

Σύγχρονοι θεραπευτικοί στόχοι:

Η αξία του συνδυασμού υψηλής αποτελεσματικότητας και ταχείας επίτευξης αυτής

Πολίτου Μαρία

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

GR-BK-2300007

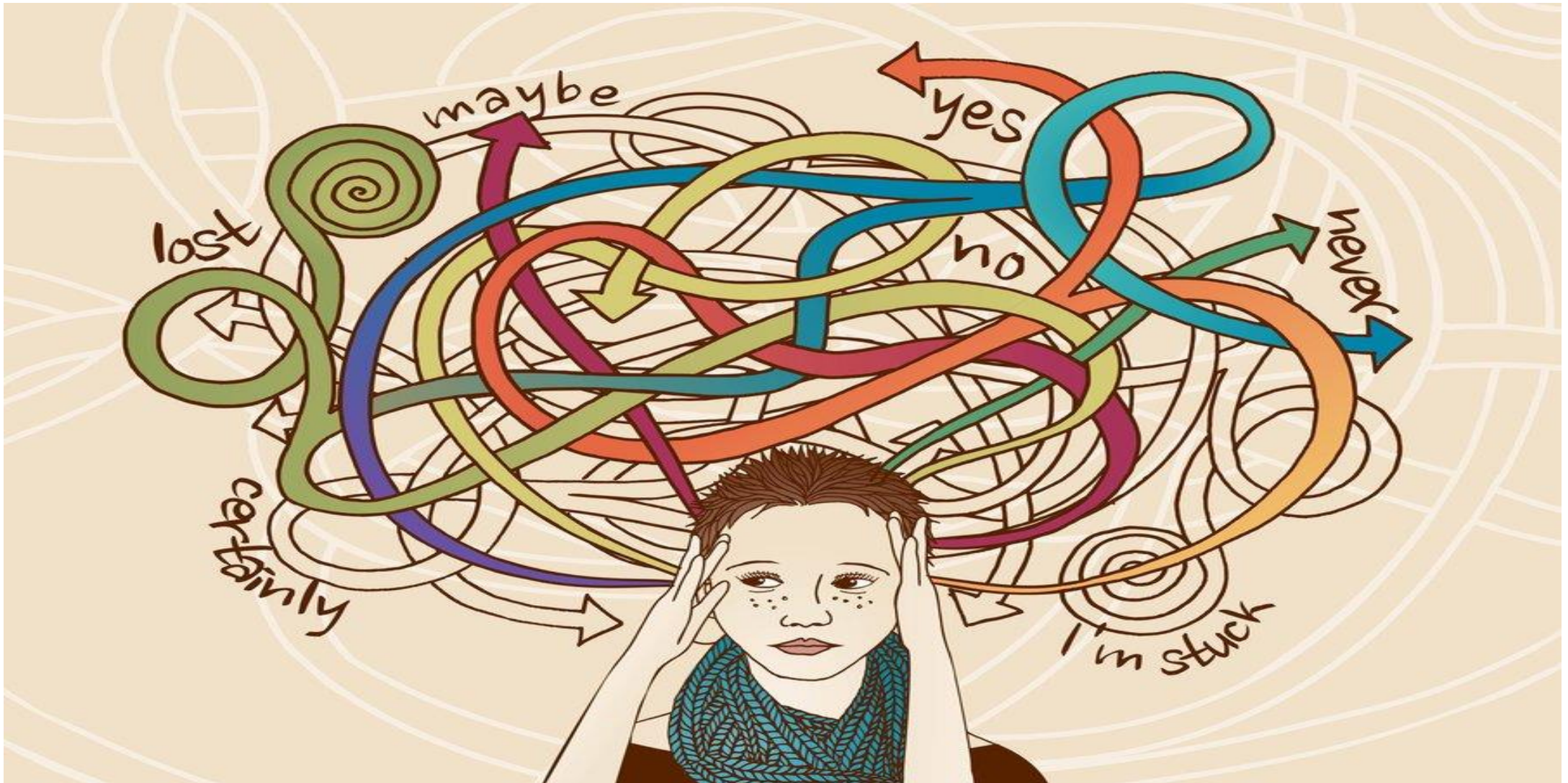


Σύγκρουση Συμφερόντων

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Leo, Genesis Pharma, Novartis, UCB, Janssen, Faran, Abbvie, Relife, Pfaizer, Sanofi, Menarini

Έχω λάβει τιμητική αμοιβή γι αυτήν την παρουσίαση από την εταιρία UCB

Η διαχείριση της ψωριασικής νόσου...



Στρατηγικές θεραπείας στην κλινική πρακτική



Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας Ψωρίασης κατά πλάκας



2017
National Psoriasis
Foundation¹

BSA $\leq 1\%$ 3 months
after initiating

Maintenance **BSA $\leq 1\%$**
every 6 months

2019
French Society of
Dermatology²

Absolute **PASI ≤ 3 ,**
PGA 0/1 or **PASI 90**
response

Lower efficacy targets
if **DLQI ≤ 5**

2020
British Association of
Dermatologists³

**PGA of 'clear or
nearly clear'**

2020
European Dermatology
Forum/EuroGuiDerm
Guidelines⁴

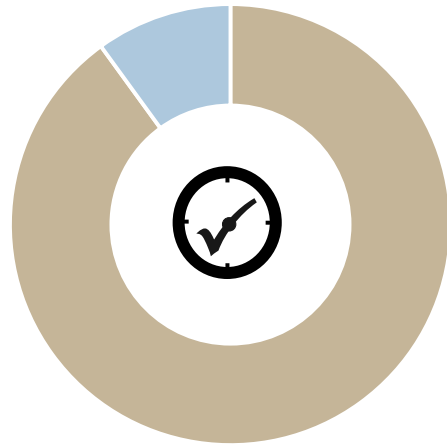
PASI 90 or **PASI 100** as a
response target

Focus has shifted toward
static measures, e.g.
PASI ≤ 2 , DLQI < 2 or
**PGA clear or almost
clear**

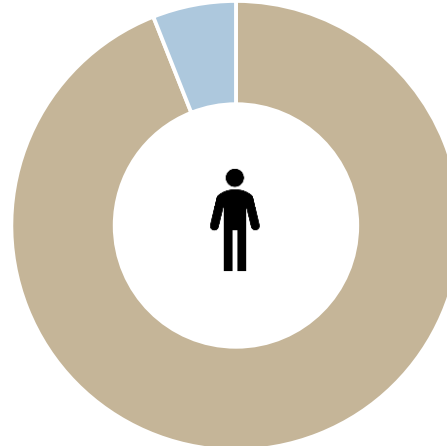
1. Armstrong et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76:290–98. 2. Amatore et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464–83. 3. Smith et al. Br J Dermatol. 2020;183:628–37.
4. Nast et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2461–98.

Ποιες οι θεραπευτικές προσδοκίες των ασθενών με μέτρια προς σοβαρή Ψωρίαση κατά πλάκας?

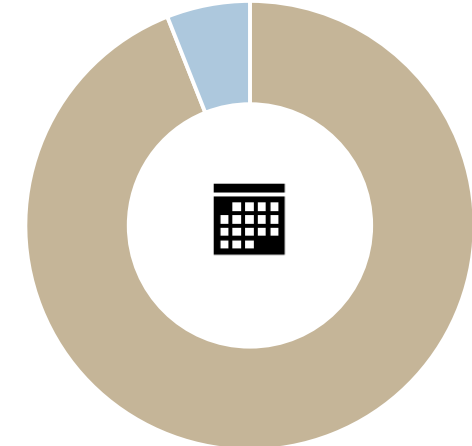
Τι ποσοστό ασθενών χαρακτήρισε ως υψηλής αξίας τους παρακάτω θεραπευτικούς στόχους? N=500¹



90% των ασθενών απάντησε την ταχεία απόκριση



94% των ασθενών την υψηλή πιθανότητα για επίτευξη απόλυτης δερματικής κάθαρσης



94% των ασθενών τη διατήρηση της απόλυτης δερματικής κάθαρσης για 2-3 έτη

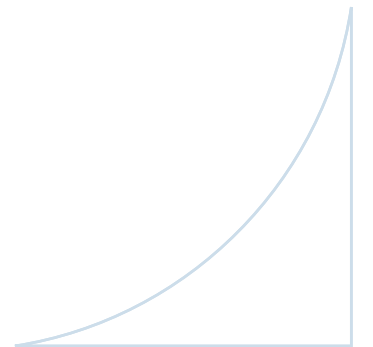
Patients with moderate-to-severe PSO place high value on treatment attributes related to efficacy with at least 90% of patients valuing clear skin, sustained response, and rapid onset of action¹

*Patients scored treatment attributes for importance on a scale of 0–10; a score of 7 or above was considered to denote a high preference for the given attribute¹

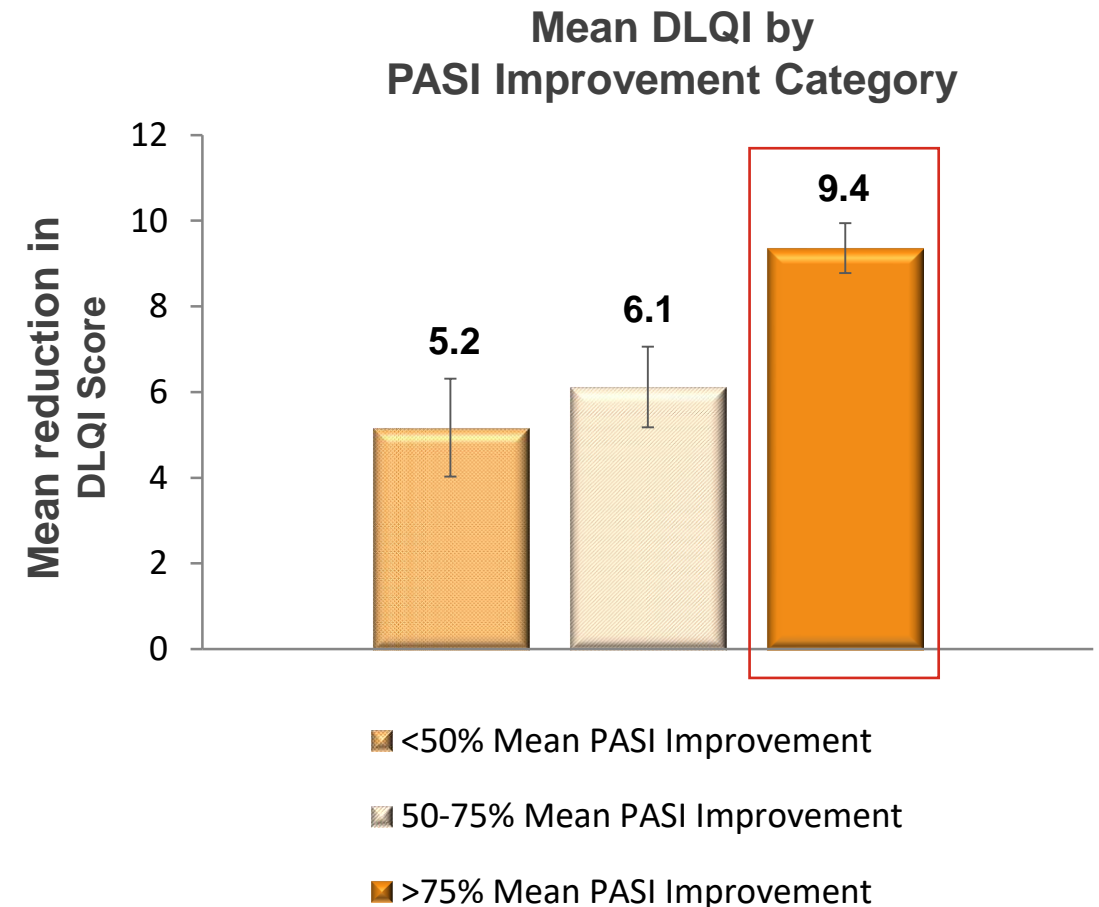
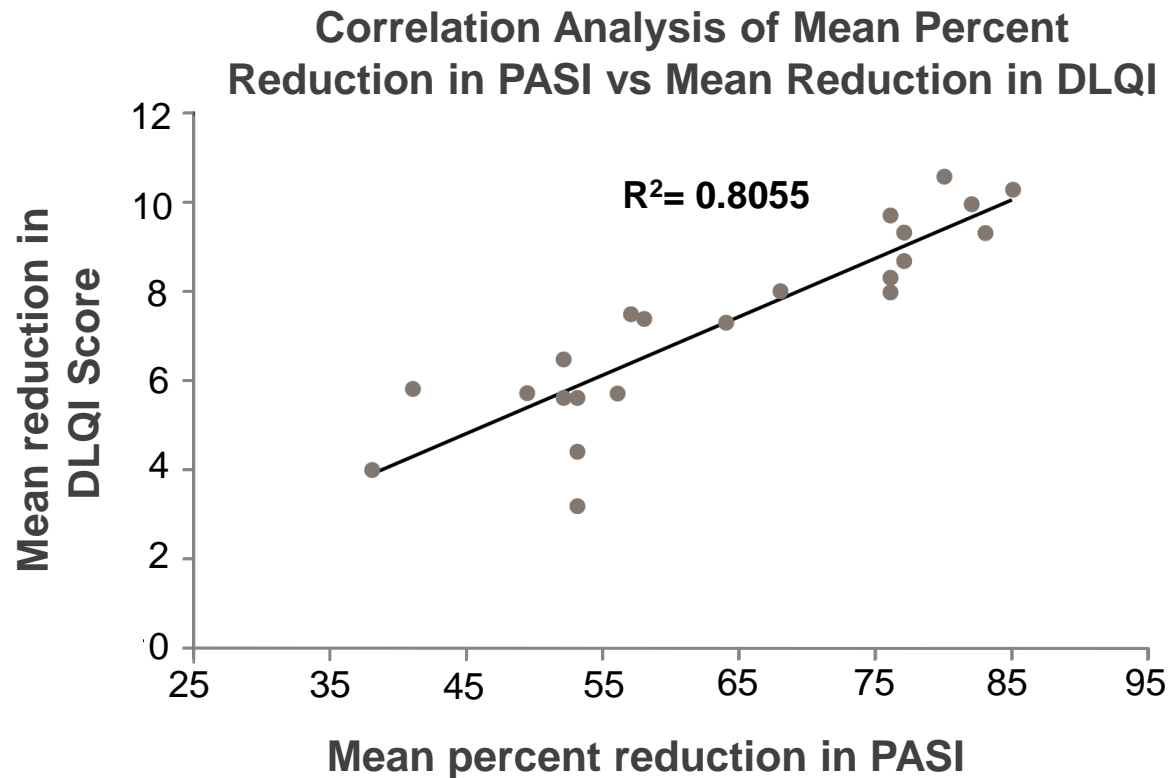
- Not an exhaustive list of treatment attributes in the survey.
1. Gorelick et al. Dermatol Ther 2019;9:785–97.



Πράγματι...

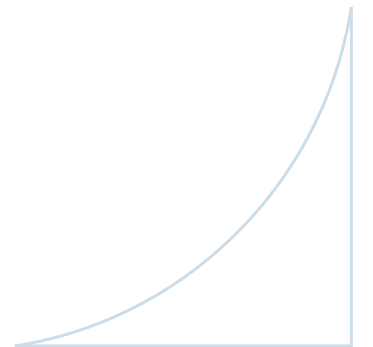


Η βελτίωση του PASI σχετίζεται με βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ψωρίαση

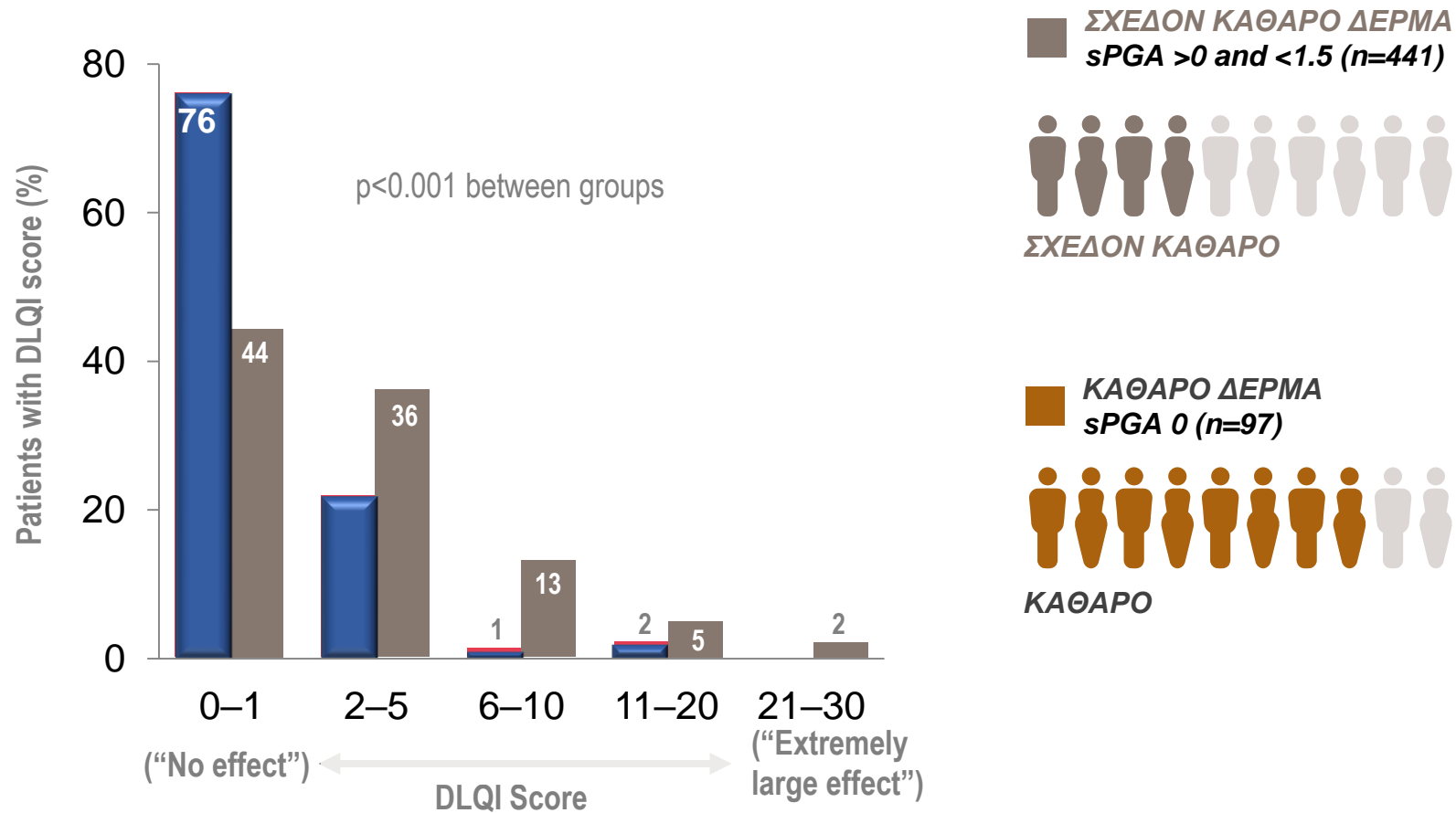




ΟΜΩΣ...η βελτίωση του DLQI δε γίνεται κατά τρόπο ανάλογο με τη βελτίωση του PASI...



Η ποιότητα ζωής είναι σημαντικά βελτιωμένη όταν επιτυγχάνεται καθαρό δέρμα σε σύγκριση με το σχεδόν καθαρό δέρμα



Note: DLQI 0-1 = no detrimental effect on patient's life; DLQI 2-5 = small effect; DLQI 6-10 = moderate effect; DLQI 11-20 = very large effect; DLQI 21-30 = extremely large effect.
DLQI=Dermatology Life Quality Index; sPGA=Static Physician's Global Assessment.
Takeshita et al. J Am Acad Dermatol 2014

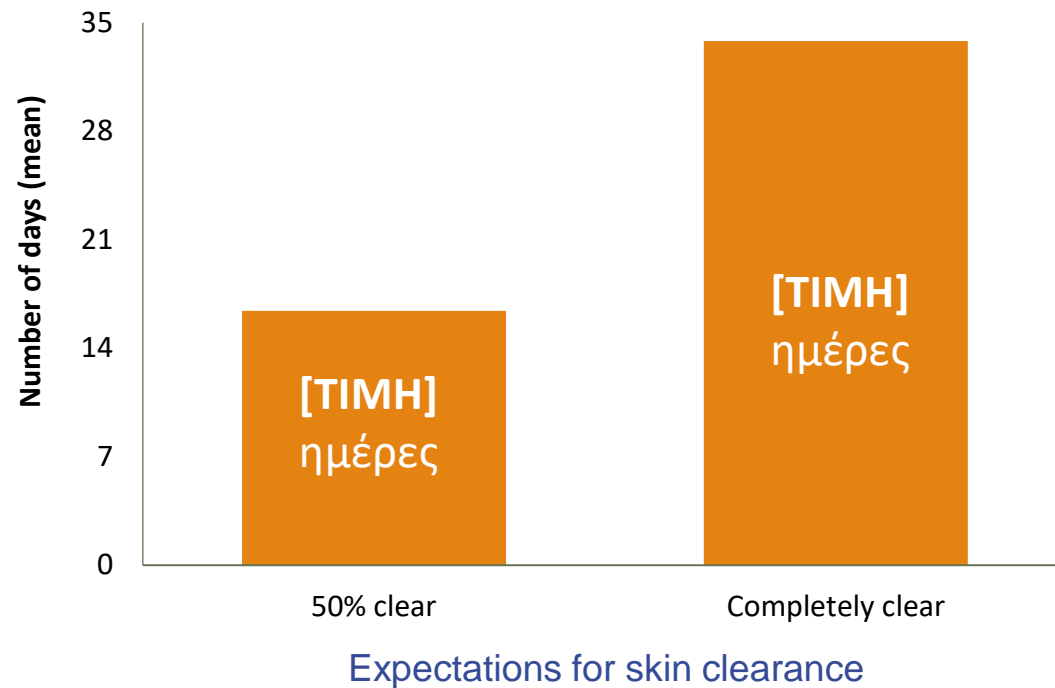


*...Και το καθαρό δέρμα πρέπει να
επιτευχθεί γρήγορα...*




Πόσο γρήγορα προσδοκούν οι ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ψωρίαση την επίτευξη πλήρους δερματικής κάθαρσης?

Προσδοκίες ασθενών στην έναρξη μίας συστηματικής θεραπείας
Πόσο διάστημα προσδοκούν για την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος?

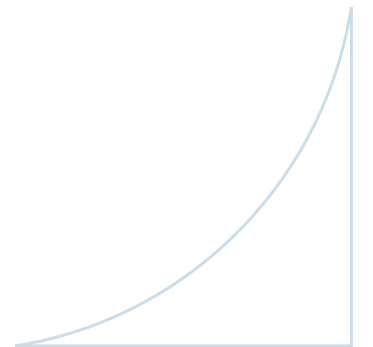


90%
των ασθενών με ψωρίαση αξιολογούν την **Ταχεία ανταπόκριση**, με επίτευξη απόλυτα καθαρού δέρματος σε 4 εβδομάδες ως ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο¹

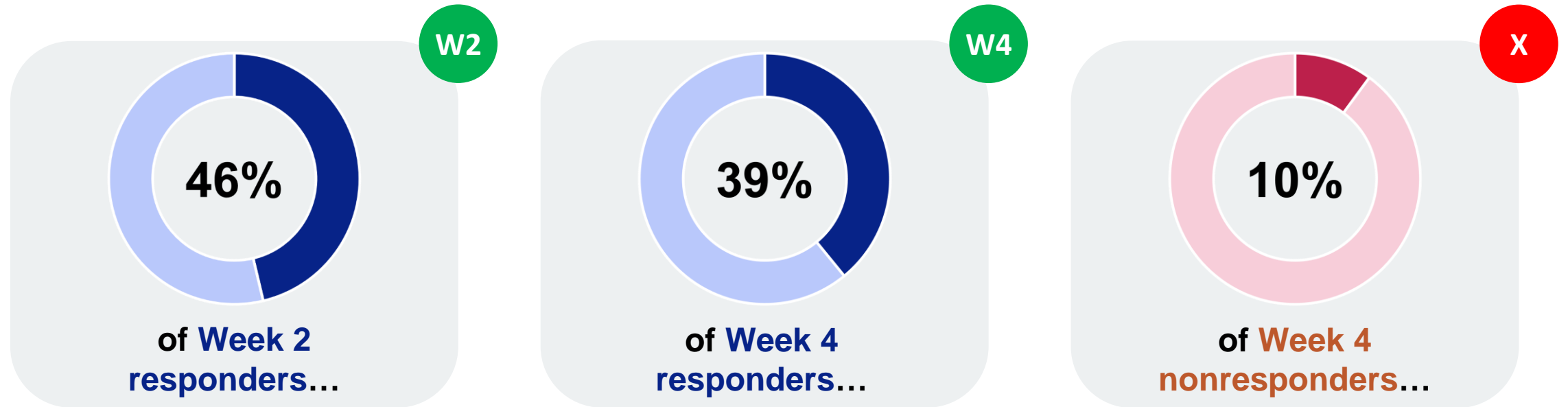
• 1. Gorelick et al. Dermatol Ther 2019;9:785-97.



*Η δε ταχύτητα δε φαίνεται να αφορά
μόνο στο παρόν...
αλλά και προδιαγράφει το μέλλον...*



Συσχέτιση ταχείας με μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση



...achieved stable complete skin clearance in Weeks 16–52¹

Early response is a significant factor in maintaining stable complete skin clearance

Post hoc analysis of the IXORA-S study, with data pooled for ixekizumab and ustekinumab treatment arms. Responders were defined as individuals who achieved PASI ≥ 50 . Stable complete skin clearance is defined as the proportion of patients who maintained PASI 100 during at least 80% of visits between Weeks 16 and 52.

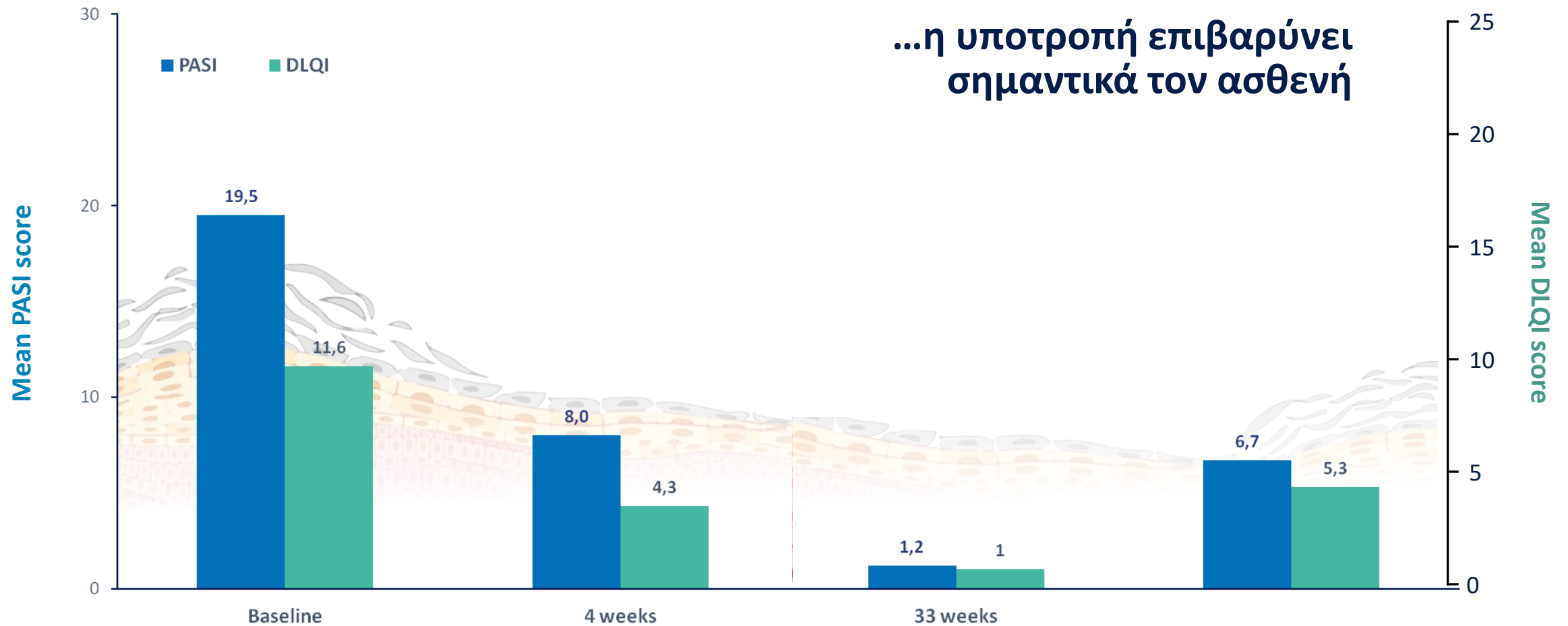
1. Augustin et al. J Drugs Dermatol. 2022;21:122–6.



*και το καθαρό δέρμα πρέπει να
παραμένει καθαρό...*



Και το καθαρό δέρμα πρέπει να μείνει καθαρό ...

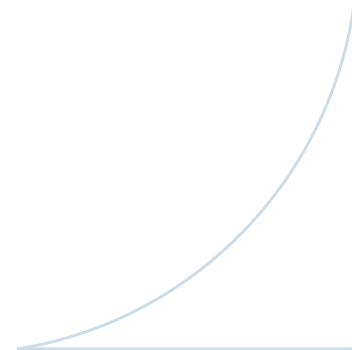


DLQI, Dermatology Life Quality Index, PASI, psoriasis area and severity index.

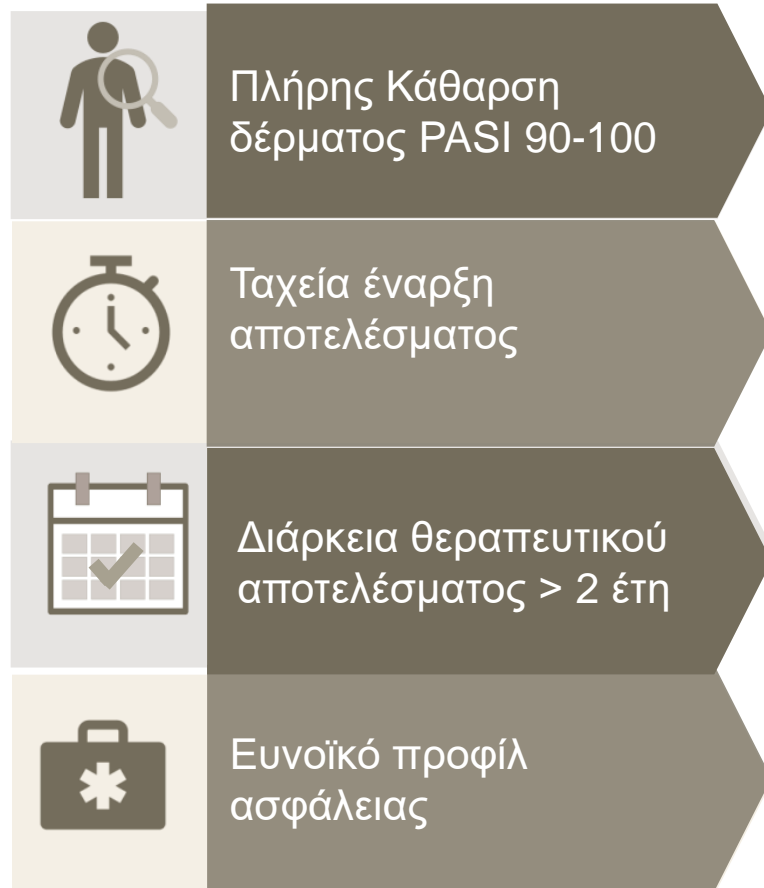
Poulin Y, et al. *Dermatol Ther* 2014;4:33–42



είναι όμως αυτό εφικτό;;;

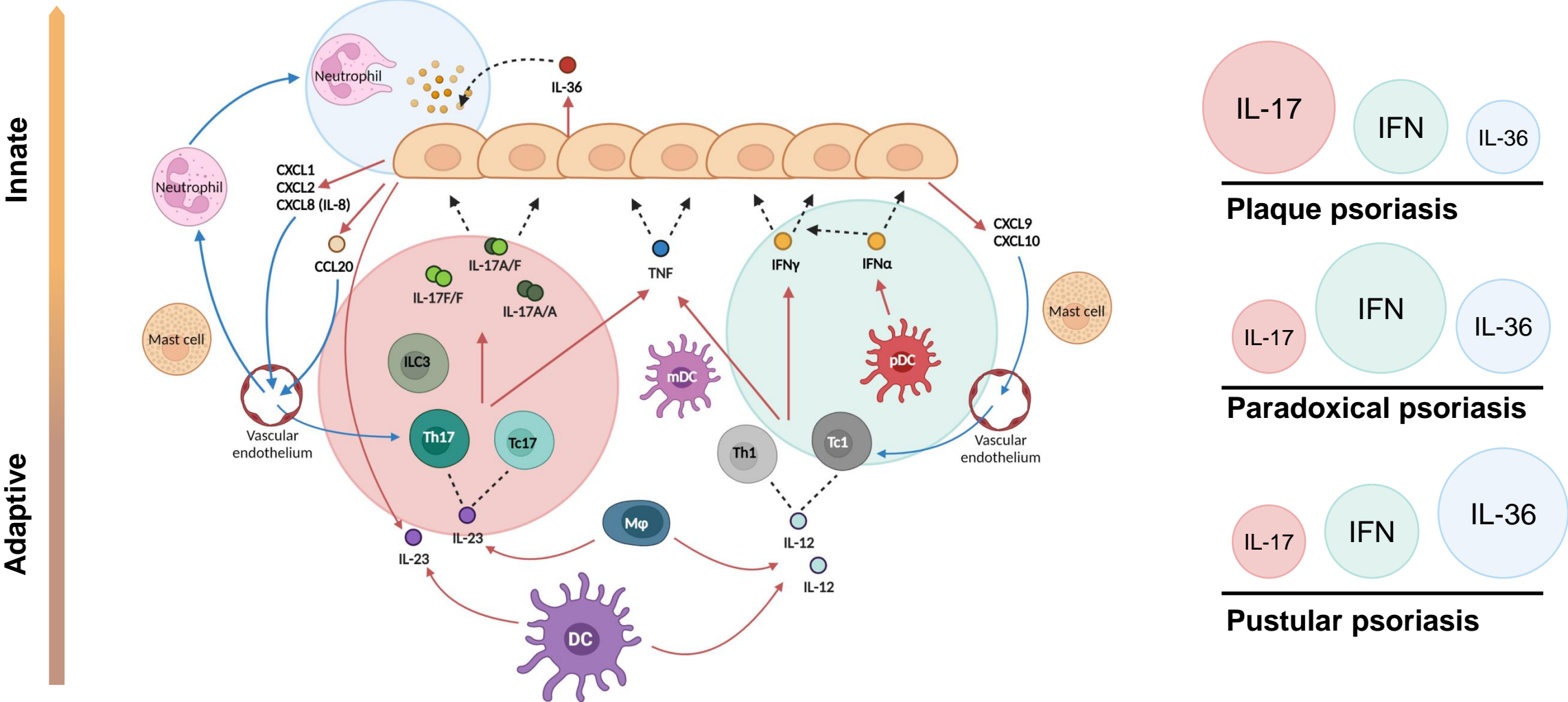


Πώς προσεγγίζω θεραπευτικά τον ασθενή με Ψωρίαση σήμερα;



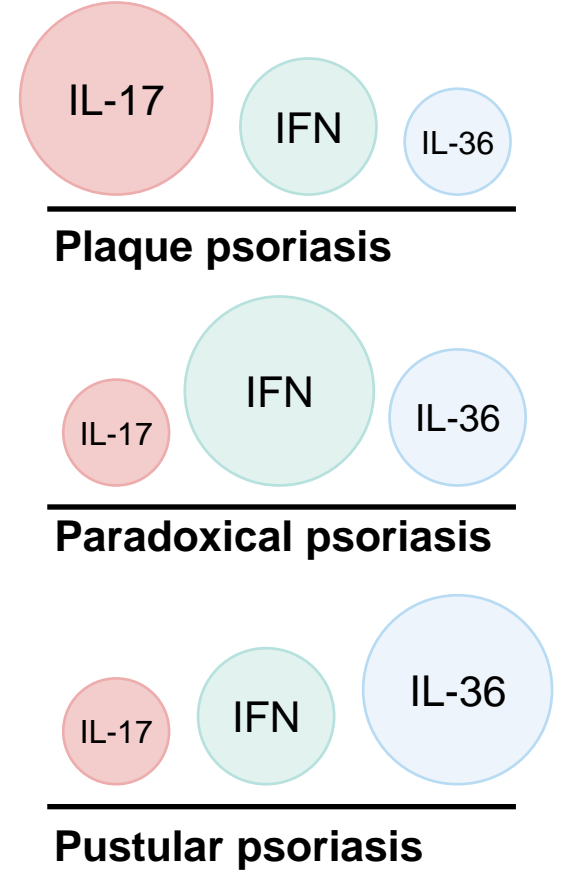
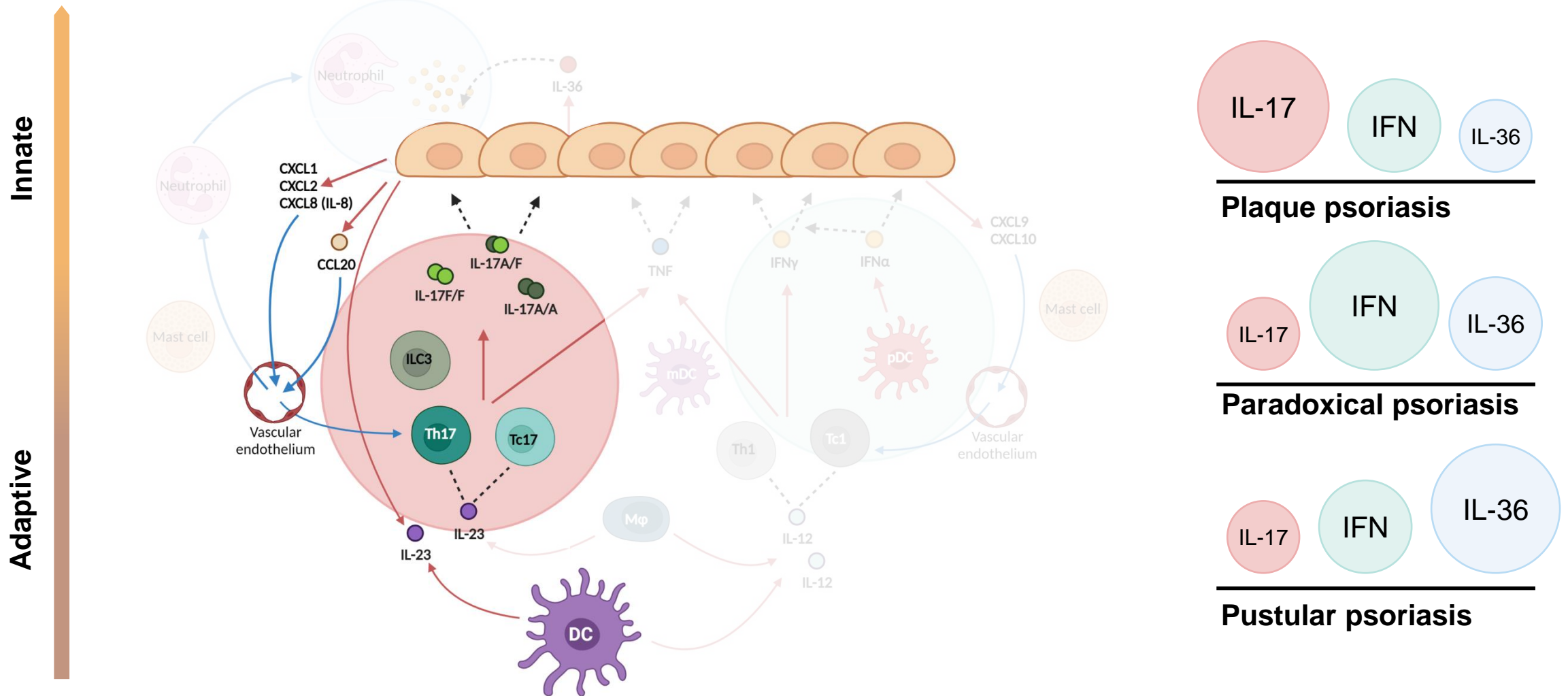


Κατανόηση της παθοφυσιολογίας και των μονοπατιών της Ψωρίασης



• CCLX, chemokine (C-C motif) ligand X; CXCLX, chemokine (C-X-C motif) ligand X; DC, dendritic cell; IFN, interferon; IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; mDC, myeloid DC; pDC, plasmacytoid DC; Th, T-helper cell; TNF, tumor necrosis factor
 Figure adapted from Griffiths CEM, et al. Lancet 2021;397:1301-15

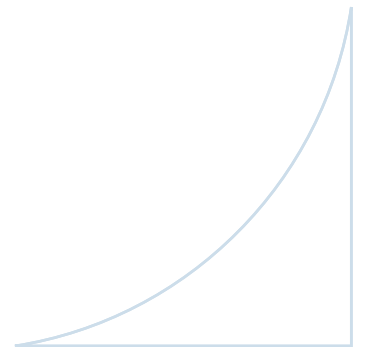
Ο κεντρικός ρόλος του άξονα IL-17/23



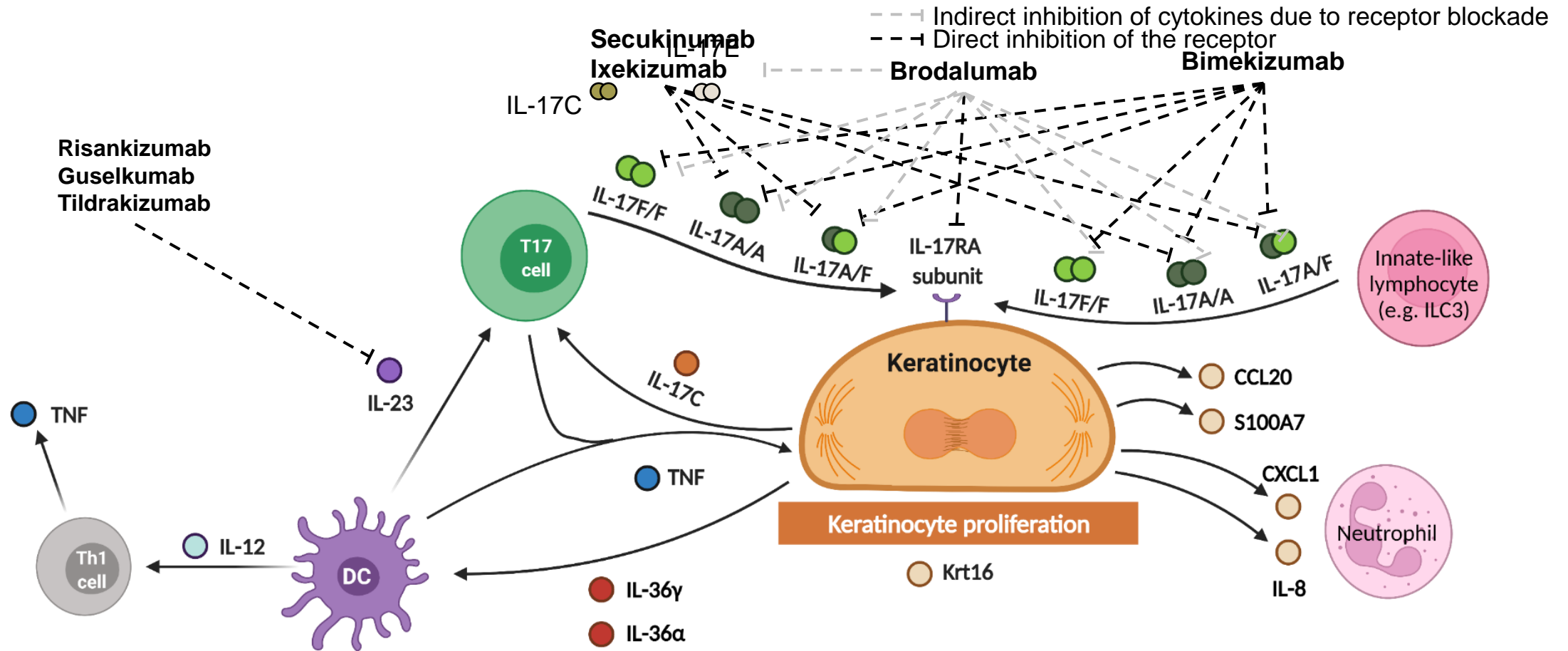
• CCLX, chemokine (C-C motif) ligand X; CXCLX, chemokine (C-X-C motif) ligand X; DC, dendritic cell; IFN, interferon; IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Th, T-helper cell
 • Figure adapted from Griffiths CEM, et al. Lancet 2021;397:1301–15; Lynde CW, et al. J Am Acad Dermatol 2014;71:141–50



*Η κατανόηση της παθογένειας ...
... οδηγεί σε νεότερους θεραπευτικούς
στόχους...*

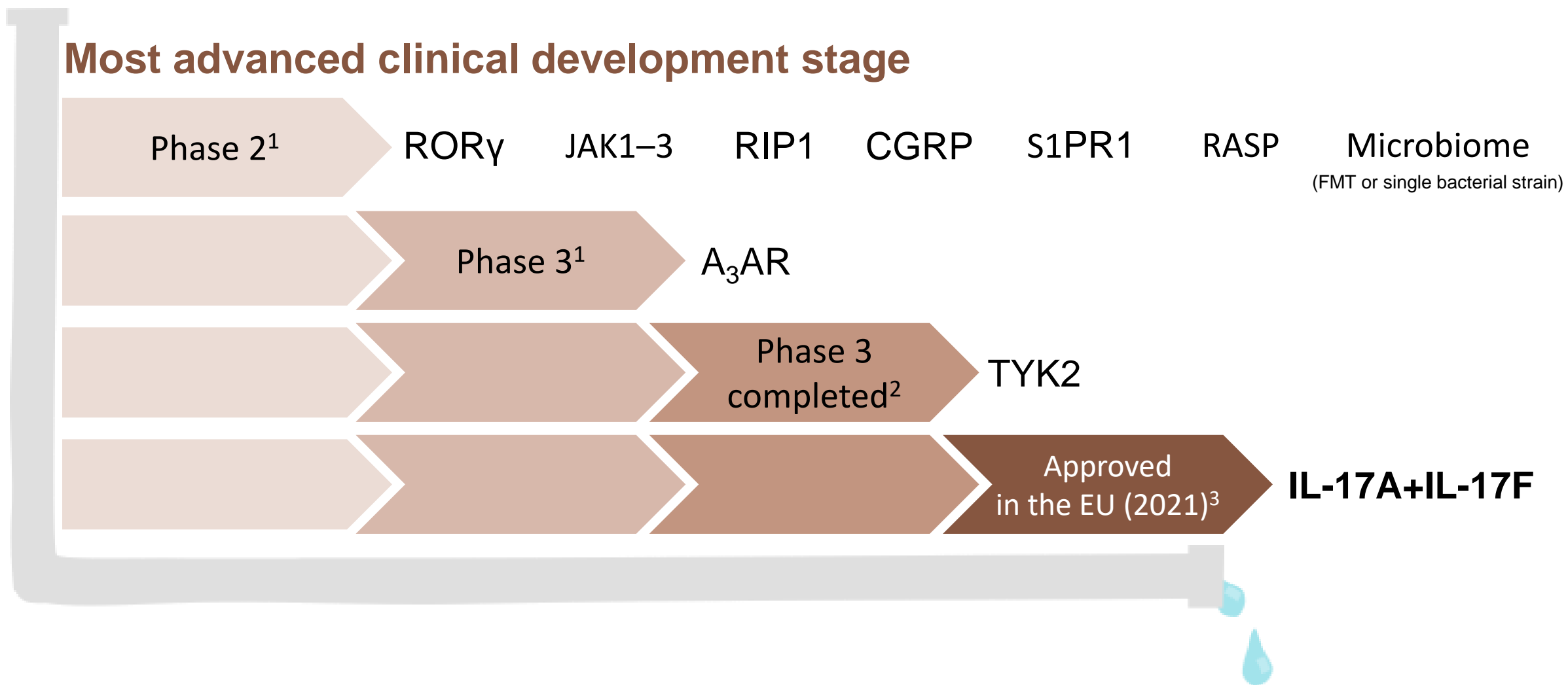


Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες και μόρια στόχευσης



- CCLX, chemokine (C-C motif) ligand X; CXCLX, chemokine (C-X-C motif) ligand X; DC, dendritic cell; IL-17RA, IL-17 receptor A; IL, interleukin; ILC, innate lymphoid cell; Krt16, keratin 16; S100A7, S100 calcium-binding protein A7; Th, T helper cell; TNF, tumour necrosis factor.
- 1. Adapted from Oliver et al. Br J Dermatol. 2022;186:652–63. 2. Risankizumab SmPC. 3. Guselkumab SmPC. 4. Tildrakizumab SmPC. 5. Secukinumab SmPC. 6. Ixekizumab SmPC. 7. Brodalumab SmPC. 8. Bimekizumab SmPC.

Νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι στην κατά πλάκας Ψωρίαση



• EU, European Union; FMT, fecal microbial transplant; ROR γ , retinoid-related orphan receptor γ ; JAK, Janus kinase; RIP, receptor interacting protein; CGRP, calcitonin gene-related peptide; S1PR1, sphingosine-1-phosphate receptor 1; RASP, reactive aldehyde species; A3AR, adenosine A3 receptor; TYK, tyrosine kinase; IL, interleukin. Bimekizumab is approved in the European Union for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. It is not yet approved in all jurisdictions. 1. Clinical trial accession numbers. ROR γ : NCT03835481, NCT04855721. JAK1-3: NCT04612699. RIP1: NCT04316585. CGRP: NCT04629950. S1PR1: NCT04566666. RASP: NCT04908514. FMT: NCT04924270. Single bacterial strain: NCT04911751, NCT04603027. A3AR: NCT03168256. 2. Armstrong et al. WPPAC 2021. 3. BIMZELX® SmPC.

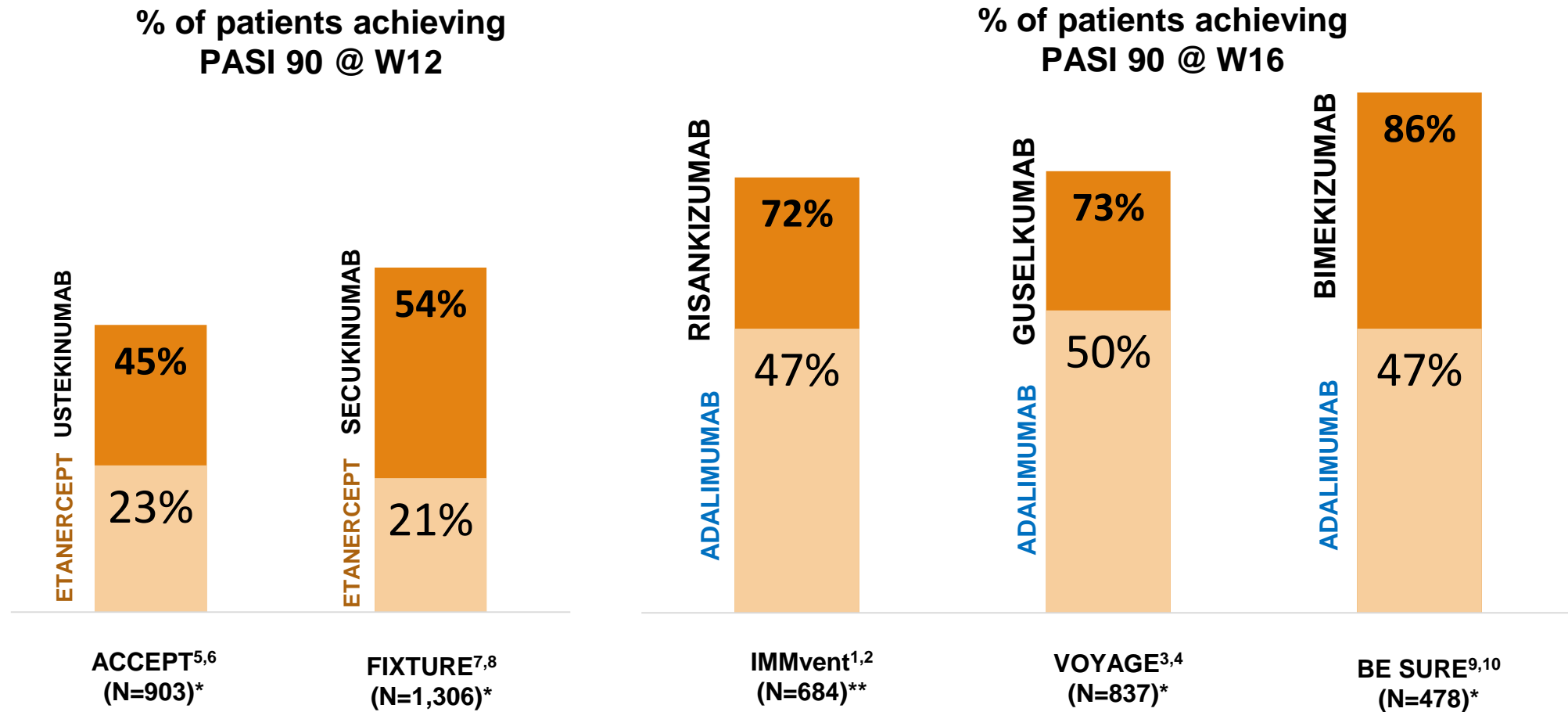


*Και οι νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι
φαίνεται να είναι αποτελεσματικότεροι...*



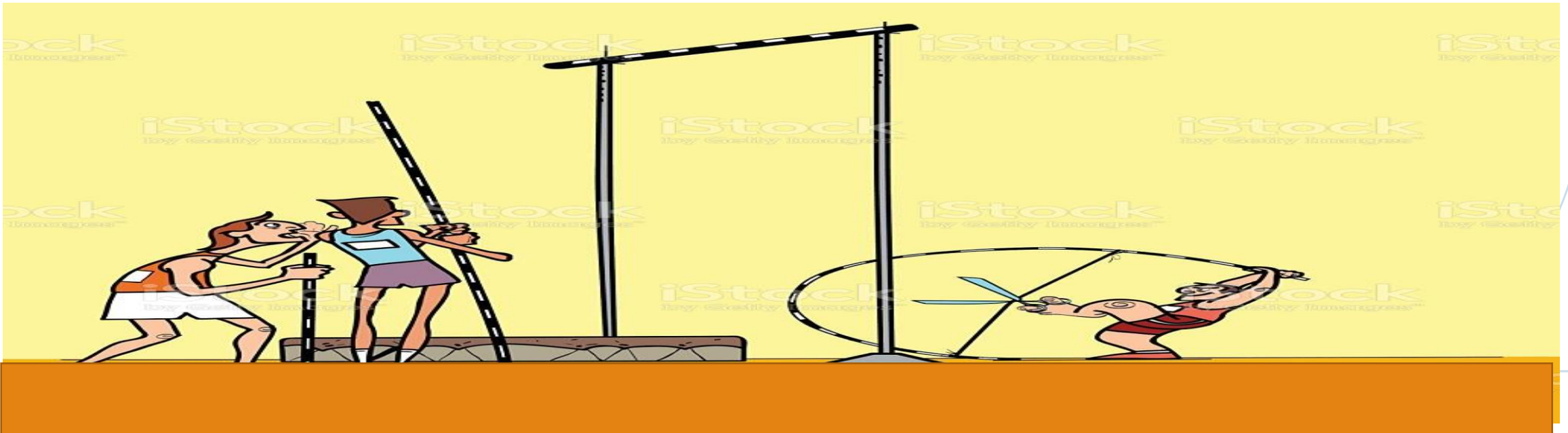
Αποτελεσματικότητα νεότερων θεραπειών VS anti-TNFs (head-to-head)

In H2H studies versus anti-TNF agents, treatment with next-generation biologics has resulted in higher proportions of patients achieving PASI 90.¹⁻¹⁰



* $P < 0.001$. ** $P < 0.0001$. H2H, head-to-head. W, week. Apremilast, a PDE4 inhibitor, has not been studied in a head-to-head trial versus biologic treatments.¹¹

Κάτι το οποίο ευλόγως οδηγεί...



Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας Ψωρίασης κατά πλάκας



2017
National Psoriasis Foundation¹

BSA $\leq 1\%$ 3 months after initiating

Maintenance **BSA $\leq 1\%$ every 6 months**

2019
French Society of Dermatology²

Absolute **PASI ≤ 3 , PGA 0/1 or PASI 90** response

Lower efficacy targets if **DLQI ≤ 5**

2020
British Association of Dermatologists³


PGA of 'clear or nearly clear'

2020
European Dermatology Forum/EuroGuiDerm Guidelines⁴

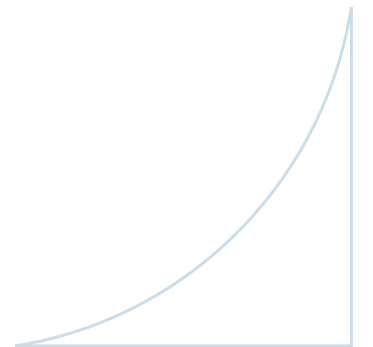
PASI 90 or PASI 100 as a response target

Focus has shifted toward static measures, e.g. **PASI ≤ 2 , DLQI < 2 or PGA clear or almost clear**

1. Armstrong et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76:290–98. 2. Amatore et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464–83. 3. Smith et al. Br J Dermatol. 2020;183:628–37. 4. Nast et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2461–98.



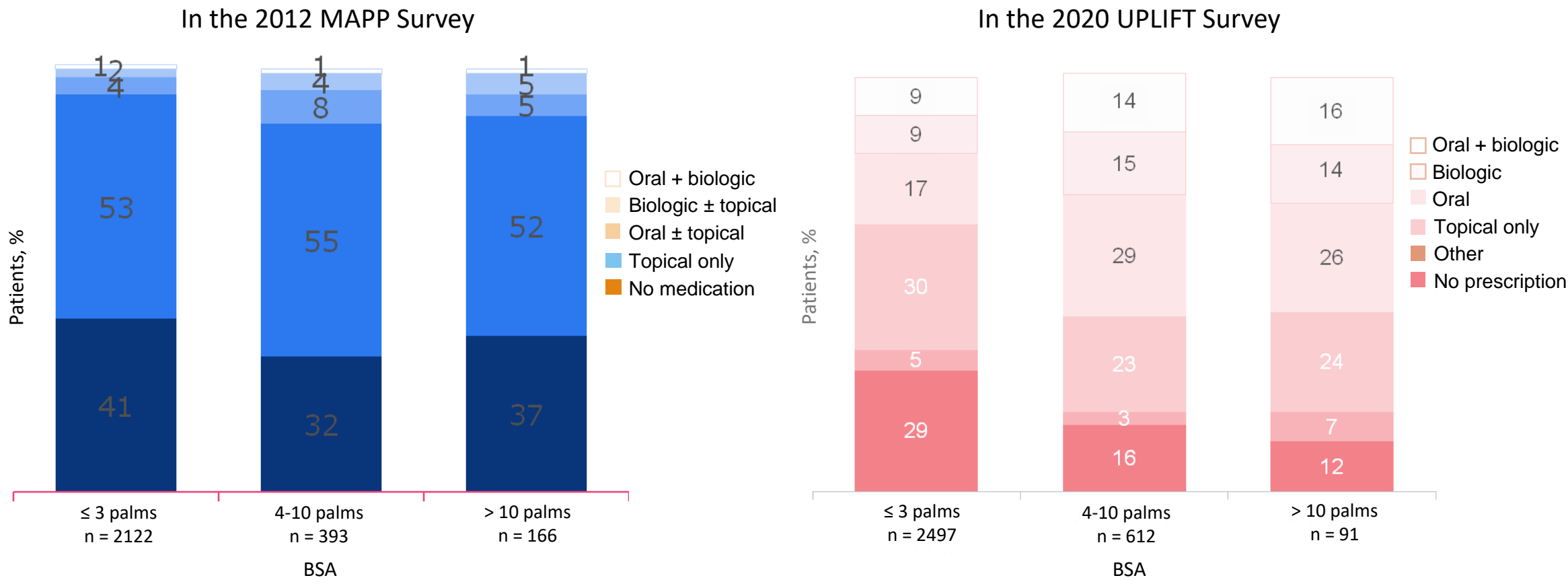
*Η ιστορία όμως της διαχείρισης της
ψωριασικής νόσου δεν φαίνεται να έχει
φθάσει ακόμη σε “happy ending” ...*





Αν και περισσότεροι ασθενείς στην έρευνα UPLIFT λαμβάνουν θεραπεία, εξακολουθεί να αναφέρεται σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποθεραπεύεται

Θεραπίες των ασθενών με Ψωρίαση

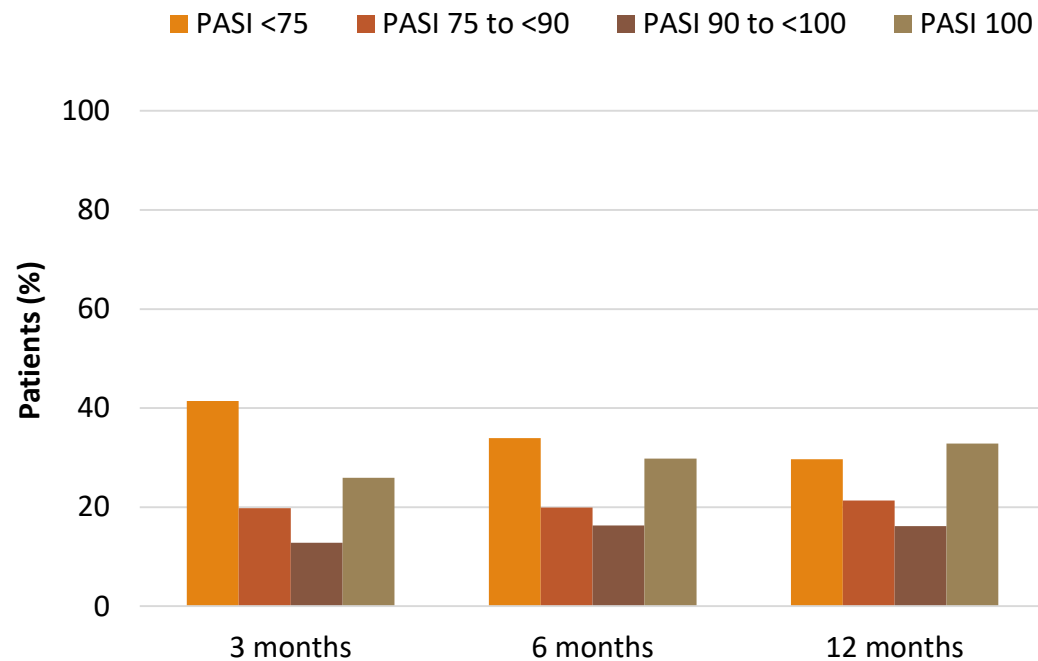


Lebwohl MG, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:871-881.e1-30; Lebwohl MG, et al. Evolution of Patient Perceptions of Psoriatic Disease: Results From the Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment (UPLIFT) Survey. Poster presented at: 16th Winter Clinical Dermatology Conference; January 16-24, 2021; virtual.

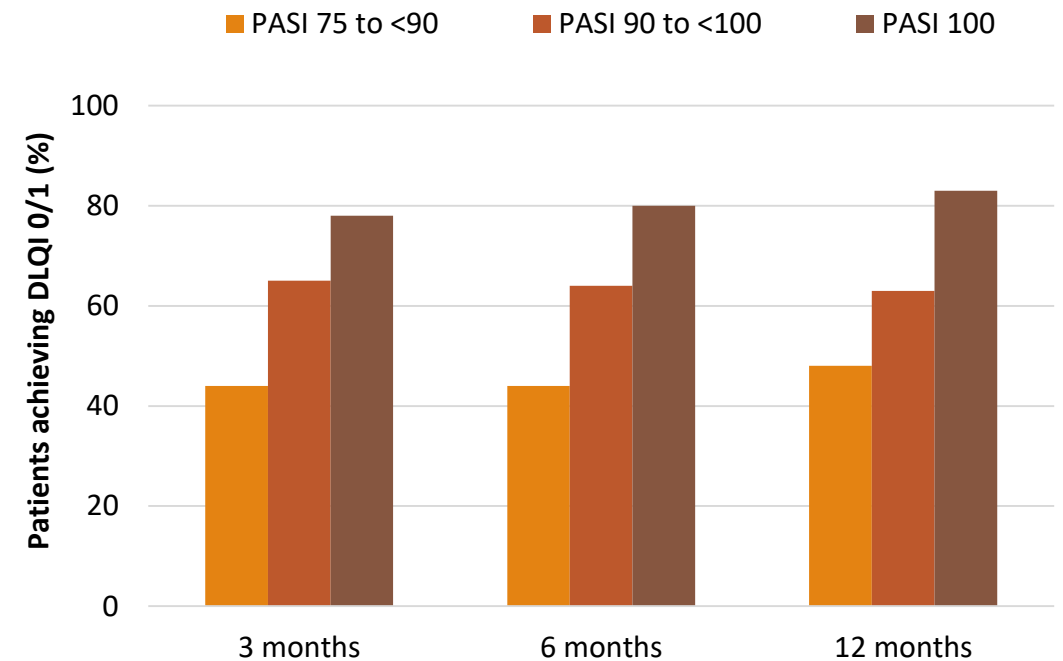
Στην κλινική πράξη, ένα ποσοστό ασθενών δεν επιτυγχάνει πλήρη δερματική κάθαρση γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής τους

DERMBIO registry data

Percentage of patients with a PASI score



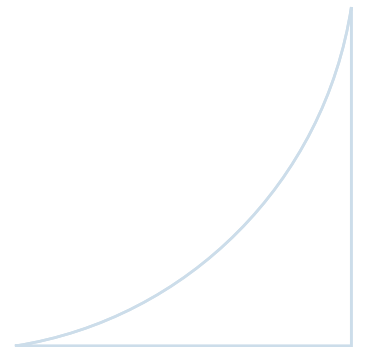
Achieving clear skin (PASI 100) correlated with better QoL outcomes



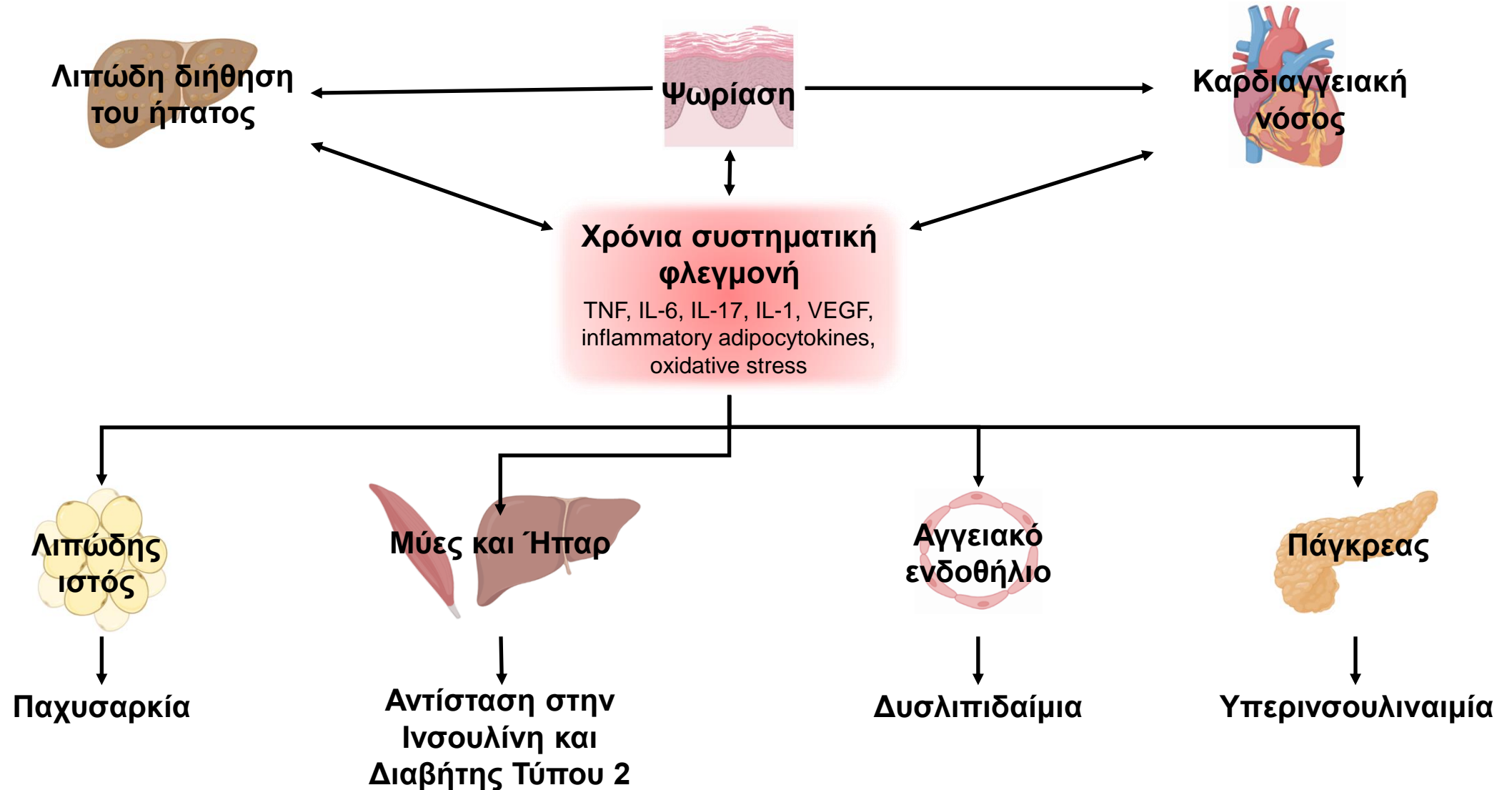
- Patients were treated with biologics, biosimilars and novel small-molecule agents available in Denmark at the time of the study. The study was conducted among patients with moderate to severe plaque psoriasis who were receiving a biologic or apremilast. PASI 75 to <90, N=259, 217, and 228 at months 3, 6, and 12, respectively; PASI 90 to <100, N=168, 178, and 173 at months 3, 6, and 12, respectively; PASI 100, N=339, 325, and 351 at months 3, 6, and 12, respectively. PASI, psoriasis area severity index; QoL, quality of life Loft ND, et al. Acta Derm Venereol 2019;99:1224–30



Επιπρόσθετα...

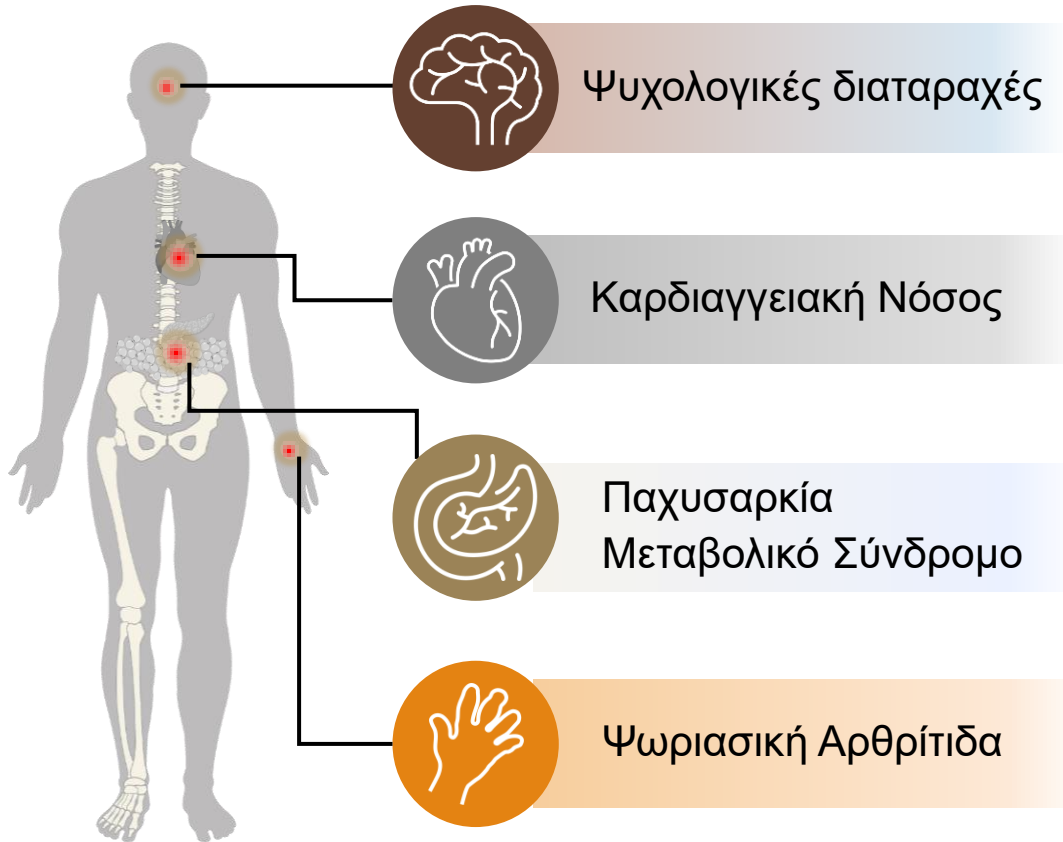


Η Ψωρίαση ως συστηματική νόσος...



...συσχετίζεται με σημαντικές συννοσηρότητες

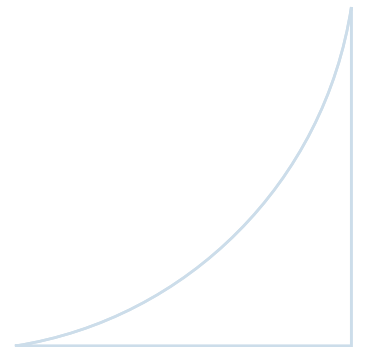
Συννοσηρότητες¹⁻³



Η Ψωρίαση αποτελεί μία νόσο πέραν του δέρματος με ~75% των ασθενών να αναφέρουν μία τουλάχιστον συννοσηρότητα¹⁻³



Ειδικότερα...



≥30% των ασθενών με Ψωρίαση αναπτύσσουν Ψωριασική Αρθρίτιδα

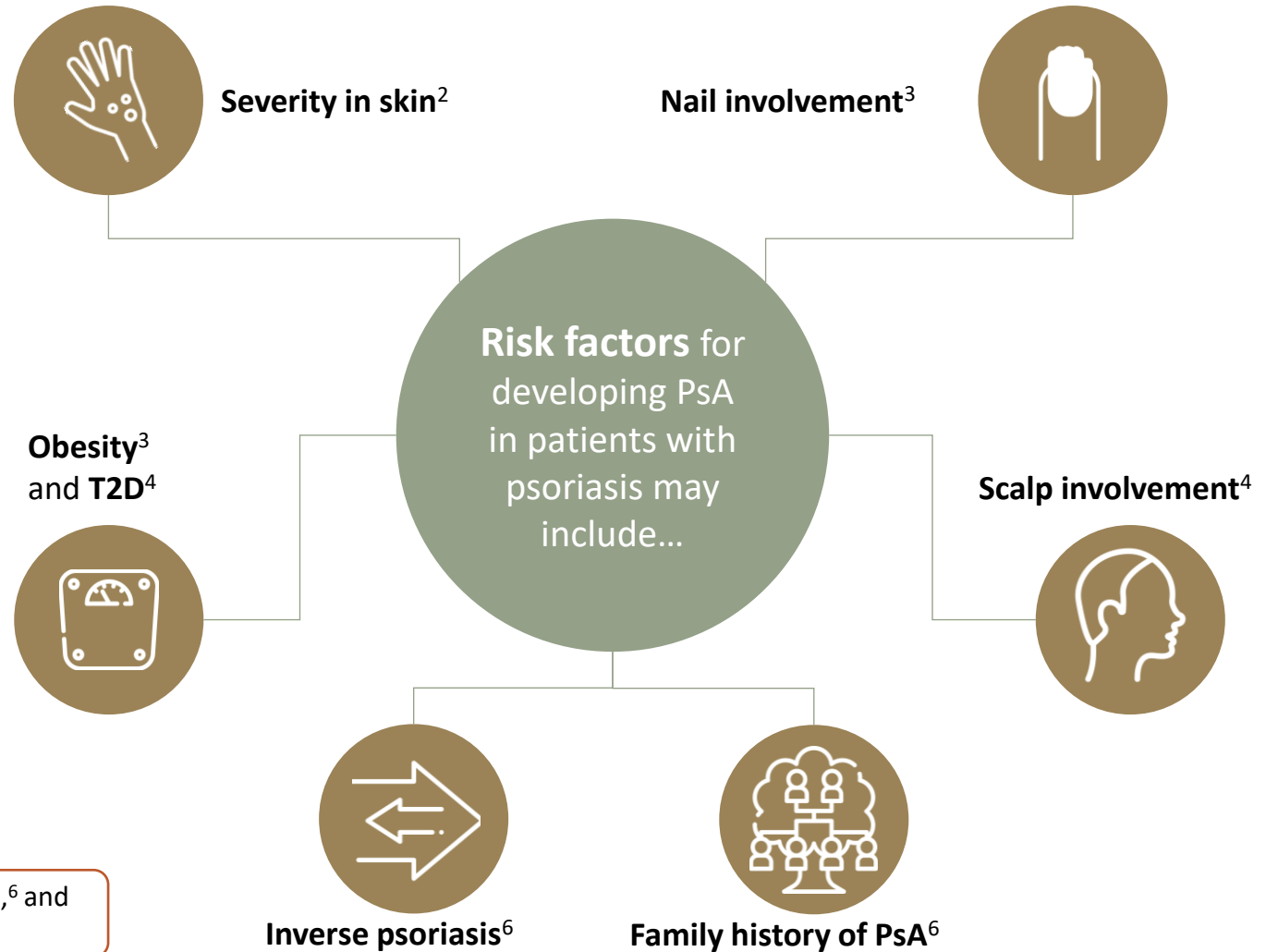


NPF Guidelines advocate considering PsA in all patients with psoriasis¹



1 year after a patient is diagnosed with psoriasis, there is a ~3% hazard ratio of developing PsA²

Other risk factors for psoriasis may include uveitis,⁵ arthralgia,⁶ and musculoskeletal symptoms⁷ or inflammation⁸



• T2D, type 2 diabetes. 1. Elmetts et al. J Am Acad Dermatol. 2019;80:1073–113. 2. Merola et al. J Am Acad Dermatol. 2022;86:748–57. 3. Ogdie & Gelfand. Curr Rheumatol Rep. 2015;17:64. 4. Yan et al. Dermatol Ther. 2018;8:593–604. 5. Fotiadou & Lazaridou. Psoriasis (Auckl). 2019;9:91–96. 6. Gottlieb & Merola. J Dermatolog Treat. 2021;doi:10.1080/09546634.2021.1942423. 7. Green et al. Rheumatology. 2022;61:581–90. 8. Zabotti et al. RMD Open. 2019;5:e001067.

Κατευθυντήριες Οδηγίες για χρήση βιολογικών με βάση διαφορετικές εκφάνσεις της Ψωριασικής Νόσου¹⁻³

GRAPPA guidelines 2015/2021¹

- IL-17i or IL-12/23i preferred for skin
- TNFi or IL-17i preferred for axial disease

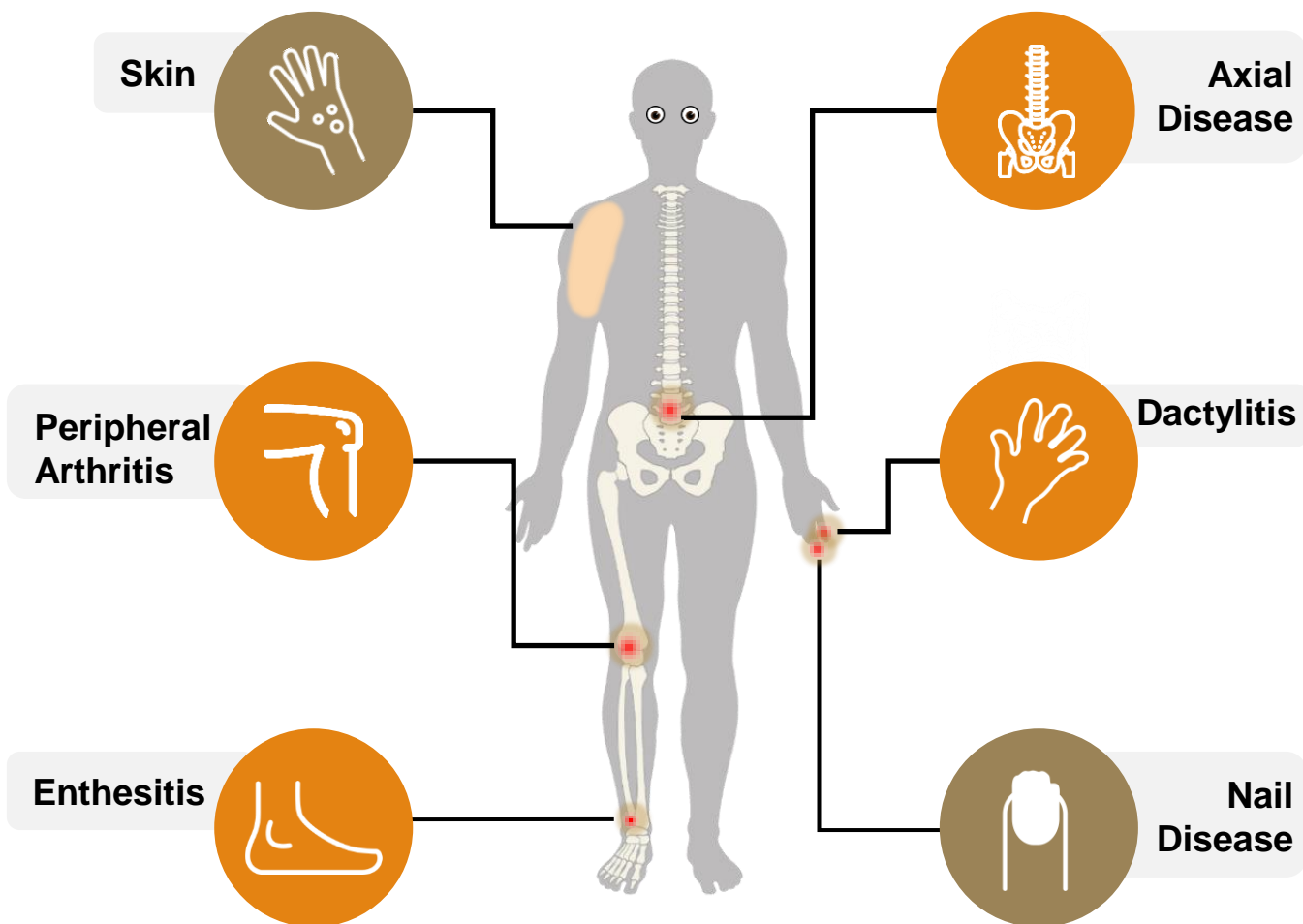
EULAR guidelines 2019²

- TNFi or IL-17i **strongly** recommended in all domains
- IL-23i recommended in all domains **except axial disease**

EuroGuiDerm guidelines 2020³

For patients with psoriasis, concomitant PsA and an inadequate response to MTX:

- a TNF inhibitor, IL-17A inhibitor, or IL-12/23 inhibitor is recommended



Συσχέτιση Ψωρίασης κατά πλάκας με Ψυχιατρικές Διαταραχές¹

Adjusted OR of mental health comorbidities in patients with psoriasis

Κατάθλιψη
3.02
(1.86–4.90)

Άγχος
2.91
(2.01–4.21)

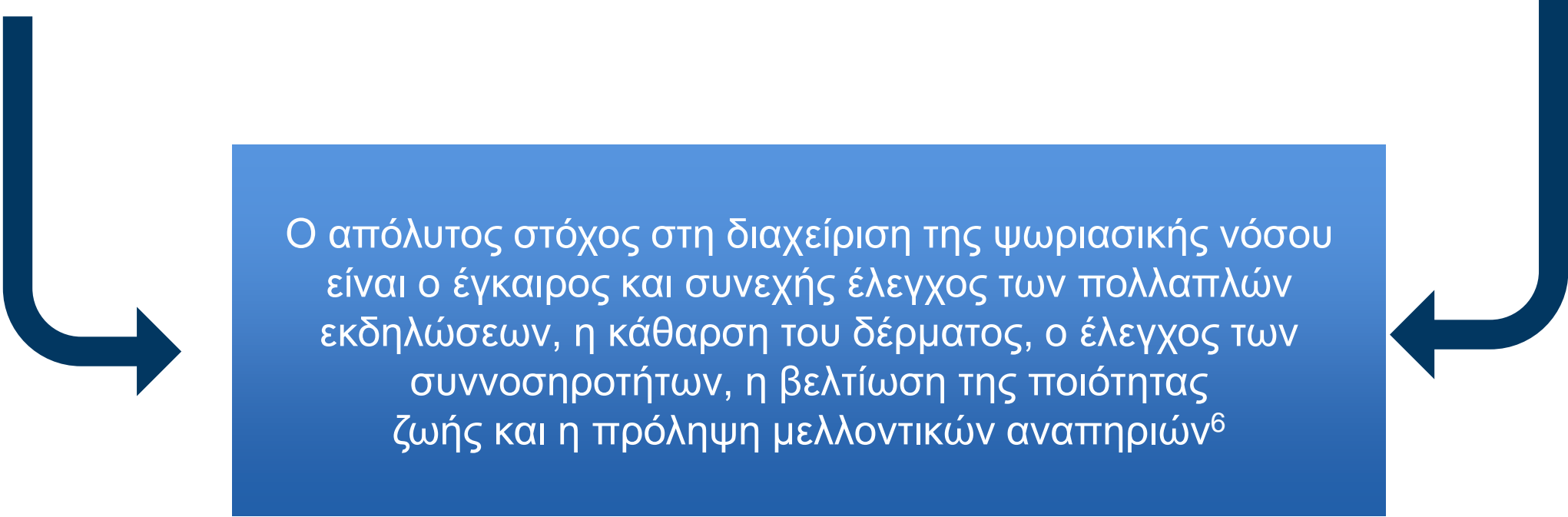
ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ
Ιδεασμός
1.94
(1.33–2.82)

- International, multi-centre, observational, cross-sectional study conducted in 13 European countries
- 3,651 dermatological patients (626 with psoriasis) and 1,416 controls
- Other reported mental health comorbidities include addiction² and alexithymia³

OR=odds ratio.

• 1. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984-991. 2. Zink A, Herrmann M, Fischer T, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1308-1315. 3. Sampogna F, Puig L, Spuls P, et al. *Br J Dermatol.* 2017;176:1195-1203.

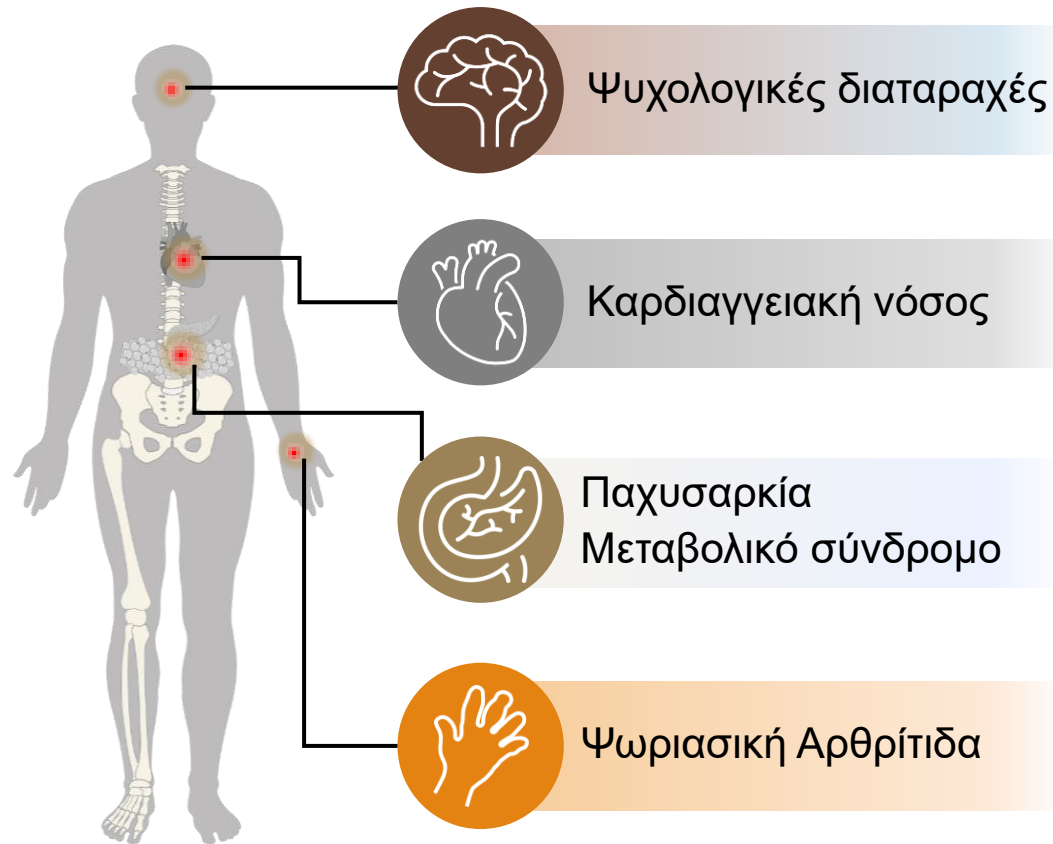
Στοχεύοντας στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση της ψωριασικής νόσου



Ο απόλυτος στόχος στη διαχείριση της ψωριασικής νόσου είναι ο έγκαιρος και συνεχής έλεγχος των πολλαπλών εκδηλώσεων, η κάθαρση του δέρματος, ο έλεγχος των συννοσηροτήτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η πρόληψη μελλοντικών αναπηριών⁶

Η συνεργασία μεταξύ των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων συμβάλει περαιτέρω στο βέλτιστο κλινικό όφελος για τον ασθενή

Συννοσηρότητες



Συνεργασίες ως τμήμα διεπιστημονικής ομάδας^{1,2}

Συνεργασία με Ψυχολόγο



Συνεργασία με Καρδιολόγο



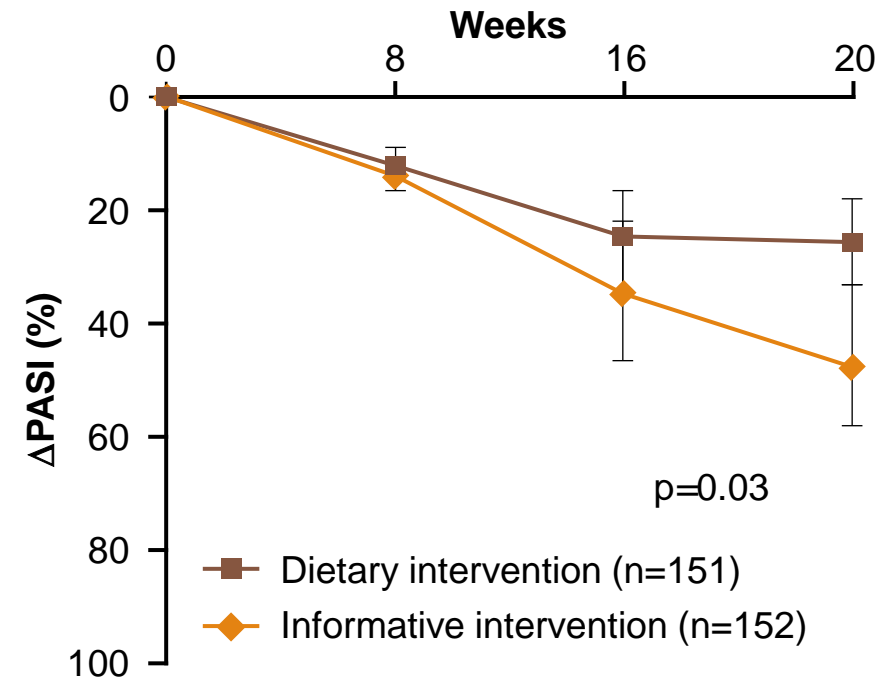
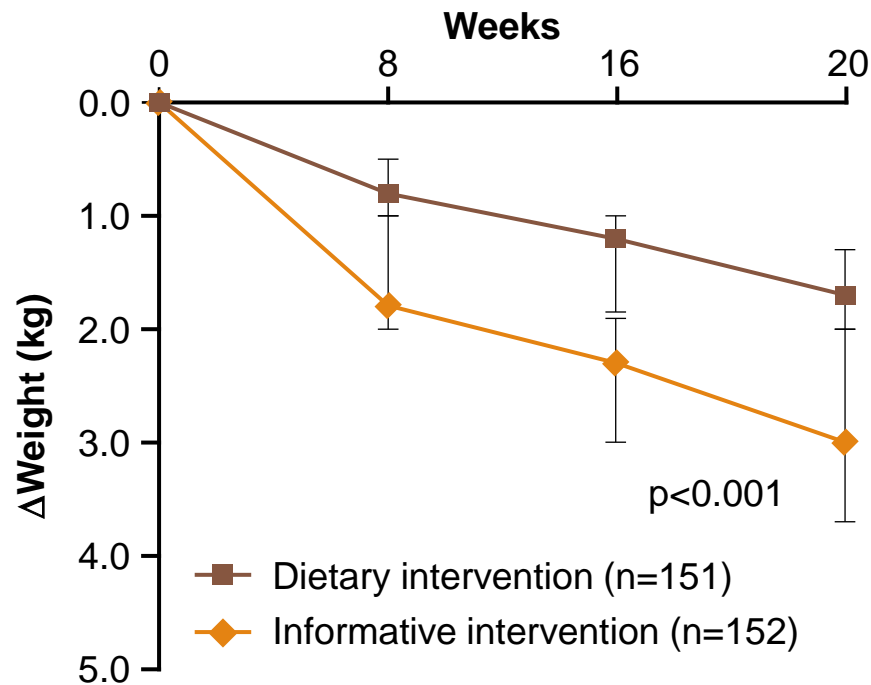
Συνεργασία με διαιτολόγο και/ή
γαστρεντερολόγο



Συνεργασία με ρευματολόγο

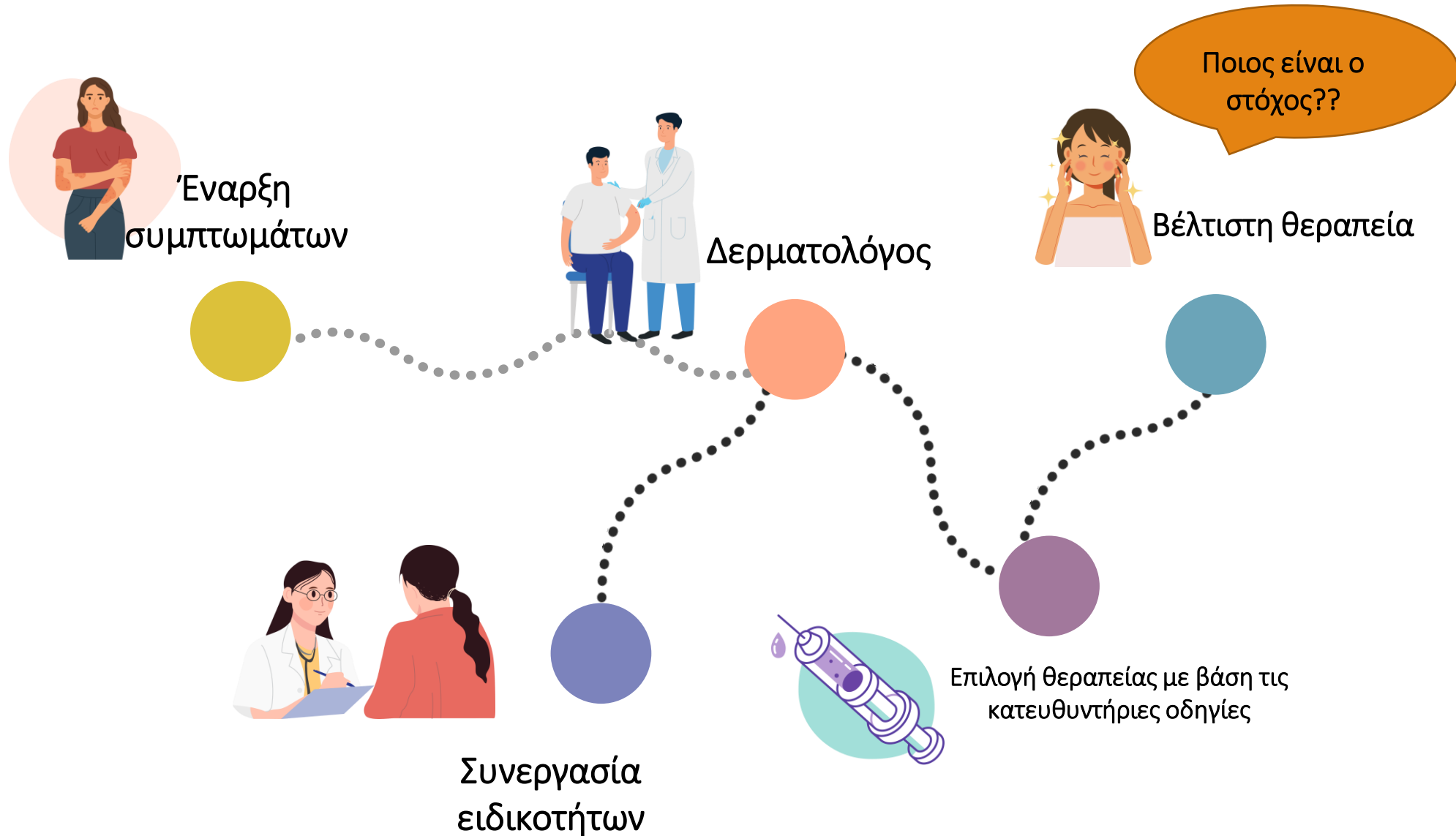
Αλλαγή συνηθειών ζωής και επίδραση στην ψωριασική νόσο

Multicenter randomized clinical study evaluating dietary intervention and weight loss in improving psoriasis (N=303)



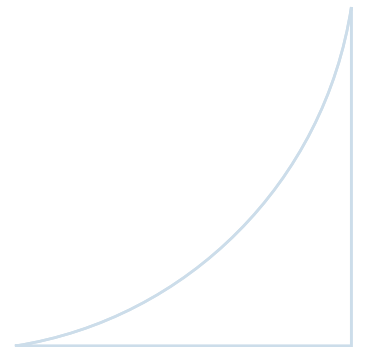
Patients who received individual advice and personalised weight loss plans **lost more weight and had a significant improvement in PASI score** compared with patients who received general lifestyle management advice


Ψωριασική Νόσος: το ταξίδι του ασθενούς



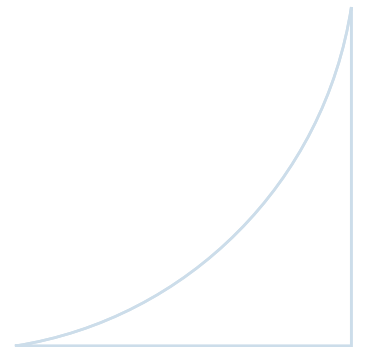


“The need to treat high and fast”





*Μπορούμε με το BIMEKIZUMAB, τον διπλό
αυτό αναστολέα των IL17A και IL17F, να
ικανοποιήσουμε αυτήν την ανάγκη;;;*



Περιστατικό

Γενικό Ιστορικό

- Άνδρας 54 ετών
- Ψωρίαση κατά πλάκας από 5 ετίας με σημαντική επιδείνωση το τελευταίο 5μηνο λόγω στρες.
- Ατομικό ιστορικό: Α.Υ, Σ.Δ, Παχυσαρκία (BMI>30), δυσλιπιδαιμία

Χαρακτηριστικά Ψωρίασης:

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



Περιστατικό

Κλινικά Χαρακτηριστικά:

- ΣΒ: 120 kg
- Ύψος: 1,78 cm

Εργαστηριακός έλεγχος

- Αυξημένη LDL, TG, Glu νηστείας

Προηγούμενες αγωγές :

- Τοπικά κορτικοστεροειδή σε διακοπτόμενα σχήματα
- Τοπικά ανάλογα της βιτ D σε διακοπτόμενα σχήματα
- Τοπικά ενυδατικά και μαλακτικά



Baseline...



With courtesy of Dr. Politou

Θεραπευτική Προσέγγιση

- Έναρξη **Bimekizumab 320mg**. τις εβδομάδες 0, 4, 8,12,16 και εν συνεχεία κάθε 8 εβδ..
- Δεν επιθυμούσε χρήση τοπικών παραγόντων λόγω κόπωσης!!
- Έντονα απογοητευμένος ασθενής με σημαντικότερη επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του (DLQI:20) ο οποίος επιθυμούσε πλήρη κάθαρση , ταχύτατα....
...treat high and fast!!!

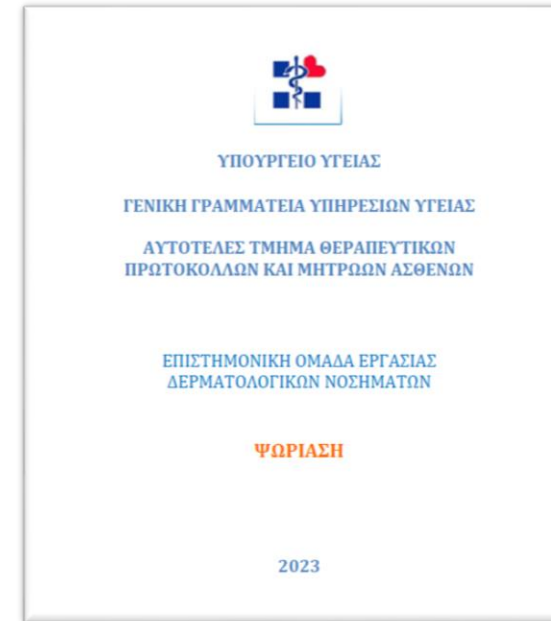
Δεδομένα πίσω από την
θεραπευτική προσέγγιση...

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ (2023)

ΟΡΙΣΜΟΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Ήπια ψωρίαση	Μέτρια - Σοβαρή ψωρίαση
PASI ≤10 ή PGA<3 ή BSA ≤10% και DLQI ≤10	PASI >10 ή PGA ≥3 ή BSA >10%
	Ή PASI ≤10 ή PGA<3 ή BSA ≤10% και DLQI >10
	Στην κατηγορία αυτή, ανεξαρτήτως PASI, PGA και BSA ανήκουν και οι ασθενείς με ψωρίαση και συμπτώματα στις εξής περιοχές: <ul style="list-style-type: none">• Τριχωτό κεφαλής και/ή πρόσωπο• Γεννητικά όργανα• Παλάμες και/ή πέλματα• Ονυχόλυση ή ονυχοδυστροφία τουλάχιστον 2 ονύχων των άκρων χειρών• Έντονο κνησμό• Παρουσία επίμονων πλακών• Ψωρίαση σε ορατές, εμφανείς περιοχές

Η ήπια μορφή αποτελεί ένδειξη ΤΟΠΙΚΗΣ θεραπείας και φωτοθεραπείας, ενώ η μέτρια-σοβαρή μορφή ένδειξη ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ και ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ θεραπείας. Η τοπική θεραπεία και η φωτοθεραπεία, μπορούν να συνδυαστούν και με τη συστηματική θεραπεία.



5. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, είτε λόγω της βαρύτητας και της έκτασης της νόσου και της επίδρασης στην ποιότητα ζωής σε μεμονωμένο ασθενή, είτε της εντόπισης της νόσου σε περιοχές θεραπευτικά ανθεκτικές και επίμονες, η προσέγγιση θα μπορούσε να είναι με βιολογικούς παράγοντες ΠΡΩΤΗΣ γραμμής, όπως adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab και όποιον άλλον παράγοντα λάβει ανάλογη ένδειξη στο μέλλον.

Θεραπευτικές επιλογές...need to treat high...

- Η CyA – acitretin αποτελούσαν αντένδειξη λόγω των συννοσητοτήτων
- Η μεθοτρεξάτη και τα φουμαρικά οξέα: λιγότερο αποτελεσματικά σε σχέση με βιολογικούς και απρεμιλάστη
- **Η επιβαρυσμένη του κλινική και ψυχολογική κατάσταση επέβαλλε ...treat high and fast**

Επόμενες επιλογές:

- Anti-IL23;
- Anti-IL17;
- Adalimumab- certolizumab pegol

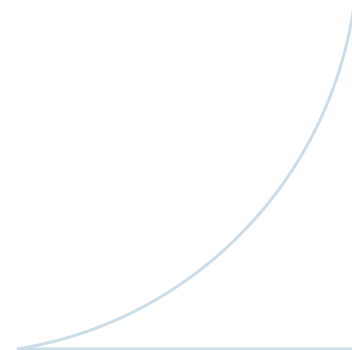


No adverse events occurred in this case study.

BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Patient Global Assessment



“ΟΜΩΣ...”



Οι ειδικοί πλέον υποστηρίζουν ότι...

- οι κλινικοί φαινότυποι και
- η ενεργότητα της νόσου

συνδέονται με τη συστηματικότητα της φλεγμονής και συνεπώς με τη βαρύτητα και τις συννοσηρότητες της ψωρίασης

Η συστημικότητα της φλεγμονής συνδέεται με τους κλινικούς φαινότυπους και την “Ενεργότητα της νόσου”

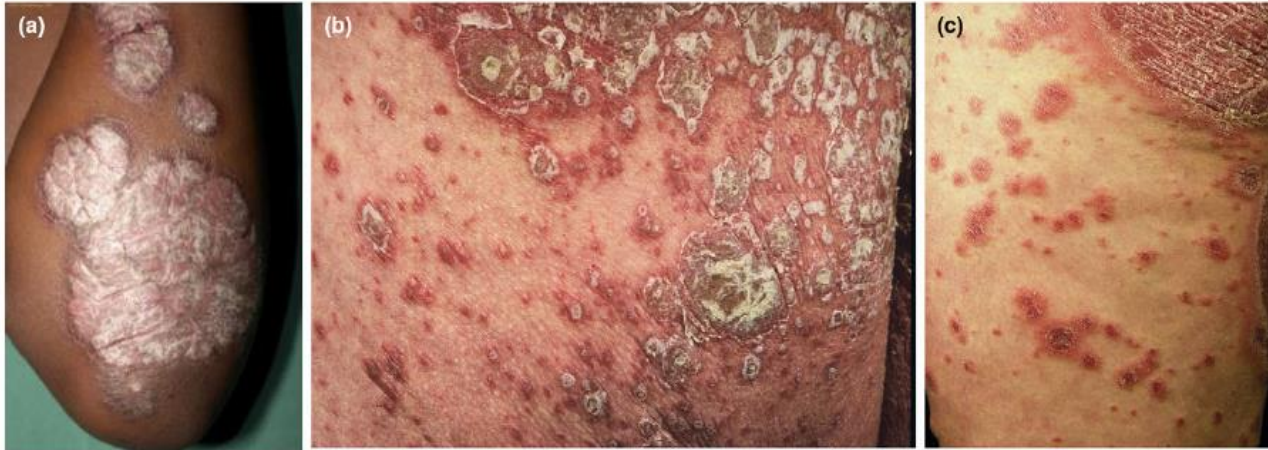


Figure 2 (a) Stable chronic plaque psoriasis: sharply demarcated erythematous/scaly plaques in a patient with mild stable disease.

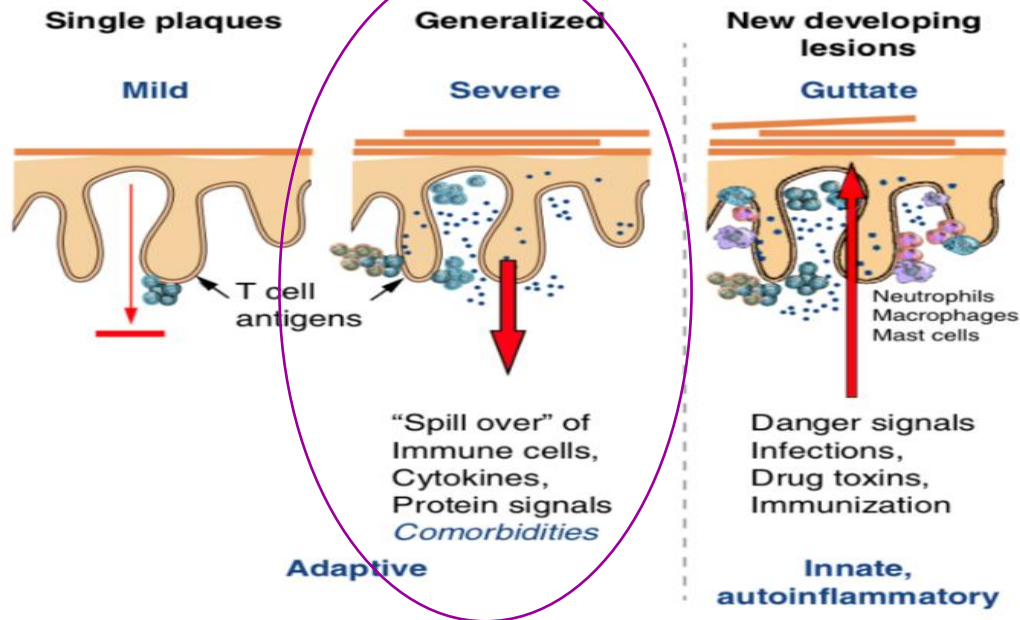
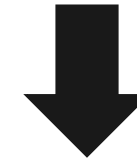


Figure 1 Role of adaptive and innate immunity in psoriasis related to clinical phenotypes.

Οξεία Ασταθής Νόσος



Διαχεόμενη ασταθής νόσος, με αυξημένη φλεγμονή (CRP), αυξημένη έκφραση διαμεσολαβητών επίκτητης ανοσίας και συνδεση με συννοσηρότιτες

REVIEW ARTICLE

Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis

E. Christophers,¹ P.C.M. van de Kerkhof^{2,*} 

¹Department of Dermatology, SH University Clinics, Kiel, Germany

²Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

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

Η συστημικότητα της φλεγμονής συνδέεται με τους κλινικούς φαινότυπους και την “Ενεργότητα της νόσου”

REVIEW ARTICLE

Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis

E. Christophers,¹ P.C.M. van de Kerkhof^{2,*} 

¹Department of Dermatology, SH University Clinics, Kiel, Germany

²Department of Dermatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

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

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

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

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

Θεραπευτικές επιλογές...need to treat high...

- Η CyA – acitretin αποτελούσαν αντένδειξη λόγω των συννοσητοτήτων
- Η μεθοτρεξάτη και τα φουμαρικά οξέα: λιγότερο αποτελεσματικά σε σχέση με βιολογικούς και απρεμιλάστη
- Η επιβαρυσμένη του κλινική και ψυχολογική κατάσταση επέβαλλε **...treat high and fast**

Επόμενες επιλογές:

- Anti-IL23;
- Anti-IL17;
- Apremilast
- Adalimumab- certolizumab pegol

No adverse events occurred in this case study.

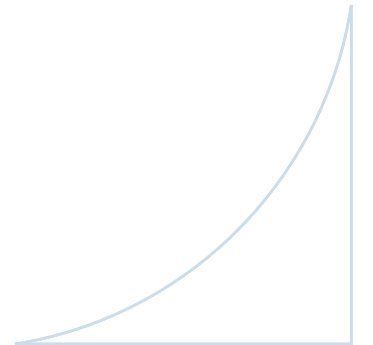
BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Patient Global Assessment





“The need to treat high ...”

*Η μπιμεκίζουμάμπη...μας ικανοποιεί
αυτήν την ανάγκη;;;*



Το Bimekizumab σχεδιάστηκε ώστε να αναστέλλει εκλεκτικά τις IL-17A και IL-17F



Bimekizumab

Εξανθρωποποιημένο
μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα¹



Καινοτομος σχεδιασμός

Διπλή αναστολή IL-17A και IL-17F²



Υψηλή δεσμευτική
ικανότητα

pM δεσμευτική ικανότητα για IL-17A & IL-17F³



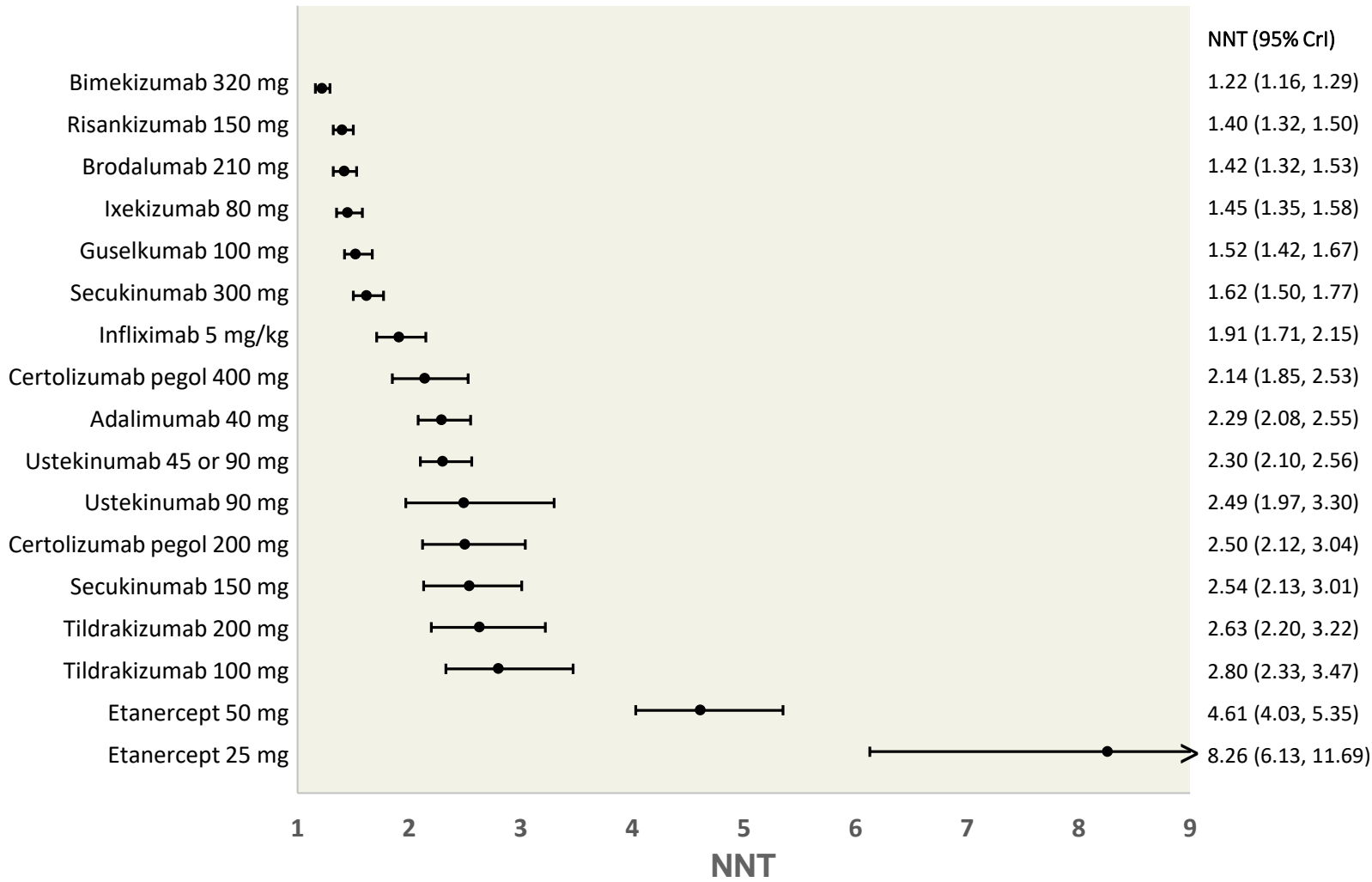
Στόχευση σε 3 διμερή

Σύνδεση με IL-17A/A, IL-17A/F & IL-17F/F³

Estimated half-life: 22 days.¹ IgG, Immunoglobulin G.

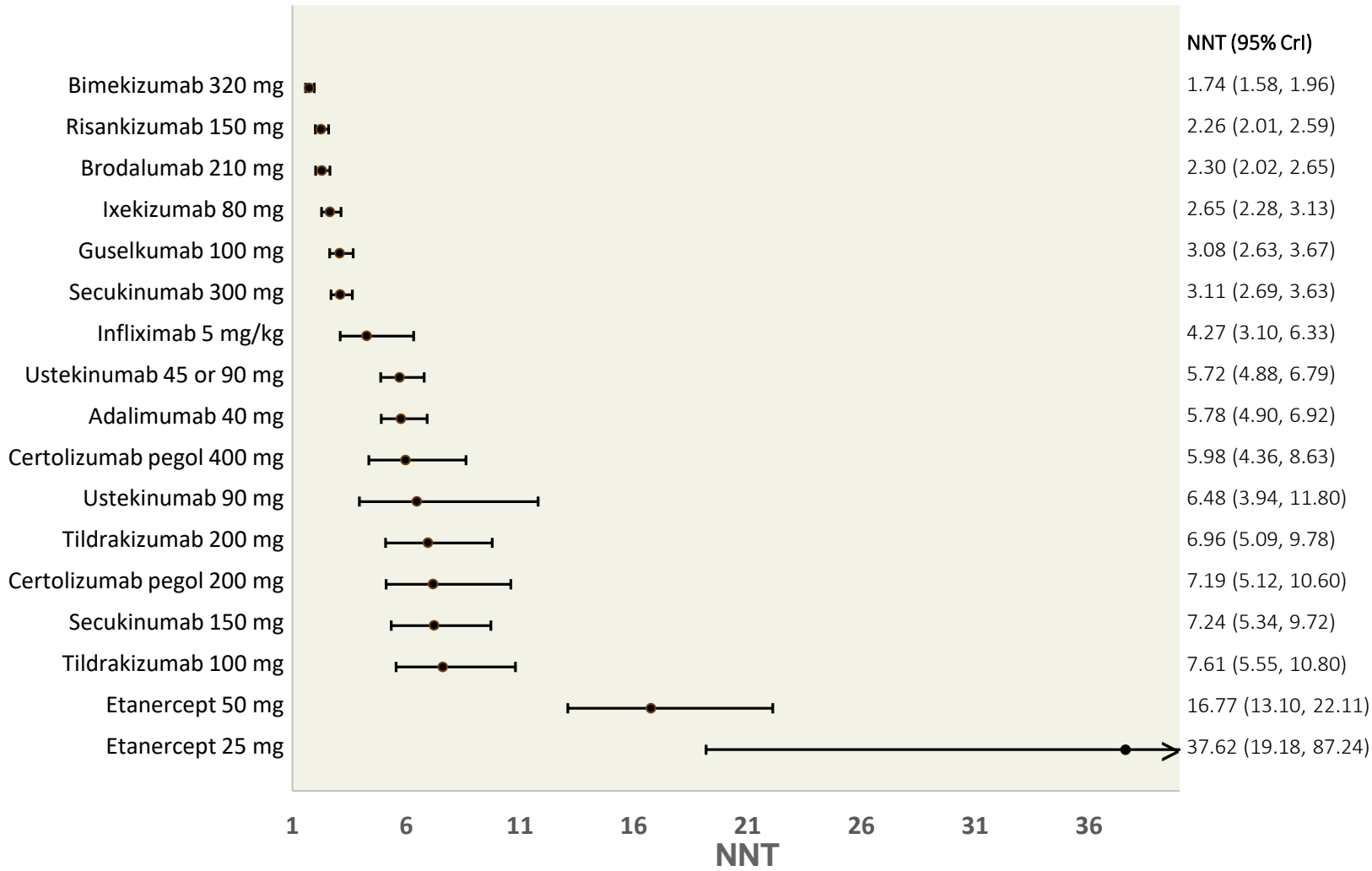
- 1. Glatt et al. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:991–1001. 2. Glatt et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–32. 3. Adams et al. Frontiers Immunol. 2020;11:1894.

NNT βιολογικών παραγόντων vs εικονικού φαρμάκου για επίτευξη PASI 90



- Bimekizumab had the lowest positive NNT vs placebo (closest to one) to achieve PASI 90 — 1.22
- This was followed by:
 Risankizumab 150 mg — 1.40
 Brodalumab 210 mg — 1.42
 Ixekizumab 80 mg — 1.45

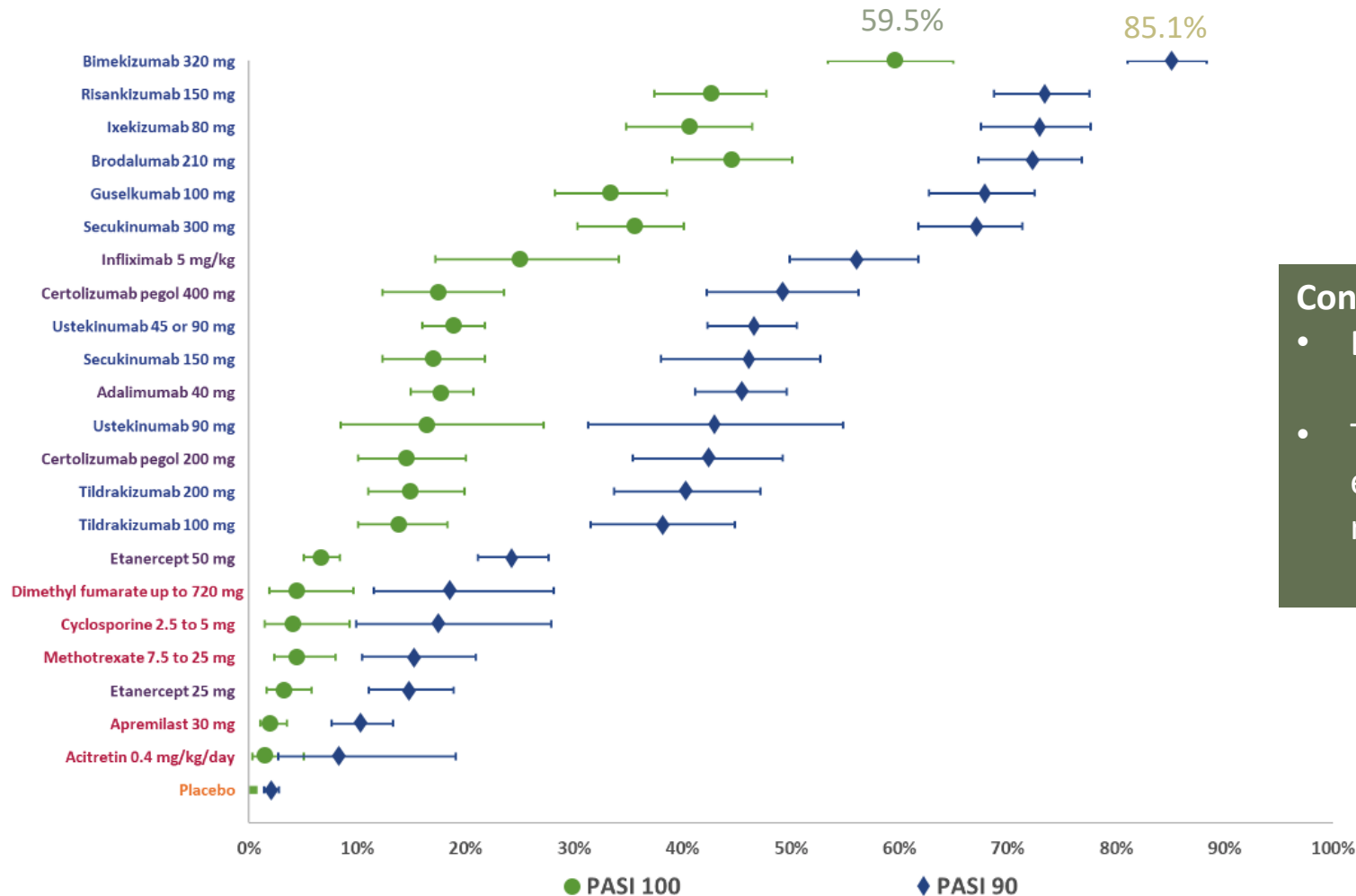
NNT βιολογικών παραγόντων vs εικονικού φαρμάκου για επίτευξη PASI 100



- Bimekizumab had the lowest positive NNT vs placebo (closest to one) to achieve PASI 100 — 1.74
- This was followed by:
 - Risankizumab 150 mg — 2.26
 - Brodalumab 210 mg — 2.30
 - Ixekizumab 80 mg — 2.65

Πιθανότητες επίτευξης PASI75,* PASI90 and PASI100 των βιολογικών παραγόντων

Probabilities of achieving PASI outcomes at Week 10–16



Conclusions:

- Bimekizumab was the highest ranked treatment
- The PASI response rates from the indirect evidence were consistent with the positive results observed in phase III trials

A network meta-analysis of cumulative clinical benefit of anti-IL biologics for the treatment of moderate to severe psoriasis over 48–52 weeks

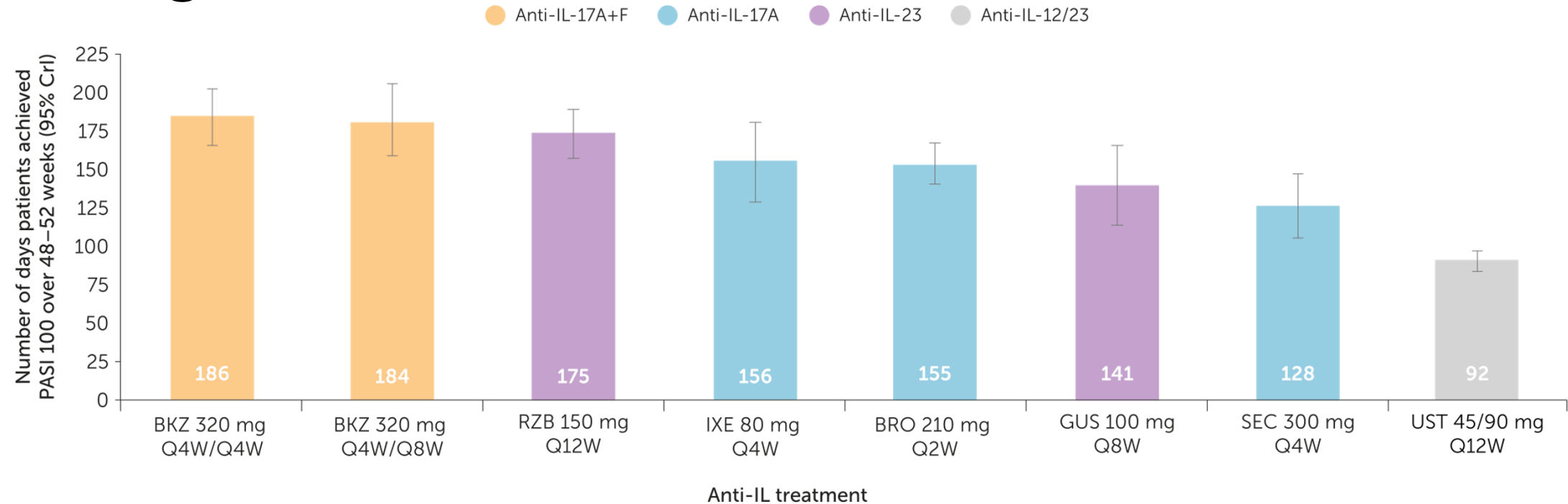
Richard B. Warren,¹ April Armstrong,² Mark Lebwohl,³ Kenneth Gordon,⁴ Craig Leonardi,⁵ Natalie Nunez Gomez,⁶ Vanessa Taieb,⁷ Steve Vermeersch,⁸ Sandeep Kiri,⁹ Andreas Körber¹⁰

Institutions: ¹Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, The University of Manchester, Manchester, UK; ²Keck School of Medicine of USC, Dermatology, Los Angeles, California, USA; ³Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA; ⁵Central Dermatology and Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; ⁶UCB Pharma, Monheim, Germany; ⁷UCB Pharma, Colombes, France; ⁸UCB Pharma, Brussels, Belgium; ⁹UCB Pharma, Slough, UK; ¹⁰Hautärzte Rue 143, Essen, Germany

Presentation Number: P1571

- ¹Reich et al. N Engl J Med. 2021;385:142–52; ²Warren et al. N Engl J Med. 2021;385:130–41; ³Reich et al. Lancet. 2021;397:487–98; ⁴Warren et al. J Am Acad Dermatol. 2020;82:1138–49. ADA, adalimumab; AUC, area under the curve; BKZ, bimekizumab; BRO, brodalumab; CrI, credible interval; IL, Interleukin; NMA, network meta-analysis; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; SEC, secukinumab; SUCRA, surface under the cumulative ranking curves; UST, ustekinumab. All content on this slide is from Warren et al. EADV 2022;Poster P1571.

NMA-adjusted cumulative number of days patients achieved PASI 100 over one year of biologic treatment

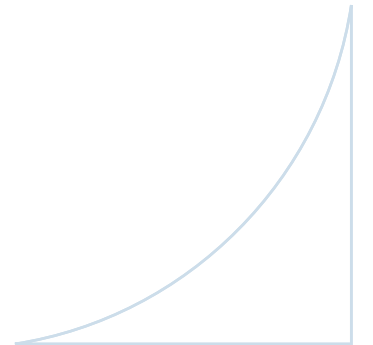


- Among assessed treatments, BKZ Q4W/Q4W and Q4W/Q8W showed similar results, ranking first and second with 186 days and 184 days of PASI 100 achievement, respectively. Risankizumab (RZB: 175 days) and ixekizumab (IXE: 156 days) followed in third and fourth



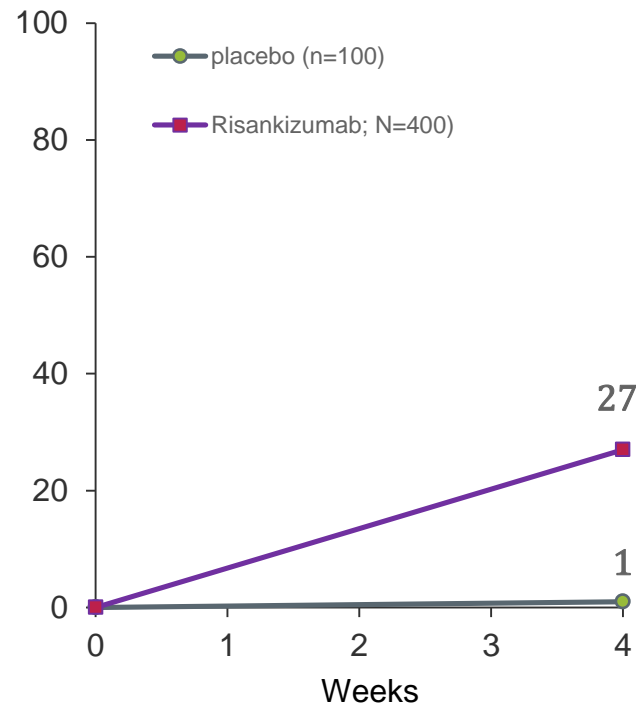
“The need to treat fast...”

*Η μπιμεκιζουμάμπη...μας ικανοποιεί ΚΑΙ
αυτήν την ανάγκη;;;*

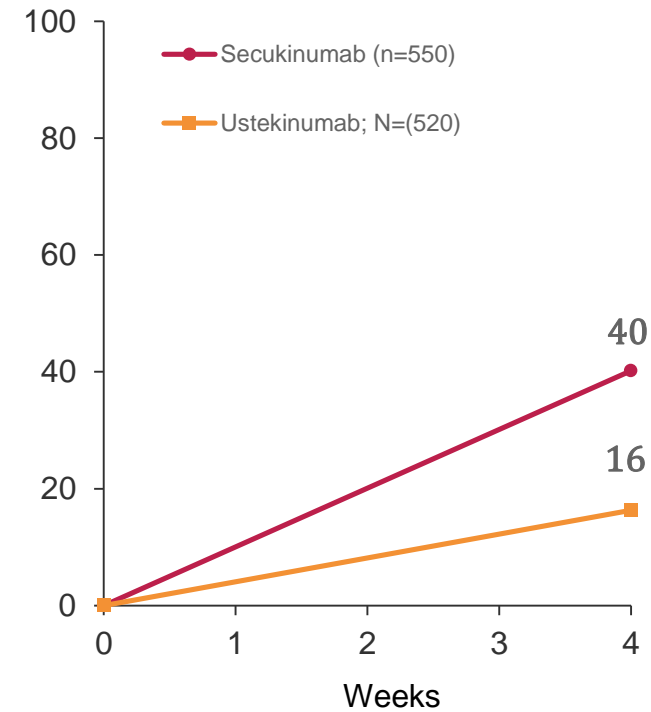


Οι αναστολείς IL-17A έχουν συνήθως ταχύτερη απόκριση από τους αναστολείς IL-23 : PASI75 έως την Εβδομάδα 4 (NRI)

IMMhance: Risankizumab vs placebo²



CLARITY: Secukinumab vs ustekinumab³



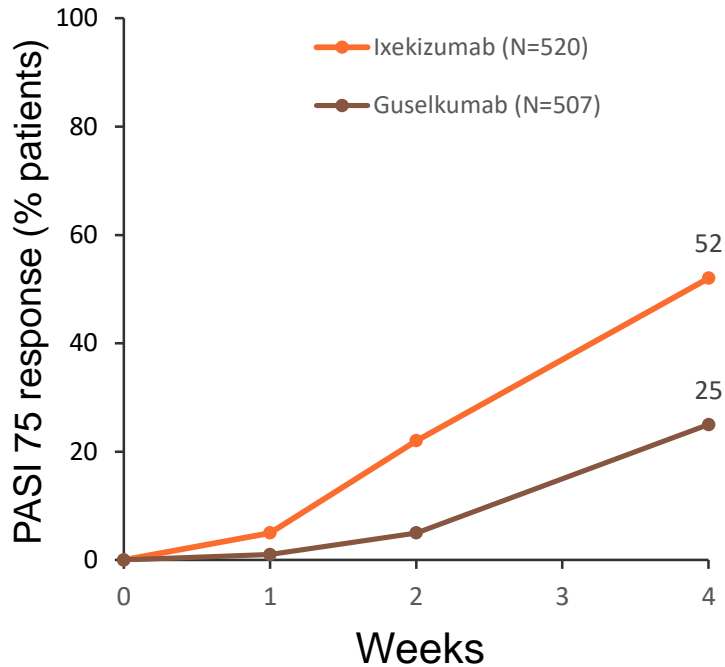
Do not compare across clinical trials

PASI 75 την εβδομάδα 4: ταχεία κάθαρση του δέρματος

PASI 75 through Week 4 (NRI)

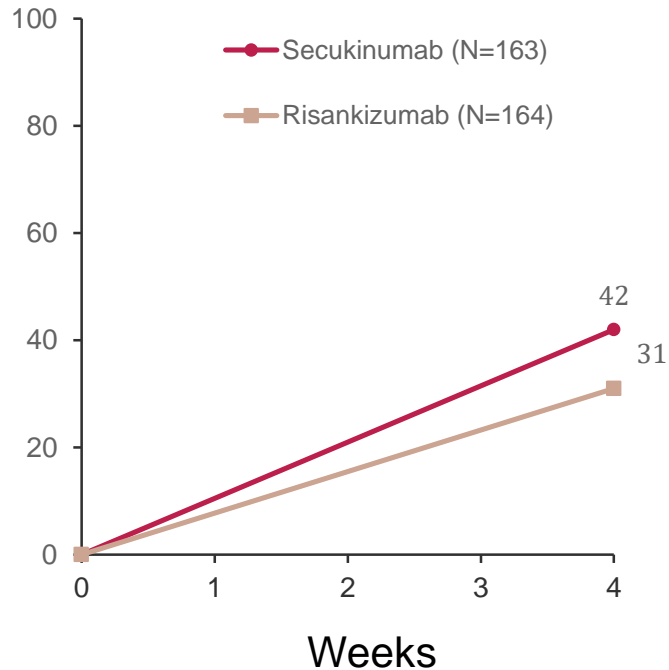
IXORA-R: Ixekizumab vs guselkumab¹

Secondary endpoint: $P < 0.001$

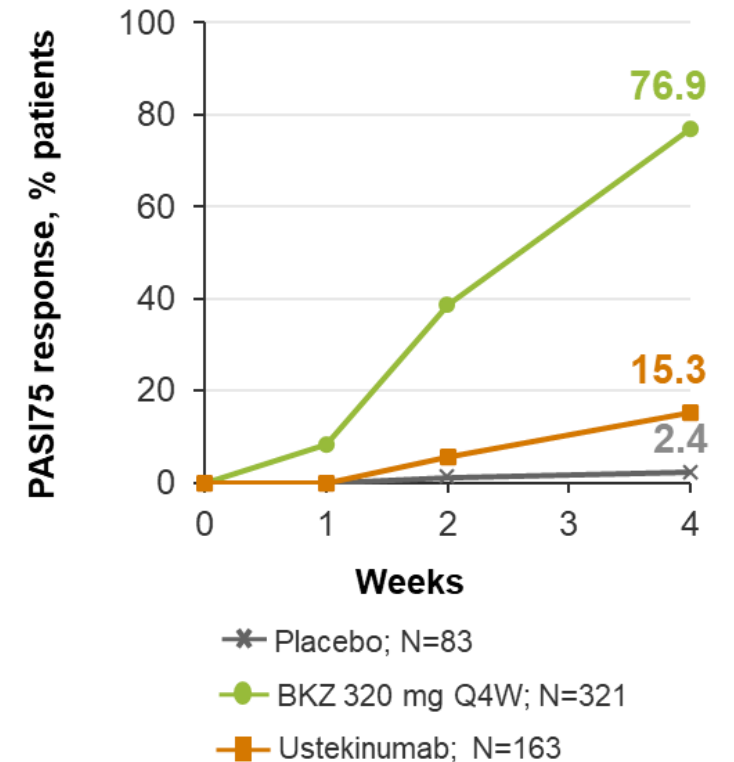


IMMerge: Secukinumab vs risankizumab²

Secondary endpoint: $P < 0.001$



BE VIVID: Bimekizumab vs ustekinumab³



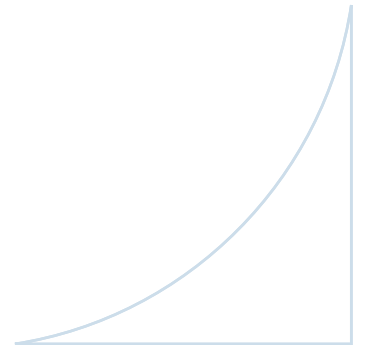
No head to head comparisons: Results of individual studies cannot be directly compared nor conclusions inferred

• NRI, non-responder imputation; PASI, psoriasis area and severity index.
1. Blauvelt et al. Br J Dermatol. 2021;184:1047–58 2. Warren et al. Br J Dermatol. 2021;184:50–9. 3. Reich et al. N Engl J Med. 2021;385:142–52.



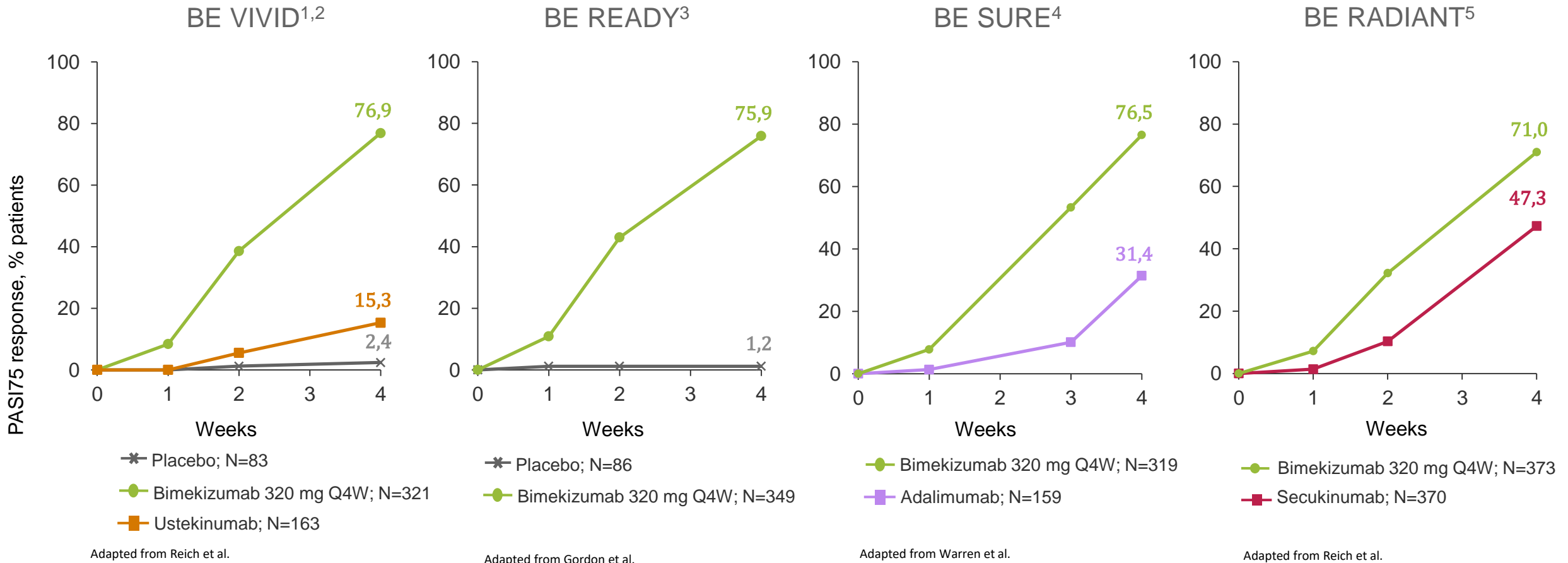
“The need to treat fast...”

Ειδικότερα το Bimekizumab...



PASI75 Week4: Ταχύτητα επίτευξης κλινικής ανταπόκρισης Bimekizumab μετά από μία δόση φαρμάκου έναντι συγκριτικών παραγόντων (NRI)

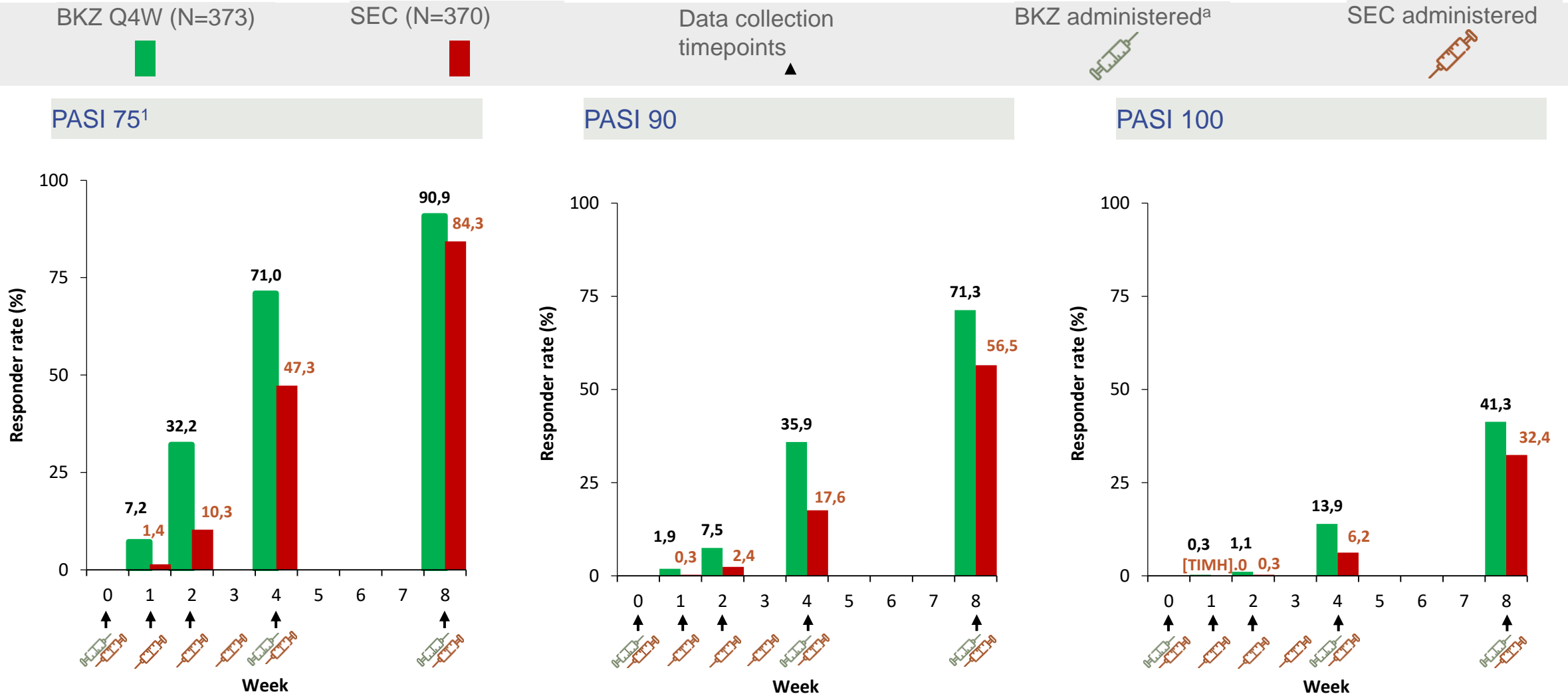
PASI75 at Week 4 shows superior efficacy to all comparators across Phase 3 trials ($P < 0.001$)



• PASI75 through Week 4 was a ranked secondary endpoint in BE VIVID, BE READY, BE SURE and BE RADIANT. 1. Reich et al. Lancet 2021;397:487–98. 2. PS0009 Table 6.3.1.6.1 NRI RS. 3. Gordon et al. Lancet 2021;397:475–86. 4. Warren et al. N Engl J Med 2021;doi:10.1056/NEJMoa2102388. 5. Reich et al. N Engl J Med 2021;doi:10.1056/NEJMoa2102383 Bimekizumab is approved in the European Union and GB for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. It is not yet approved in all jurisdictions.

Μελέτη BE RADIANT: Επίτευξη PASI 75, PASI 90 και PASI100 έως την εβδομάδα 8

VS Secukinumab (NRI)



[a] In order to maintain blinding, the BKZ arm received placebo at Weeks 1, 2, and 3. 1. Reich K et al. N Engl J Med 2021;385:142–52, NCT03536884. BKZ: bimekizumab; NRI: non-responder imputation; PASI 75/90/100: ≥75%/≥90%/100% improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; Q4W: every 4 weeks; SEC: secukinumab. All content on this slide is from Feldman SR et al. AAD 2022; Oral presentation 34310.

πίσω στον ασθενή μας...

Θεραπευτικές επιλογές...need to treat high...

- Η CyA – acitretin αποτελούσαν αντένδειξη λόγω των συννοσητοτήτων
- Η μεθοτρεξάτη και τα φουμαρικά οξέα: λιγότερο αποτελεσματικά σε σχέση με βιολογικούς και απρεμιλάστη

➤ **Η επιβαρυσμένη του κλινική και ψυχολογική κατάσταση επέβαλλε ...treat high and fast**

Επόμενες επιλογές:

- Anti-IL23;
- Anti-IL17;
- Apremilast
- Adalimumab- certolizumab pegol



No adverse events occurred in this case study.

BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Patient Global Assessment

Θεραπευτικές επιλογές...treat high and fast...

- Anti-IL23;

- Anti-IL17A;



BIMEKIZUMAB



No adverse events occurred in this case study.

BSA, body surface area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PGA, Patient Global Assessment

Ενώ τα *evidence-based* δεδομένα ενίσχυαν
την επιλογή του Bimekizumab ως πολλά
υποσχόμενης θεραπευτικής επιλογής για τον
ασθενή μας...

αυτό επαληθεύτηκε στην πράξη :::

Νίκος: Αγωγή με Bimekizumab Μετά από μια δόση του φαρμάκου...



Εβδομάδα 0



Εβδομάδα 4



With courtesy of Dr. Politou

Νίκος: Αγωγή με Bimekizumab Μετά από μια δόση του φαρμάκου



Εβδομάδα 4

Εβδομάδα 0



Με το bimekizumab ο Νίκος πέτυχε:

- Πλήρη κάθαρση δέρματος
- Το γρήγορο αποτέλεσμα που αναζητούσε μετά από μόλις 1 δόση φαρμάκου(Εβδομάδα 4)
- Σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής

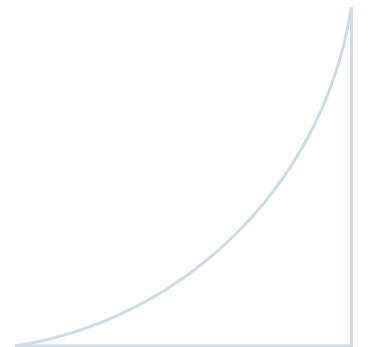




ΤΕΛΙΚΑ...

*Μπορούμε με το BIMEKIZUMAB, τον διπλό
αυτό αναστολέα των IL17A και IL17F, να
ικανοποιήσουμε την ανάγκη για πλήρη και
γρήγορη κάθαρση;;;*

TREAT HIGH AND FAST...



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ταχύτητα, η επίτευξη απόλυτης δερματικής κάθαρσης και η διάρκεια αποτελούν τις πιο σημαντικές θεραπευτικές παράμετρους για τους ψωριασικούς ασθενείς

Συσχέτιση ταχύτητας ανταπόκρισης με μεγαλύτερη διάρκεια διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος

Η διπλή αναστολή των IL17A και F με BKZ οδηγεί το 75% των ασθενών σε PASI75 την εβδομάδα 4



THE NEED TO TREAT HIGH AND FAST...

Σας ευχαριστώ!

