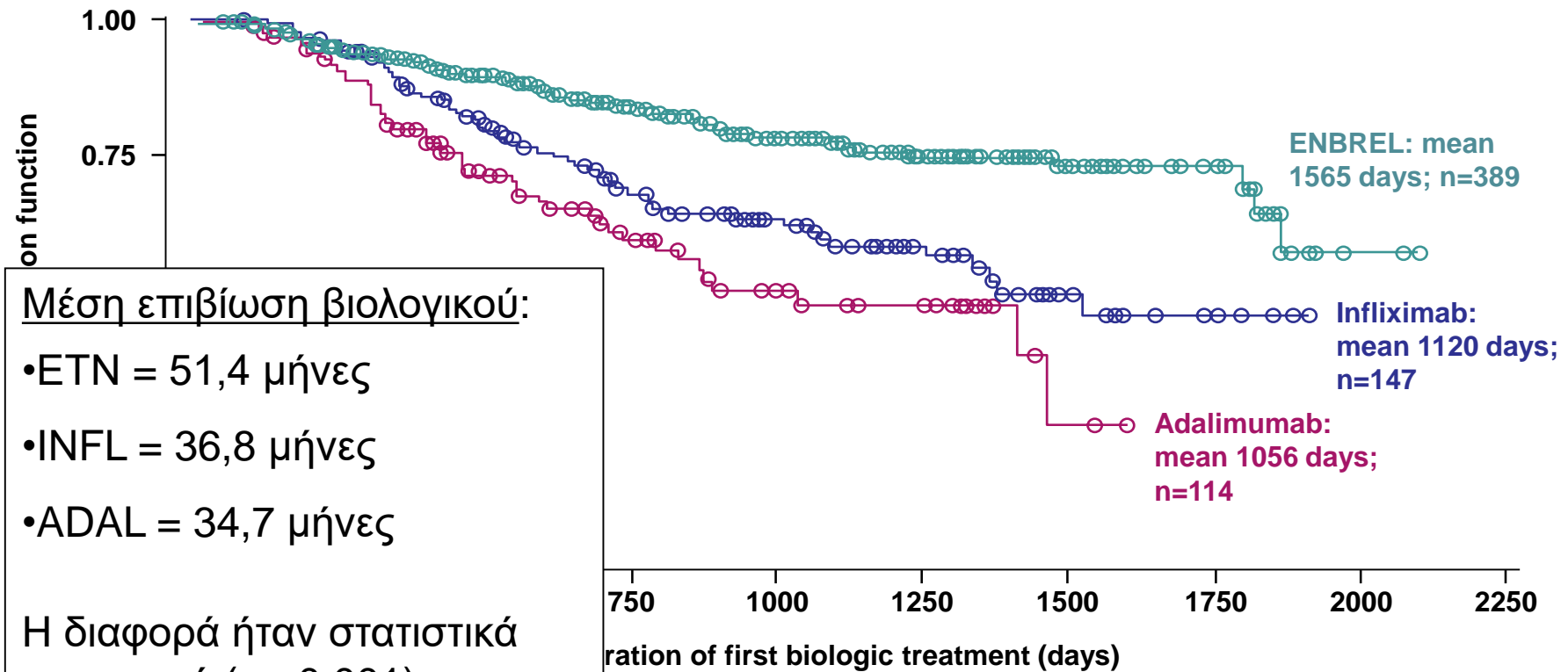
- **Μέθοδοι:**

- Αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 3 Ιταλικά Ακαδημαϊκά Κέντρα (referral centers)
- Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 650 ασθενείς με ΨΚΠ (bio-naïve) που ξεκίνησαν (και έλαβαν επί ≥ 3 μήνες) θεραπεία με ADAL ή INFL ή ETN
- Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 2,4 χρόνια ($\pm 1,3$ χρόνια)



Παραμονή των ασθενών στη θεραπεία

Αναδρομική ανάλυση σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας (\pm PsA)
στον πρώτο βιολογικό παράγοντα

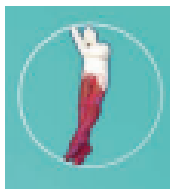


Μέση επιβίωση βιολογικού:

- ETN = 51,4 μήνες
- INFL = 36,8 μήνες
- ADAL = 34,7 μήνες

Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) για το ETN σε σύγκριση με τους άλλους δύο anti-TNF.

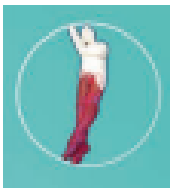
** Scheduled ENBREL discontinuations of <12 weeks in the context of an intermittent treatment strategy have not been considered as treatment failure



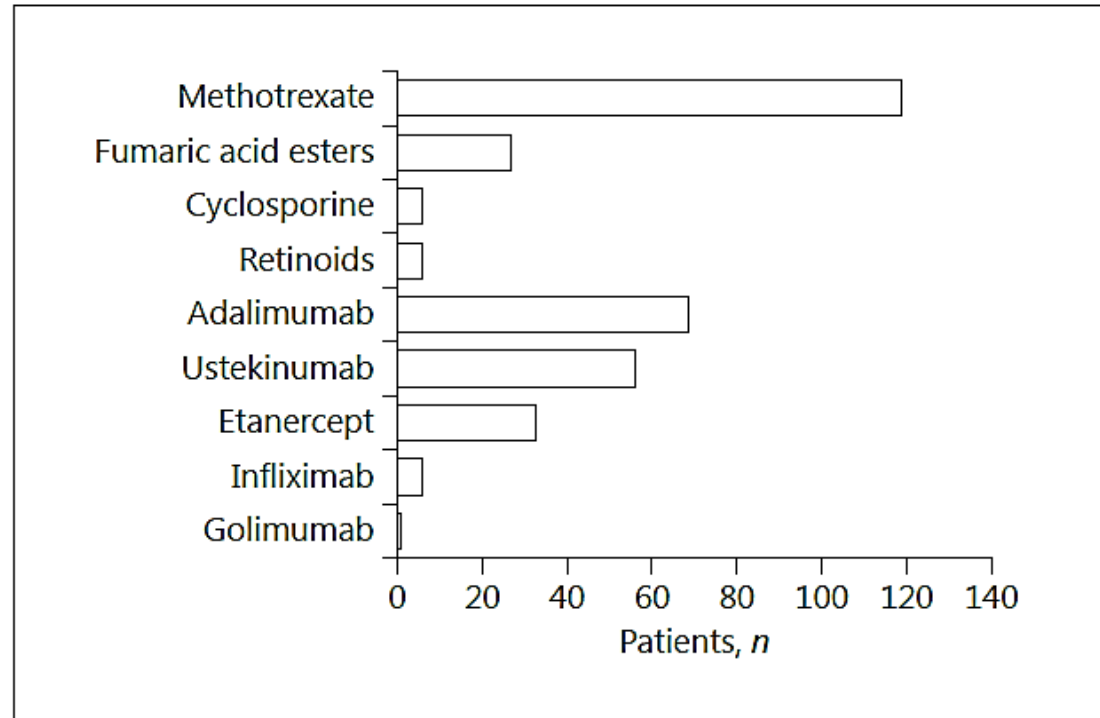
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν σε βιολογική θεραπεία στην ψωρίαση

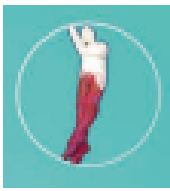
Reference	Medication	Number of patients	Length of follow-up	Survival rate (%)	Comments
Gniadecki 2011 (11) Retrospective	Etanercept	271	4 years	40	Dosing adjustments permitted for infliximab
	Adalimumab	347		40	
	Infliximab	129		70	
Esposito 2013 (12) Retrospective	Etanercept	389	29 months, average	81	Dosing adjustments for infliximab were <i>not</i> made $p < 0.0001$ for comparisons to etanercept Baseline PASI scores indicated patients treated with infliximab had most severe disease
	Adalimumab	114		59	
	Infliximab	147		62	

Σε χρονικό διάστημα **0.8–3.9 έτη**, οι βιολογικές θεραπείες χάνουν την αποτελεσματικότητά τους (**PASI-75**) στο **20-32% των ασθενών**



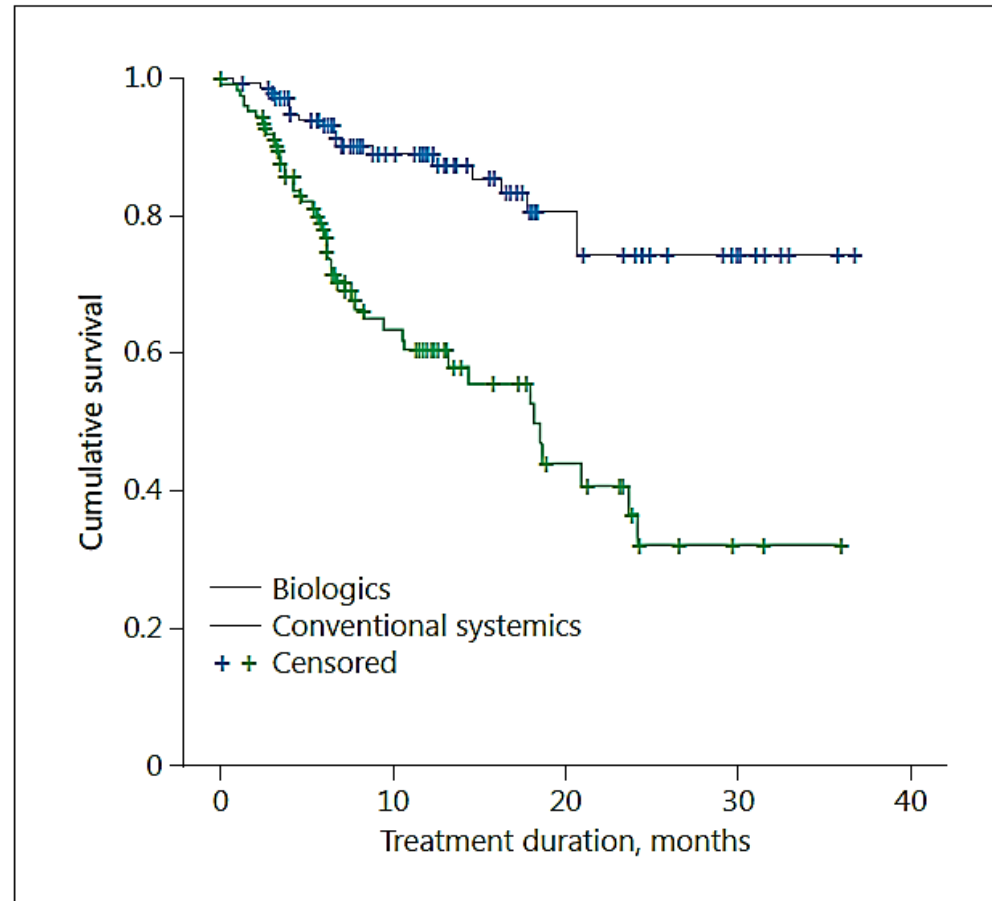
Efficacy and Survival of Systemic Psoriasis Treatments: An Analysis of the Swiss Registry SDNTT

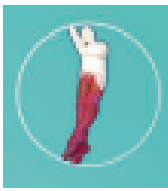




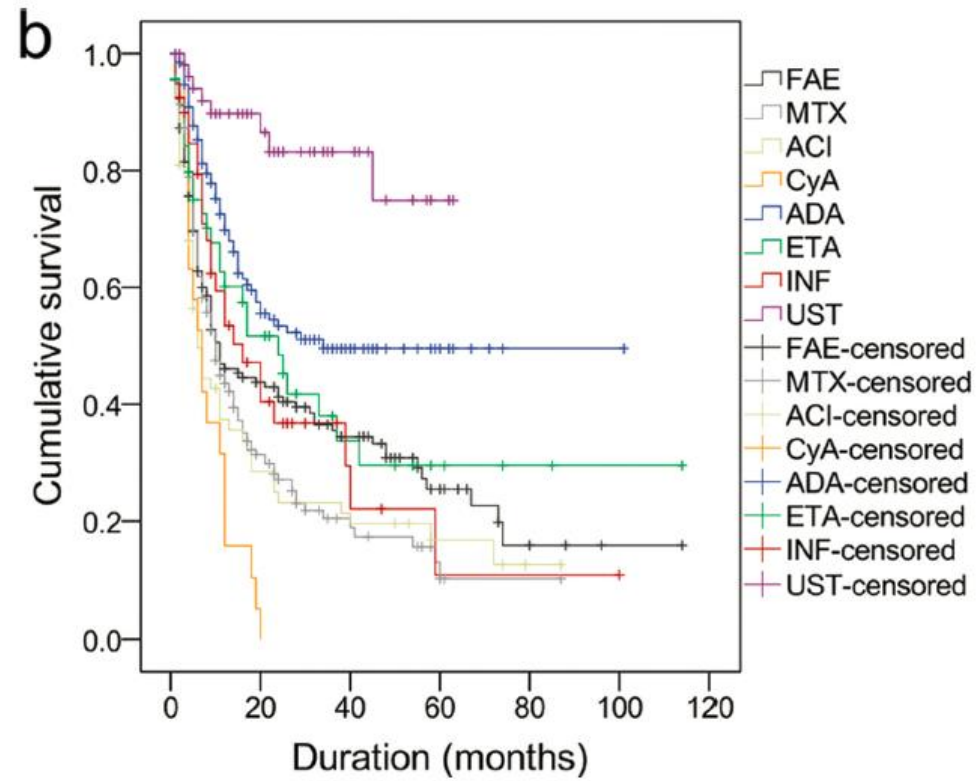
Ασθενείς που παραμένουν σε θεραπεία κλασσικές συστηματικές vs βιολογικών

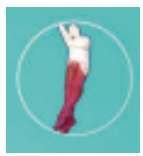
Οι ασθενείς φαίνεται να παραμένουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε θεραπεία





Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis

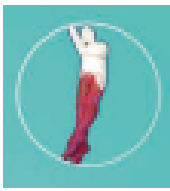




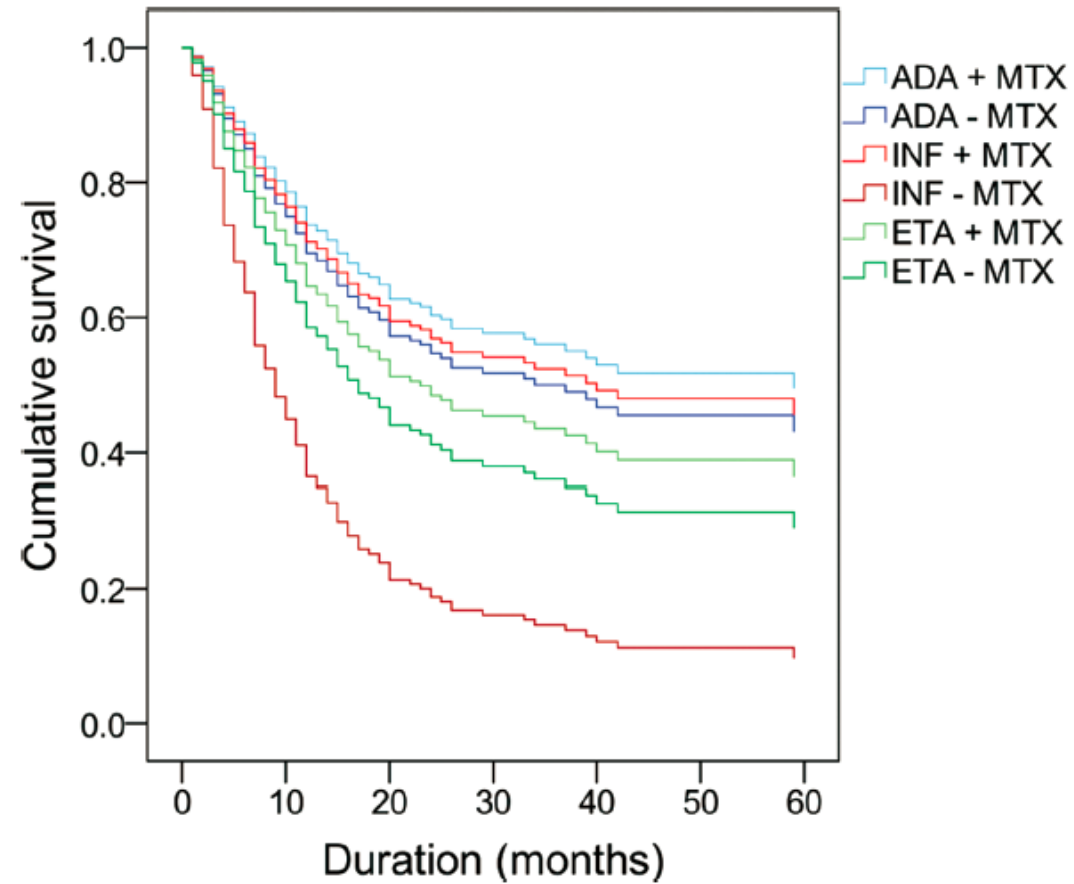
Ποσοστά παραμονής στη θεραπεία από το 1^ο έως το 5^ο έτος

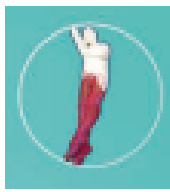
	ACI	CyA	FAE	MTX	ADA	ETA	INF	UST
1-year survival, % (SE)	37 (6)	16 (8)	46 (4)	43 (4)	70 (4)	60 (8)	53 (8)	90 (4)
2 year survival, % (SE)	23 (6)	— [#]	41 (4)	27 (4)	53 (5)	48 (8)	37 (8)	83 (6)
3-year survival, % (SE)	23 (6)	—	35 (4)	20 (4)	49 (5)	38 (8)	37 (8)	83 (6)
5-year survival, % (SE)	16 (5)	—	25 (4)	10 (4)	49 (5)	29 (8)	11 (9)	75 (10)

[#]CyA reached 0 % after 20 months.
Abbr.: SE, standard error; ACI, acitretin; ADA, adalimumab; CyA, cyclosporine A; ETA, etanercept; FAE, fumaric acid esters; INF, infliximab; MTX, methotrexate; UST, ustekinumab.



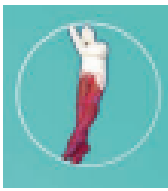
Ποιά είναι η επίδραση της προσθήκης μεθοτρεξάτης;





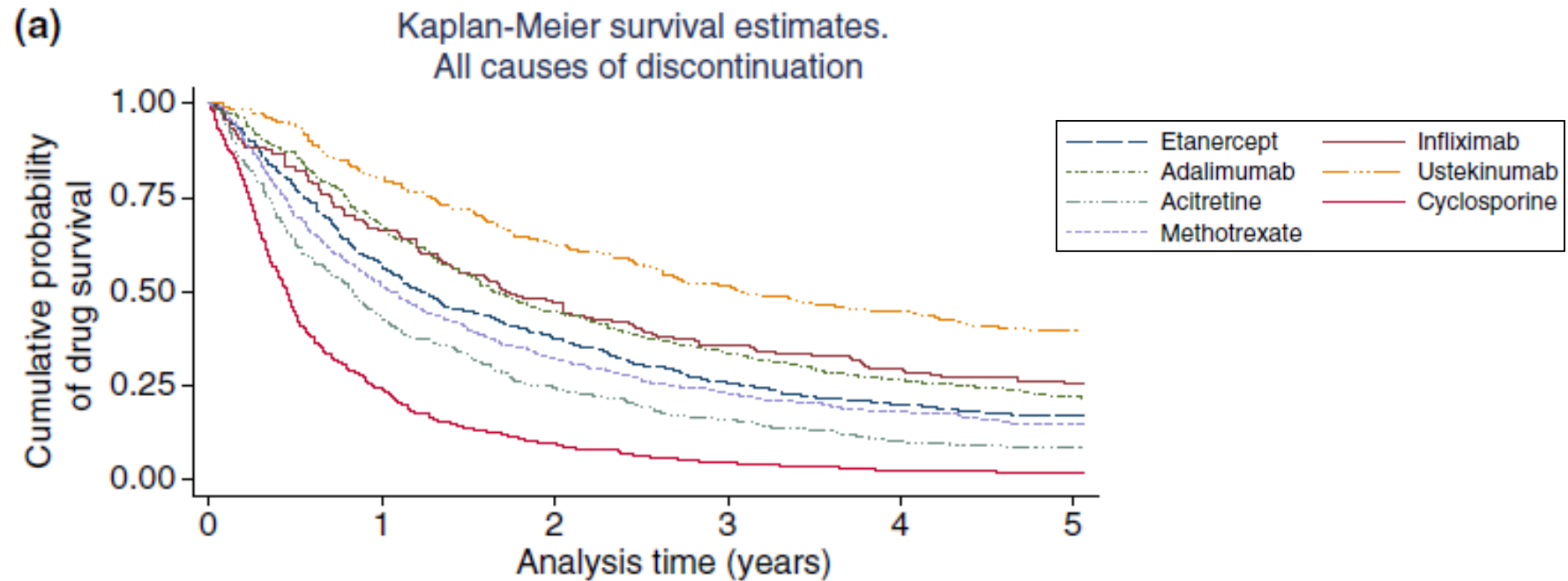
Ποσοστά και λόγοι διακοπής της θεραπείας

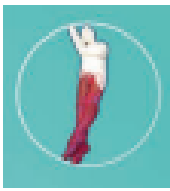
	All	ACI	CyA	F AE	MTX	ADA	ETA	INF	UST
Treatment courses	696	63	19	158	174	137	46	40	59
Discontinued, n (%) [#]	435 (62.5)	53 (84.1)	19 (100.0)	108 (68.4)	129 (74.1)	62 (45.3)	29 (63.0)	26 (65.0)	9 (15.3)
Adverse events, n (%) [#]	210 (30.2)	24 (38.1)	11 (57.9)	67 (42.4)	69 (39.7)	17 (12.4)	5 (10.9)	14 (35.0)	3 (5.1)
Lack of efficacy, skin, n (%) [#]	148 (21.3)	22 (34.9)	5 (26.3)	33 (20.9)	37 (21.3)	26 (19.0)	13 (28.3)	8 (20.0)	4 (6.8)
Lack of efficacy, joints, n (%) [#]	48 (6.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	24 (13.8)	12 (8.8)	7 (15.2)	2 (5.0)	0 (0.0)
Remission, n (%) [#]	9 (1.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other reason, n (%) [#]	29 (4.2)	2 (3.2)	3 (15.8)	9 (5.7)	5 (2.9)	3 (2.2)	3 (6.5)	3 (7.5)	1 (1.7)
Not specified, n (%) [#]	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up, n (%) [#]	21 (3.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	5 (3.2)	3 (1.7)	5 (3.6)	3 (6.5)	1 (2.5)	1 (1.7)
[#] Due to the possibility of multiple answers, the total number of reasons given for treatment discontinuation exceeds the number of terminated treatment courses. <i>Abbr.:</i> ACI, acitretin; ADA, adalimumab; CyA, cyclosporine A; ETA, etanercept; FAE, fumaric acid esters; INF, infliximab; MTX, methotrexate; UST, ustekinumab.									



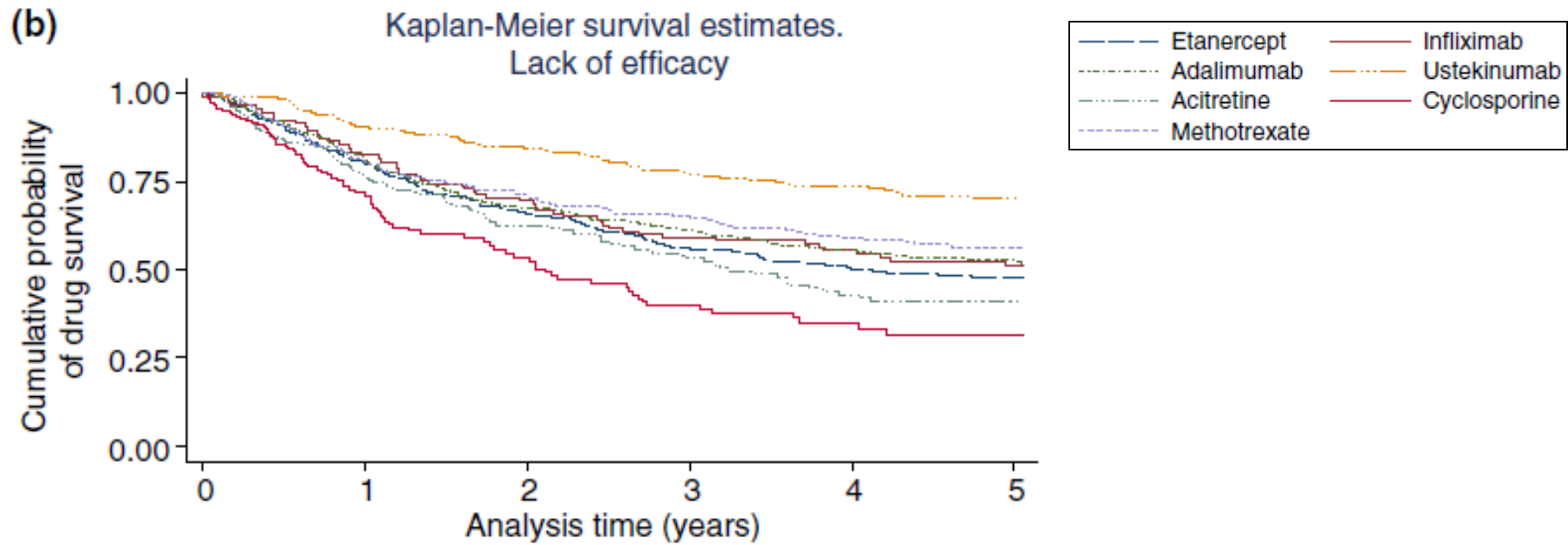
ORIGINAL ARTICLE

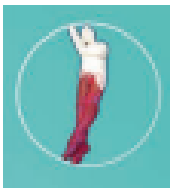
Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis





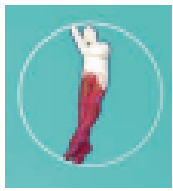
BIOBADADERM registry – Διακοπή λόγω απώλειας της αποτελεσματικότητας





Ποιοι είναι οι λόγοι της απώλειας της αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών;

- ✓ Παραγωγή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (anti-drug Abs, ADA)
- ✓ Επαγωγή άλλων προφλεγμονοδών κυτοκινών
- ✓ Ατομικές ιδιαιτερότητες στο μεταβολισμό του φαρμάκου
- ✓ ??????????????????



Πως ορίζεται η ανοσογονικότητα;

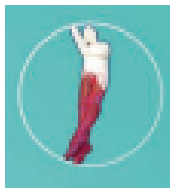
- **Ανοσογονικότητα**

- Ορίζεται ως η τάση που εμφανίζει ένα mAb στο να σχηματιστούν αντισώματα έναντι του φαρμάκου anti-drug antibodies (ADA)¹⁻³

- **Κινητική/Διάρκεια**

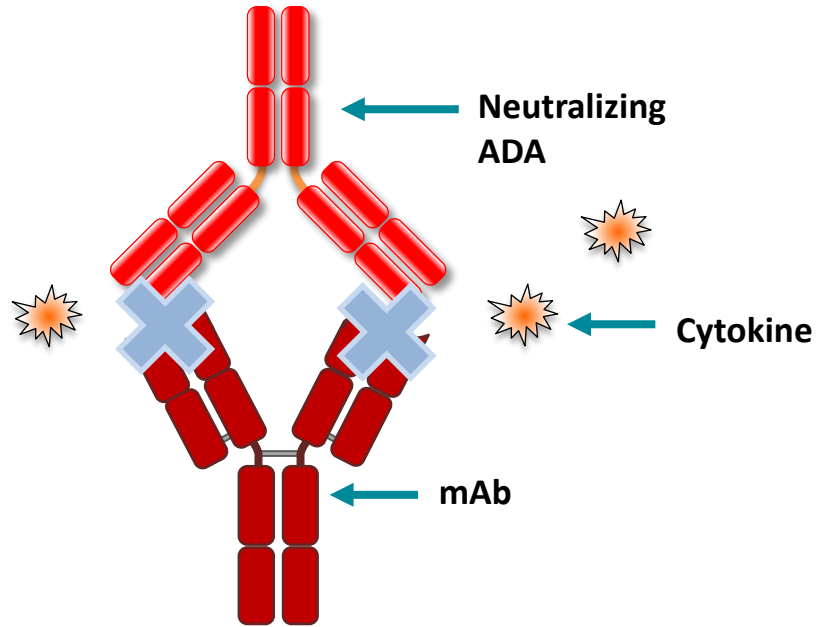
- Η ανοσογονικότητα μπορεί να είναι είτε **παροδική** είτε **μόνιμη**³
 - Στην παροδική εμφάνιση ADA έχουμε ασθενή συγγένεια σύνδεσης με την θεραπευτική πρωτεΐνη (πχ. το mAb), έχουν μικρή ή καθόλου κλινική σημασία, και όπως είναι προφανές από τον όρο δεν είναι μόνιμες.
 - Στα μόνιμα ADA, όπως επίσης αναφέρεται ως ανοσογονικότητα μακράς διάρκειας, μπορεί να υπάρχει επίδραση στο κλινικό αποτέλεσμα του mAb και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

ADA, αντισώματα έναντι φαρμάκων, PK, φαρμακοκινητική.

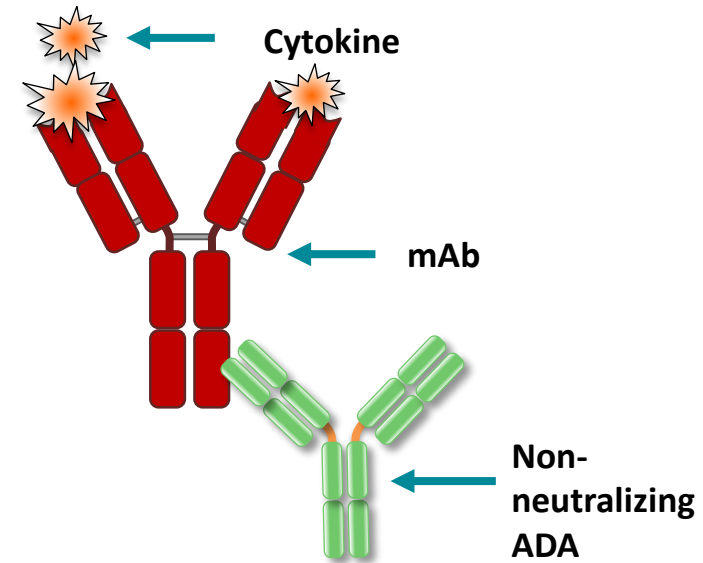


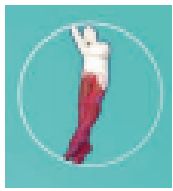
Τύποι ανοσολογικής απάντησης στη mAb θεραπεία

Εξουδετερωτικά
ADA

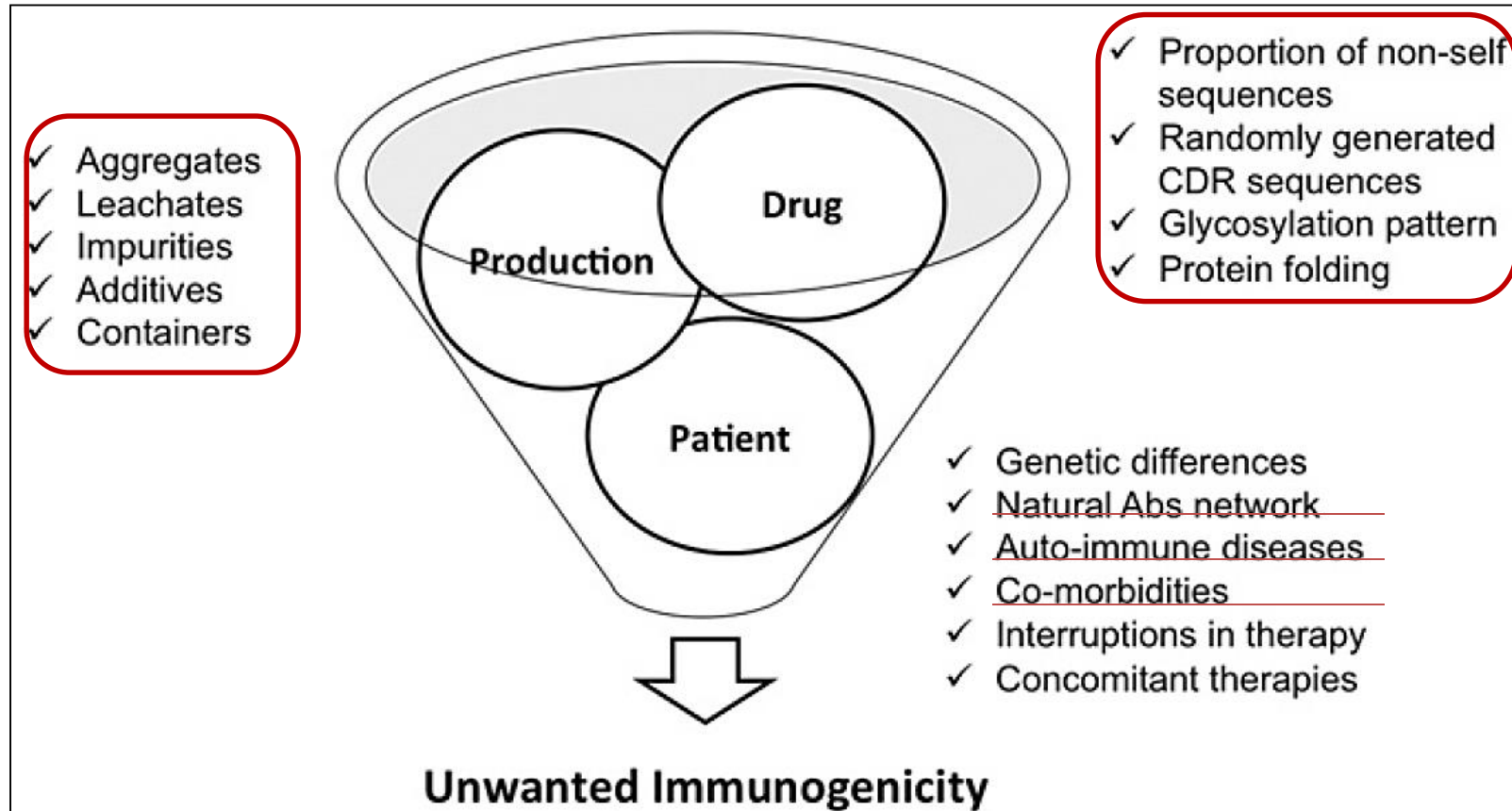


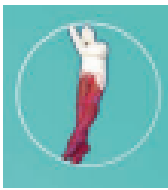
Μη- Εξουδετερωτικά
ADA





Παράγοντες μπορεί δυνητικά να επηρεάζουν την ανοσογονικότητα του φαρμάκου





Σύγκριση της ανοσογονικότητας για τους βιολογικούς παράγοντες σε διάφορα νοσήματα

Indication	Biologic treatments used	Types of antibodies	Frequency of antibodies
RA (7)	Infliximab	Neutralising	6–61%
	Adalimumab	Neutralising	0.04–87%
	Etanercept	Non-neutralising	0–18%
	Golimumab	Neutralising	0–7%
	Certolizumab pegol	Neutralising	3–25%
Psoriasis (8)	Infliximab	Neutralising	5.4–43.6%
	Adalimumab	Neutralising	8.8–44.8%
	Etanercept	Non-neutralising	0–18.3%
	Ustekinumab	Neutralising	3.8–5.4%
MS (35)	Interferon-beta	Neutralising	2–42%
	Natalizumab	Neutralising	~5%
IBD (39)	Infliximab	Neutralising	7–61%
	Adalimumab	Neutralising	9.2–17%
Haemophilia (44)	Plasma-derived factor VIII	Neutralising	23%
	Recombinant factor VIII	Neutralising	29%



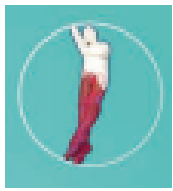
Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review*

L. Hsu, B.T. Snodgrass and A.W. Armstrong

Department of Dermatology, University of California, Davis, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, U.S.A.

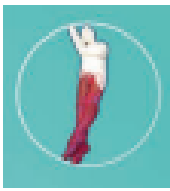
Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Ustekinumab
5.4 - 43.6 %	0 - 18.3 %	6 - 45 %	3.8 - 6 %

Η παρουσία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου, σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φαρμάκου στον ορό και χαμηλότερη αποτελεσματικότητα, πλην του etanercept



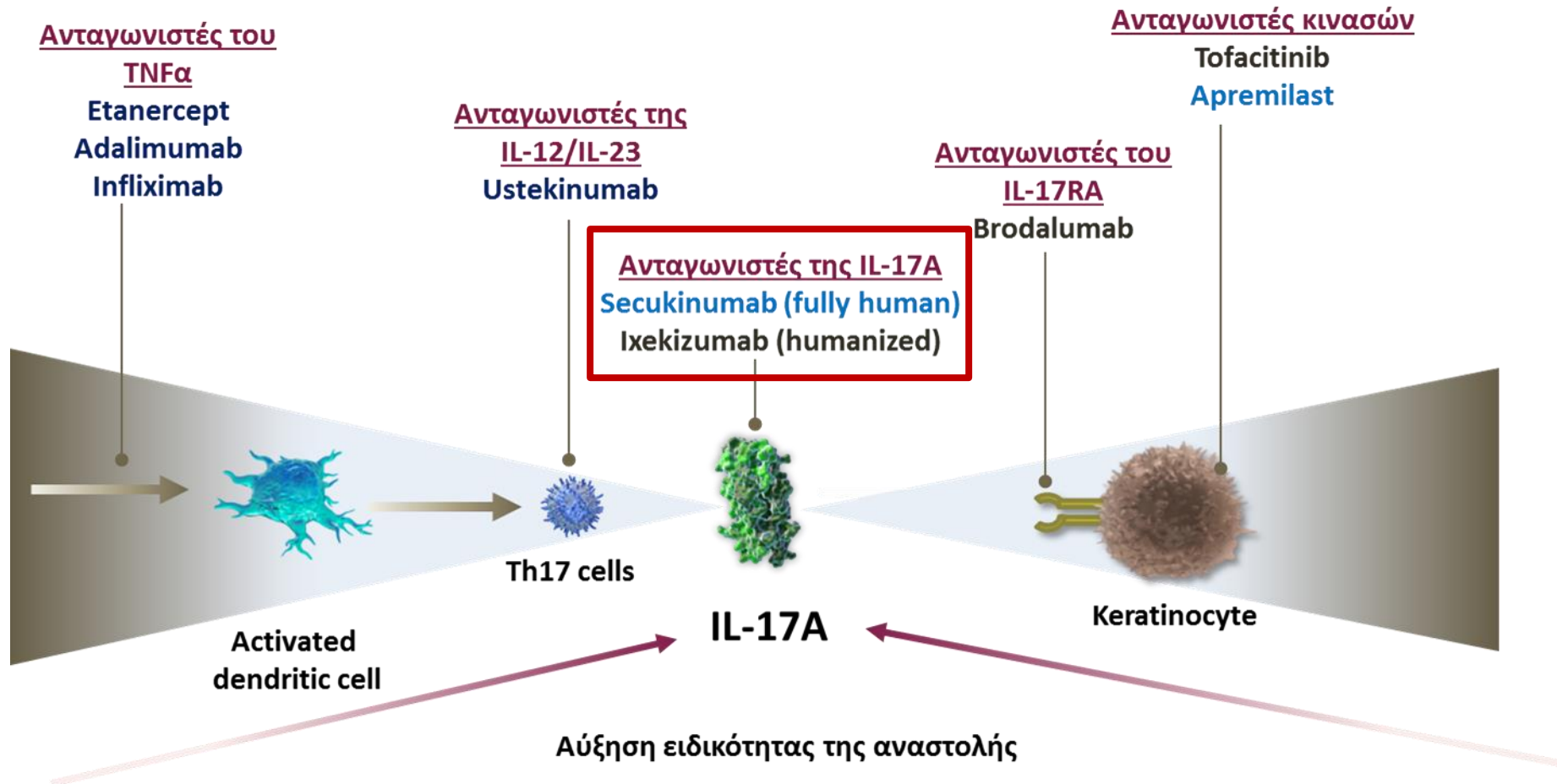
Ανάγκη για νέες θεραπείες

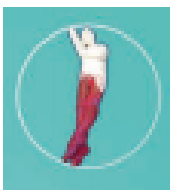
- ✓ Υψηλή αποτελεσματικότητα
- ✓ Μακροχρόνια διατήρηση της αποτελεσματικότητας (χαμηλή ανοσογονικότητα)



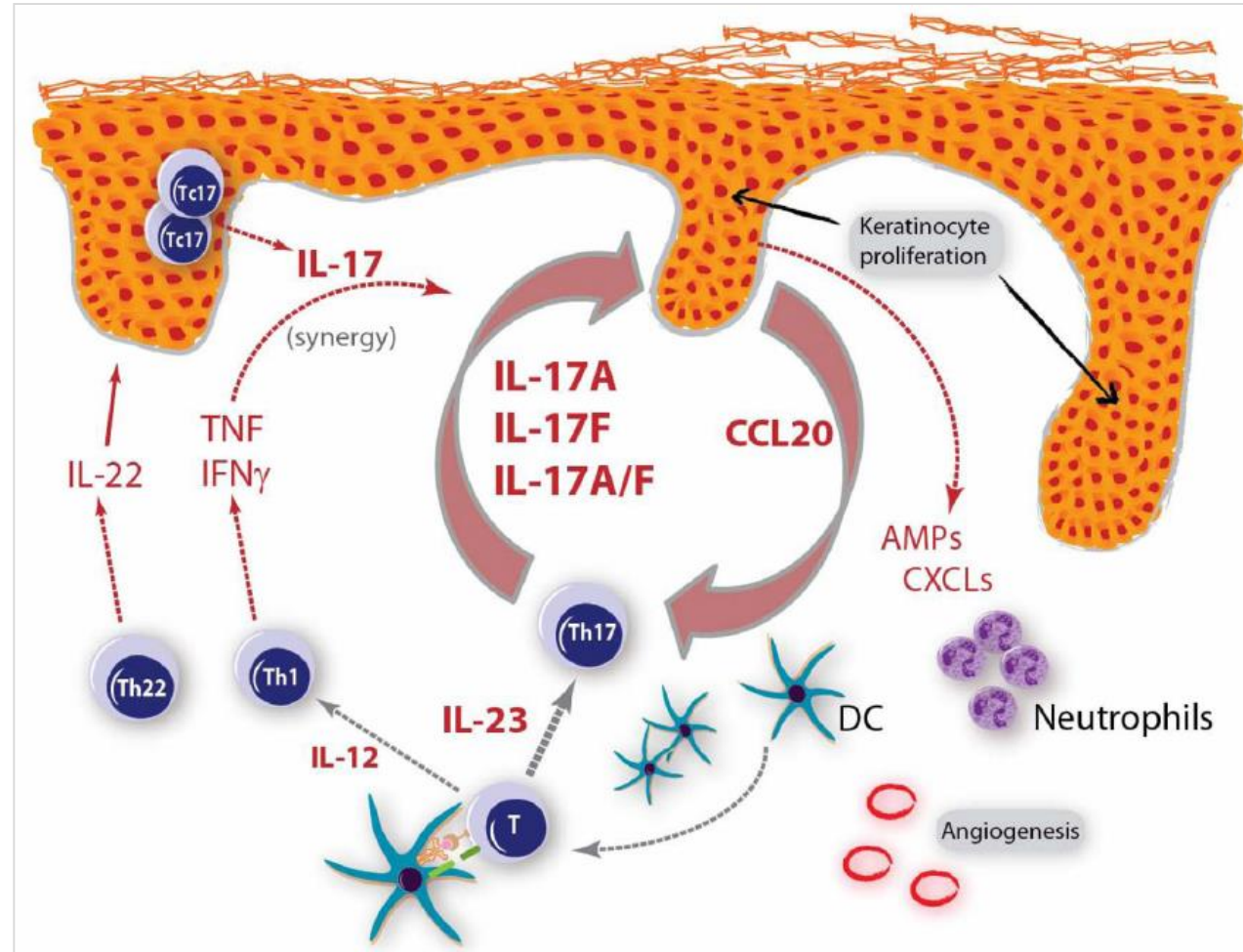
Θεραπευτικοί στόχοι στην ψωρίαση

Νέος στόχος η IL-17A

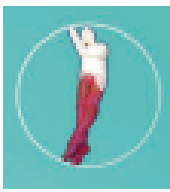




Ο κεντρικός ρόλος της IL-17A στην παθογένεια της ψωρίασης

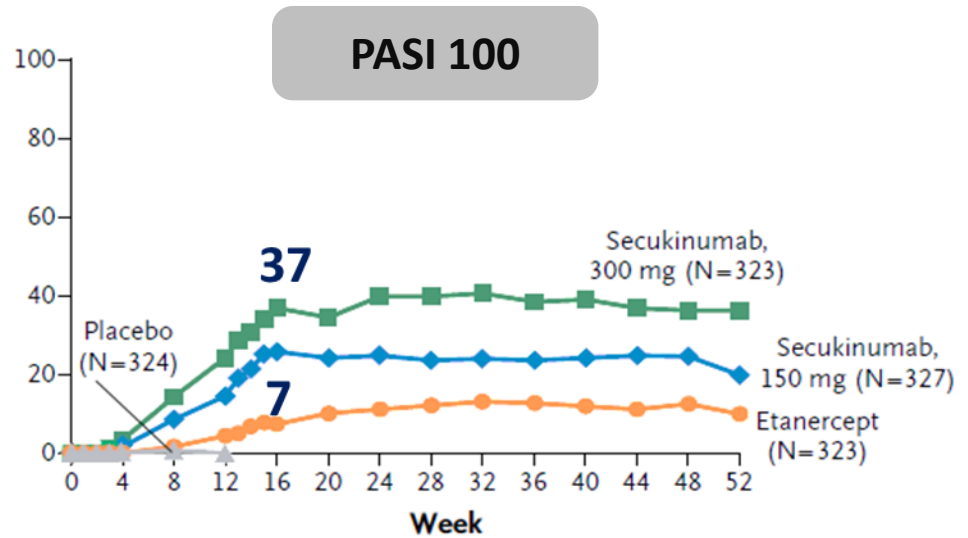
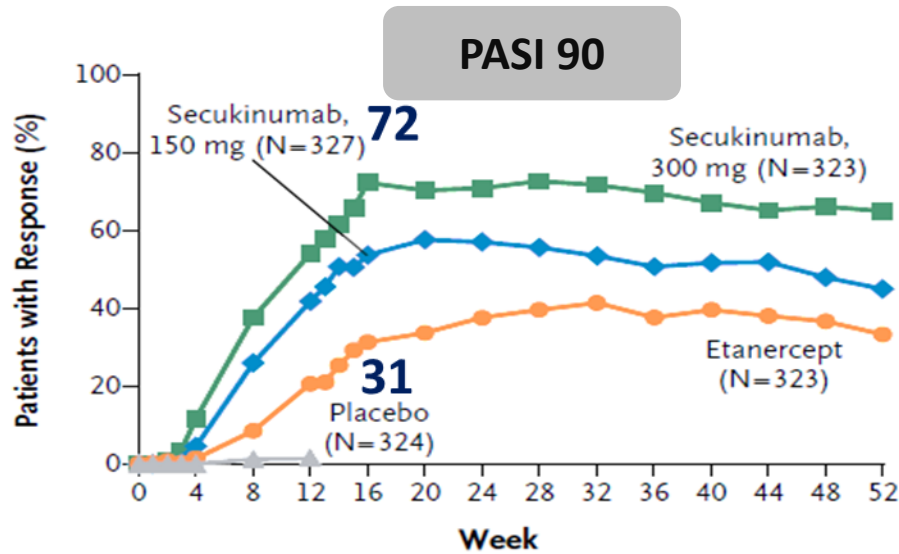


AMPs=antimicrobial peptides; DCs=dendritic cells; IL-12=interleukin-12;
IL-17=interleukin-17; IL-23=interleukin-23; Th1=T helper 1; Th17=T helper 17; Th22=T helper 22.



Η αναστολή της IL-17A οδηγεί σε υψηλή αποτελεσματικότητα

Secukinumab vs Etanercept



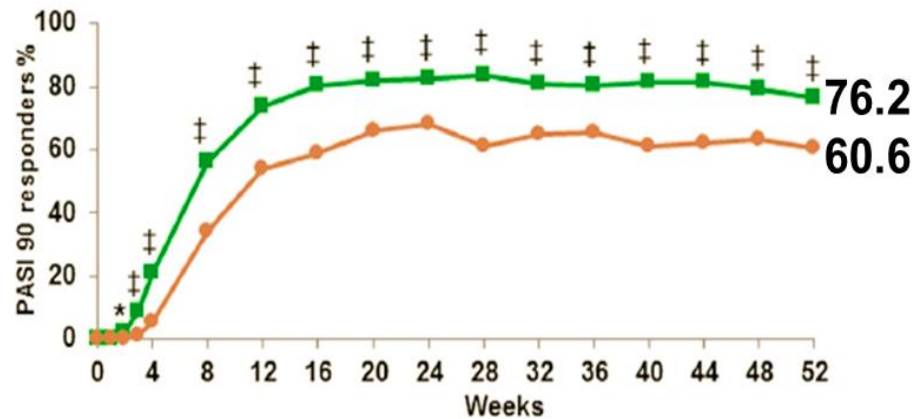
Maximal responses were observed at Week 16 with secukinumab.



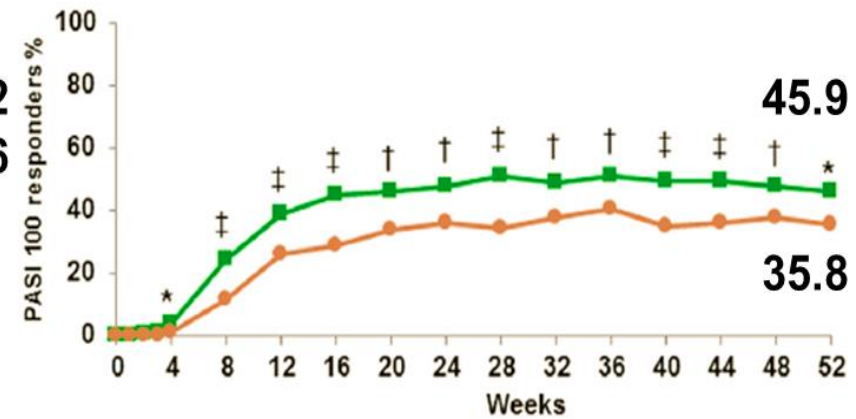
Η αναστολή της IL-17A οδηγεί σε υψηλή αποτελεσματικότητα

Secukinumab vs Ustekinumab έως 52 εβδομάδες

PASI 90

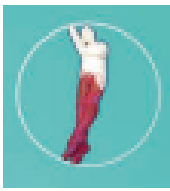


PASI 100



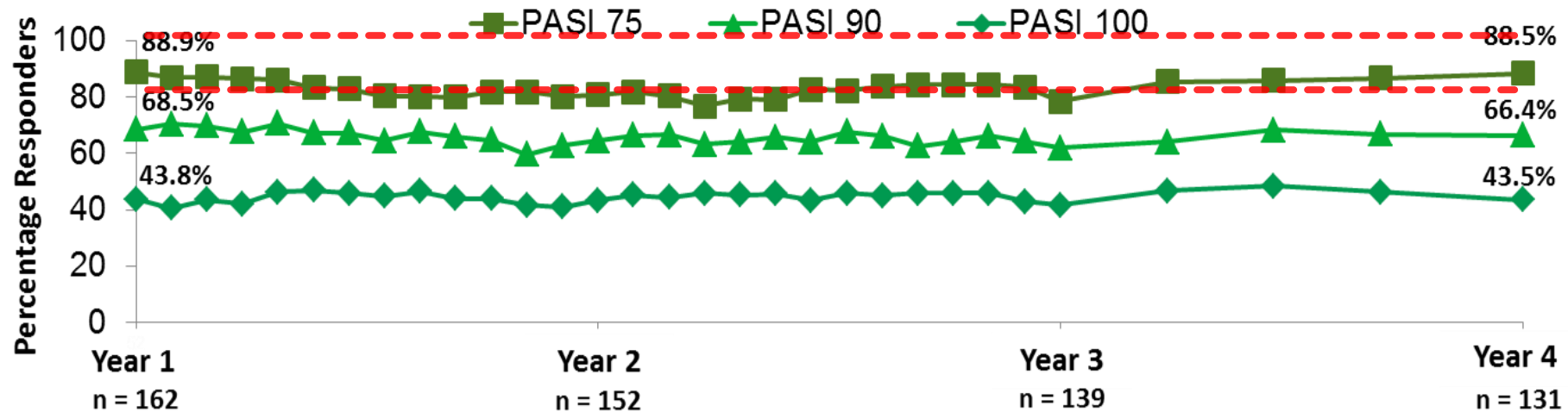
■ Secukinumab 300 mg (n = 334) ● Ustekinumab (n = 335)

Missing data were handled using multiple imputation. *P < 0.05; †P < 0.01; ‡P < 0.001 vs. ustekinumab by logistic regression.

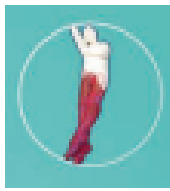


Διατήρηση της αποτελεσματικότητας στα 4 χρόνια με sekukinumab

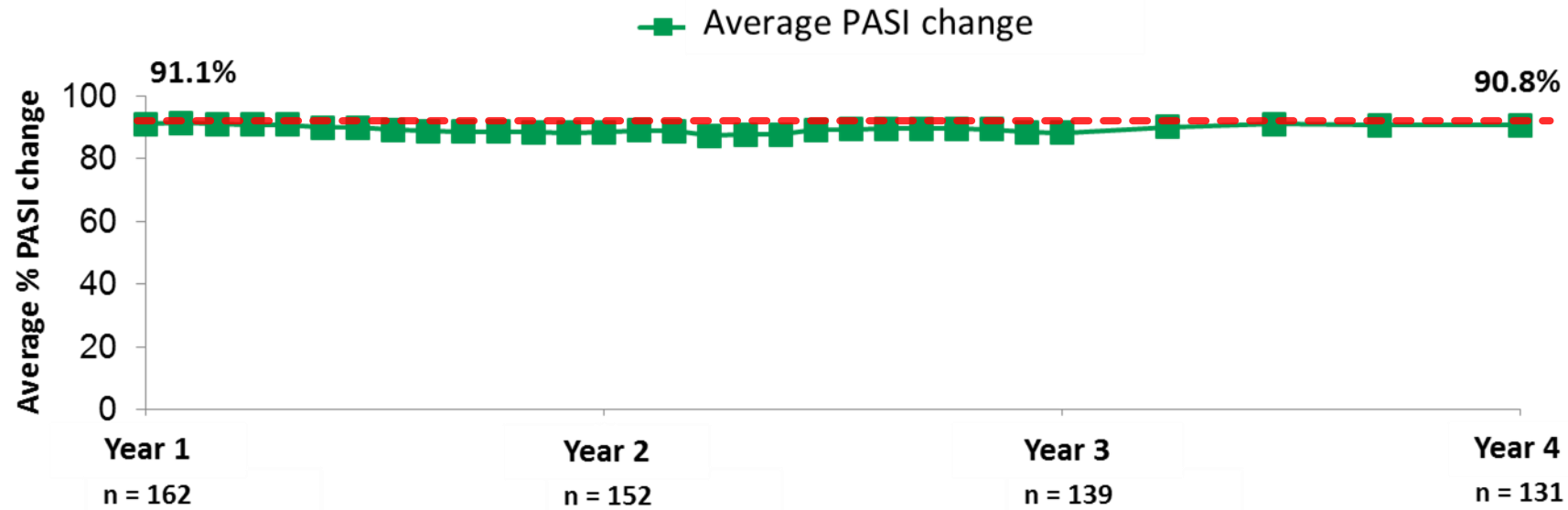
~100% των ασθενών που επέτυχαν PASI 90 και PASI 100 ανταπόκριση διατήρησαν το αποτέλεσμα απο τον 1^ο έως τον 4^ο χρόνο



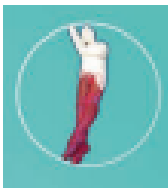
As observed analysis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index score



Μέσος όρος βελτίωσης κατά PASI έως το 4^ο έτος ήταν > 90%

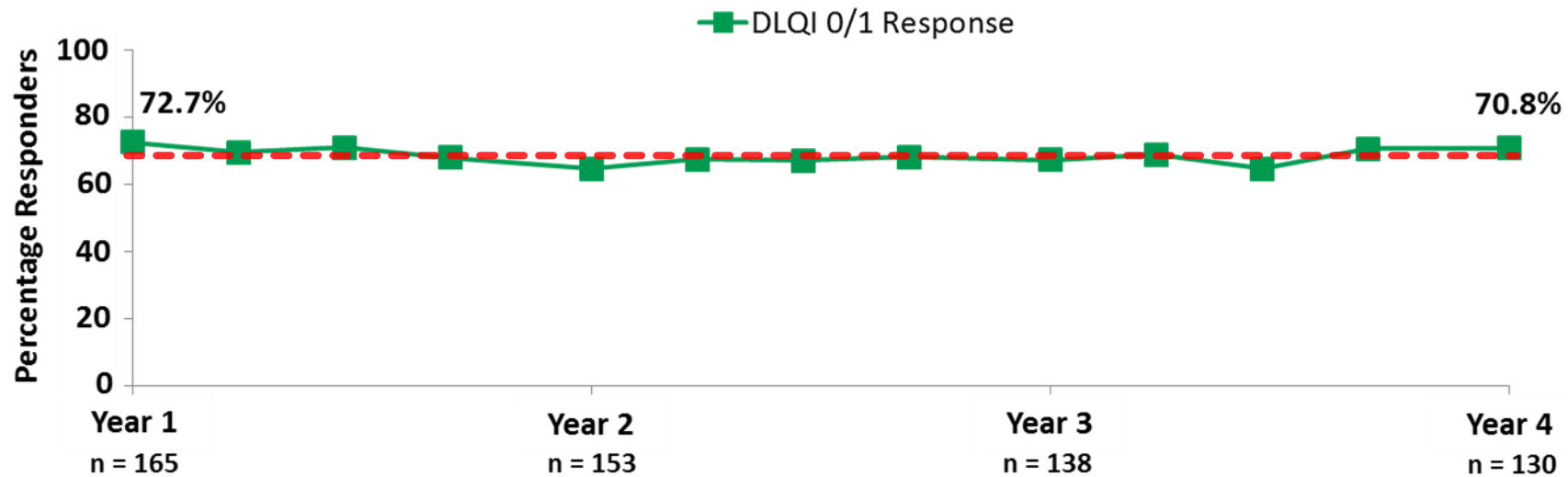


As observed analysis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index score



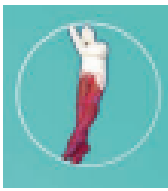
Ποιότητα ζωής των ασθενών (DLQI)

Η DLQI 0/1 ανταπόκριση (καμία επίπτωση της ποιότητας ζωής του από το νόσημά του) διατηρείται κατά την διάρκεια των 4 ετών



As observed analysis; DLQI 0/1, Dermatology Life Quality Index score of 0 or 1

R. Bissonnette et al, Secukinumab Demonstrates Sustained High Efficacy and a Favorable Safety Profile in Moderate to Severe Psoriasis Patients Through 4 Years of Treatment Presented at 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 28 September-2 October, 2016, Vienna, Austria (Oral presentation)



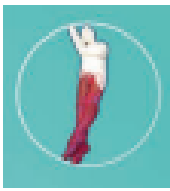
Ανοσογονικότητα των βιολογικών παραγόντων στην ψωρίαση

Agent	Structure	Target	Region of greatest immunogenicity	ADA type	Reported range (%)	Clinical effects of ADA development	Median ± SE time to treatment discontinuation (months) [14]
Βιολογικός παράγοντας		Αναφερόμενα Ποσοστά ADA (%)					
	antibody (human constant and murine variable regions)			neutralizing			
	Etanercept				0 - 18.3	No effect on response rates [64, 65]	30 ± 2.5 ^a
	Infliximab				5.4 - 43.6	Significant reduction in serum infliximab levels [15, 21, 22]	44 ± 5.6 ^b
Adalimumab	Fully human monoclonal antibody	TNF	Drug-binding site	Anti-idiotypic; neutralizing	6-50.9 [16,	Significant attenuation in PASI score responses [9, 17, 20, 68]	
	Adalimumab				6 - 50.9	Increased risk for infusion-site reactions [8, 9]	
	Ustekinumab				3.8 - 6	Significant reduction in serum adalimumab levels [21, 31, 43]	59 ± 6.9 ^b
Ustekinumab	Fully human monoclonal antibody	IL-12; IL-23	Drug-binding site	Anti-idiotypic; neutralizing	3.8-6 [16]	Significant reduction in response rates (time points ranging from 12 to 52 weeks) [10, 31, 43, 45]	
	Secukinumab				0 - 0.4	Trend toward a reduction in PASI 75 response rates after 28 and 52 weeks of treatment [19, 23]	NC
Secukinumab	Fully human monoclonal antibody	IL-17A	Drug-binding site	Anti-idiotypic; neutralizing	0-0.4	Limited data to date suggest minimal effects on PASI scores [11, 18]	NA

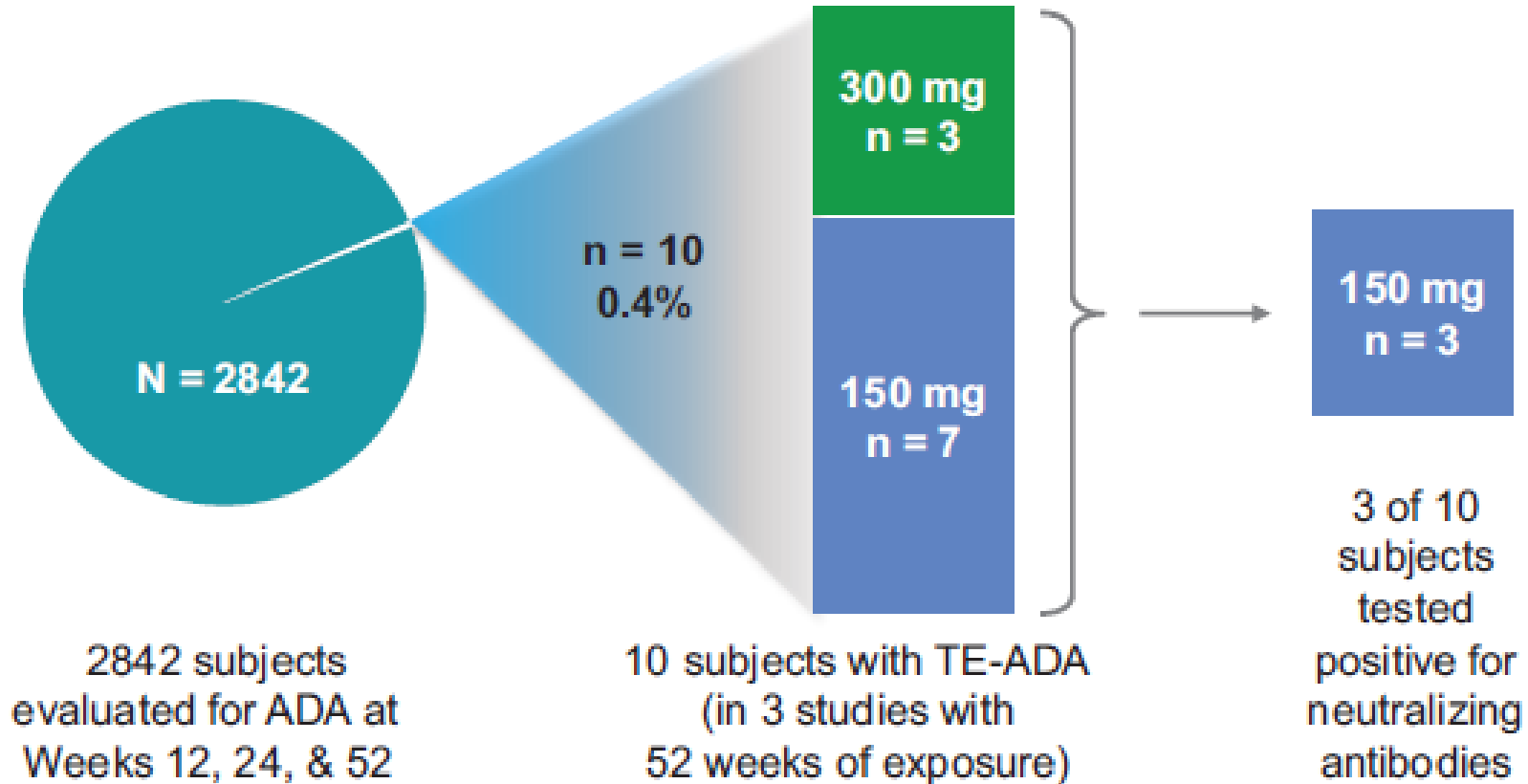
ADA antidrug antibody, IgG immunoglobulin G, IL interleukin, NA not available, NC not computable, PASI Psoriasis

^a $p < 0.001$ vs. adalimumab; $p = 0.008$ vs. infliximab

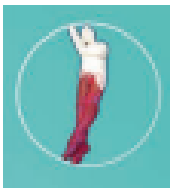
^b Worse than ustekinumab ($p < 0.001$)



Χαμηλή ανοσογονικότητα (0,4%) καθόλη τη διάρκεια θεραπείας, όπως προκύπτει από τις 6 μελέτες φάσης 3 στην ψωρίαση



Δεν υπήρξε συσχέτιση με αλλαγή στη φαρμακοκινητική του Secukinumab, με αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή με έλλειψη αποτελεσματικότητας



Συμπεράσματα

- ✓ Η μακροχρόνια διατήρηση της αποτελεσματικότητας είναι βασικός στόχος στη διαχείριση των ασθενών με ψωρίαση.
- ✓ Βασικός λόγος διακοπής των βιολογικών θεραπειών είναι η έλλειψη αποτελέσματος
- ✓ Η ανοσογονικότητα φαίνεται να είναι ένας παράγοντας για τη διατήρηση του αποτελέσματος
- ✓ Με τους αναστολείς της IL-17A φαίνεται να ανεβάζουμε την πήχη της αποτελεσματικότητας

Σας ευχαριστώ!

