



Η ψωρίαση ως συστηματικό νόσημα μέσα από το μονοπάτι της IL23

Μαρία Πολίτου

Δερματολόγος – Αφροδισιολόγος, Επιμελήτρια Α', Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

Σύγκρουση συμφερόντων

- Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία **AbbVie** για τη συμμετοχή μου στη παρούσα εκδήλωση.



Θεραπευτική στρατηγική...

Στην καθημερινή κλινική πρακτική...

... COSMOTE 3G 6:43 μ.μ.
appointment.... 2 από 2

Προς: ★ Μαρία Πολίτου >

appointment....

31 Αυγούστου 2016 8:50 μ.μ.

Καλησπέρα,

Θα ήθελα να μου κλείσετε ένα ραντεβού για να με δείτε. Μου είχατε σε έναν μήνα και πέρασε.

Μπορώ να σας πω πως η καλυτέρευση μου είναι εντυπωσιακή. Δεν ξέρω αν το περιμένετε ή αν έχει ξανασυμβεί σε παρόμοιες περιπτώσεις αλλά έχω χαρεί πολύ...

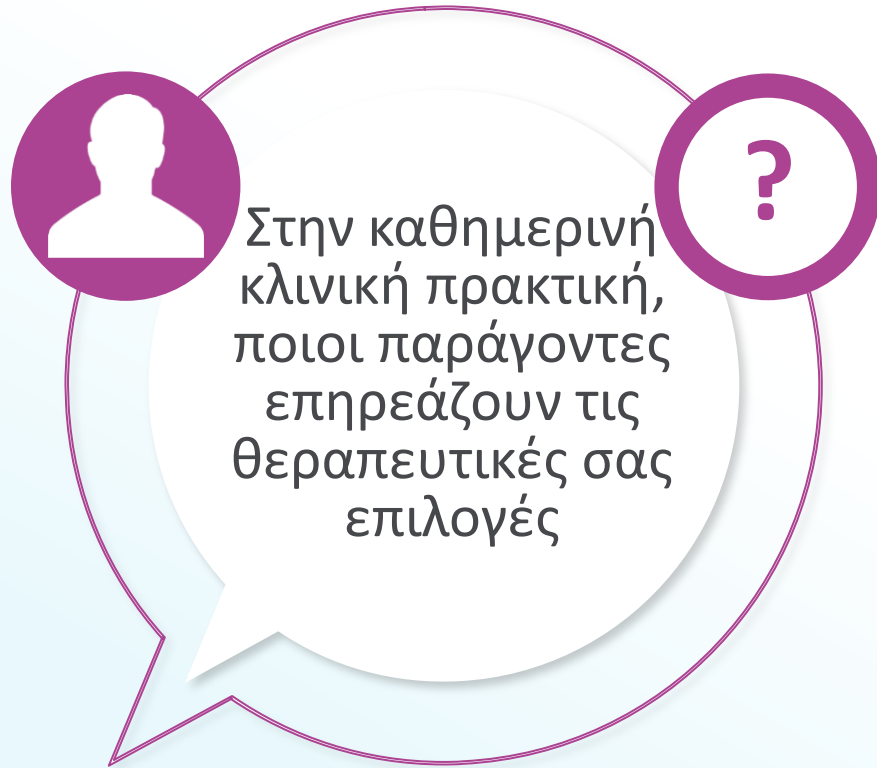
Καλημέρα όλη μέρα στην καλύτερη γιατρό του κόσμου!!!!
Ήθελα να σου πω, πως οι παραδεισένιες ημέρες συνεχίζονται για εμένα, με δέρμα υπέρλαμπρο και μαλακό! Απλώς μου είχες πει να σου υπενθυμίσω για τη νέα συνταγή μόλις κάνω την προτελευταία ένεση του 2ου κουτιού. Χθες λοιπόν έκανα την προτελευταία...



**Κατά την επιλογή θεραπευτικού
παράγοντα..**

**Ποιοί παράγοντες θεωρούν οι γιατροί ότι
πρέπει να επηρεάζουν τη θεραπευτική τους
επιλογή;;;**

Θεραπευτική προσέγγιση



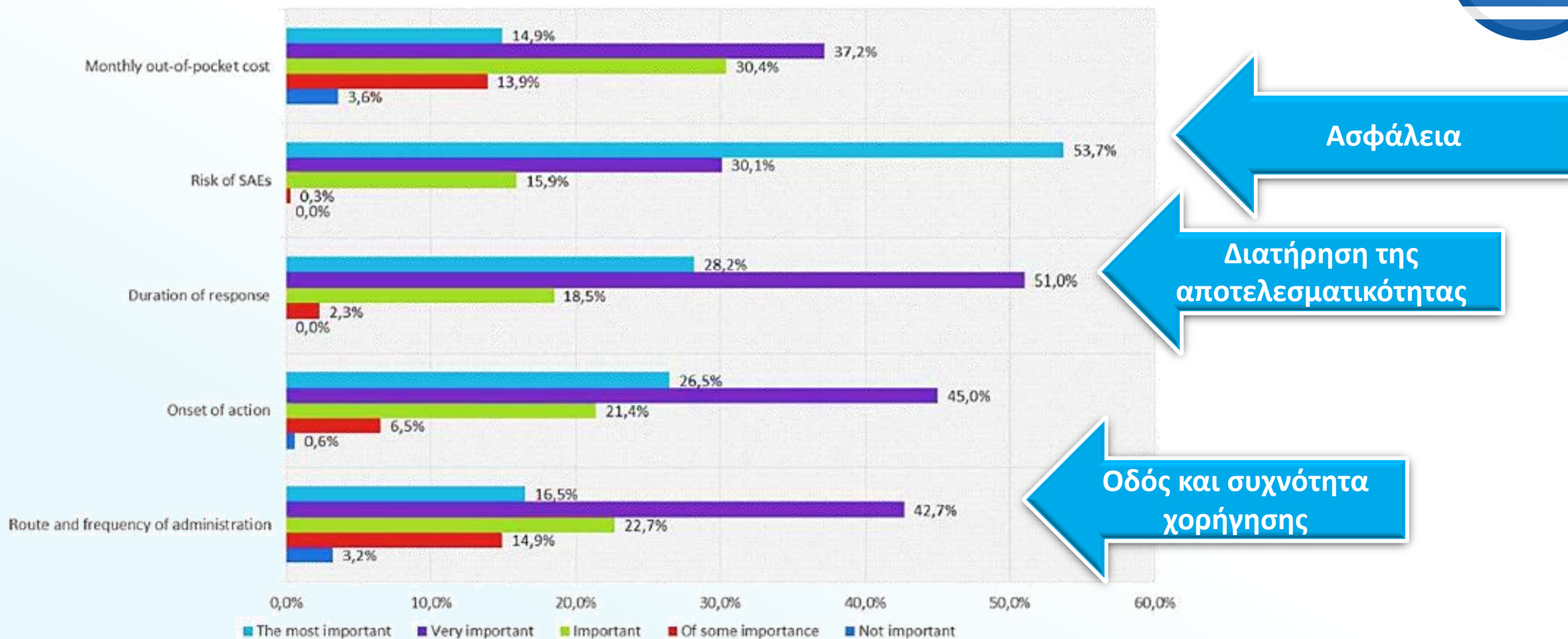
- Ηλικία
- Συννοσηρότητες
- Προηγούμενες αποτυχίες
- Ειδικές εντοπίσεις
- Ασφάλεια
- Δοσολογικό σχήμα
- Διατήρηση της αποτελεσματικότητας



Τι απαντούν όμως οι ασθενείς;;;

Ποιοι παράγοντες θεωρούν ότι πρέπει να επηρεάζουν τη θεραπευτική μας επιλογή;;;

Οι προσδοκίες των ασθενών από μια θεραπεία για τη ψωρίαση...



Στρατηγικές θεραπείας στην κλινική πρακτική



Στην πράξη...



Περιστατικό

Γενικό Ιστορικό

- Γυναίκα 64 ετών
- Ψωρίαση κατά πλάκας από 20ετίας
- Ατομικό ιστορικό: Α.Υ, Σ.Δ, Παχυσαρκία ($BMI > 30$), δυσλιπιδαιμία, καταθλιπτική συνδρομή

Χαρακτηριστικά Ψωρίασης:

- PASI: 28
- BSA: 30%
- DLQI: 20



Περιστατικό

Κλινικά Χαρακτηριστικά:

- ΣΒ: 105 kg
- Ύψος: 1,60 cm

Εργαστηριακός έλεγχος

- Αυξημένη LDL, TG, Glu νηστείας

Προηγούμενες αγωγές :

- MTX (12,5-15mg/week), CyA, ασιτρετίνη : Διακοπή λόγω απώλειας αποτελεσματικότητας- μη συμμόρφωση
- Apremilast για 6 μήνες- πρωτογενής αστοχία (Δ PASI < 50)
- Ινφλιξιμάμπη, ετanerσέπτη, ανταλιμουμάμπη, ουστεκινουμάμπη, σεκουκινουμάμπη, μπρονταλουμάμπη: πρωτογενής αστοχία των anti-TNFα καθώς και των anti-ιντερλευκινών με εξαίρεση την μπρονταλουμάμπη, η οποία έχασε την αποτελεσματικότητα μετά από 5 μήνες



Θεραπευτική Προσέγγιση

Έναρξη risankizumab 150mg. τις εβδομάδες 0, 4 και εν συνεχεία ανά 12 εβδομάδες.

Δεν επιθυμούσε χρήση τοπικών παραγόντων λόγω κόπωσης!!

Έντονα απογοητευμένη ασθενής, η οποία επαναλάμβανε ότι δεν πιστεύει ότι υπάρχει θεραπεία γι αυτήν!! Κατηγορούσε τον εαυτό της πως δεν επιτρέπει στο σώμα της να βελτιωθεί λόγω της κατάθλιψης της

**Δεδομένα πίσω από την
θεραπευτική προσέγγιση...**



ΟΛΕΣ ΟΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΙΧΑΝ ΑΣΤΟΧΗΣΕΙ

Συμβατικές θεραπείες

Anti-TNFα

Anti-IL17

Anti-IL12-23

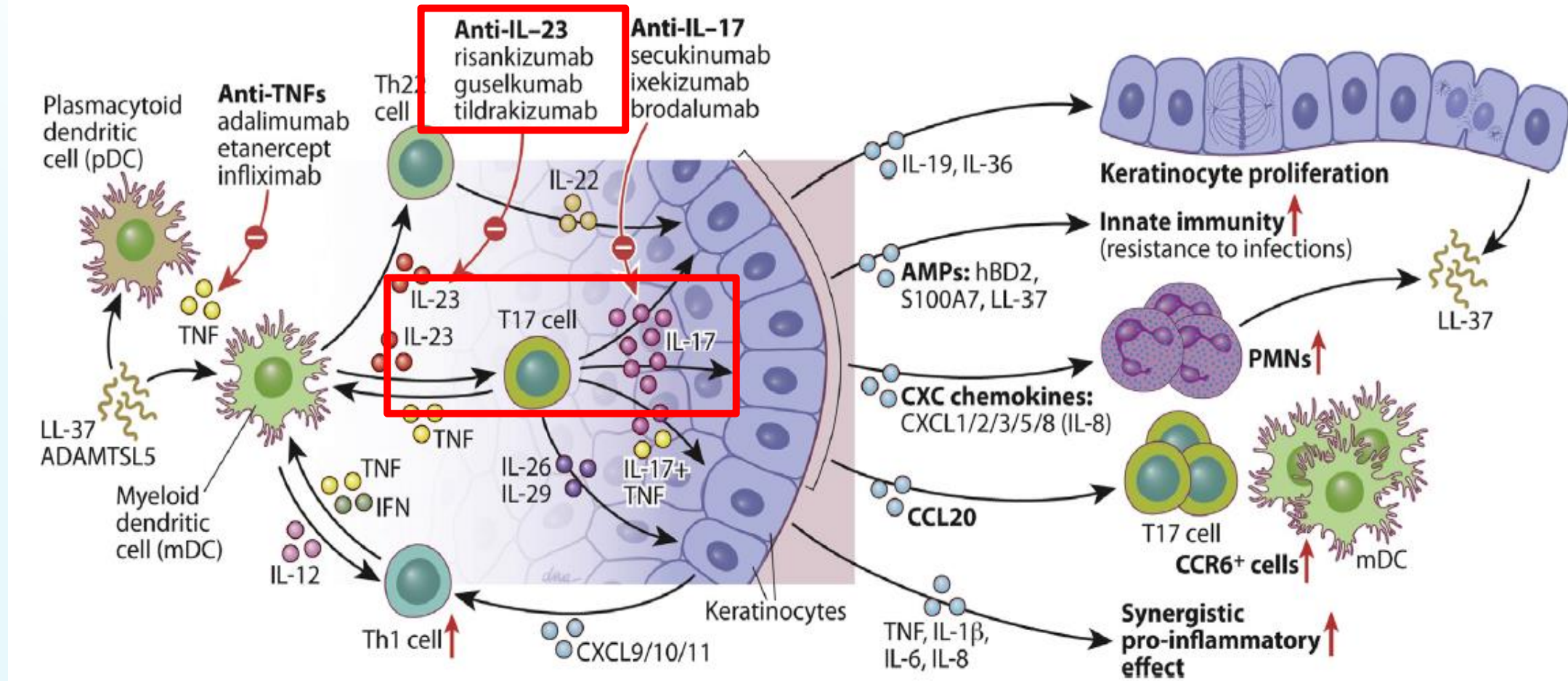
Apremilast

- ◆ Ρετινοειδή
- ◆ Κυκλοσπρίνη
- ◆ Μεθοτρεξάτη
- ◆ Σεκουκινουμάμπη
- ◆ Ανταλιμουμάμπη
- ◆ Μπρονταλουμάμπη
- ◆ Ινφλιξιμάμπη
- ◆ Εταρνεσέπτη
- ◆ Ουστεκινουμάμπη
- ◆ απρεμιλάστη

...και είχαν εξαντληθεί τα γνωστά
παθογενετικά μονοπάτια ...

ή μήπως ΌΧΙ:::

Παθογένεια της ψωρίασης: ο άξονας IL-23 – Th17 – IL-17



Γιατί όμως να στοχεύσουμε στην IL-23 τη στιγμή που έχει αποτύχει η στόχευση στην IL-17:::

Τι την διαφοροποιεί από την IL-17 αφού...

✓ και οι δύο υπάγονται στο ίδιο μονοπατι IL23-Th17-IL17

ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ...

✓ η IL-17 είναι εκείνη που θα «εκτελέσει» τα φλεγμονώδη καθήκοντα και θα επάγει αλλά και διατηρήσει το φαύλο κύκλο της φλεγμονής:::

Δυο λέξεις...

ΡΥΘΜΙΣΗ-ΕΚΤΕΛΕΣΗ

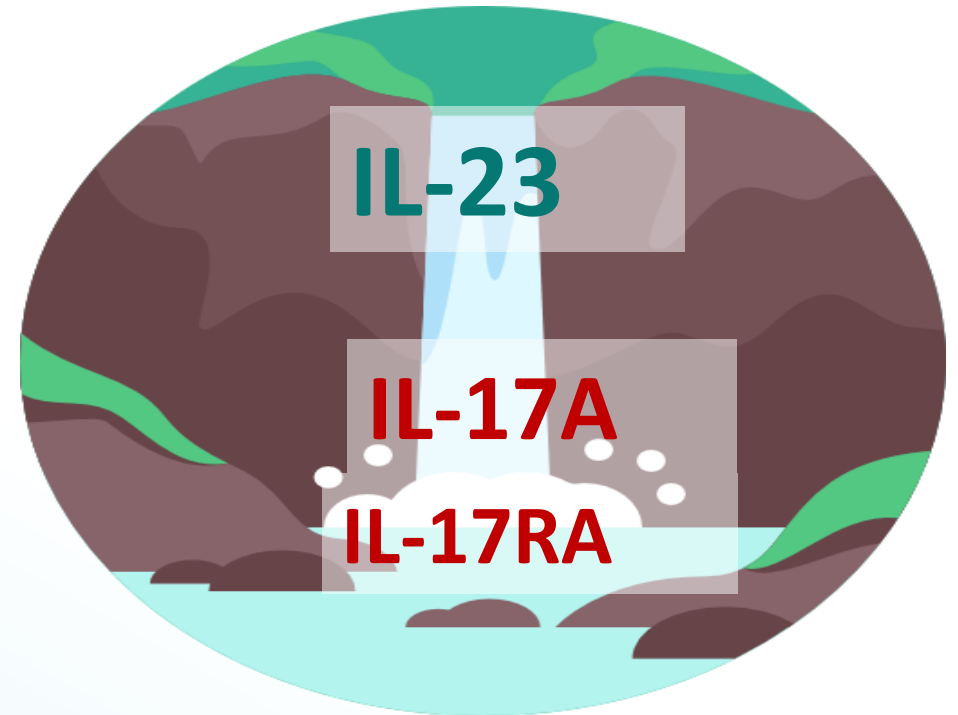
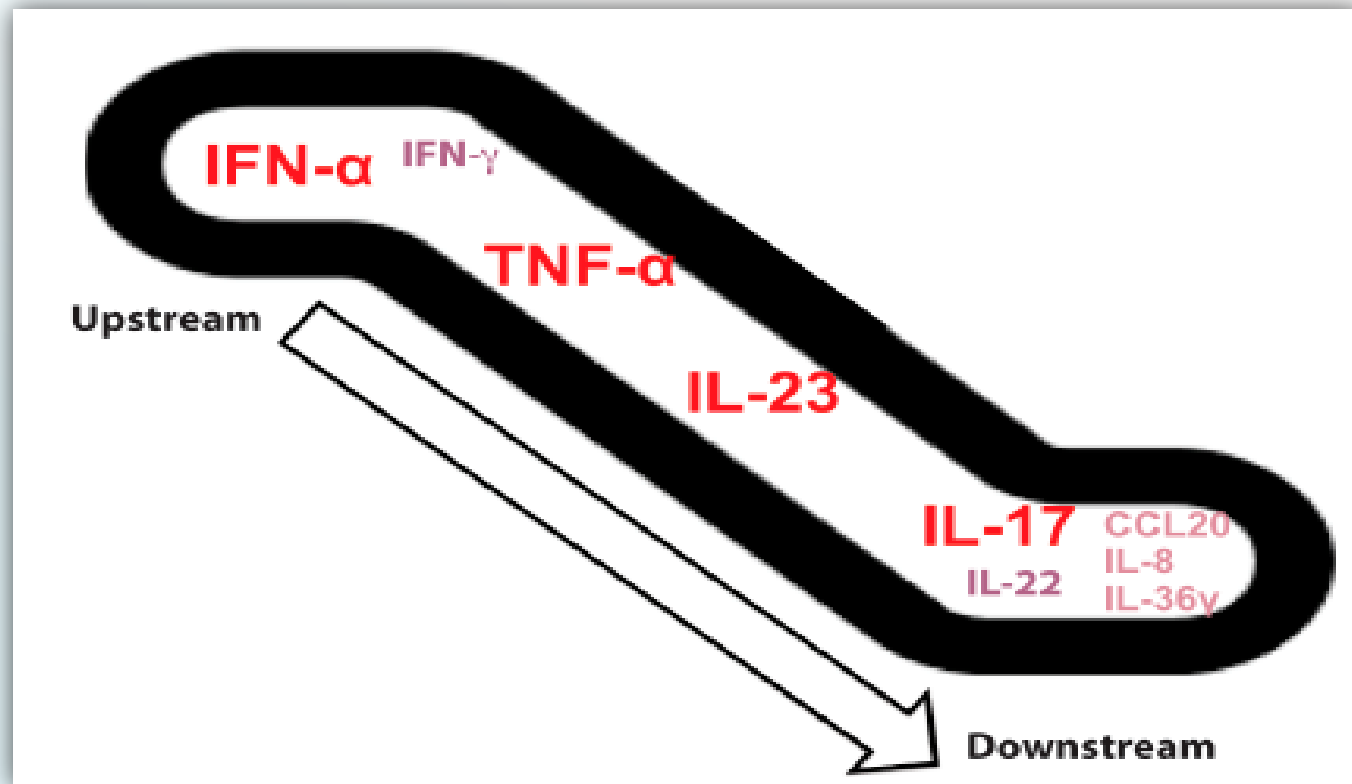


IL-17A → εκτελεστική κυτοκίνη
IL-23 → ρυθμιστική κυτοκίνη

Η IL-23 ρυθμίζει τον καταρράκτη της φλεγμονής
κατά τρόπο **ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΟΥΣΙΩΔΗ**

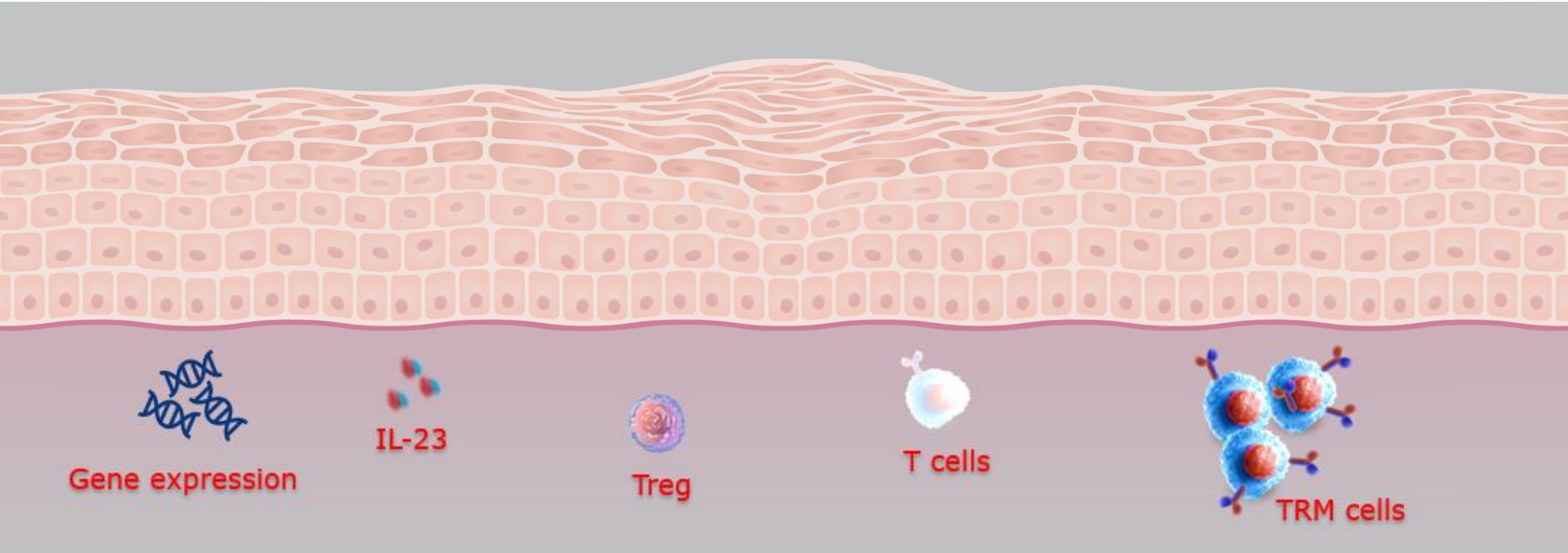
ΠΩΣ;;;

Ποιος είναι ο ρόλος της IL-23;



επιπλέον ...

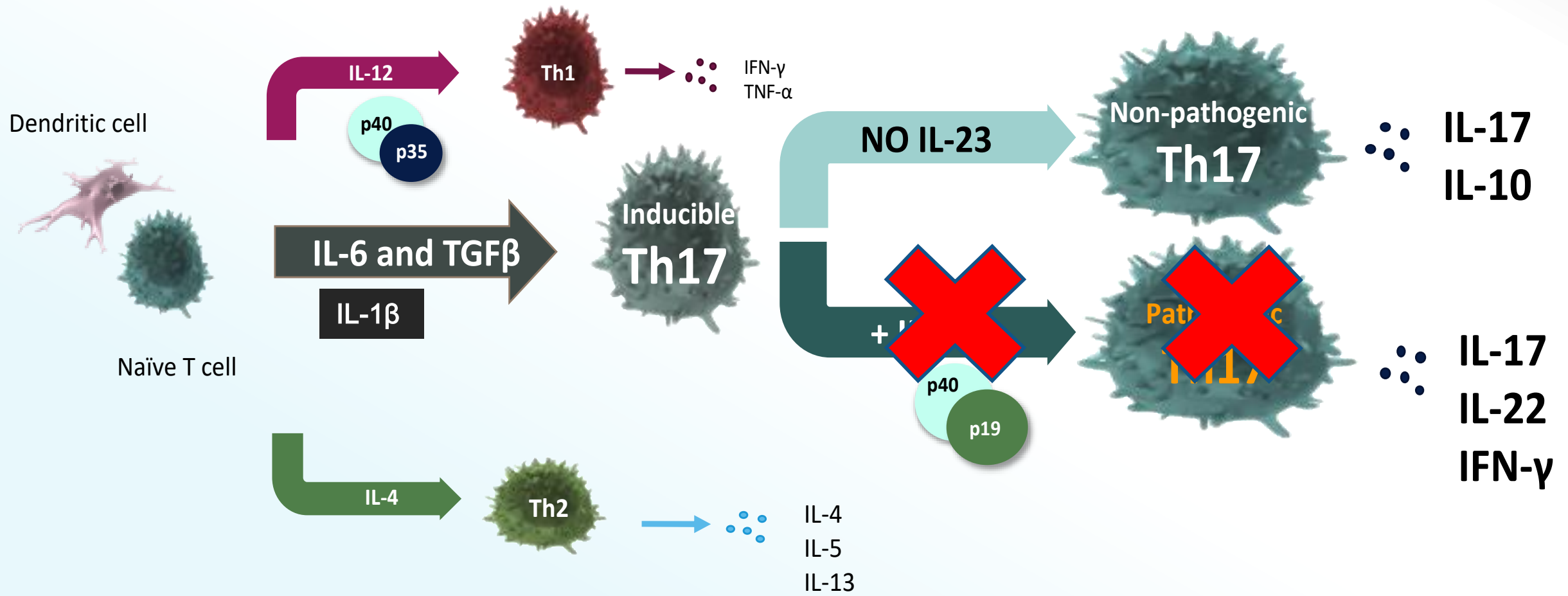
Η IL-23 επηρεάζει διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς



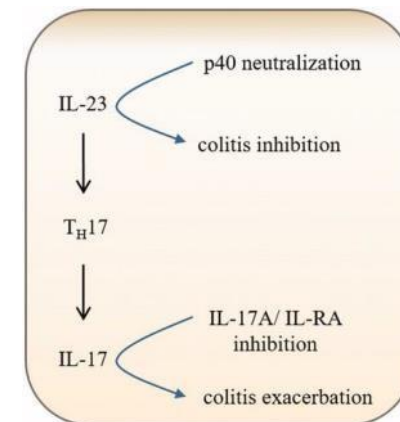
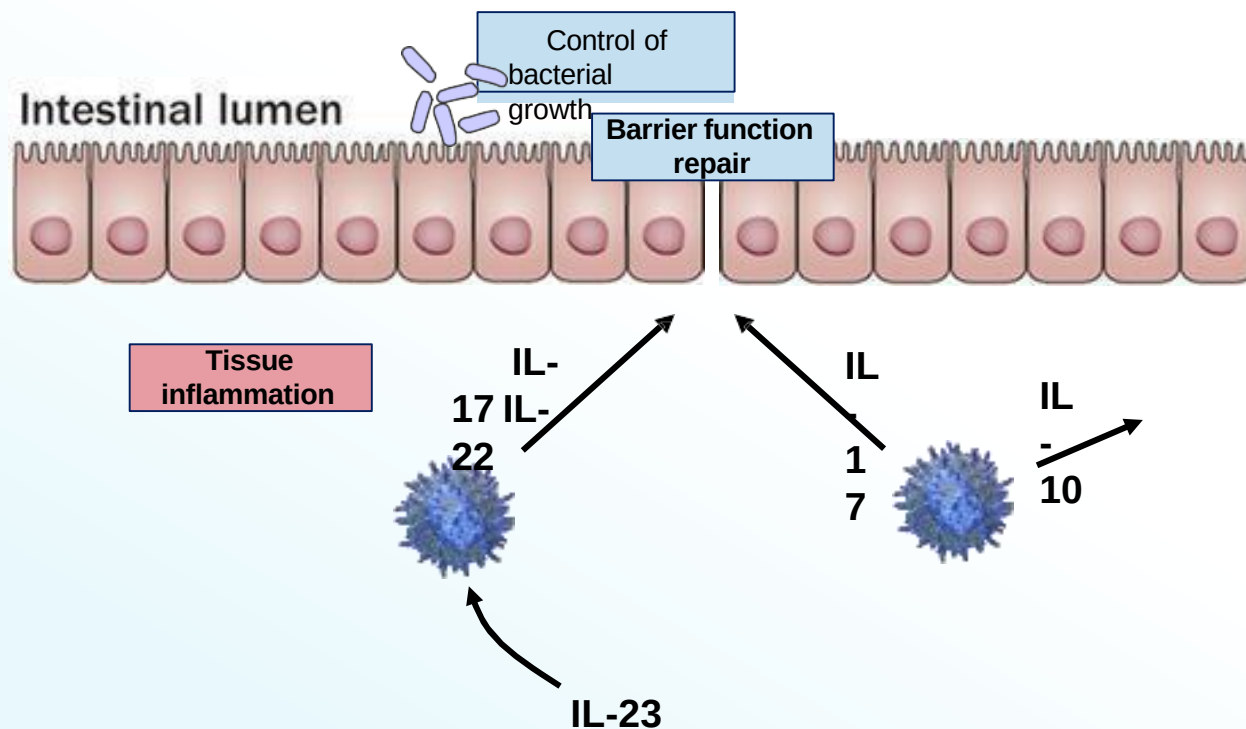
ειδικότερα ...

Ρυθμιστική δράση επί των Th-17
προφλεγμονοδών κυττάρων...

Στοχεύοντας τα παθογόνα Th-17



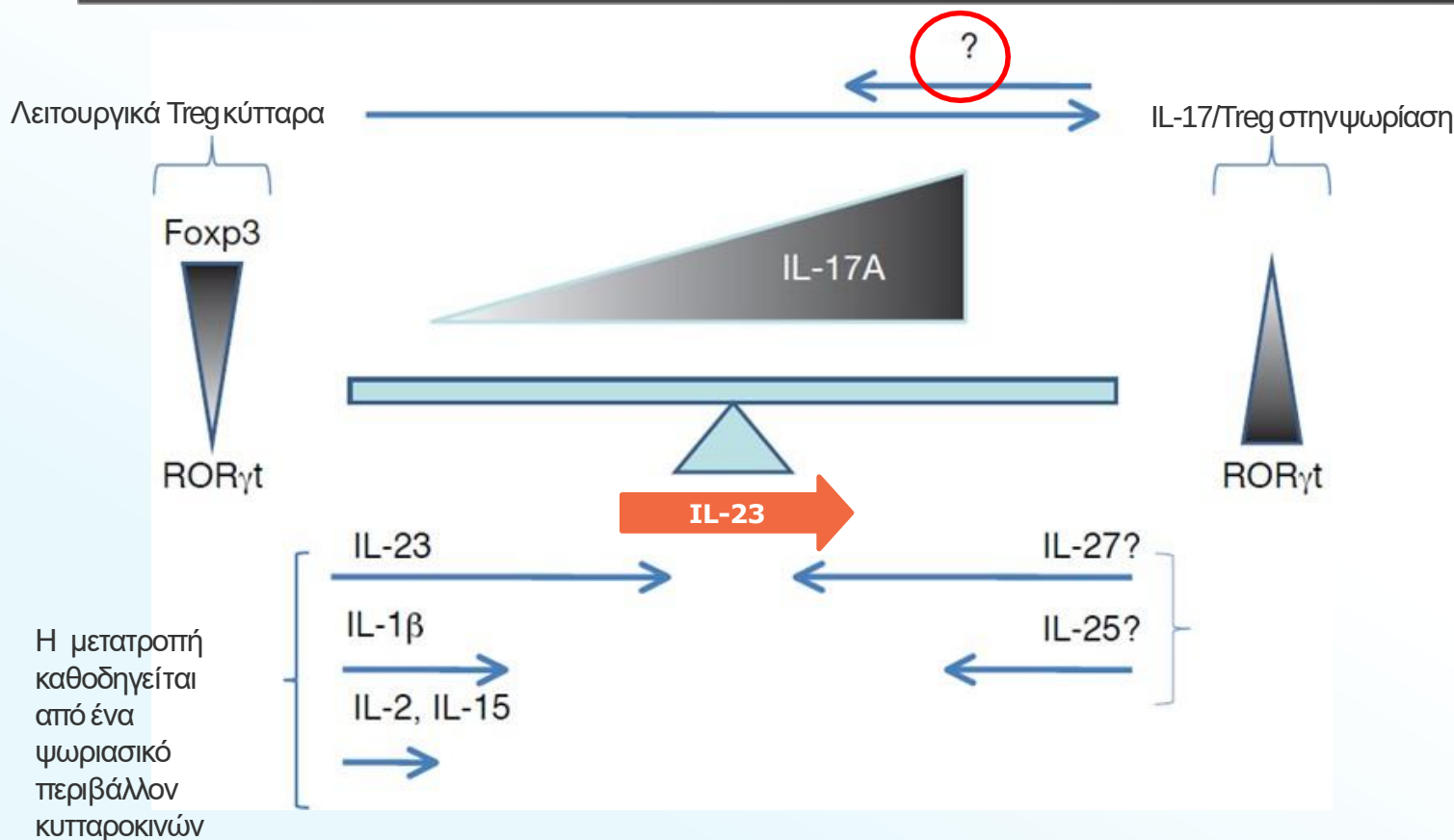
Ο ρόλος των μη παθογόνων Th17



επιπλέον ...

ρυθμιστική δράση επί των Tregs...

Διατηρώντας την ισορροπία στην φλεγμονή: ο ρόλος των Tregs



See related article on pg 1853

The Dark Side of Regulatory T Cells in Psoriasis

David C. Soler¹ and Thomas S. McCormick¹

Psoriasis is a hereditary disease elicited by chronic activation of cutaneous T cells. Delineating the mechanistic interplay of the cell subsets involved is key to developing the next generation of effective treatments. In this issue, Bovenschen *et al.* report that regulatory T cells maintain a fine balance between the transcription factors Foxp3 and ROR γ t. In patients with psoriasis, Tregs readily turn into IL-17-expressing cells, thus potentially perpetuating the inflammatory process that characterizes the disease. Results demonstrating that the histone/protein deacetylation inhibitor trichostatin A can block this conversion suggest that an epigenetic modification may underlie regulatory T-cell plasticity.

Journal of Investigative Dermatology (2011) 131, 1785–1786. doi:10.1038/jid.2011.200

See related commentary on pg 1785

ORIGINAL ARTICLE

Foxp3 + Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin

H. Jom Bovenschen¹, Peter C. van de Kerkhof¹, Piet E. van Erp¹, Rob Woestenenk², Irma Joosten¹ and Hans J.P.M. Koenen¹

Psoriasis is an autoimmune-related chronic inflammatory skin disease. T helper-17 (Th17) effector cytokines. In addition, CD4⁺CD25^{high} Foxp3⁺ Tregs are highly impaired in psoriasis. CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ Tregs are highly impaired in psoriasis. However, under proinflammatory conditions, Tregs can turn into Th17 cells—a paradigm shift, with as yet largely unknown consequences for disease progression. Th17 cells are highly proinflammatory T cells that are characterized by the expression of the transcription factor retinoic acid-related orphan receptor γ (ROR γ t). Tregs of patients with severe psoriasis, as compared with those of healthy controls, were found to be highly prone to differentiate into IL-17A-producing cells *in vitro*. This was linked to unexpectedly high ROR γ t levels and enhanced IL-17A production during the differentiation process particularly in patients with psoriasis but not in healthy controls. Expression of the transcription factor ROR γ t was unaffected by trichostatin A, prevented Th17 differentiation of Tregs in psoriasis, and CD4⁺ triple-positive cells were present in skin lesions of patients with psoriasis. These findings suggest that the clinical relevance of Treg differentiation for the perpetuation of psoriasis may be novel ways for immunotherapy.

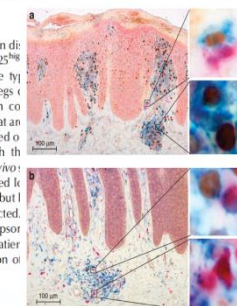


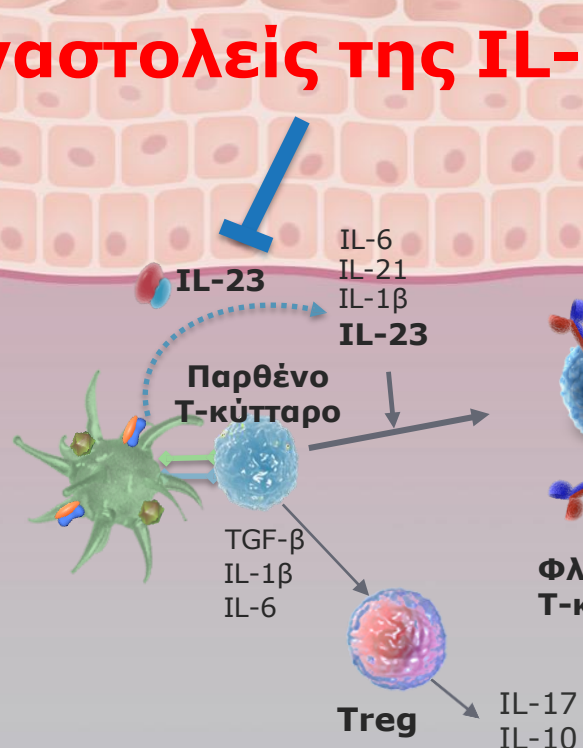
Figure 5. IL-17A-producing Foxp3⁺ CD4⁺ T cells are present in the epidermis of the affected skin of severe psoriatic patients.

Αλλά και ...

ρυθμιστική δράση επί των T_{RM} κυττάρων

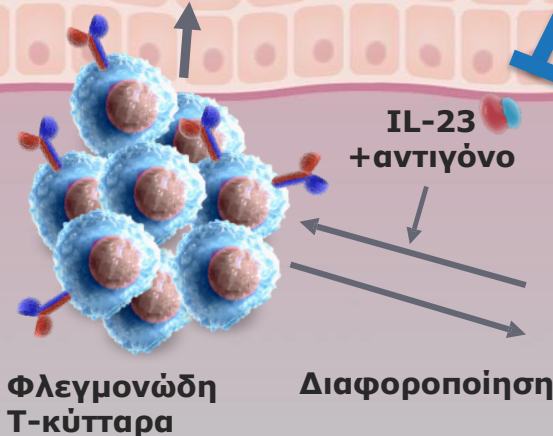
Ο ρόλος της IL-23 στην χρονιότητα της νόσου και στα κύτταρα μνήμης

Αναστολείς της IL-23

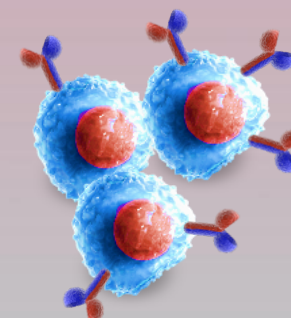


IL-17A/F
IL-22
TNF- α
IFN- γ

Αναστολείς της IL-23

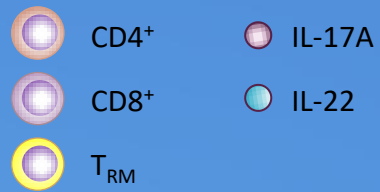


Διαφοροποίηση



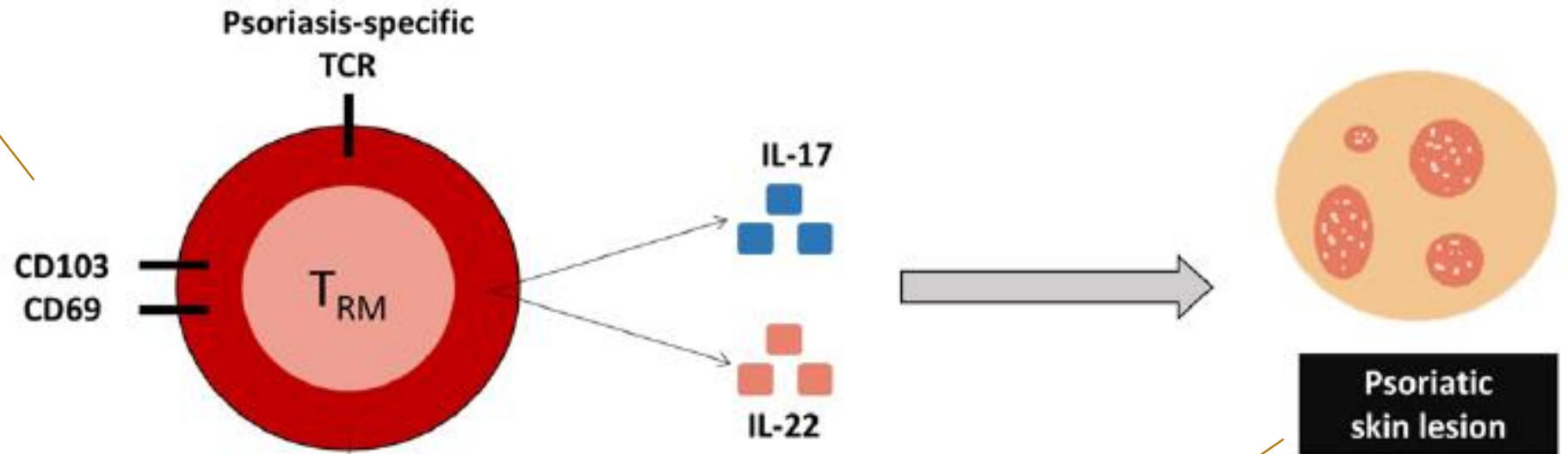
Ψωριασικά T_{RM}:
«Μνήμη αποθηκευμένη στον ιστό»

Τα T_{RM} κύτταρα έχουν κεντρικό ρόλο στη “μνήμη” της νόσου και στην χρονιότητα της ψωρίασης



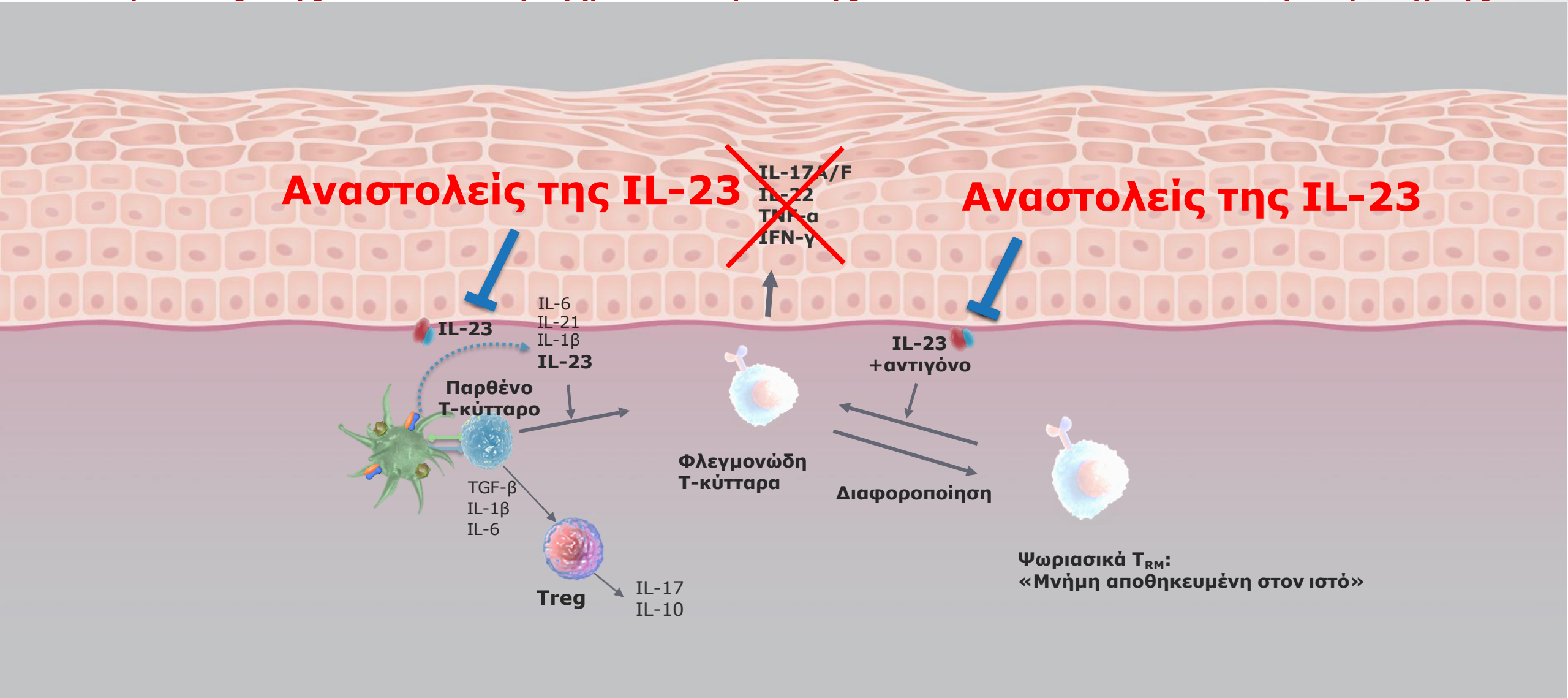
Ο ρόλος των T_{RM} κυττάρων στην ψωρίαση

Ασθενείς με PsO παρουσιάζουν υψηλό αριθμό επιδερμικών **CD8+ CD69+ CD103+** T_{RM} κυττάρων, τα οποία παράγουν IL-17/IL-22 και εκφράζουν τον **IL-23 υποδοχέα**^{1,3}



Τα T_{RM} κύτταρα επανενεργοποιούνται μέσω του **IL-23 υποδοχέα** και **οδηγούν στην επανεμφάνιση των βλαβών**

Ο ρόλος της IL-23 στην χρονιότητα της νόσου και στα κύτταρα μνήμης



Στην πράξη...υπάρχει επιπρόσθετο κλινικό όφελος από την αναστολή της ρυθμιστικής IL-23...

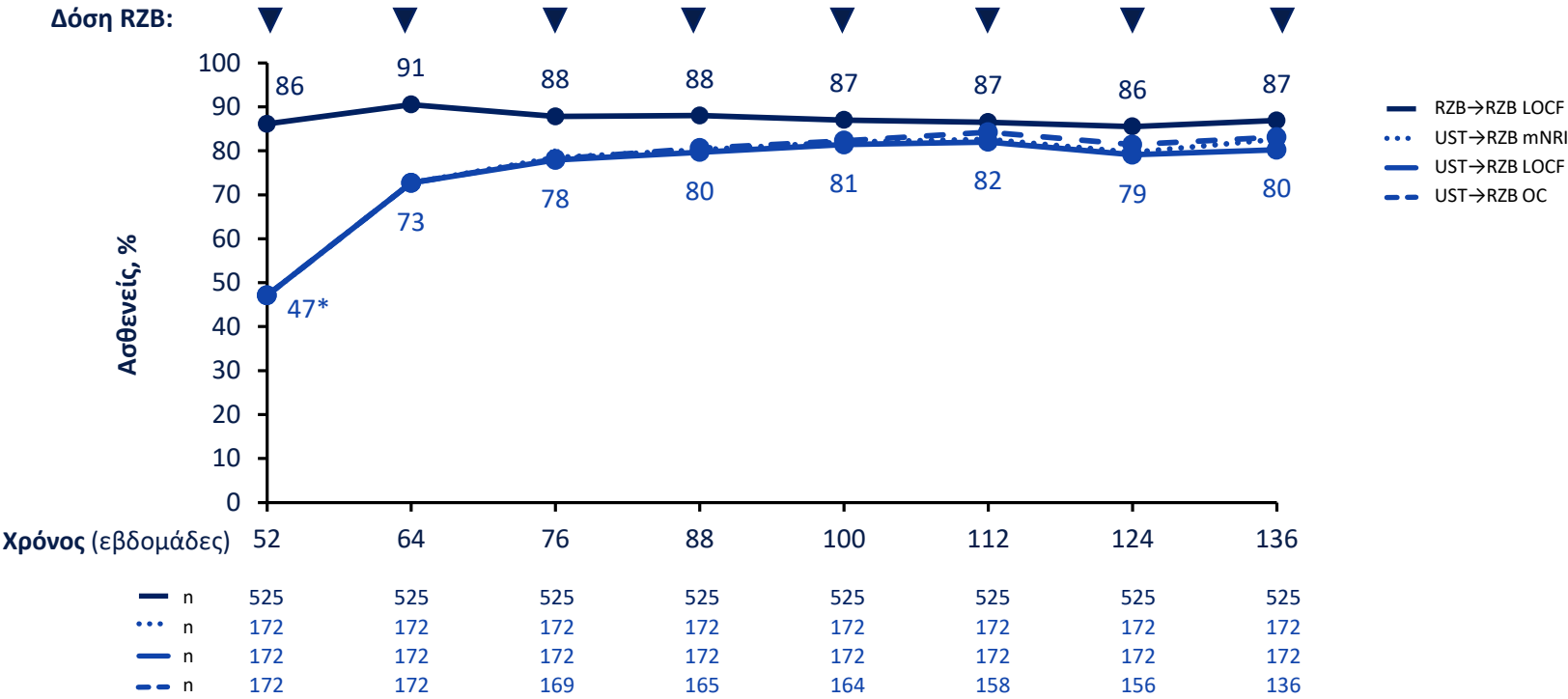
...σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε αναστολείς του ιδίου μονοπατιού IL23-TH17-IL17:::

Τι δεδομένα υπάρχουν:::

Ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς που άλλαξαν από ustekinumab σε risankizumab



PASI 90 PASI 100



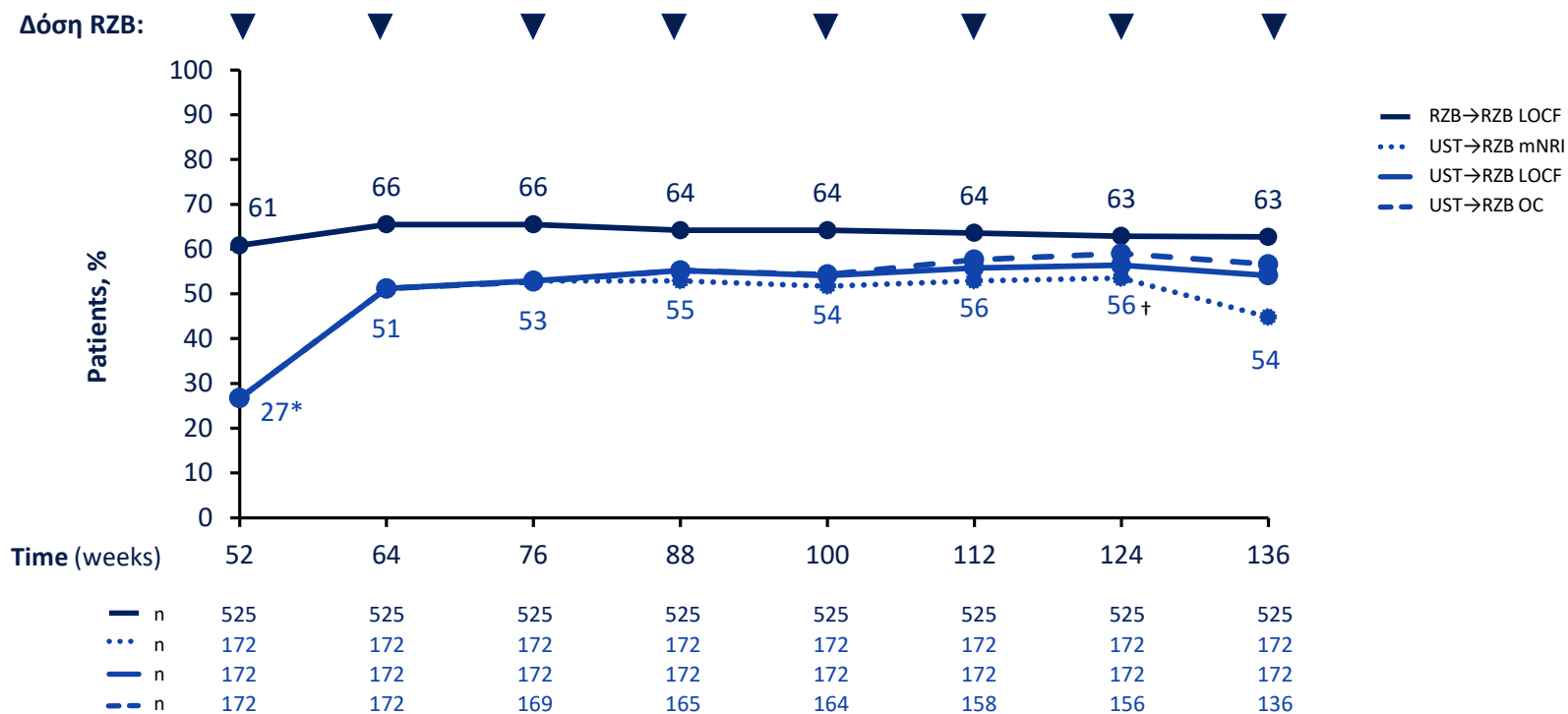
Οι ετικέτες δεδομένων που εμφανίζονται βασίζονται στην ανάλυση LOCF. *Βαθμολογία PASI 90 ή PASI 100 στην έναρξη της μελέτης LIMMitless με βάση όλες τις μεθόδους απόδοσης.
LOCF, last observation carried forward (χρησιμοποιείται η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση) · mNRI, τροποποιημένη απόδοση χαρακτηρισμού μη ανταποκριθέντος ασθενούς· OC, παρατηρούμενα περιστατικά· PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης· RZB, risankizumab· UST, ustekinumab.
Strober B, et al. Poster 1714, presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain.

Ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς που άλλαξαν από ustekinumab σε risankizumab



PASI 90

PASI 100

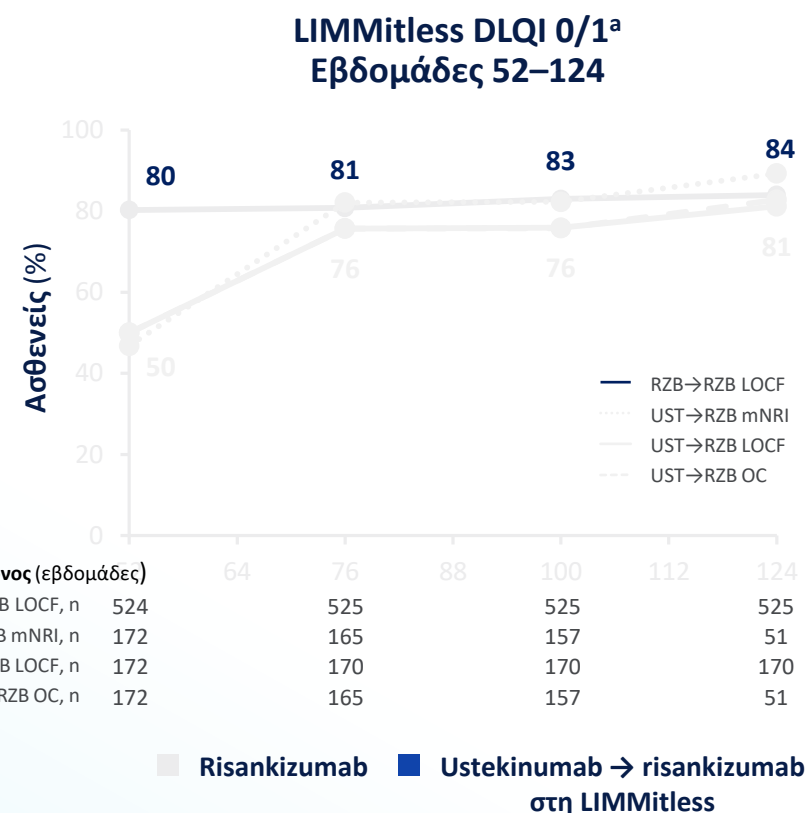
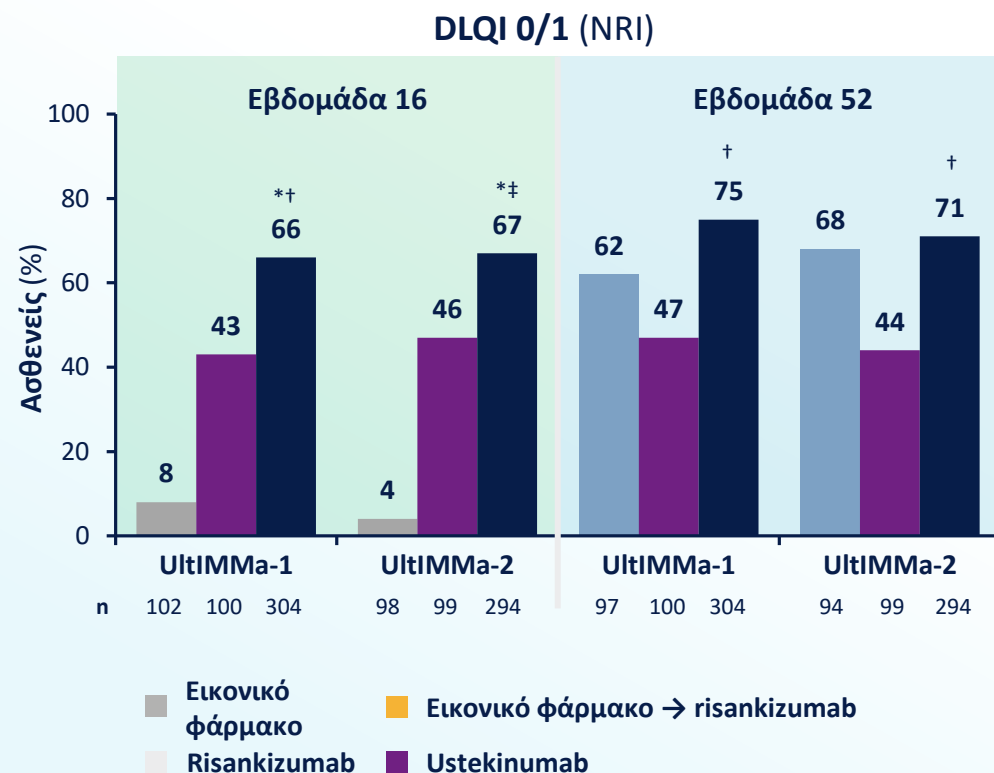


Οι ετικέτες δεδομένων που εμφανίζονται βασίζονται στην ανάλυση LOCF. *Βαθμολογία PASI 90 ή PASI 100 στην έναρξη της μελέτης LIMMitless με βάση όλες τις μεθόδους απόδοσης.

†Η μείωση των ποσοστών ανταπόκρισης (mNRI) από την Εβδομάδα 72 έως την Εβδομάδα 84 αποδίδεται στον χαμηλότερο αριθμό (n=136) παρατηρήσεων σε αυτό το χρονικό σημείο, δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς δεν είχαν συμπληρώσει 136 εβδομάδες θεραπείας έως τη χρονική στιγμή της παρούσας ανάλυσης. Λόγω του μεγαλύτερου αριθμού ελλειπόντων δεδομένων σε αυτό το χρονικό σημείο, η ανάλυση πολλαπλής απόδοσης έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. LOCF, last observation carried forward (χρησιμοποιείται η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση) mNRI, τροποποιημένη απόδοση χαρακτηρισμού μη ανταποκριθέντος ασθενούς OC, παρατηρούμενα περιστατικά PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωριάσης RZB, risankizumab UST, ustekinumab.

Strober B, et al. Poster 1714, presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain.

DLQI σε ασθενείς που άλλαξαν από ustekinumab σε risankizumab



^aΟι ετικέτες δεδομένων που εμφανίζονται βασίζονται στην ανάλυση LOCF. Τιμές-*p* για σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου: **P*<0,0001. Τιμές-*p* για σύγκριση έναντι ustekinumab: †*P*<0,0001. ‡*P*=0,0004. NRI, DLQI, δερματολογικός δείκτης ποιότητας ζωής. LOCF, last observation carried forward (χρησιμοποιείται η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση). mNRI, τροποποιημένη απόδοση χαρακτηρισμού μη ανταποκριθέντος ασθενούς. OC, παρατηρούμενες περιπτώσεις. QoL, ποιότητα ζωής. RZB, risankizumab. UST, ustekinumab.

1. Gordon KB, et al. *Lancet* 2018;392:650–61; 2. Strober B, et al. P1714, presented at the 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 9–13 October 2019; Madrid, Spain.

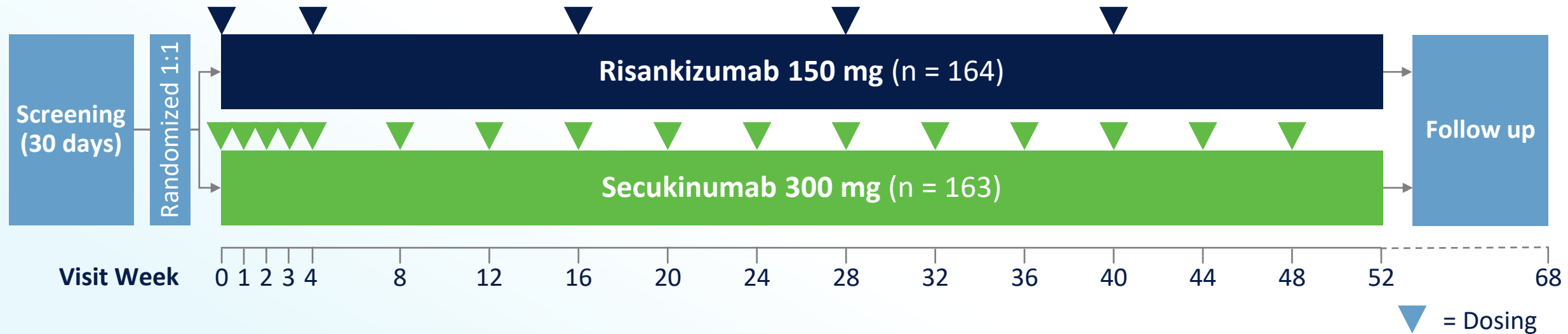
Τι συμβαίνει όμως επί αποτυχίας της εκτελεστικής
IL17:::

Στην κλινική πράξη υπάρχει επιπρόσθετο όφελος
στο να στοχεύσουμε στην ρυθμιστική IL-23:::

Τι δεδομένα υπάρχουν:::

Study Design

- Phase 3, global, multicenter, randomized, open-label, efficacy assessor-blinded, active comparator study in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

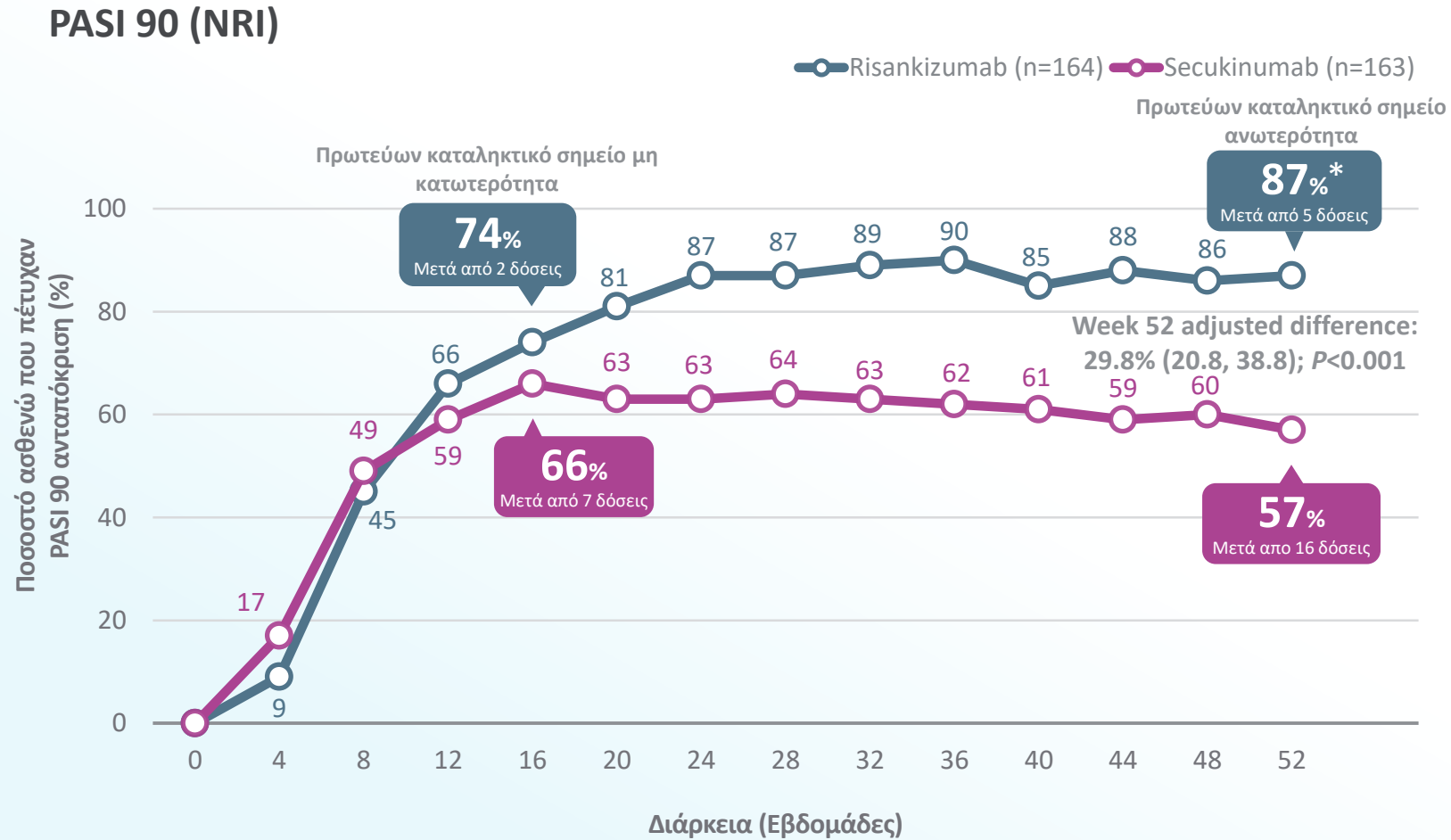


Primary efficacy endpoint: Proportions of patients with PASI 90 response at Week 16 (noninferiority margin of 12%) and Week 52 (superiority of risankizumab vs secukinumab)

Secondary endpoints (ranked): Proportions of patients achieving PASI 100, sPGA 0/1, and PASI 75 at Week 52

Efficacy assessments performed on all patients randomized at baseline (ITT population). NRI was used for all missing data. PASI 75/90/100, at least 75%/90%/100% reduction from baseline in the Psoriasis Area and Severity Index; sPGA, static Physician Global Assessment score.

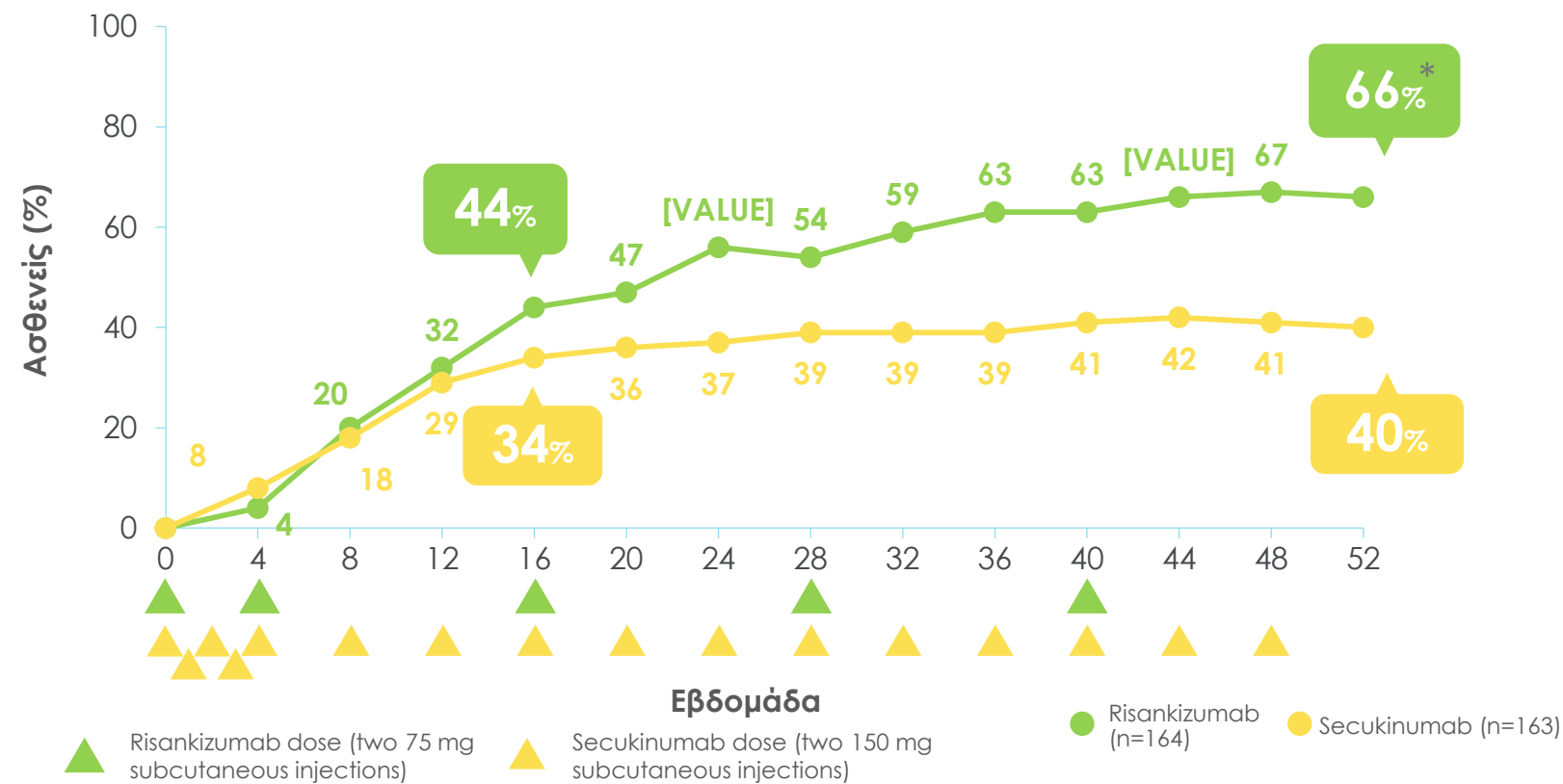
IMMERGE: PASI 90 εβδομάδα 52



P-values for comparison vs secukinumab: * $P < 0.001$ multiplicity controlled.
CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.
Warren RB, et al. *Br J Dermatol* 2020, Published June 28, 2020. DOI:10.1111/bjd.19341.

IMMERGE PASI 100 εβδομάδα 52

PASI 100



P-values for comparison vs secukinumab: *P<0.001 multiplicity controlled.
CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.
Warren RB, et al. Abstract 20093, American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; March 20–24, 2020; Denver, Colorado.

Πίσω στην ασθενή μας...

**... ενώ η επιλογή ενός anti-IL23 φαινόταν
υποσχόμενη μεν μονόδρομος δε...**



Risankizumab ń Guselkumab;;;

Δεδομένης, της εξαιρετικά επιβαρυμένης ψυχολογικά ασθενούς από τις αλληπάλληλες θεραπευτικές αστοχίες...

ήταν ζωτικής σημασίας η επιλογή εκείνου του παράγοντα με την μεγαλύτερη πιθανότητα ...

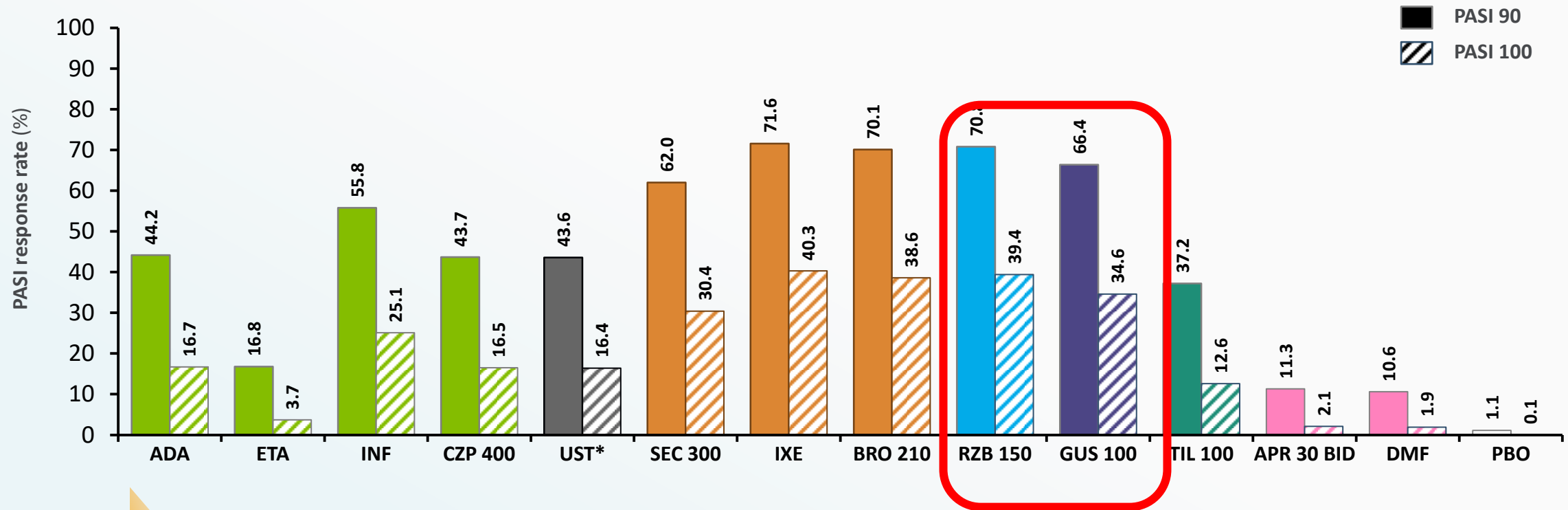
- ✓ Είναι αποτελεσματικός
- ✓ Με διάρκεια
- ✓ Με απλούστερο δοσολογικό σχήμα
- ✓ Ασφαλής

ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ...

- ✓ Να βελτιώνει την ποιότητα ζωής της ασθενούς

πράγματι...

PASI 90 and 100 at **weeks 10 – 16** in a network meta-analysis
(including 77 RCTs – 34.816 patients)



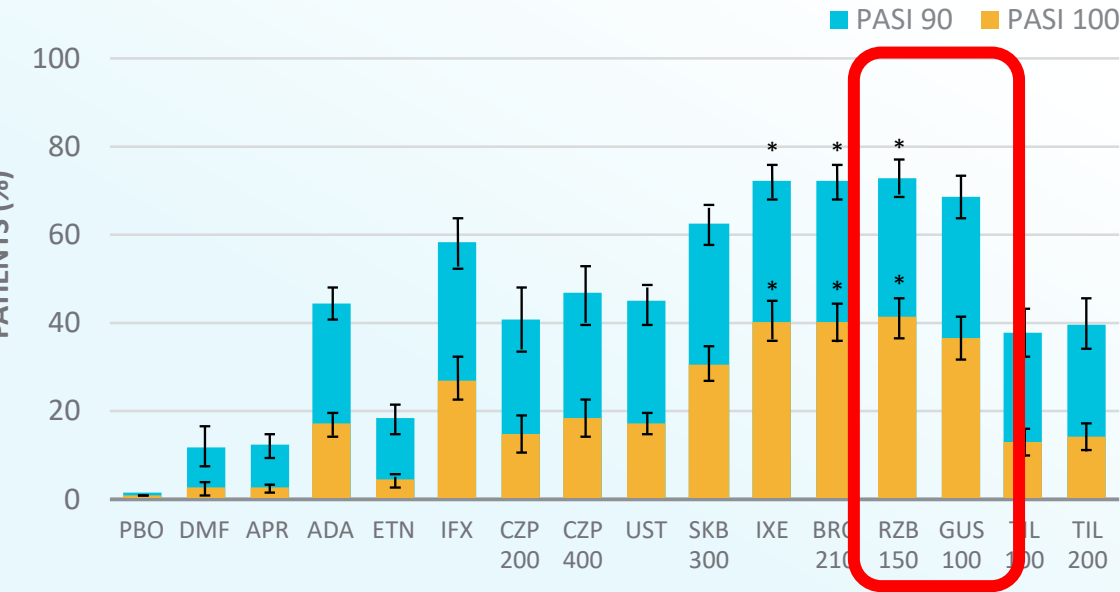
Limitations: Results are not from a single head to head study. Network meta-analysis have limitations to be considered. These findings should be considered carefully in the context of real-world data on the effectiveness and safety of these agents

*in-label weight-based dose. ADA: adalimumab; APR: apremilast; BID: twice daily; BRO: brodalumab; CZP: certolizumab pegol; DMF: dimethylfumarate; ETA: etanercept; GUS: guselkumab; IL: interleukin; INF: infliximab; IXE: ixekizumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; RZB: risankizumab; SEC: secukinumab; TIL: tildrakizumab; RCT: Randomised controlled trial; SLR: Systematic literature review
Sawyer LM et al. PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0220868.

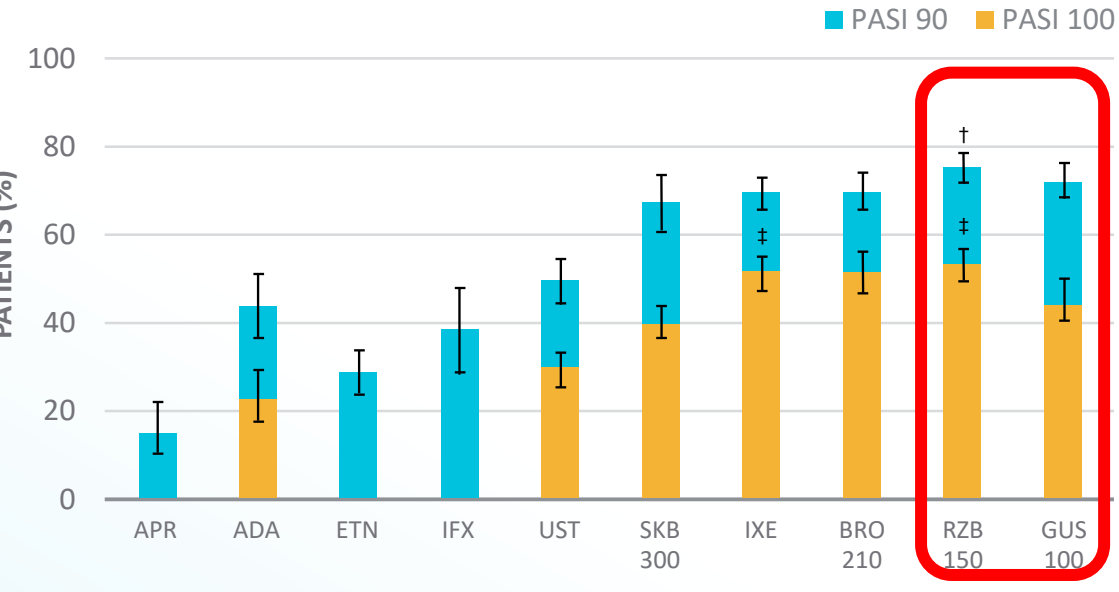
Μετανάλυση: Αποτελεσματικότητα των θεραπειών στην μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας

Armstrong A et al. JAMA Dermatol 2020;156(3):258-69.

Εβδομάδα 10–16 (60 Μελέτες)



Εβδομάδα 44–60 (23 Μελέτες)



Not all products are approved for use and available in all markets. AbbVie only recommends the use of products in accordance with the approved Product Information or Data Sheet. Meta-analysis sponsored by AbbVie. *P<0.05 vs SKB; †P<0.05 vs SKB and IXE; ‡P<0.05 vs GUS. ETN recommended dosing is 50 mg twice weekly to Week 12, then 50 mg weekly. ADA, adalimumab; APR, apremilast; BRO, brodalumab; CZP, certolizumab; DMF, dimethyl fumarate; ETN, etanercept; GUS, guselkumab; IFX, infliximab; IXE, ixekizumab; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PBO, placebo; RZB, risankizumab; SKB, secukinumab; UST, ustekinumab.



**Τι συμβαίνει όμως με τους
παχύσαρκους ασθενείς;
Είναι εξίσου αποτελεσματικό;
Έχουμε δεδομένα;;;**

Κύρια δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών



Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Βαρύτητα

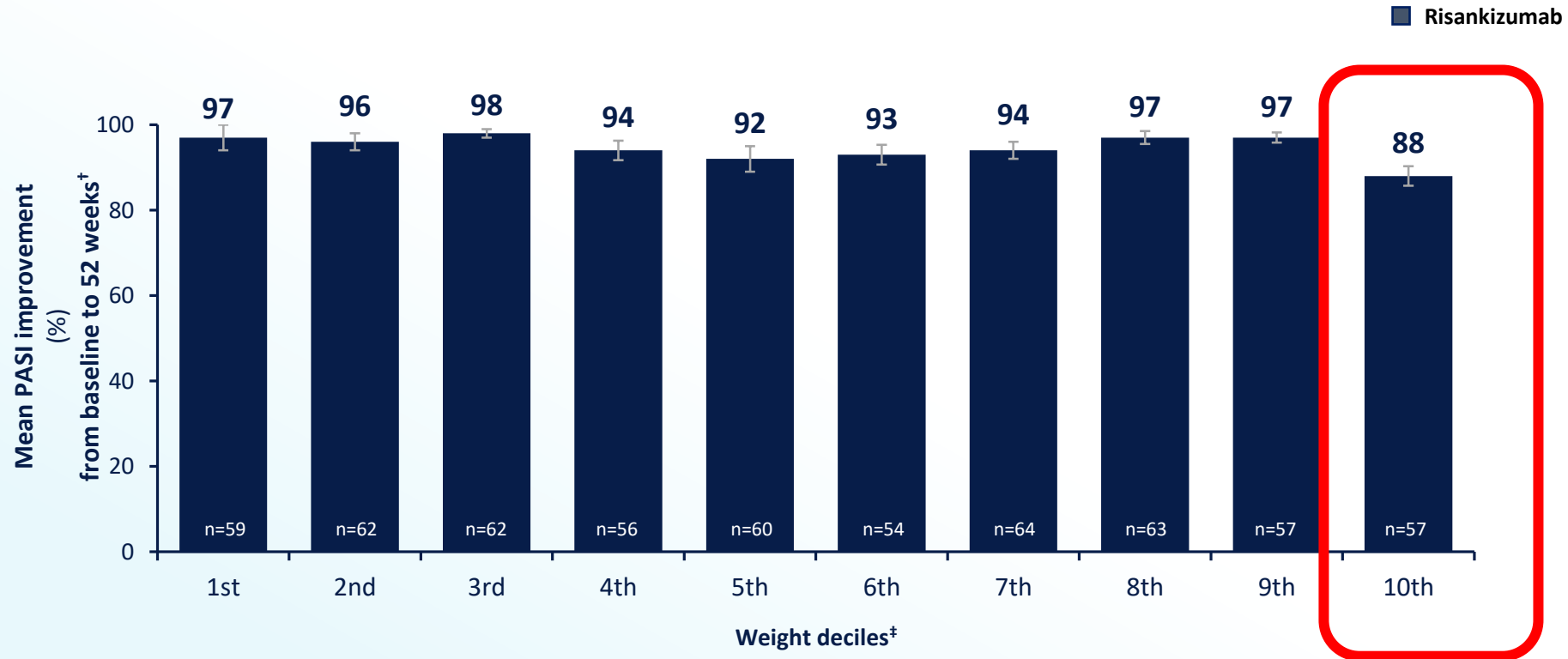
Προηγούμενη
θεραπεία με
βιολογικό
παράγοντα

	PBO (N=102)	UST (N=100)	RZB (N=304)	PBO (N=98)	UST (N=99)	RZB (N=294)	ADA (N=304)	RZB (N=301)	PBO (N=100)	RZB (N=407)
Μέση ηλικία (έτη)	49	47	48	46	49	46	47	45	48	50
Φυλή (λευκοί)	70%	74%	66%	89%	92%	88%	87%	81%	82%	79%
Γυναίκα	23%	30%	30%	32%	33%	31%	30%	30%	27%	31%
Μέσο βάρος, kg	89	89	88	92	92	92	91	89	91	92
>100 kg	26%	26%	26%	32%	30%	31%	29%	27%	32%	31%
ΨΑ, %*	35,3	23,0	28,0	32,6	27,3	25,1	20,4	18,9	34,0	34,6
Μέση BSA, %	27,9	25,2	26,2	23,9	20,9	26,2	25,5	26,5	28,3	25,6
Μέση PASI	20,5	20,1	20,6	18,9	18,2	20,5	19,7	20,0	21,2	19,9
Προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα	39%	30%	34%	43%	43%	40%	37%	39%	51%	57%
Προηγούμενη χρήση TNF†,‡	22%	19%	22%	27%	24%	23%	15%	15%	35%	37%
Προηγούμενη χρήση μη TNF§	24%	17%	18%	26%	31%	26%	27%	32%	40%	41%

*Διαγνωσμένη + πιθανολογούμενη ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ). ADA, adalimumab. BSA, επιφάνεια του σώματος. PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης. PBO, εικονικό φάρμακο. RZB, risankizumab. TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκου. UST, ustekinumab. †Το βάρος >100 kg και η προηγούμενη έκθεση σε TNF αποτέλεσαν παράγοντες διαστρωμάτωσης όσον αφορά την τυχαιοποίηση. ‡Οι ασθενείς με προηγούμενη χρήση adalimumab εξαιρέθηκαν από τη δοκιμή IMMvent. §Οι ασθενείς με προηγούμενη χρήση ustekinumab εξαιρέθηκαν από τις δοκιμές Ulimma-1 και -2.

Gordon K, et al. *Lancet* 2018;392:650–661; Ryan C, et al. Poster P8110 and Langley R, et al. Poster 10093, presented at the the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC

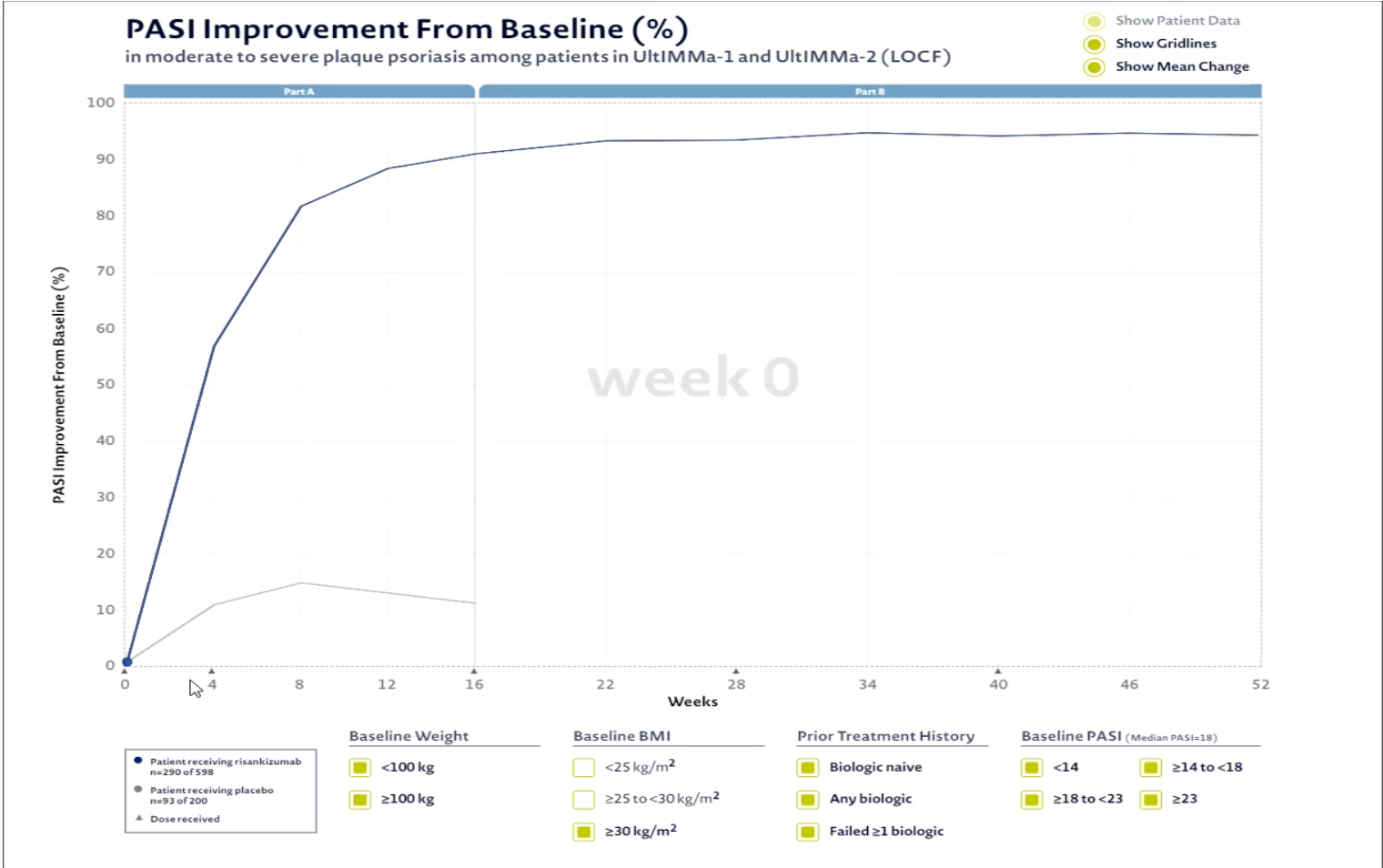
Μετανάλυση αποτελεσματικότητας του Risankizumab σε σχέση με το σωματικό βάρος



*Risankizumab clearance and volume of distribution increase as body weight increases which may result in reduced efficacy in subjects with high body weight (>130 kg). However, this observation is based on a limited number of subjects. No dose adjustment based on body weight is currently recommended. [†]Data expressed as mean percent PASI improvement $\pm$ standard error. [‡]Weight deciles (minimum–maximum) were defined in kg as: 1st (43.5–63.3), 2nd (63.5–71.0), 3rd (71.1–77.4), 4th (77.7–82.1), 5th (82.2–86.8), 6th (87.0–92.6), 7th (92.7–98.6), 8th (98.8–107.5), 9th (107.6–120.6) and 10th (121.6–170.0).

LOCF, last observation carried forward; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Strober B, et al. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020;doi:10.1111/jdv.16521.Supplementary appendix.



Υποομάδες

ΔΜΣ ≥30

PASI ≥18

≥100 kg

Αποτυχία σε ≥1 βιολογικούς παράγοντες

LOCF, last observation carried forward (χρησιμοποιείται η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση)· PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης. Strober B, et al. J Eur Acad Dermatol Venerol 2020; doi:10.1111/jdv.16521. Supplementary appendix. Video 3.

**Με τους hard to treat bio-
experienced
ασθενείς ;
Είναι εξίσου αποτελεσματικό;;;**

Κύρια δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών

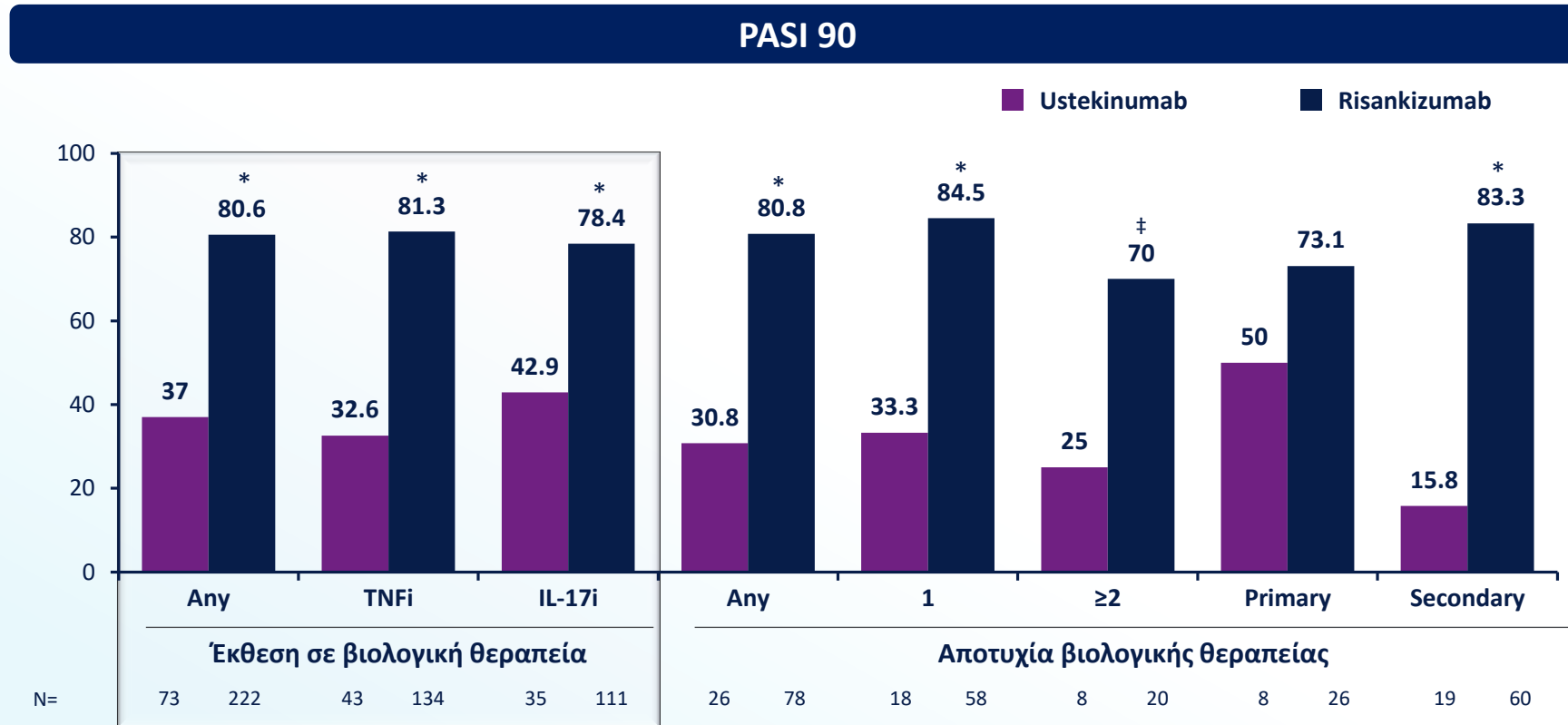


		ultimma-1 ¹			ultimma-2 ¹			immvent ²		immhance ³	
		PBO (N=102)	UST (N=100)	RZB (N=304)	PBO (N=98)	UST (N=99)	RZB (N=294)	ADA (N=304)	RZB (N=301)	PBO (N=100)	RZB (N=407)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Μέση ηλικία (έτη)	49	47	48	46	49	46	47	45	48	50
	Φυλή (λευκοί)	70%	74%	66%	89%	92%	88%	87%	81%	82%	79%
	Γυναίκα	23%	30%	30%	32%	33%	31%	30%	30%	27%	31%
	Μέσο βάρος, kg	89	89	88	92	92	92	91	89	91	92
	>100 kg	26%	26%	26%	32%	30%	31%	29%	27%	32%	31%
	ΨΑ, %*	35,3	23,0	28,0	32,6	27,3	25,1	20,4	18,9	34,0	34,6
Βαρύτητα της νόσου	Μέση BSA, %	27,9	25,2	26,2	23,9	20,9	26,2	25,5	26,5	28,3	25,6
	Μέση PASI	20,5	20,1	20,6	18,9	18,2	20,5	19,7	20,0	21,2	19,9
Προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα	Προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα	39%	30%	34%	43%	43%	40%	37%	39%	51%	57%
	Προηγούμενη χρήση TNF ^{†,‡}	22%	19%	22%	27%	24%	23%	15%	15%	35%	37%
	Προηγούμενη χρήση μη TNF [§]	24%	17%	18%	26%	31%	26%	27%	32%	40%	41%

*Διαγνωσμένη + πιθανολογούμενη ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ). ADA, adalimumab · BSA, επιφάνεια του σώματος · PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης · PBO, εικονικό φάρμακο · RZB, risankizumab · TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκου · UST, ustekinumab. †Το βάρος >100 kg και η προηγούμενη έκθεση σε TNF αποτέλεσαν παράγοντες διαστρωμάτωσης όσον αφορά την τυχαιοποίηση · ‡Οι ασθενείς με προηγούμενη χρήση adalimumab εξαιρέθηκαν από τη δοκιμή IMMvent · §Οι ασθενείς με προηγούμενη χρήση ustekinumab εξαιρέθηκαν από τις δοκιμές Ulimma-1 και -2.

Gordon K, et al. *Lancet* 2018;392:650–661; Ryan C, et al. Poster P8110 and Langley R, et al. Poster 10093, presented at the the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC

Risankizumab και προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα



*p<0,001 †p<0,01 ‡p<0,05 έναντι του UST.

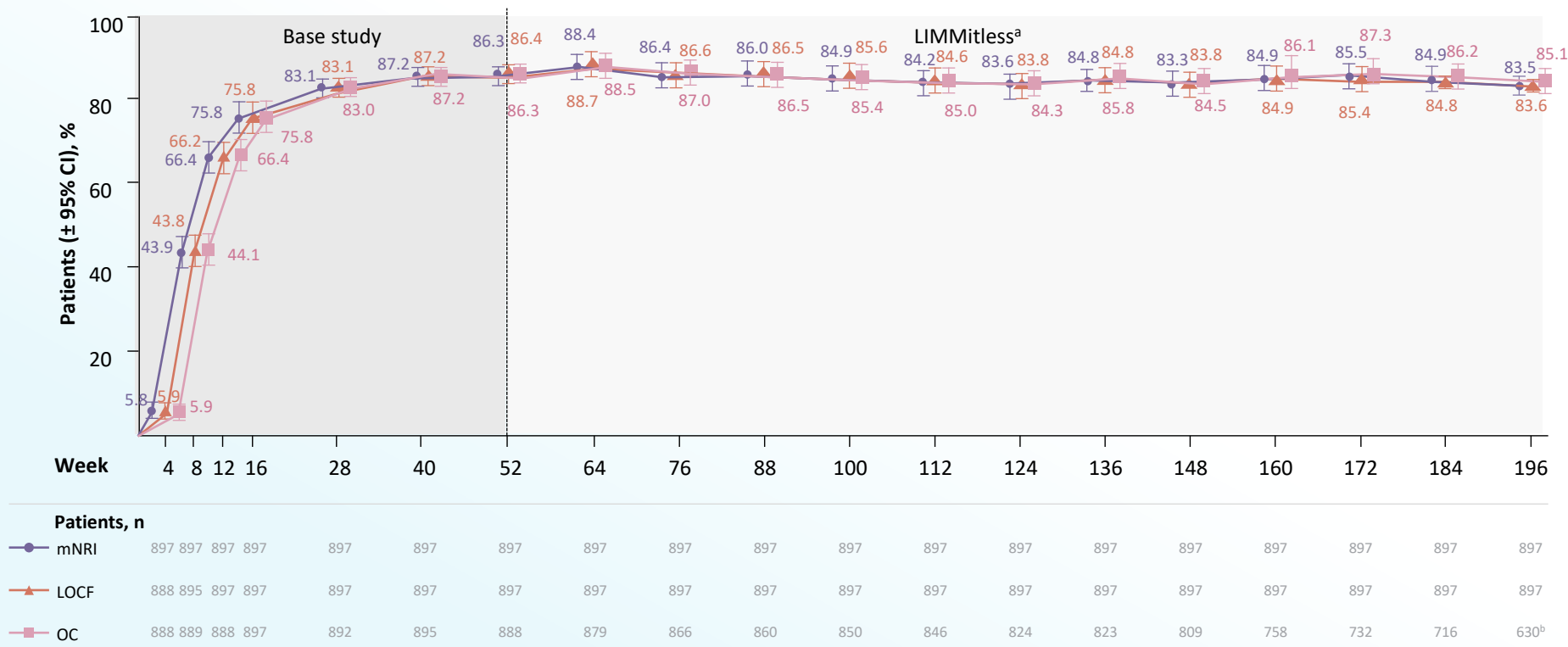
Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Οι ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα καταμετρήθηκαν ως μη ανταποκρινθέντες. IL-17i, αναστολέας της ιντερλευκίνης-17 † PASI, δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης ‡ sPGA, στατική συνολική εκτίμηση του ιατρού † TNFi, αναστολέας παράγοντα νέκρωσης όγκου.

Strober B, et al. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; doi:10.1111/jdv.16521.

Το αποτέλεσμα έχει διάρκεια;;;

Ποσοστά PASI 90 μετά από 3.5 χρόνια

PASI 90 PASI 100



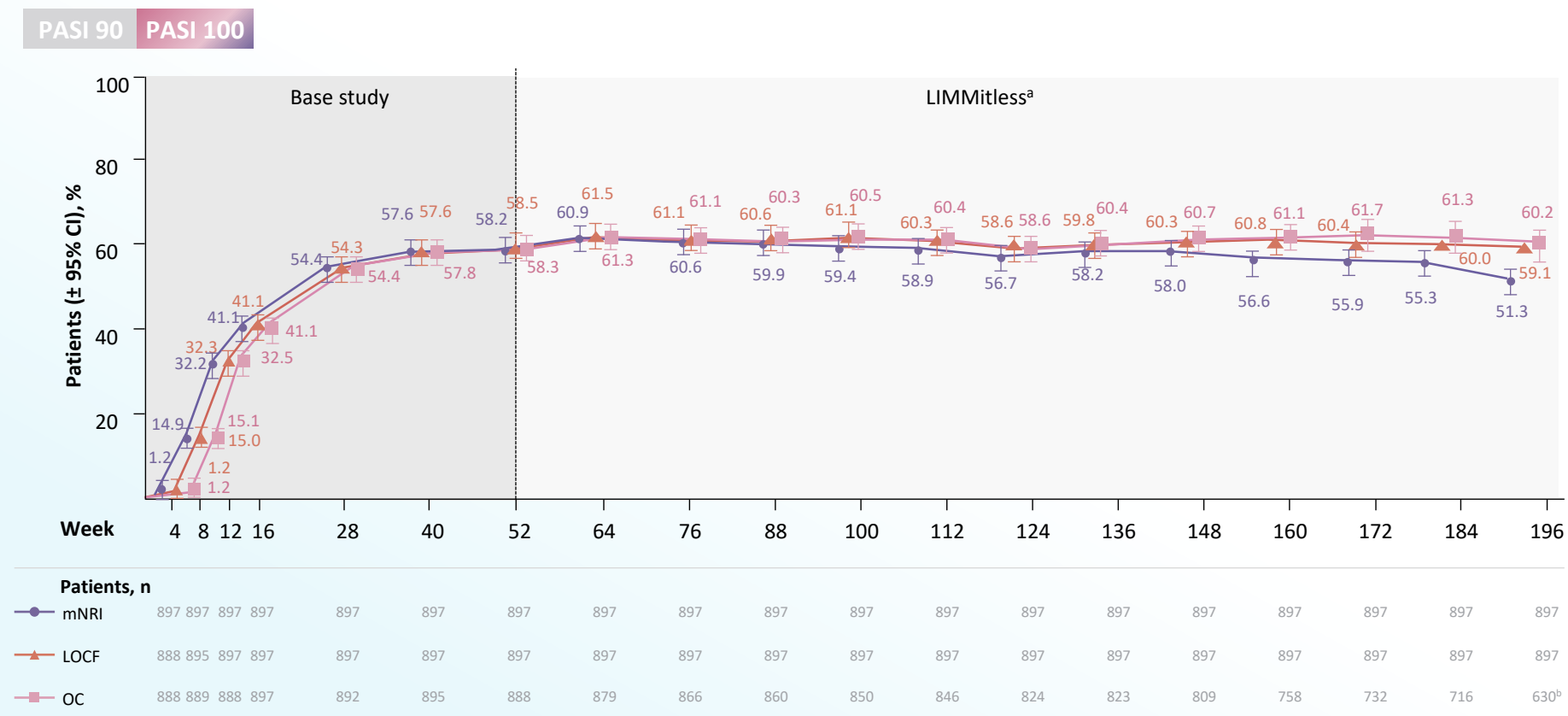
^aBecause of differences in the length of base studies, some patients enrolled in LIMMitless earlier than 52 weeks.

^b630 of the 705 ongoing patients completed the assessment visit at Week 196; 75 ongoing patients have reached the assessment window but have not yet completed the assessment visit at Week 196. *Base studies include: ULIMMa-1, ULIMMa-2, IMMvent, SustalIMM, and NCT03255382.

LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified non-responder imputation; OC, observed cases; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

Papp KA, et al. Poster presented at: The American Academy of Dermatology virtual congress (AAD VMX); April 23–25, 2021.

Ποσοστά PASI 100 μετά από 3.5 χρόνια



^aBecause of differences in the length of base studies, some patients enrolled in LIMMitless earlier than 52 weeks.

^b630 of the 705 ongoing patients completed the assessment visit at Week 196; 75 ongoing patients have reached the assessment window but have not yet completed the assessment visit at Week 196. *Base studies include: UlIMMa-1, UlIMMa-2, IMMvent, SustalIMM, and NCT03255382.

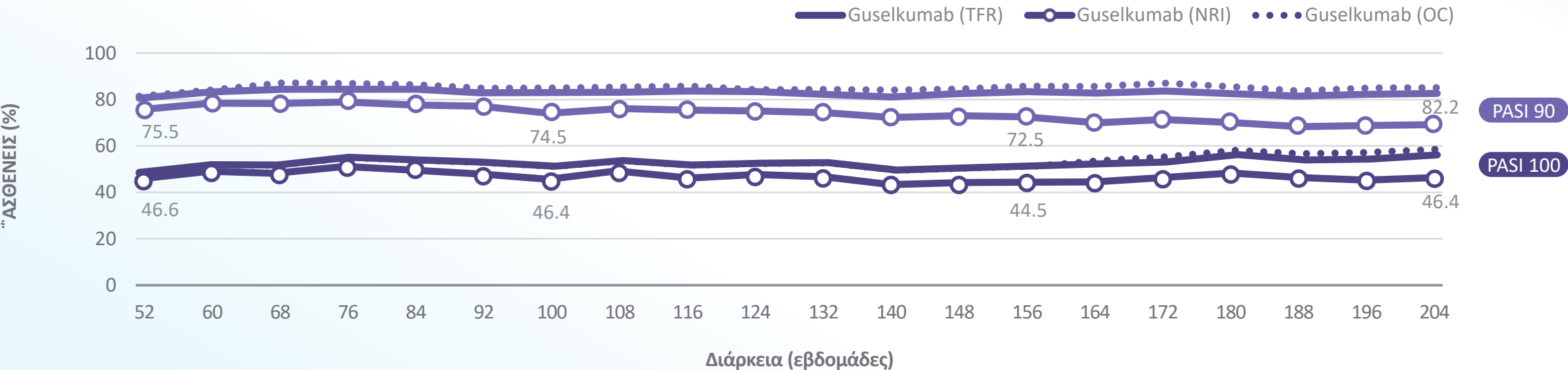
LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified non-responder imputation; OC, observed cases; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

Papp KA, et al. Poster presented at: The American Academy of Dermatology virtual congress (AAD VMX); April 23–25, 2021.

**Συγκριτικά με τους άλλους
αναστολείς της IL-23 ;;;**

VOYAGE 1 Μελέτη ανοικτής επέκτασης

Ποσοστό ανταπόκρισης στο GUSELKUMAB σε διάρκεια 204 εβδομάδων



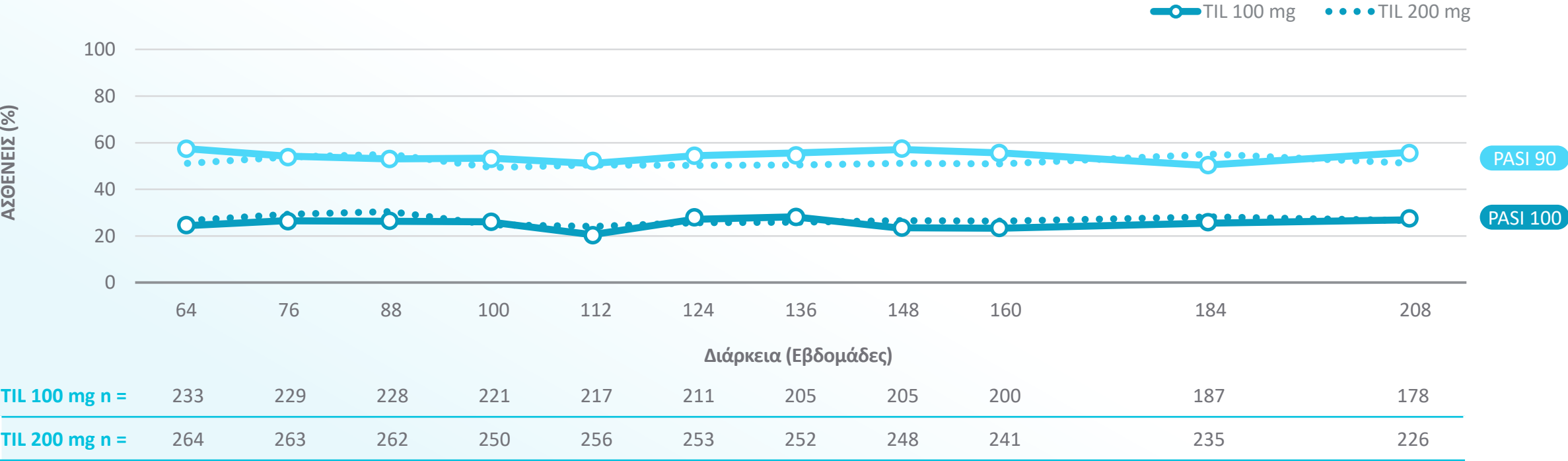
TFR: n=	468	448	432	411
NRI: n=	494	494	494	494
OC: n=	463	442	425	401

Data labels shown are based on mNRI analysis.
Includes patients randomized to guselkumab at baseline and to placebo who crossed over and were treated with guselkumab at Week 16.
IGA, investigators global assessment; OC, observed cases; NRI, nonresponder imputation;
PASI, Psoriasis Area and Severity Index; TFR, treatment failure rules.
Available data at each visit; missing data excluded.
Griffiths CEM, et al. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine 2019;3(Suppl):S17.

For TFR, patients who discontinued due to lack of efficacy, worsening of psoriasis, or use of a protocol-prohibited psoriasis treatment were considered non-responders.
For NRI, patients with missing efficacy data (regardless of the reason) after application of TFR were counted as non-responders.

reSURFACE 1 Μελέτη ανοικτής επέκτασης

Ποσοστό ανταπόκρισης στο TILDRAKIZUMAB σε διάρκεια 208 εβδομάδων



*Part 1 (Week 1–12) patients were assigned PBO:TIL 100 mg:TIL 200 mg in a 1:2:2 ratio at Weeks 0 and 4; Part 2 (Week 12–28) PBO group were rerandomized to TIL100 mg or TIL 200 mg at Weeks 12 and 16; Part 3 (Week 28–64) patients who had received TIL from baseline were randomised to PBO, TIL 100 mg or TIL 200 mg, based on their level of response (PASI 50–74 responders on TIL 200 mg remained on TIL 200 mg; those on 100 mg were randomised 1:1 to TIL 100 mg or TIL 200 mg. PASI 75 responders either continued TIL 100/200 mg or received PBO [1:1]). OC, observed cases; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PBO, placebo; TIL, tildrakizumab. Crowley J, et al. Poster 12883, presented at the virtual AAD congress 2020.

Full analysis set. Missing data were not imputed. Observed cases (OC) data were from a sensitivity analyses. Not all patients had 208 weeks of exposure.

Ως προς την ασφάλεια ;;;

UltIMMa-1 & UltIMMa-2: Περίληψη Ανεπιθύμητων ενεργειών (Εβδομάδα 0–16)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά την θεραπεία , n (%)	UltIMMa-1			UltIMMa-2		
	RZB (N=304)	UST (N=100)	PBO (N=102)	RZB (N=294)	UST (N=99)	PBO (N=98)
Οποιαδήποτε ΑΕ	49.7%	50.0%	51.0%	45.6%	53.5%	45.9%
Σχετιζόμενες με το φάρμακο ΑΕ	11.8%	11.0%	13.7%	9.9%	18.2%	9.2%
Σοβαρές ΑΕ	2.3%	8.0%	2.9%	2.0%	3.0%	1.0%
Σχετιζόμενες με το φάρμακο σοβαρές ΑΕ	0.3%	3.0%	0	0.7%	1.0%	0
Βαριές ΑΕ	2.0%	3.0%	4.9%	2.4%	6.1%	1.0%
ΑΕ που οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου	0.7%	2.0%	3.9%	0.3%	0	1.0%
Σοβαρές Λοιμώξεις	0.3%	3.0%	0	1.0%	1.0%	0
Ενεργή Φυματίωση	0	0	0	0	0	0
Λανθάνουσα Φυματίωση	0	0	0	0	0	0
Επιβεβαιωμένο MACE	0	0	0	0	0	0
Κακοήθεις όγκοι	0.3%	0	1.0%	0.3%	0	0
Κακοήθεις όγκοι εξαιρώντας τους NMSC	0	0	0	0	0	0
Σοβαρή υπερευαισθησία	0	0	0	0	0	0
Θάνατοι (συμπεριλαμβανομένων μη σχετιζόμενους με τη θεραπεία)	0	0	0	0.3% ^a	0	0

^aOne non-treatment emergent death on study day 189 that occurred after 161 days after last dose of study drug and fell outside of the treatment-emergent window. MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PBO, placebo; RZB, risankizumab; TEAEs, treatment-emergent adverse events; UST, ustekinumab.

UltIMMa-1 & UltIMMa-2: Περίληψη Ανεπιθύμητων ενεργειών (Εβδομάδα 16–52)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά την θεραπεία , n (%)	UltIMMa-1			UltIMMa-2		
	RZB (N=297)	UST (N=99)	PBO/RZB (N=97)	RZB (N=291)	UST (N=94)	PBO/RZB (N=94)
Οποιαδήποτε ΑΕ	61.3%	66.7%	67.0%	55.7%	74.5%	64.9%
Σχετιζόμενες με το φάρμακο ΑΕ	12.5%	15.2%	11.3%	15.1%	23.4%	14.9%
Σοβαρές ΑΕ	5.4%	4.0%	3.1%	4.5%	4.3%	3.2%
Σχετιζόμενες με το φάρμακο σοβαρές ΑΕ	0.3%	0	1.0%	0.3%	1.1%	0
Βαριές ΑΕ	4.4%	1.0%	1.0%	1.7%	1.1%	5.3%
ΑΕ που οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου	0	0	0	0.7%	2.1%	2.1%
Σοβαρές Λοιμώξεις	0.7%	1.0%	1.0%	0.7%	0	0
Ενεργή Φυματίωση	0	0	0	0	0	0
Λανθάνουσα Φυματίωση	0.3% ^a	0	0	0.3% ^b	0	0
Επιβεβαιωμένο MACE	0	0	0	0.7% ^{c,d}	0	0
Κακοήθεις όγκοι	0	0	1.0%	0.3%	1.1%	1.1%
Κακοήθεις όγκοι εξαιρώντας τους NMSC	0	0	0	0	1.1%	1.1%
Σοβαρή υπερευαισθησία	0	0	0	0	0	0
Θάνατοι (συμπεριλαμβανομένων μη σχετιζόμενους με τη θεραπεία)	0	0	0	0.3% ^c	0	0

^aOne patient with latent tuberculosis reported on study day 365, treated with rifampicin. ^bOne patient with seroconversion without evidence of active disease reported during annual TB screening. ^cOne patient with sudden cardiac death on study day 385 (event was not considered to be study drug related by investigator). ^dOne patient with type 1 myocardial infarction on study day 168 (event was not considered to be study drug related by investigator). MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PBO, placebo; RZB, risankizumab; TEAEs, treatment-emergent adverse events; UST, ustekinumab.

Το δοσολογικό σχήμα είναι απλό ;;;

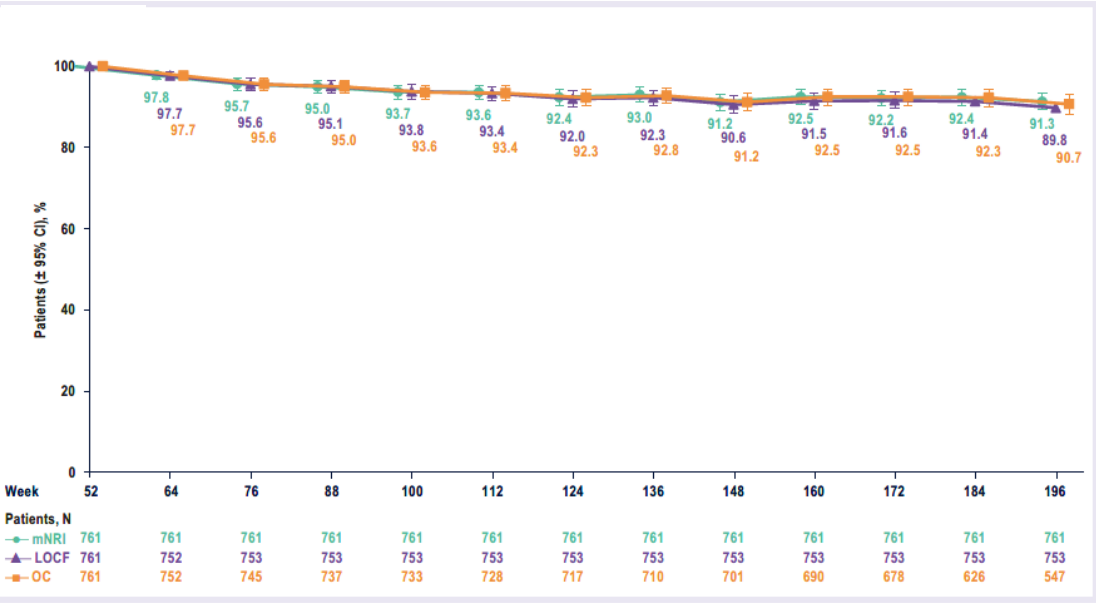
Δοσολογία βιολογικών παραγόντων

Risankizumab	Ixekizumab	Guselkumab	Brodalumab	Secukinumab	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept	Tildrakizumab
4 Δόσεις	13 Δόσεις	6 Δόσεις	26 Δόσεις	13 Δόσεις	4 Δόσεις	26 Δόσεις	52 Δόσεις	4 Δόσεις
Κάθε 12 εβδ. (μετά τις 2 δόσεις έναρξης την εβδ.0 και 4)	Κάθε 4 εβδ. (μετά από 1 δόση την εβδ. 0 ακολουθούμενη από 1 δόση κάθε 2 εβδ. για τις επόμενες 6 δόσεις μέχρι την εβδ.12)	Κάθε 8 εβδ. (μετά τις 2 δόσεις έναρξης την εβδ.0 και 4)	Κάθε 2 εβδ. (μετά από εβδομαδιαίο σχήμα τις εβδ. 0, 1 και 2)	Κάθε 4 εβδ. (μετά από εβδομαδιαίο σχήμα για τις πρώτες 5 δόσεις)	Κάθε 12 εβδ. (μετά τις 2 δόσεις έναρξης την εβδ.0 και 4)	Κάθε 2 εβδ. (μετά από εβδομαδιαίο σχήμα τις εβδ. 0 και 1)	Κάθε εβδομάδα (μετά από 2 φορές την εβδ. για τους πρώτους 3 μήνες)	Κάθε 12 εβδ. (μετά τις 2 δόσεις έναρξης την εβδ.0 και 4)

**Και τελικά...βελτιώνει σταθερά την
ποιότητα ζωής των ασθενών ;;;**

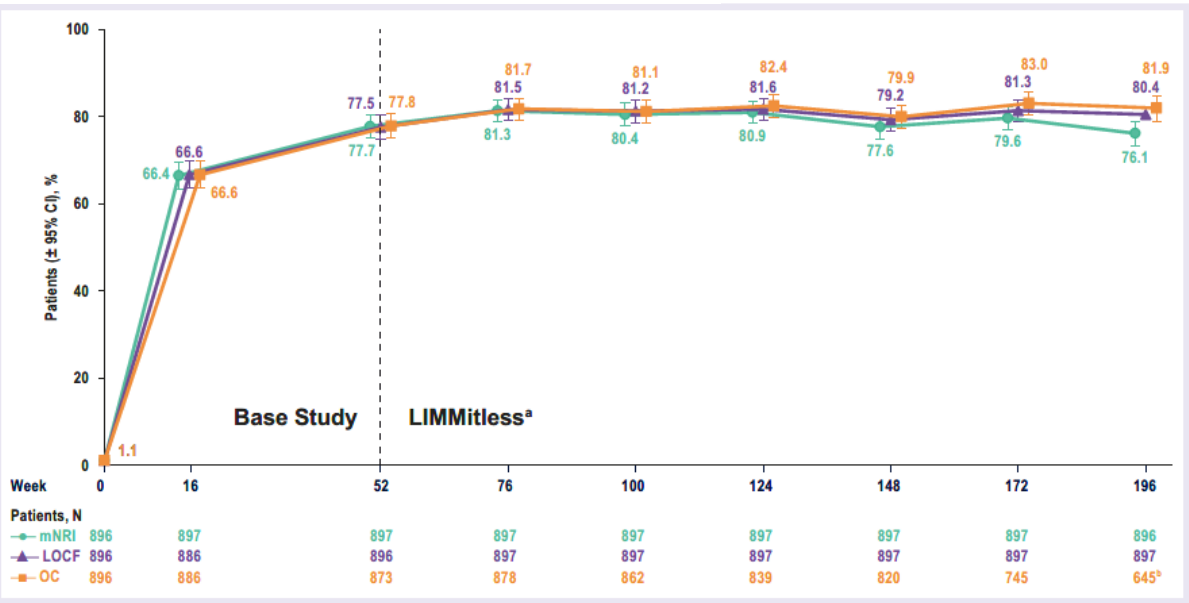
Διατήρηση ανταπόκρισης και DLQI

PASI 90



Because of differences in base study lengths, some patients enrolled in LIMMitless earlier than 52 weeks. LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified nonresponder imputation; OC, observed cases; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

DLQI0/1



^aBecause of differences in base study lengths, some patients enrolled in LIMMitless earlier than 52 weeks. ^b645 of the 705 ongoing patients completed the assessment visit at Week 196; 60 ongoing patients have reached the assessment window but have not yet completed the assessment visit at Week 196. DLQI 0/1, Dermatology Life Quality Index of no (0) or little (1) effect on quality of life; LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified non-responder imputation; OC, observed cases

Τελικά με την ασθενή μας...



Δεδομένης, της εξαιρετικά επιβαρυμένης ψυχολογικά ασθενούς από τις
αλληπάλληλες θεραπευτικές αστοχίες...

ήταν ζωτικής σημασίας η επιλογή εκείνου του παράγοντα με την
μεγαλύτερη πιθανότητα ...

- ✓ Είναι αποτελεσματικός
- ✓ Με διάρκεια
- ✓ Με απλούστερο δοσολογικό σχήμα
- ✓ Ασφαλής

ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ...

- ✓ Να βελτιώνει την ποιότητα ζωής της ασθενούς

Ενώ τα evidence-based δεδομένα
ενίσχυαν την επιλογή ενός anti-IL23
και δη... του risankizumab ως πολλά
υποσχόμενης θεραπευτικής επιλογής
για την ασθενή μας...

αυτό επαληθεύτηκε στην πράξη ;;;

12 εβδομάδες μετά...follow up

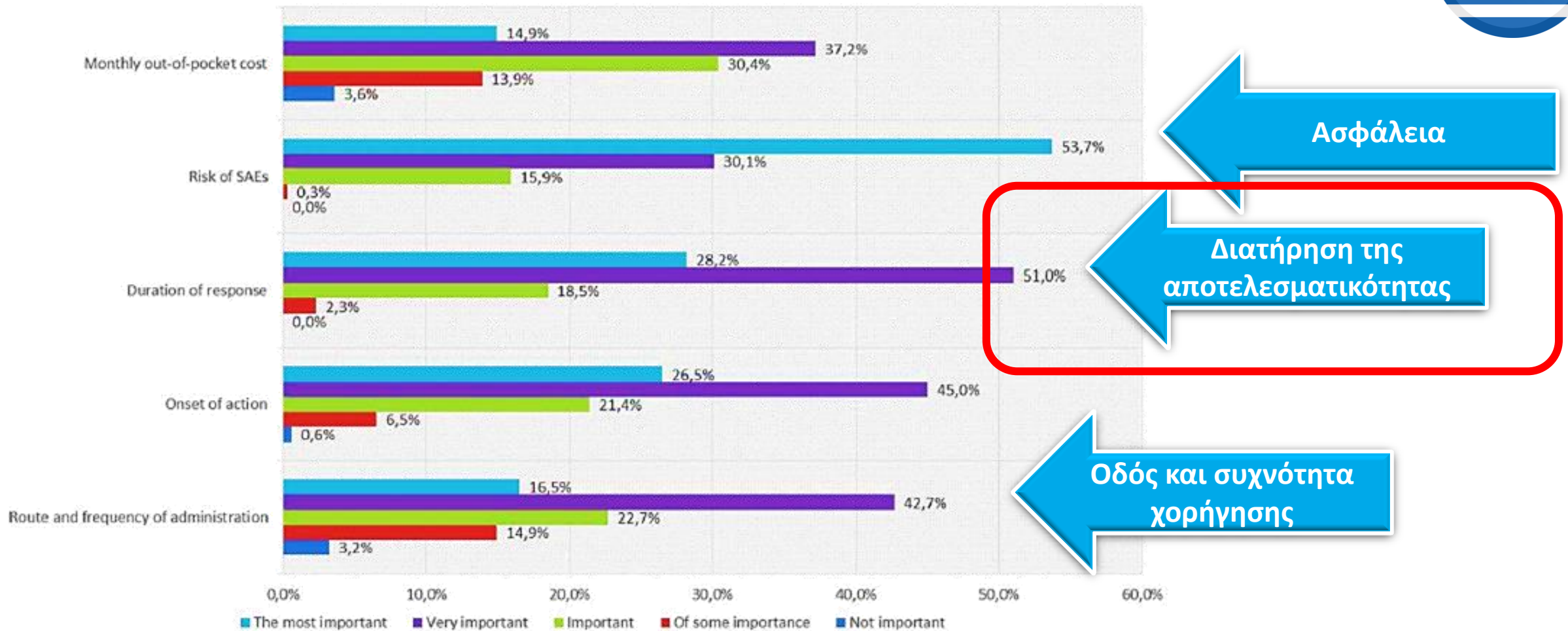


12 εβδομάδες μετά... follow up



With courtesy of Dr. Politou

ΟΜΩΣ...



1 χρόνος μετά...







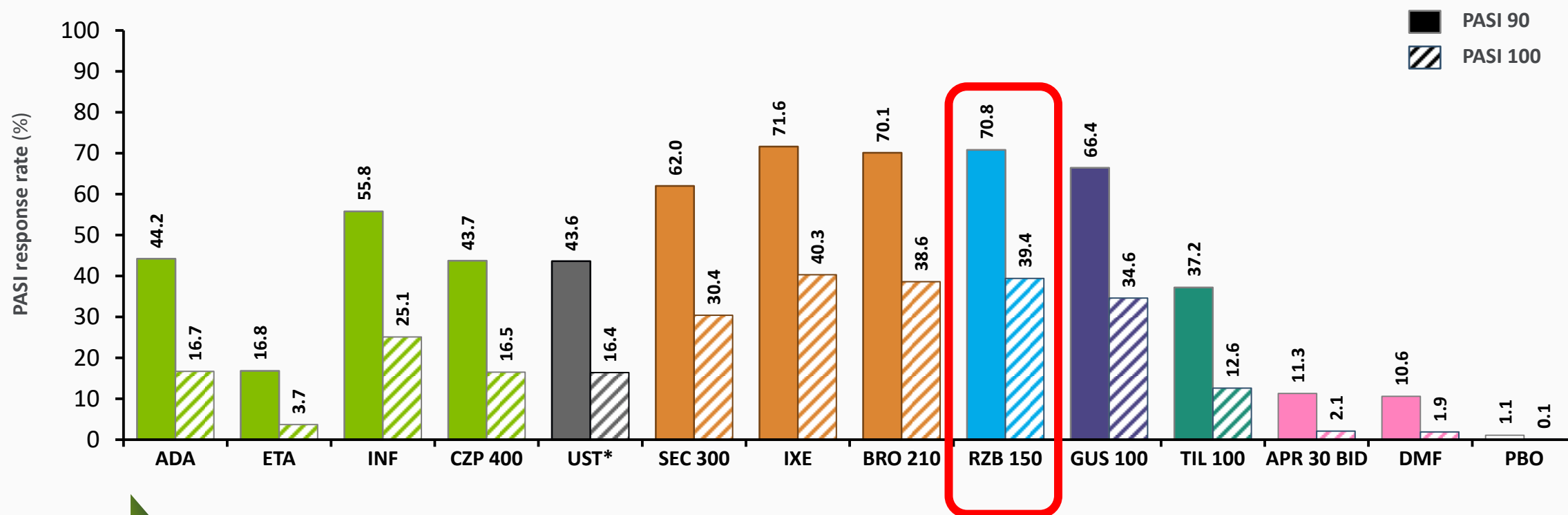
With courtesy of Dr. Politou

**Το risankizumab θα ήταν ούτως ή
άλλως κατάλληλη επιλογή για την
ασθενή ή ήταν απλά μονόδρομος;;;**

Στρατηγικές Θεραπείας στην κλινική πρακτική



PASI 90 and 100 at **weeks 10 – 16** in a network meta-analysis (including 77 RCTs – 34,816 patients)



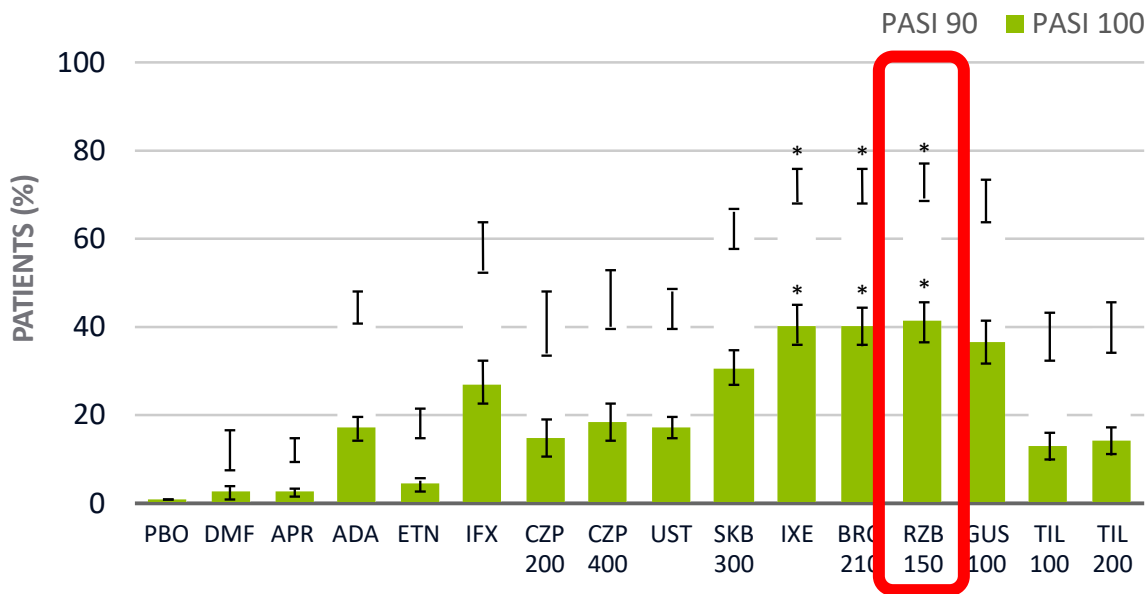
Limitations: Results are not from a single head to head study. Network meta-analysis have limitations to be considered. These findings should be considered carefully in the context of real-world data on the effectiveness and safety of these agents

*in-label weight-based dose. ADA: adalimumab; APR: apremilast; BID: twice daily; BRO: brodalumab; CZP: certolizumab pegol; DMF: dimethylfumarate; ETA: etanercept; GUS: guselkumab; IL: interleukin; INF: infliximab; IXE: ixekizumab; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; RZB: risankizumab; SEC: secukinumab; TIL: tildrakizumab; RCT: Randomised controlled trial; SLR: Systematic literature review
Sawyer LM et al. PLoS One. 2019 Aug 14;14(8):e0220868.

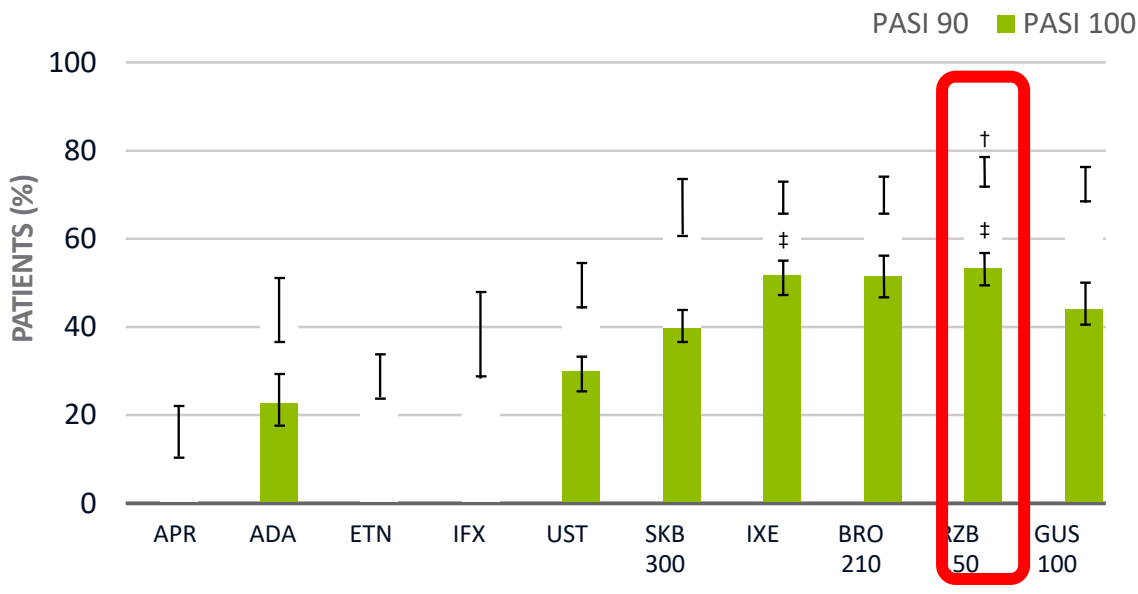
Μετανάλυση: Αποτελεσματικότητα των θεραπειών στην μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας

Armstrong A et al. JAMA Dermatol 2020;156(3):258-69.

Εβδομάδα 10–16 (60 Μελέτες)



Εβδομάδα 44–60 (23 Μελέτες)



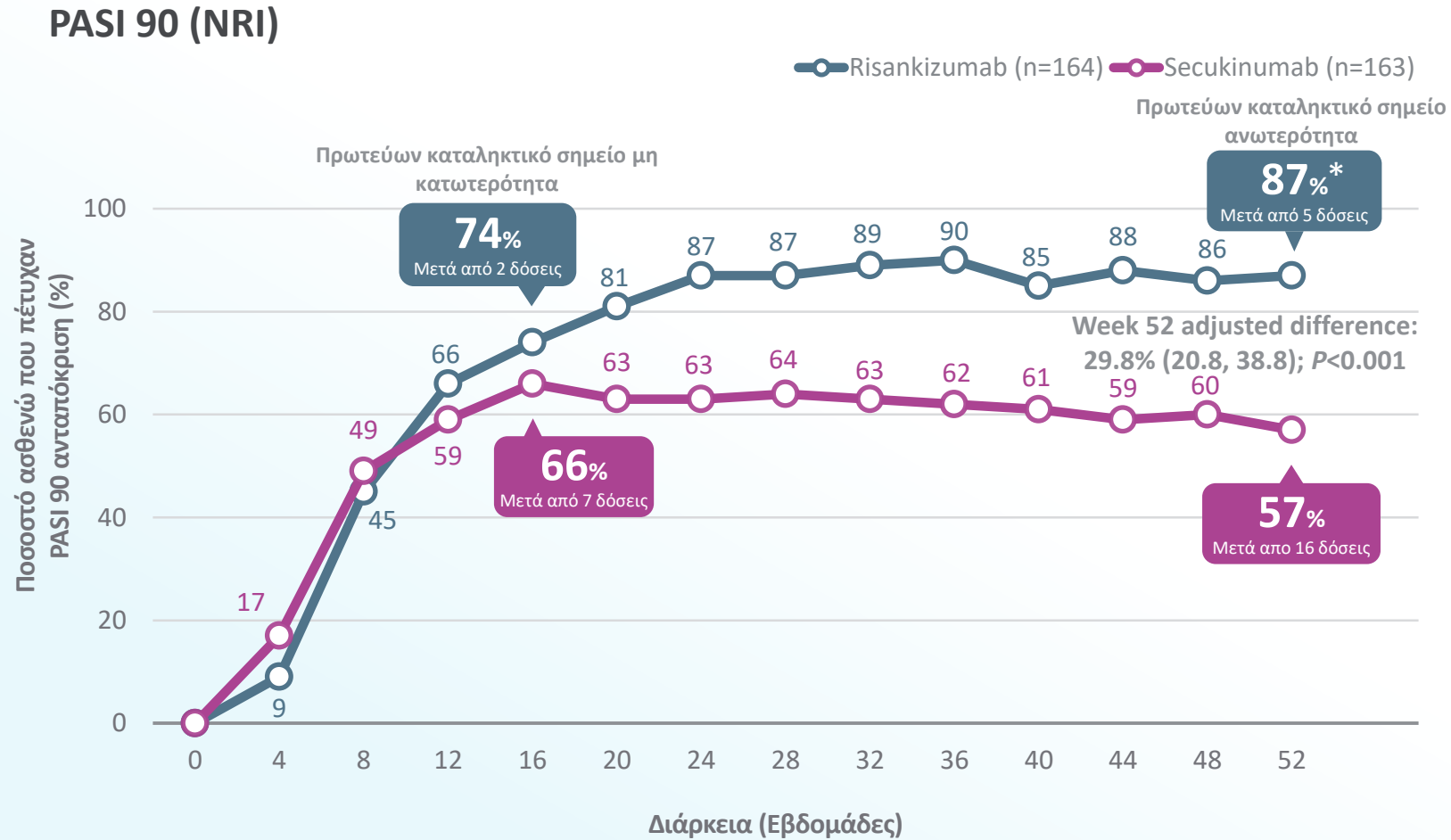
Not all products are approved for use and available in all markets. AbbVie only recommends the use of products in accordance with the approved Product Information or Data Sheet.

Meta-analysis sponsored by AbbVie. *P<0.05 vs SKB; †P<0.05 vs SKB and IXE; ‡P<0.05 vs GUS. ETN recommended dosing is 50 mg twice weekly to Week 12, then 50 mg weekly.

ADA, adalimumab; APR, apremilast; BRO, brodalumab; CZP, certolizumab; DMF, dimethyl fumarate; ETN, etanercept; GUS, guselkumab; IFX, infliximab; IXE, ixekizumab; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PBO, placebo; RZB, risankizumab; UST, ustekinumab.

**Και ενώ αυτά είναι μεταναλύσεις
δηλ... έμμεσες αποδείξεις...**

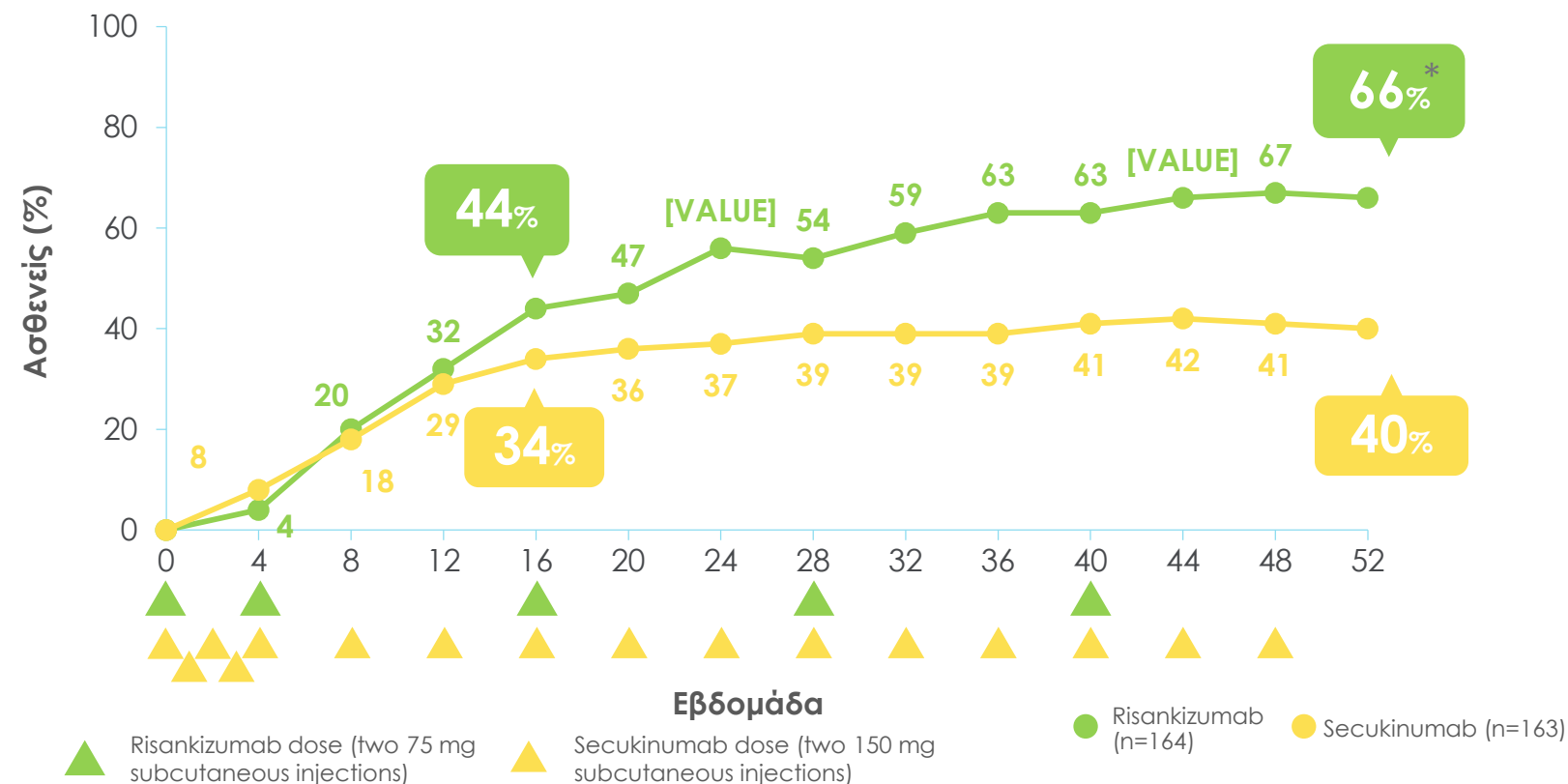
IMMERGE: PASI 90 εβδομάδα 52



P-values for comparison vs secukinumab: * $P < 0.001$ multiplicity controlled.
CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.
Warren RB, et al. *Br J Dermatol* 2020, Published June 28, 2020. DOI:10.1111/bjd.19341.

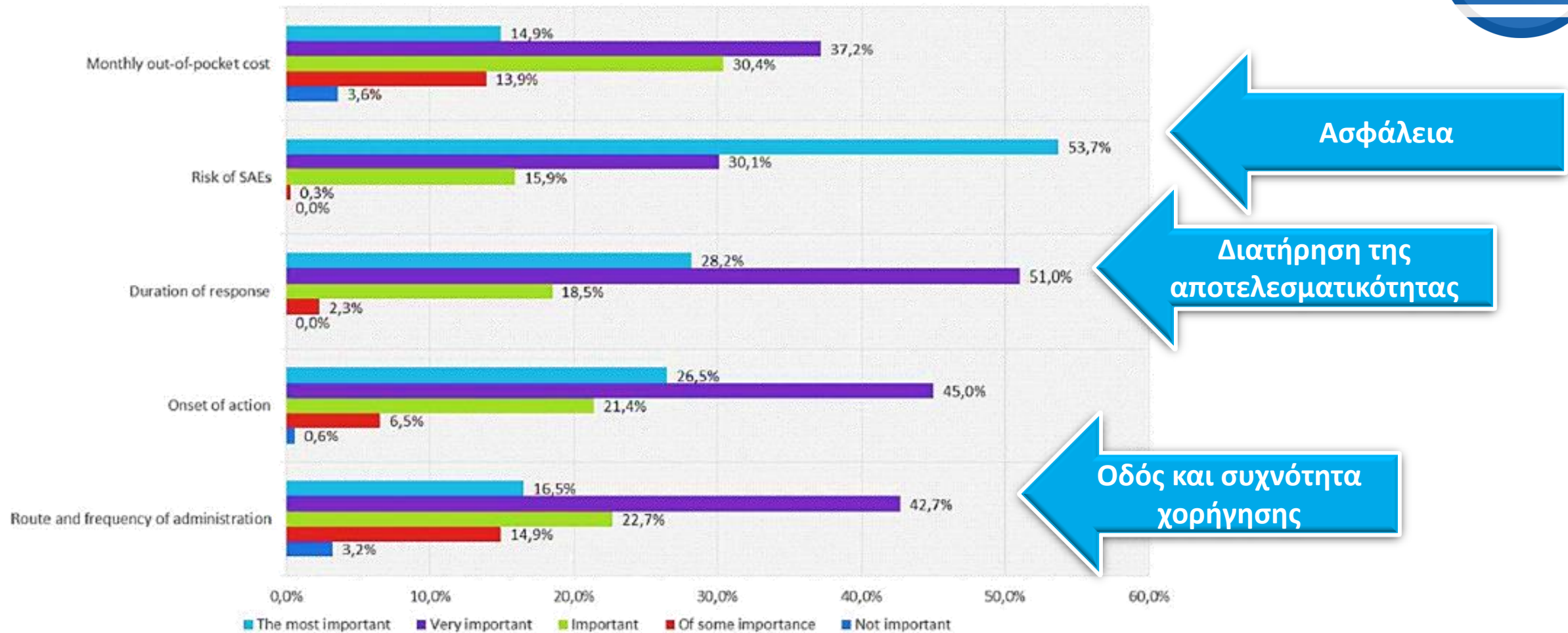
IMMERGE PASI 100 εβδομάδα 52

PASI 100



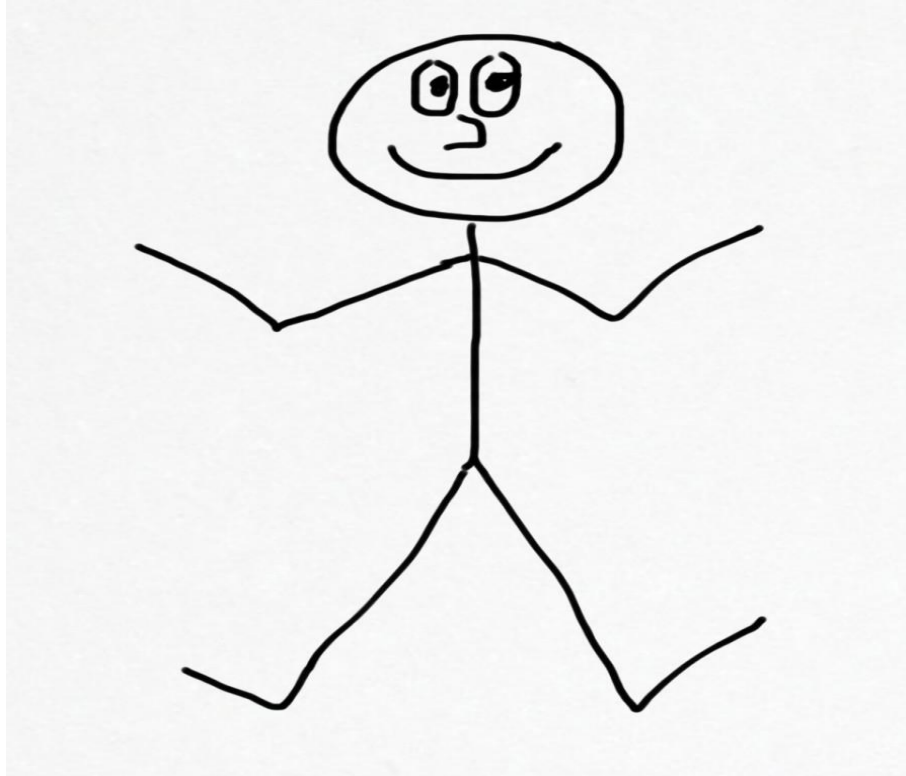
P-values for comparison vs secukinumab: *P<0.001 multiplicity controlled.
CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.
Warren RB, et al. Abstract 20093, American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; March 20–24, 2020; Denver, Colorado.

**επιπλέον...σύμφωνα με τα
evidence-based δεδομένα φαίνεται
να ικανοποιεί όλα όσα οι ασθενείς
ζητούν...**





Take home message....



*Η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας **εξαρχής** σημαίνει χαρούμενο ασθενή, με καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία, βελτίωση της ποιότητας ζωής του και τελικά μείωση του συνολικού κόστους*

**Ευχαριστώ για..
την προσοχή σας.**