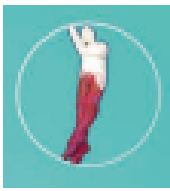


**«Η σημασία της έγκαιρης έναρξης συστηματικής θεραπείας και η μακροχρόνια διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς με ψωρίαση»**

*Είναι δυνατή η επίτευξη υψηλής αποτελεσματικότητας στις δύσκολες μορφές της νόσο;*

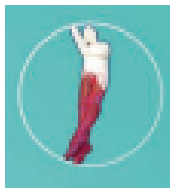
**Μαρίνα Παπουτσάκη MD, Phd**  
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

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



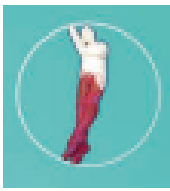
# «Δύσκολες» μορφές ψωρίασης

- ✓ Η ψωριασική ονυχία
- ✓ Η ψωρίαση παλαμών-πελμάτων
- ✓ Ψωριασική αρθρίτιδα

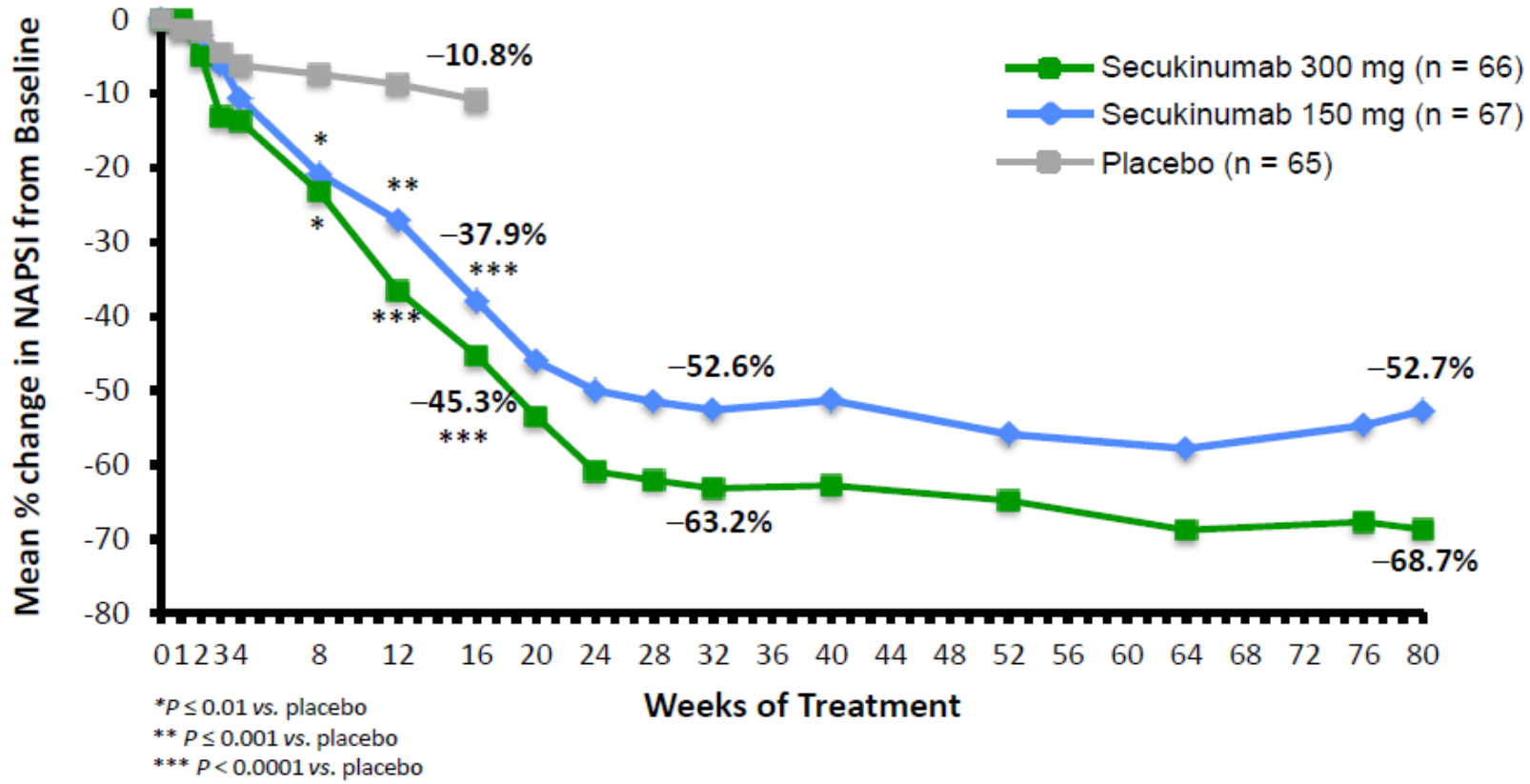


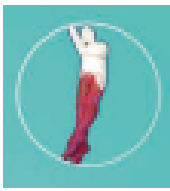
# Θεραπείες ψωριασικής ονυχίας

- ✓ **Τοπική θεραπεία**, τοπική συνδυαστική (+καλσιποτριόλη), ενδοβλαβικές ενέσεις, συστηματική θεραπεία: επίτευξη μέγιστης αποτελεσματικότητας και σε 1έτος
- ✓ Ρόλος **φωτοθεραπείας**, PDT, PDL: περιορισμένος
- ✓ **Συμβατική θεραπεία**: λιγότερο ταχεία και αποτελεσματική συγκριτικά με βιολογική
- ✓ **Βιολογικοί παράγοντες**: αυξανόμενος αριθμός ελεγχόμενων μελετών, με ικανοποιητικά αποτελέσματα: δεδομένα από υποαναλύσεις
- ✓ Χρήση διαφορετικών δεικτών αξιολόγησης: NAPSI, mNAPSI, target nail NAPSI, PNSS, NAS, F-PGA. Διαφορές στον σχεδιασμό, στα κριτήρια και στη διάρκεια μελετών
- ✓ Ανομοιογενή δεδομένα αποτελεσμάτων → πρακτικά αδύνατη η μετανάλυση

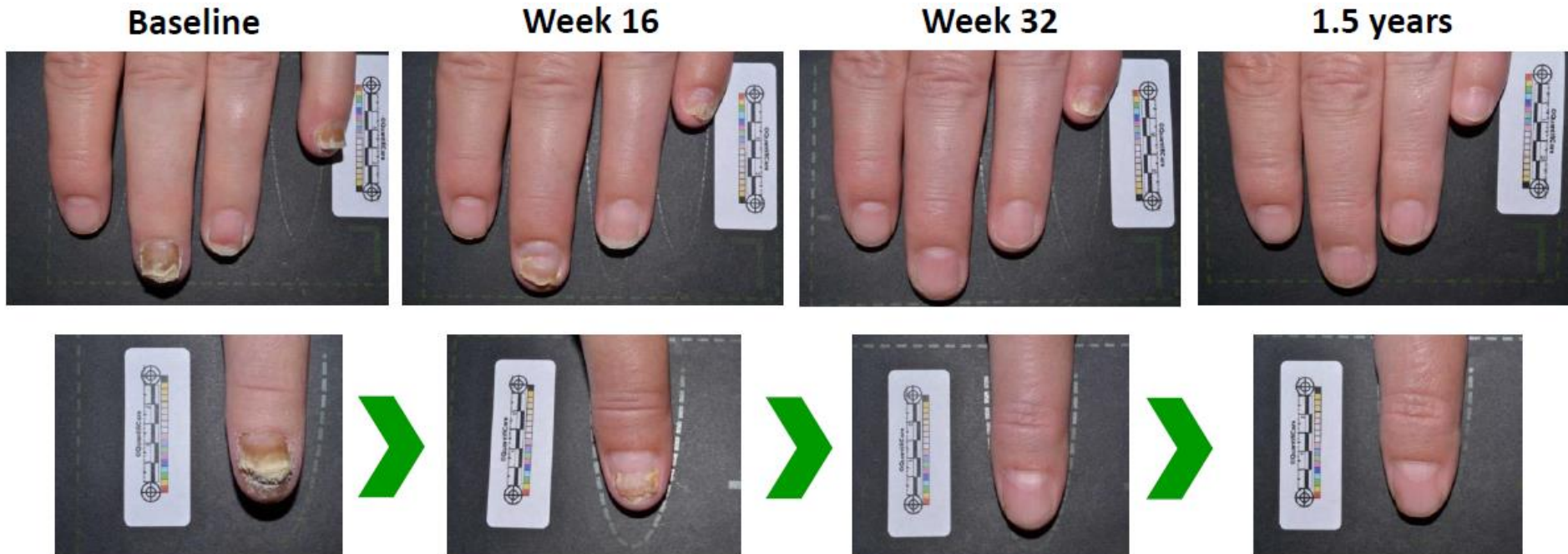


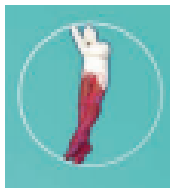
# Βελτίωση 70% της ψωριασικής ονυχίας στον 1.5 χρόνο





# Βελτίωση 70% της ψωριασικής ονυχίας στον 1.5 χρόνο

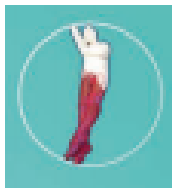




# Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων: Συμβατική θεραπεία

- Απουσία τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών για τις συμβατικές κλασικές θεραπείες
- Ασιτρετίνη, PUVA, CsA, MTX έχουν περιγραφεί παραδοσιακά ως αποτελεσματικές, αν και σε αρκετές αναφορές η βελτίωση ήταν οριακή και με ταχεία κλινική υποτροπή

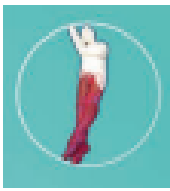
Treatment option	Advantages and disadvantages
Topical corticosteroids	+ Effective treatment approach in limited disease + Higher efficacy under occlusion - Risk of contact allergic dermatitis (avoid use of multiple agents)
PUVA	+ Moderate efficacy in extensive disease + Avoids systemic adverse effects + Maximum benefit/synergic effect when used in combination with acitretin - Time consuming, patient inconvenience
Acitretin	+ Moderate efficacy in extensive disease + Maximum benefit/synergic effect when used in combination with PUVA - Teratogenic - Mucocutaneous dryness, dyslipidemia
Methotrexate	+ Moderate efficacy in extensive disease + Moderate to severe palmoplantar pustulosis/palmoplantar psoriasis refractory to acitretin or PUVA, or contraindications to acitretin or PUVA - Teratogenic - Abdominal discomfort, hepatotoxicity
Ciclosporin	+ Moderate efficacy in extensive disease + Moderate to severe palmoplantar pustulosis/palmoplantar psoriasis refractory to acitretin or PUVA, or contraindications to acitretin or PUVA - Hypertension, nephrotoxicity
Anti-TNF and anti-IL-12/23	+ May represent a valid treatment option when prescribed for concomitant illness - Conflicting results in palmoplantar pustulosis and palmoplantar psoriasis (limited number of clinical trials) - Potential adverse events related to immunomodulatory action - Risks of paradoxical palmoplantar pustulosis and paradoxical psoriasis with use of anti-TNF agents
Anti-IL-17	+ Efficacy in palmoplantar psoriasis shown with secukinumab (GESTURE trial) and ixekizumab (UNCOVER-2 trial) + May represent a valid treatment option in patients with palmoplantar psoriasis with extensive extra-acral psoriatic lesions
Apremilast	+ ESTEEM 2 reported efficacy in palmoplantar psoriasis + Mild adverse events, no laboratory monitoring



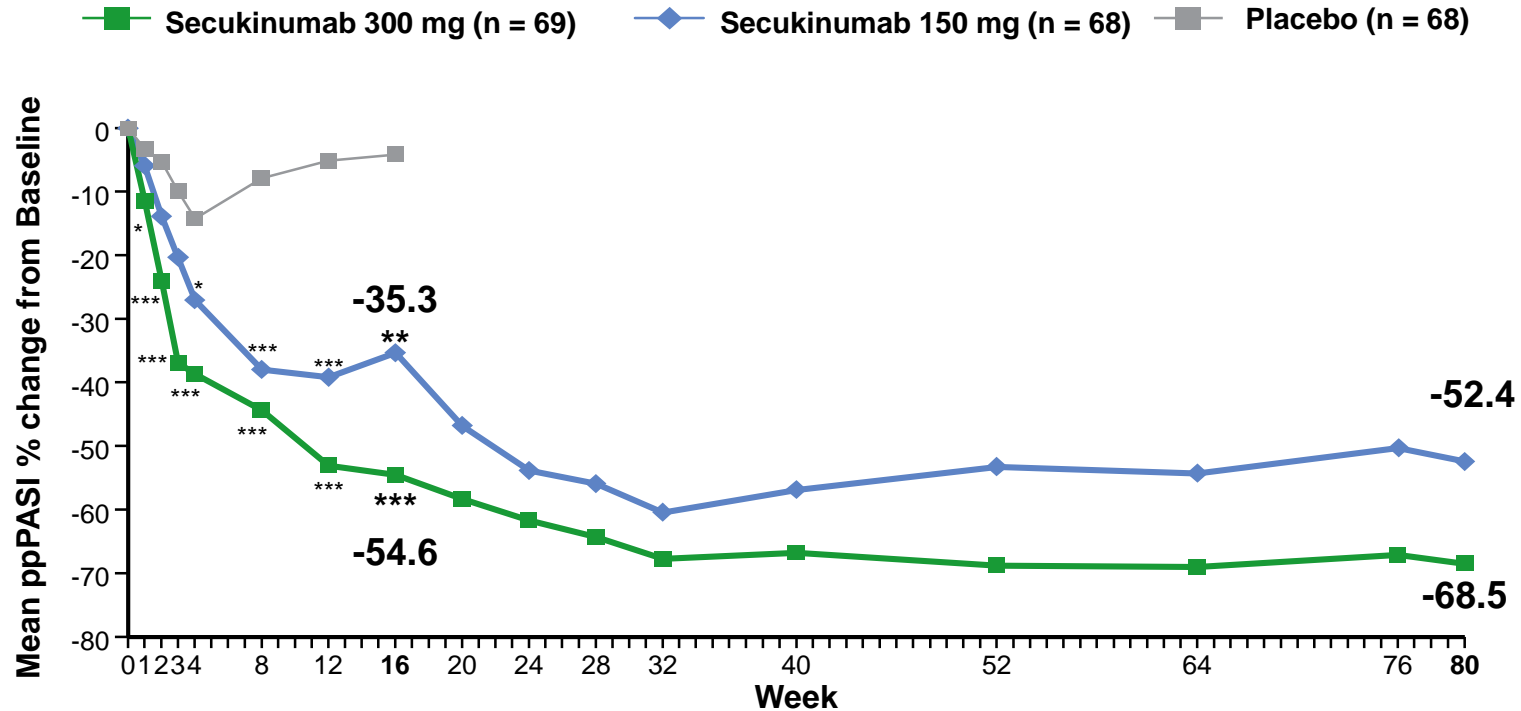
# Ψωρίαση παλαμών-πελμάτων: Βιολογικές Θεραπείες

- Βιολογικές θεραπείες: λίγες και μικρές ελεγχόμενες μελέτες. Δεδομένα από υποαναλύσεις, σειρές και αναφορές περιστατικών
- Αντικρουόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας με anti-TNF παράγοντες. Αρκετά περιστατικά PPP έχουν αναφερθεί ως παράδοξο φαινόμενο των αντι-TNF
- Μερικές μικρές σειρές ασθενών έχουν δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα του ustekinumab
- Αρκετές μελέτες αναφέρουν το σημαντικό ρόλο της IL-17 και την αυξημένη έκφραση της IL-17A (x190) στην ψωρίαση παλαμών-πελμάτων

Treatment option	Advantages and disadvantages
Topical corticosteroids	+ Effective treatment approach in limited disease + Higher efficacy under occlusion – Risk of contact allergic dermatitis (avoid use of multiple agents)
PUVA	+ Moderate efficacy in extensive disease + Avoids systemic adverse effects + Maximum benefit/synergic effect when used in combination with acitretin – Time consuming, patient inconvenience
Acitretin	+ Moderate efficacy in extensive disease + Maximum benefit/synergic effect when used in combination with PUVA – Teratogenic
Methotrexate	– Mucocutaneous dryness, dyslipidemia + Moderate efficacy in extensive disease + Moderate to severe palmoplantar pustulosis/palmoplantar psoriasis refractory to acitretin or PUVA, or contraindications to acitretin or PUVA – Teratogenic
Ciclosporin	– Abdominal discomfort, hepatotoxicity + Moderate efficacy in extensive disease + Moderate to severe palmoplantar pustulosis/palmoplantar psoriasis refractory to acitretin or PUVA, or contraindications to acitretin or PUVA – Hypertension, nephrotoxicity
Anti-TNF and anti-IL-12/23	+ May represent a valid treatment option when prescribed for concomitant illness – Conflicting results in palmoplantar pustulosis and palmoplantar psoriasis (limited number of clinical trials) – Potential adverse events related to immunomodulatory action – Risks of paradoxical palmoplantar pustulosis and paradoxical psoriasis with use of anti-TNF agents
Anti-IL-17	+ Efficacy in palmoplantar psoriasis shown with secukinumab (GESTURE trial) and ixekizumab (UNCOVER-2 trial) + May represent a valid treatment option in patients with palmoplantar psoriasis with extensive extra-acral psoriatic lesions
Apremilast	+ ESTEEM 2 reported efficacy in palmoplantar psoriasis + Mild adverse events, no laboratory monitoring

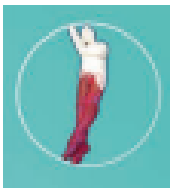


# ~ 70 % μείωση του ppPASI έως τον 1.5 χρόνο με secukinumab 300 mg



\* $P < 0.05$  vs. placebo; \*\* $P < 0.001$  vs. placebo; \*\*\* $P < 0.0001$  vs. placebo. p values of secukinumab vs. placebo are only available until Week 16. ppPASI, palmoplantar psoriasis area and severity index. MI (multiple imputation) used for missing data

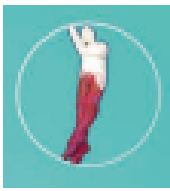




~ 70 % μείωση του ppPASI έως τον 1.5 χρόνο με secukinumab 300 mg



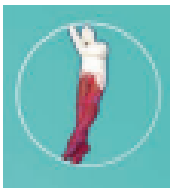
Secukinumab Shows Significant Improvement in Patient-Reported Outcomes in Difficult-to-Treat Palmoplantar Psoriasis: 1.5 Year Data From the GESTURE Study, AB Gottlieb et al, Poster presented on Sunday 05 March, 14:00–14:05; 2017 AAD Meeting, Orlando, Florida, USA



# Μεγάλα ποσοστά ασθενών με PsA δεν είναι ικανοποιημένοι με τις τρέχουσες θεραπείες

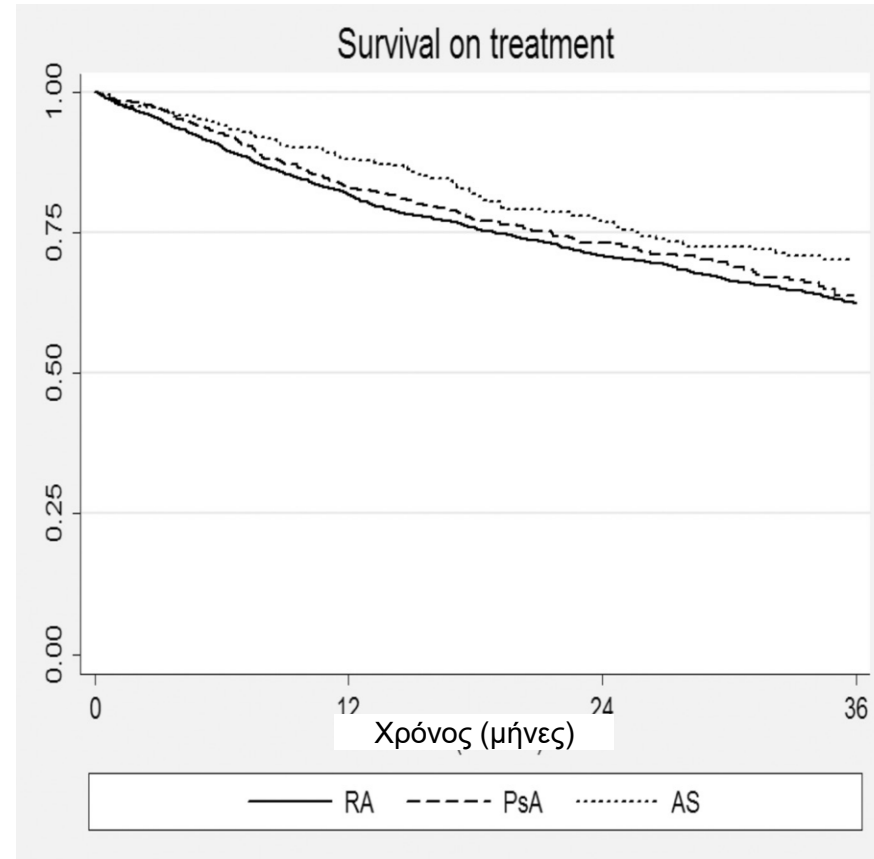


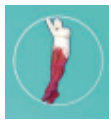
Δεδομένα εθνικής μελέτης που συλλέχθηκαν από το Εθνικό Ίδρυμα Ψωρίασης ΗΠΑ



# Παραμονή στη θεραπεία για τους Αντι-TNF παράγοντες σε Όλες τις Φλεγμονώδεις Αρθρίτιδες

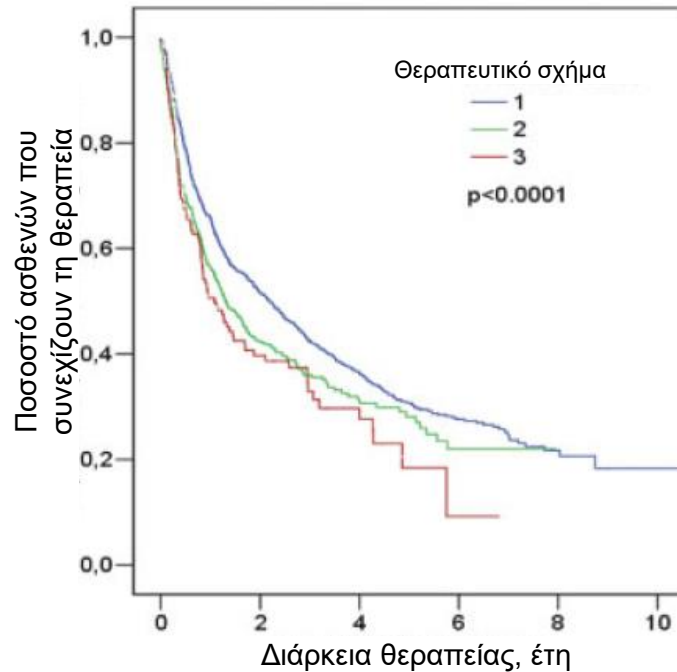
Υπολογισμοί Kaplan-Meier της Αδρής Παραμονής Στη Θεραπεία Ανά Διάγνωση





# Ψωριασική Αρθρίτιδα

## Αποτυχία Θεραπείας με Διαδοχικούς Αντι-TNF



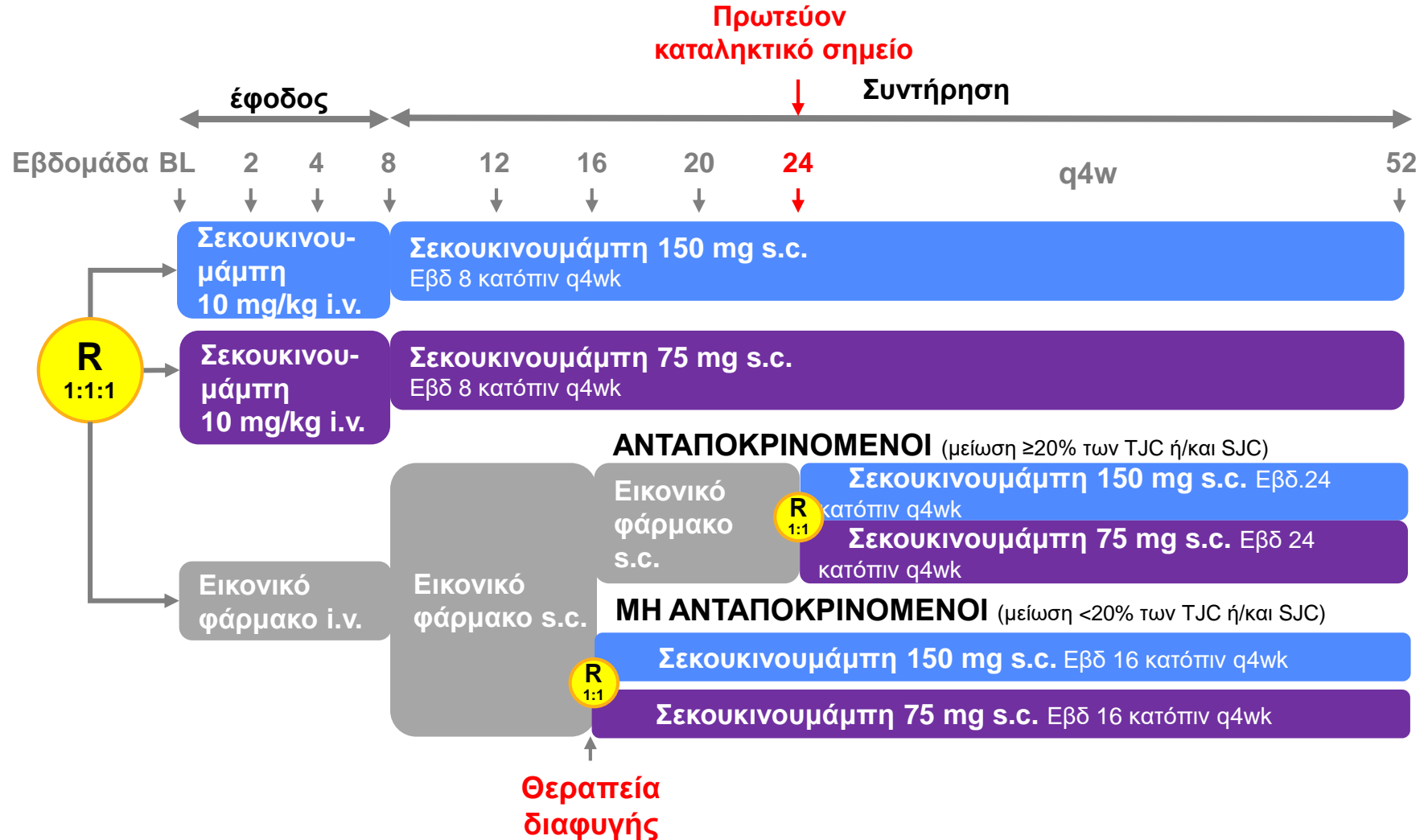
- Σε αυτή την μελέτη παρατήρησης ομάδας, οι ασθενείς με PsA ενδέχεται να είχαν λάβει έως και 3 σχήματα θεραπείας, κάθε ένα με διαφορετικό αντι-TNF
- Η εικόνα παρουσιάζει τις καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης φαρμάκου ανά αριθμό θεραπευτικού σχήματος. Τα ποσοστά των ασθενών που παρέμειναν στη θεραπεία εμφάνισαν σημαντική μείωση για κάθε θεραπευτικό σχήμα
- **Η διάμεση συνολική επιβίωση φαρμάκου για τον 1ο αντι-TNF ήταν 2,2 έτη**
- Η διάμεση επιβίωση φαρμάκου για τον 1ο αντι-TNF σε όσους άλλαξαν θεραπευτικό σχήμα ήταν 0,7 έτη
- Ο πίνακας παρουσιάζει τους αριθμούς των ασθενών που εξακολουθούσαν να λαμβάνουν θεραπεία στα αντίστοιχα χρονικά σημεία (Σημείο Αναφοράς, Έτη 2, 4, 6, 8, 10)
- **Η ανοσογονικότητα και η παραγωγή αντισωμάτων κατά του φαρμάκου ενδέχεται να συμβάλλουν στην θεραπευτική αποτυχία της θεραπείας και στην διακοπή της<sup>2,3</sup>**

Θεραπευτικό σχήμα	Ασθενείς που αποσύρθηκαν, n	Ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία, n						Διατήρηση της θεραπείας μετά τα 2 έτη, %	Επιβίωση φαρμάκου, έτη, Διάμεσο (95% CI)
		0	2	4	6	8	10		
1	790	1422	514	231	92	21	1	52	2,2 (1,9-2,5)
2	303	548	143	48	14	0	0	42	1,3 (1,0-1,6)
3	103	189	37	14	0	0	0	40	1,1 (0,7-1,5)



# Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 1:

Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο  
Μελέτη Φάσης 3

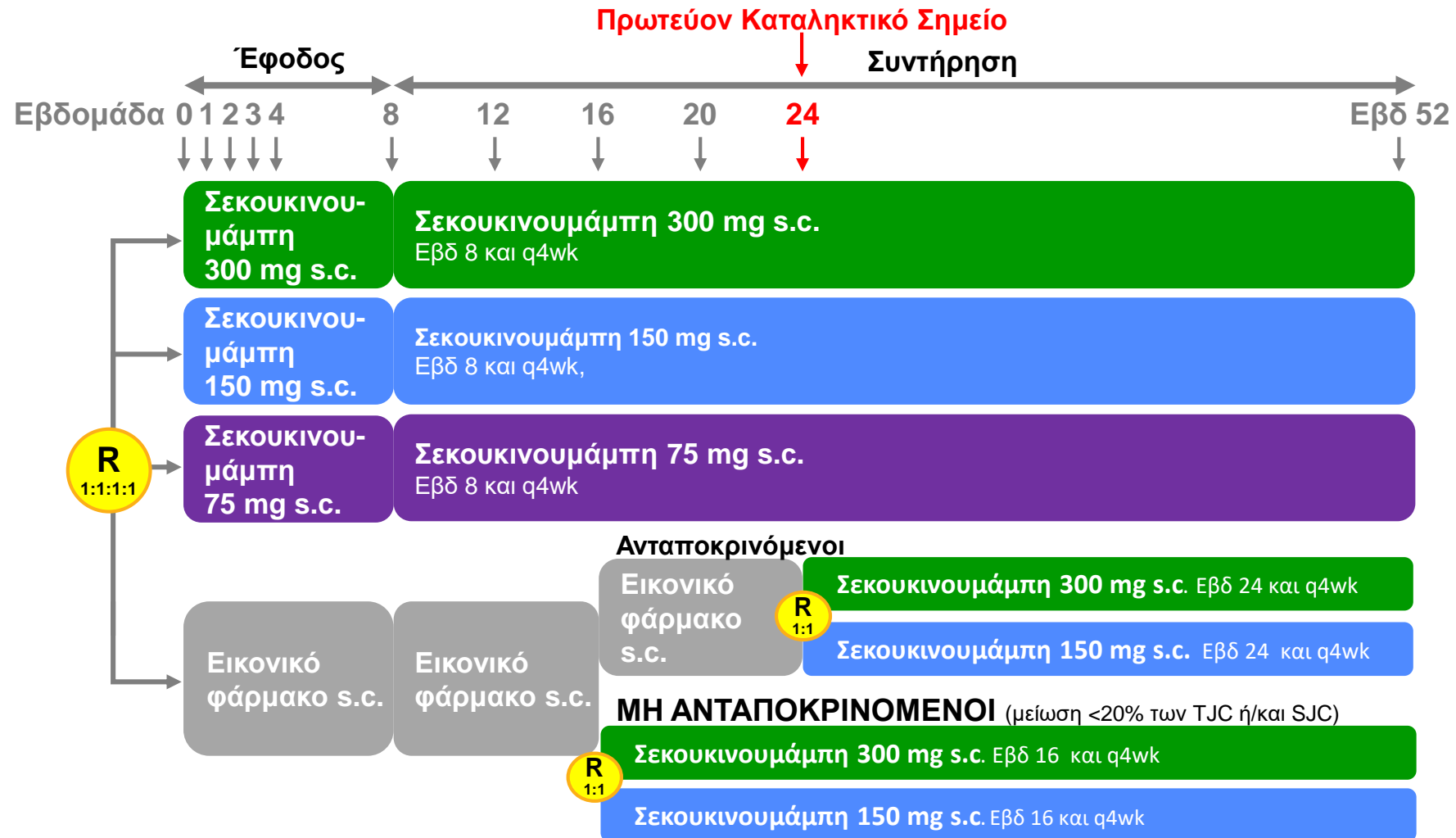


Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβει αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία  
Mease PJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39



# Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 2:

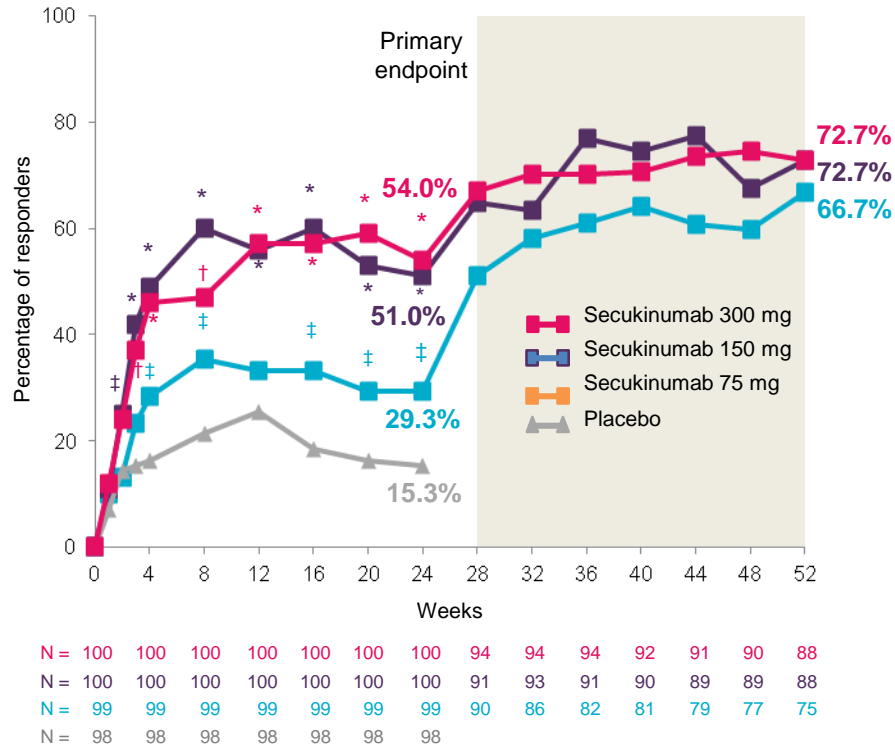
Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο  
Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβε αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία  
McInnes IB, et al. *Lancet*. 2015

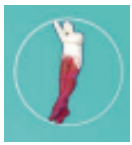


## FUTURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ACR20 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

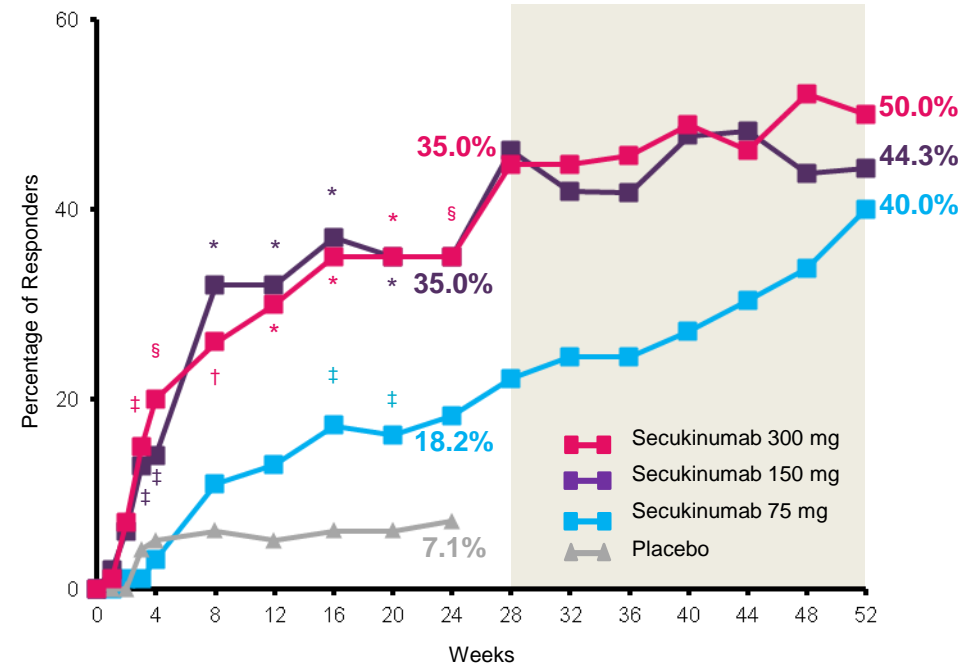


- πληθυσμός ασθενών
  - 2/3 TNF-naïve
  - 1/3 TNF-IR
- ταχεία έναρξη
- παρατεταμένη ανταπόκριση
- Υψηλά ποσοστά διατήρησης
- Υψηλά ποσοστά παραμονής

\*P < 0.0001; †P < 0.001; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing).  
 Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24.  
 Where shown, observed data highlighted in grey box



## FUTURE 2: Ταχεία απάντηση κατά ACR50 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

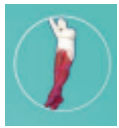


N =	100	100	100	100	100	100	100	94	94	94	92	91	90	88
N =	100	100	100	100	100	100	100	91	93	91	90	89	89	88
N =	99	99	99	99	99	99	99	90	86	82	81	79	77	75
N =	98	98	98	98	98	98	98							

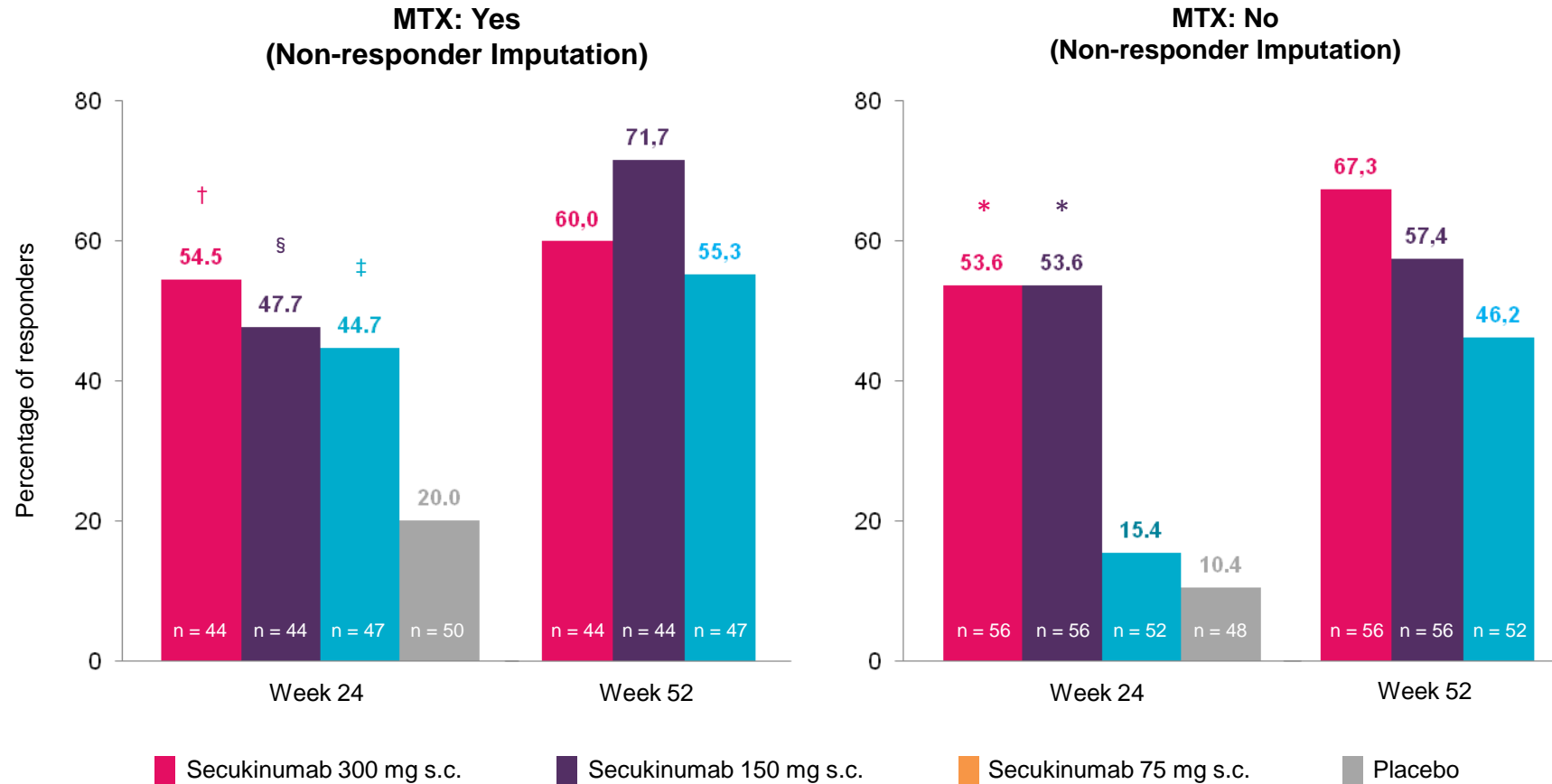
- \* $P < 0.0001$ ;  $^{\dagger}P < 0.001$ ;  $^{\ddagger}P < 0.05$  vs. placebo ( $P$ -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24. Where shown, observed data highlighted in grey box.





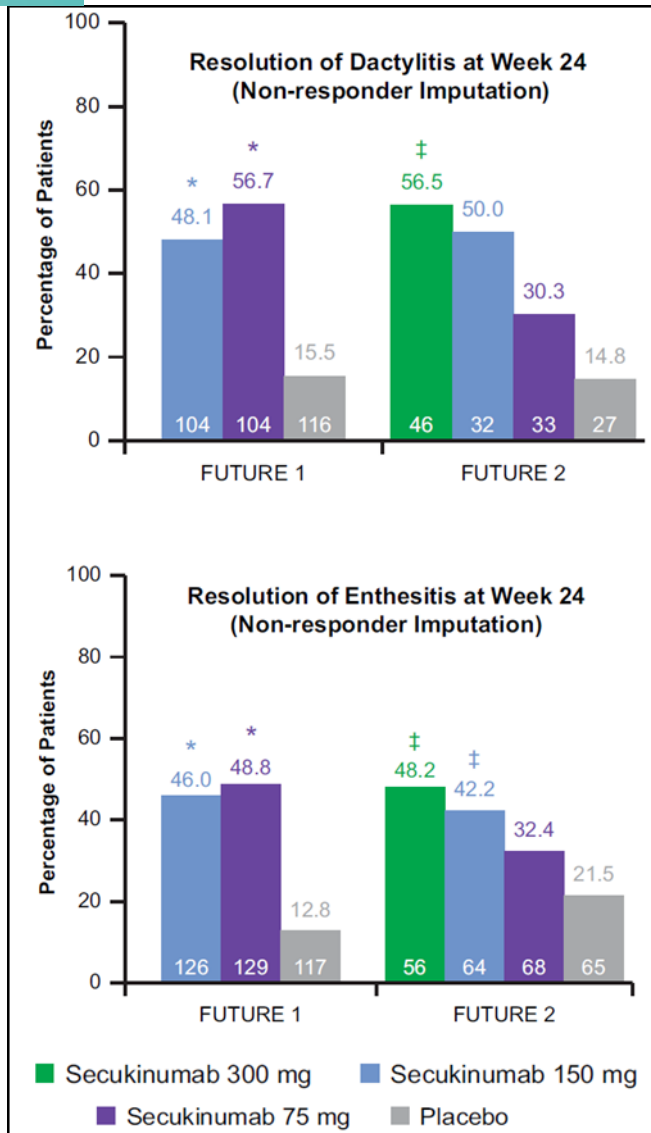
## FUTURE 2: Η συγχορήγηση MTX με Secukinumab δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα (ACR20)



\*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo  
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation)



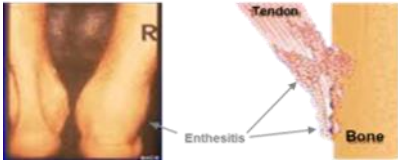
# Το Secukinumab στην δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα - Εβδομάδα 24



**Αποδρομή δακτυλίτιδας στο 56% των ασθενών την 24 εβδομάδα**

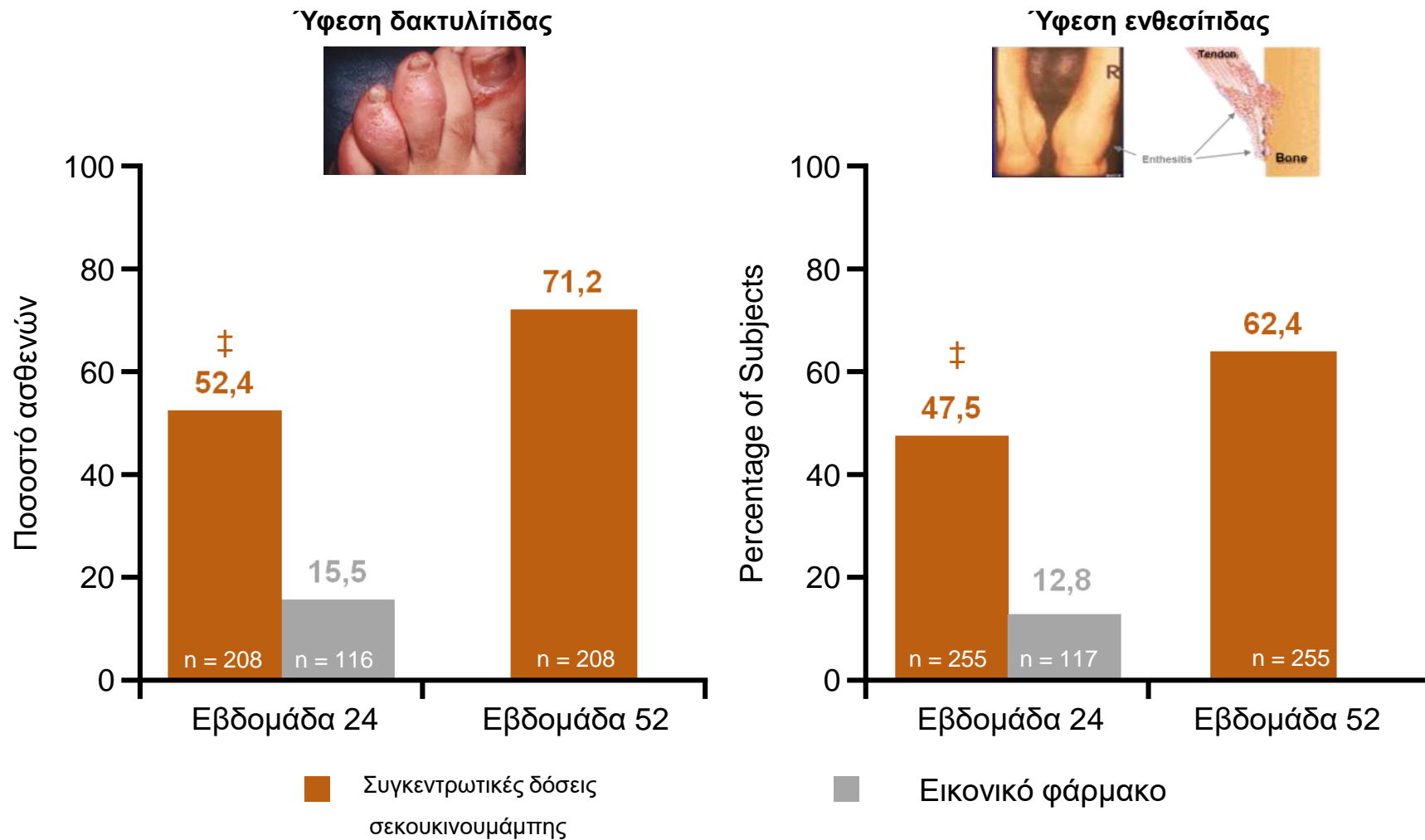


**Αποδρομή ενθεσίτιδας στο 50% των ασθενών την 24 εβδομάδα**





# FUTURE 1: η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν αποδρομή δακτυλίτιδας & ενθεσίτιδας μέχρι την Εβδομάδα 52

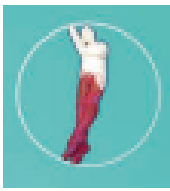


<sup>‡</sup>*P* < 0.05 έναντι εικονικού φαρμάκου (Τιμές *P* κατά την Εβδομάδα 24 προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα)

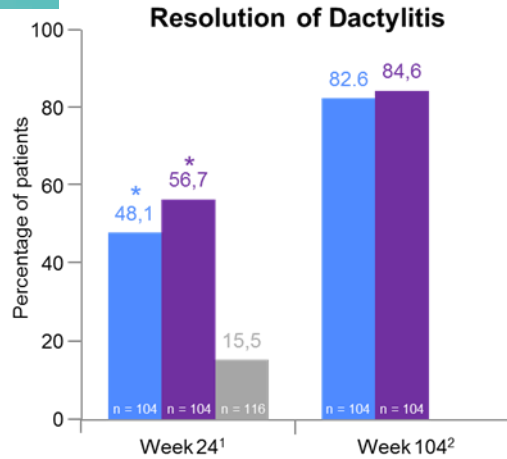
Ύφεση της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας μεταξύ αυτών των ασθενών με αυτά τα συμπτώματα στο σημείο αναφοράς

Οι ελλείπουσες τιμές καταλογίστηκαν ως μη ανταπόκριση

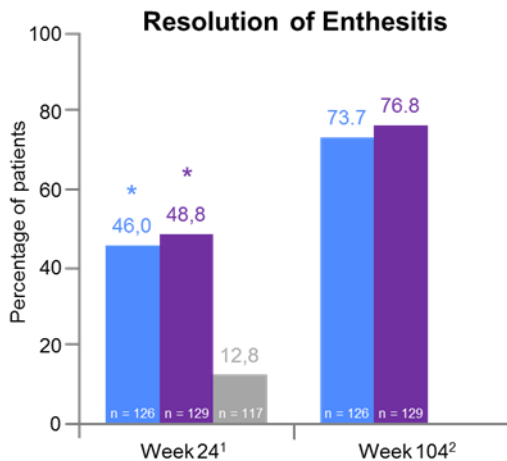
Mease PJ, et al. N Engl J Med 2015;373:1329–39;



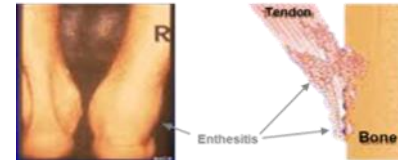
# Το Secukinumab στην δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα Εβδομάδα 104



**Αποδρομή δακτυλίτιδας στο  
~ 80% των ασθενών  
την 104 εβδομάδα**



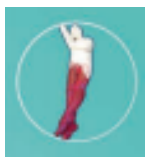
**Αποδρομή ενθεσίτιδας στο ~ 75% των ασθενών  
την 104 εβδομάδα**



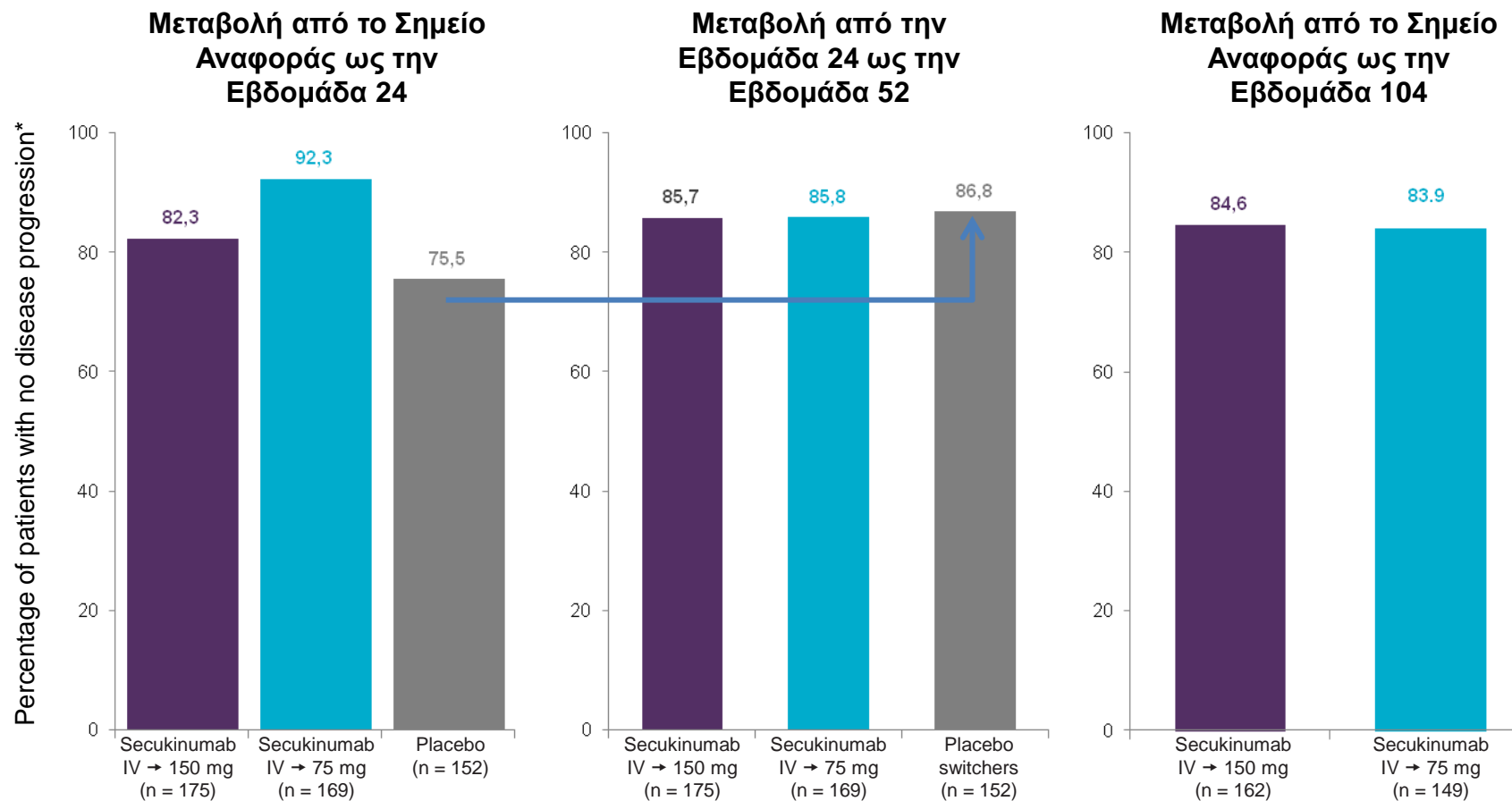
■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 150 mg s.c. ■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. → 75 mg s.c. ■ Placebo

P < 0.0001 versus placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)  
Resolution of dactylitis and enthesitis amongst those patients with these symptoms at baseline.  
Non-responder imputation at Week 24 and multiple imputation at Week 104

1. Mease P, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39  
2. Kavanaugh A, et al. *Arthritis Care Res.* 2016 Oct 1. doi: 10.1002/acr.23111. [Epub ahead of print]

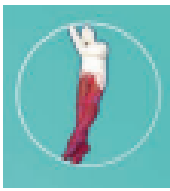


# FUTURE 1: 80% των ασθενών είχαν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης μέχρι την εβδομάδα 104

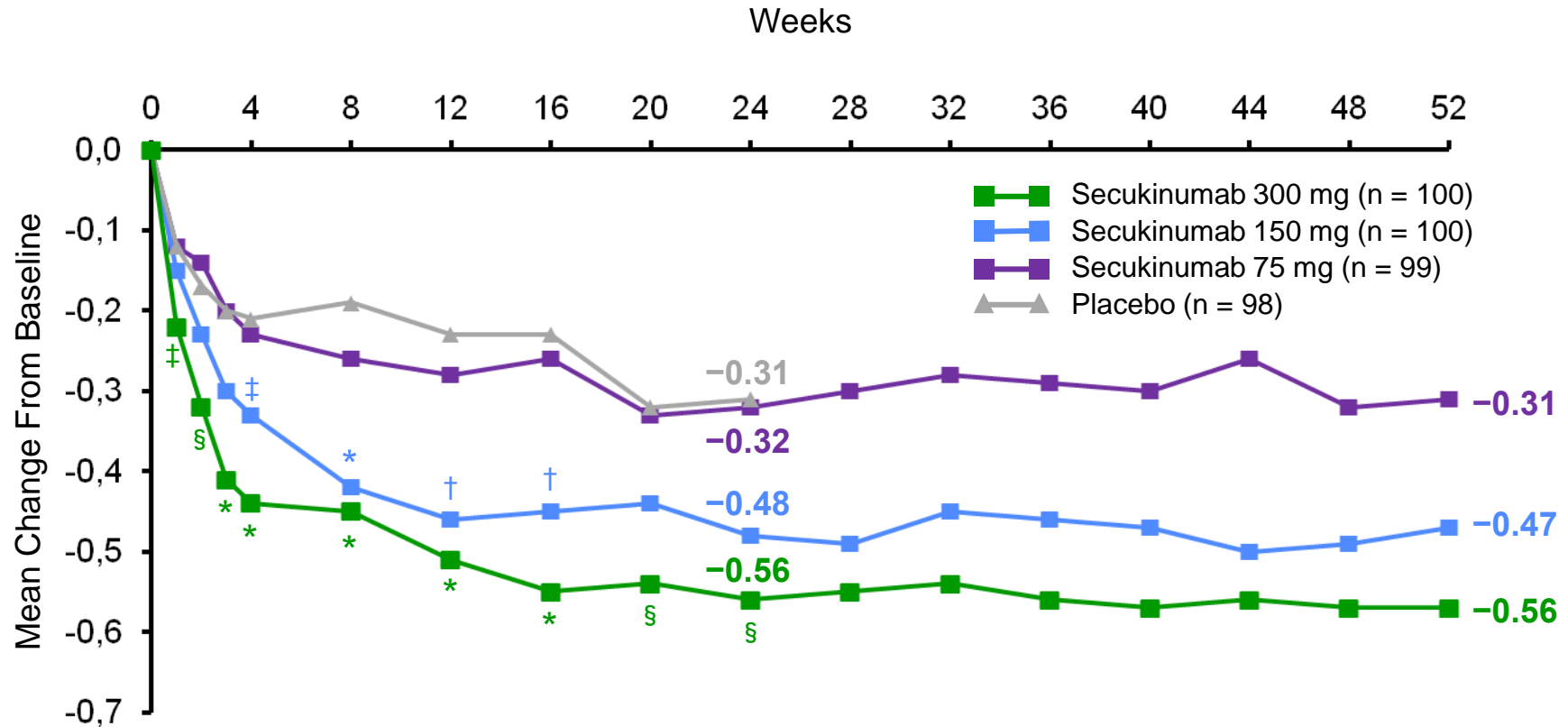


\*Non-progression defined as a change in mTSS from baseline of  $\leq 0.5$

Van der Heijde D, et al *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S424:Abstract 949



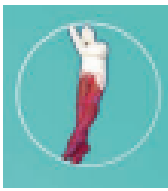
## Η Σεκουκινουμάμπη Εμφάνισε Ταχεία Βελτίωση της Ποιότητας Ζωής (HAQ-DI)



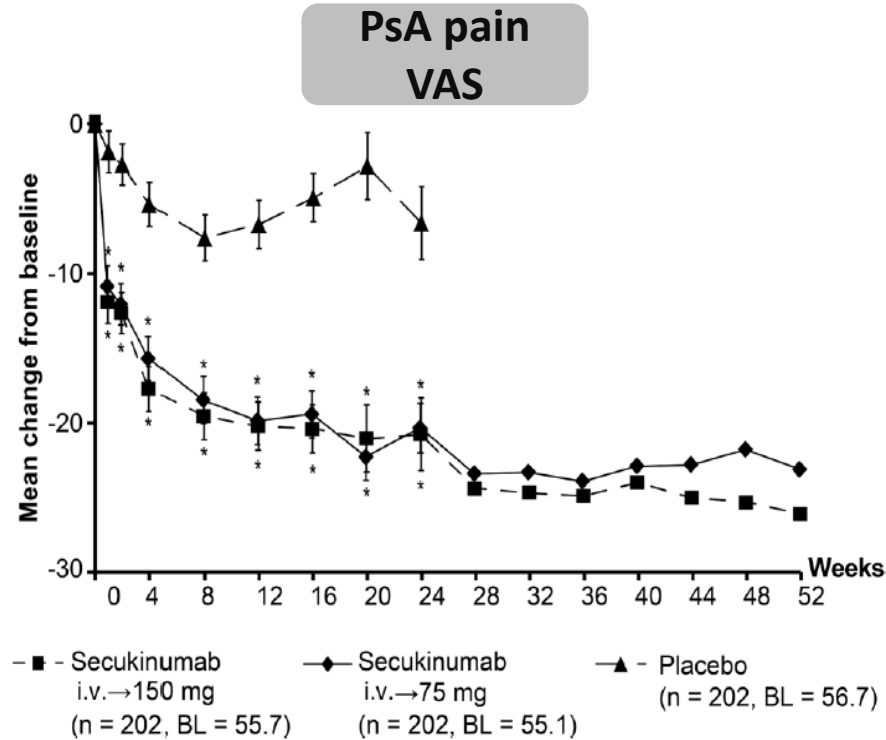
\* $P < 0.0001$ ; † $P < 0.001$ ; § $P < 0.01$ ; ‡ $P < 0.05$  vs. placebo ( $P$ -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)

Means are from mixed-effect model repeated measures shown through Week 52

McInnes IB, et al. *Lancet*. 2015

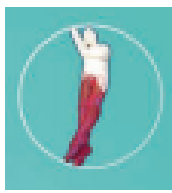


# Ψωριασική Αρθρίτιδα – Secukinumab Μείωση του πόνου



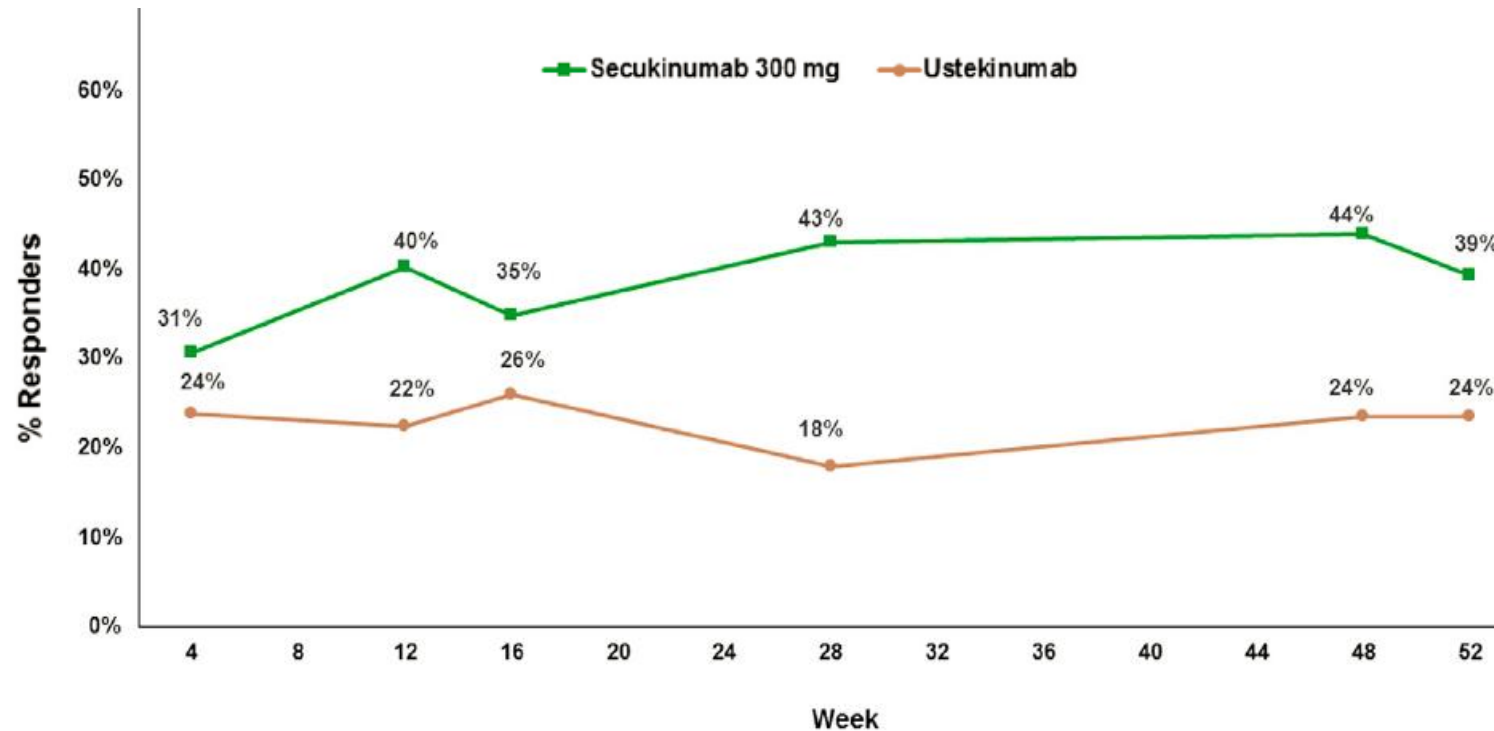
Μεγαλύτερη μείωση του πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με στατιστικά σημαντικές τις διαφορές από την 1η εβδομάδα<sup>1</sup>

\*p<0.0001; †p<0.001; § p<0.01; ‡p<0.05 versus placebo



## Υποομάδα ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα από μελέτη CLEAR (secukinumab vs ustekinumab)

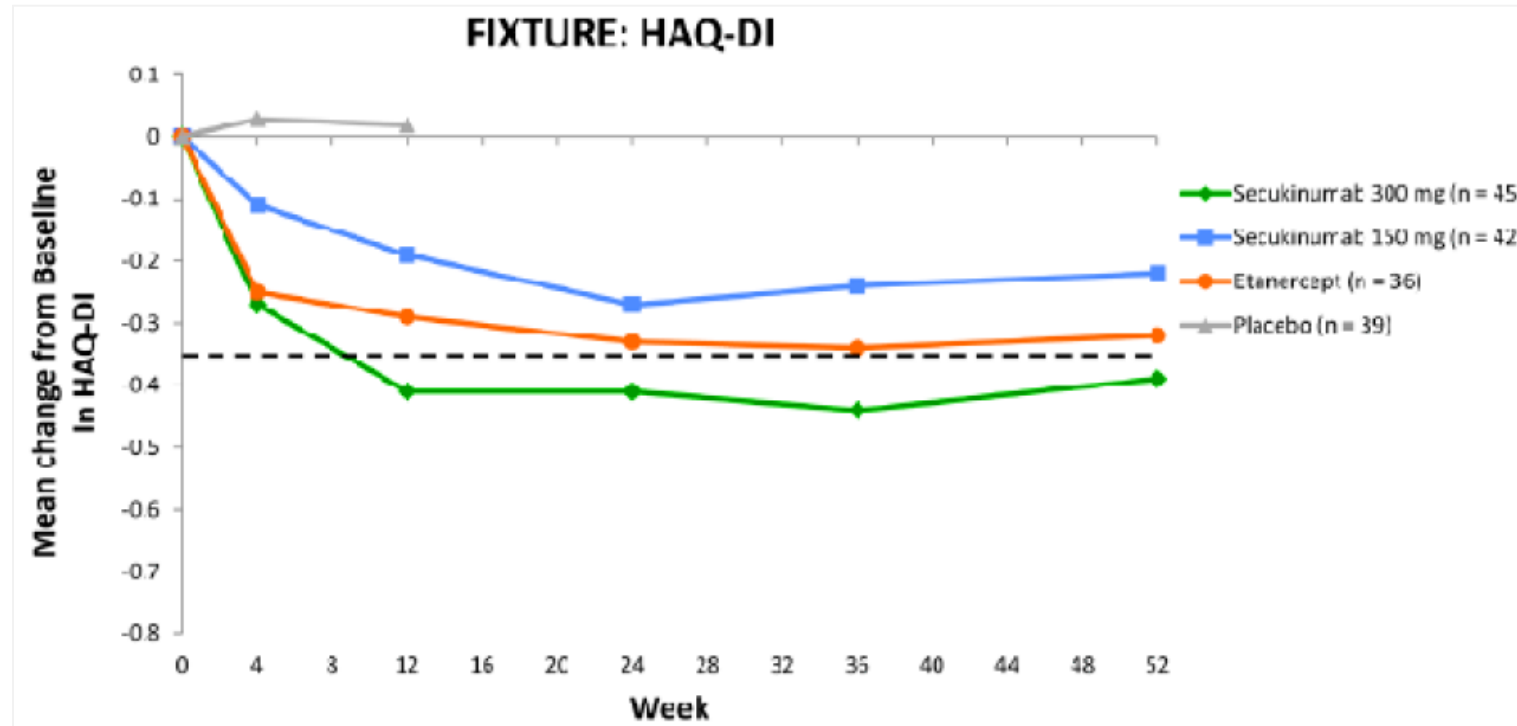
**Σύγκριση στην βελτίωση του HAQ-DI:  
Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επιτυγχάνουν μείωση τουλάχιστον 0.3 μονάδων  
στο δείκτη HAQ-DI με secukinumab 300 mg**

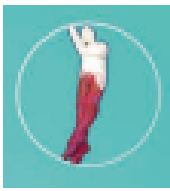






# Υποομάδα ασθενών με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα από μελέτη FIXTURE (secukinumab vs etanercept)





# Συμπεράσματα

- **Καθαρό (PASI 100) ή σχεδόν καθαρό (PASI 90) δέρμα σε 8/10 ασθενείς**
- **Υψηλή Διατήρηση αποτελέσματος έως και τα 4 χρόνια θεραπείας**
  - ~ 100% των ασθενών που επέτυχαν PASI 90 και PASI 100 ανταπόκριση διατήρησαν το αποτέλεσμα απο τον 1ο έως τον 4ο χρόνο
- **Υψηλή αποτελεσματικότητα σε δύσκολες μορφές ψωρίασης**
  - Ψωρίαση ονύχων (~ 50 % βελτίωση την εβδομάδα 16 → 70 % την εβδομάδα 32)
  - Παλαμών πελμάτων (~ 55 % μείωση του ppPASI την εβδομάδα 16 → 70 % την εβδομάδα 80)
  - Ψωριασική αρθρίτιδα (~ 55 % βελτίωση του ACR 20 την εβδομάδα 24 → 70 % την εβδομάδα 52)  
(βελτίωση δακτυλίτιδας-πόνου και ποιότητας ζωής)
- **Με ευνοϊκό και διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας**
  - Το προφίλ ασφάλειας δεν διαφοροποιείται σε βάθος χρόνου (δεδομένα από 4 έτη)

Σας ευχαριστώ!

