

Κλινικές προκλήσεις στη διαχείριση της Ψωριασικής Νόσου: στοχεύοντας στη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση



ΠΡΟΕΔΡΕΙΟ

Παντελής Παναγάκης

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,
Κρατική Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών
Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»

Λία Παπαδαυίδ

Καθηγήτρια Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας,
Β΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

ΟΜΙΛΗΤΕΣ

Κωνσταντίνος Θεοδωρόπουλος

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Επιμελητής Α΄,
Β΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Ναταλία Ρομποτή

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος,
Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ,
Α΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων,
Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός»
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Essen - Duisburg, Γερμανία

Τα διαφορετικά πρόσωπα της νόσου: συζήτηση κλινικών περιστατικών

Κωνσταντίνος Θεοδωρόπουλος

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Επιμελητής Α΄,
Β΄ Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής
Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

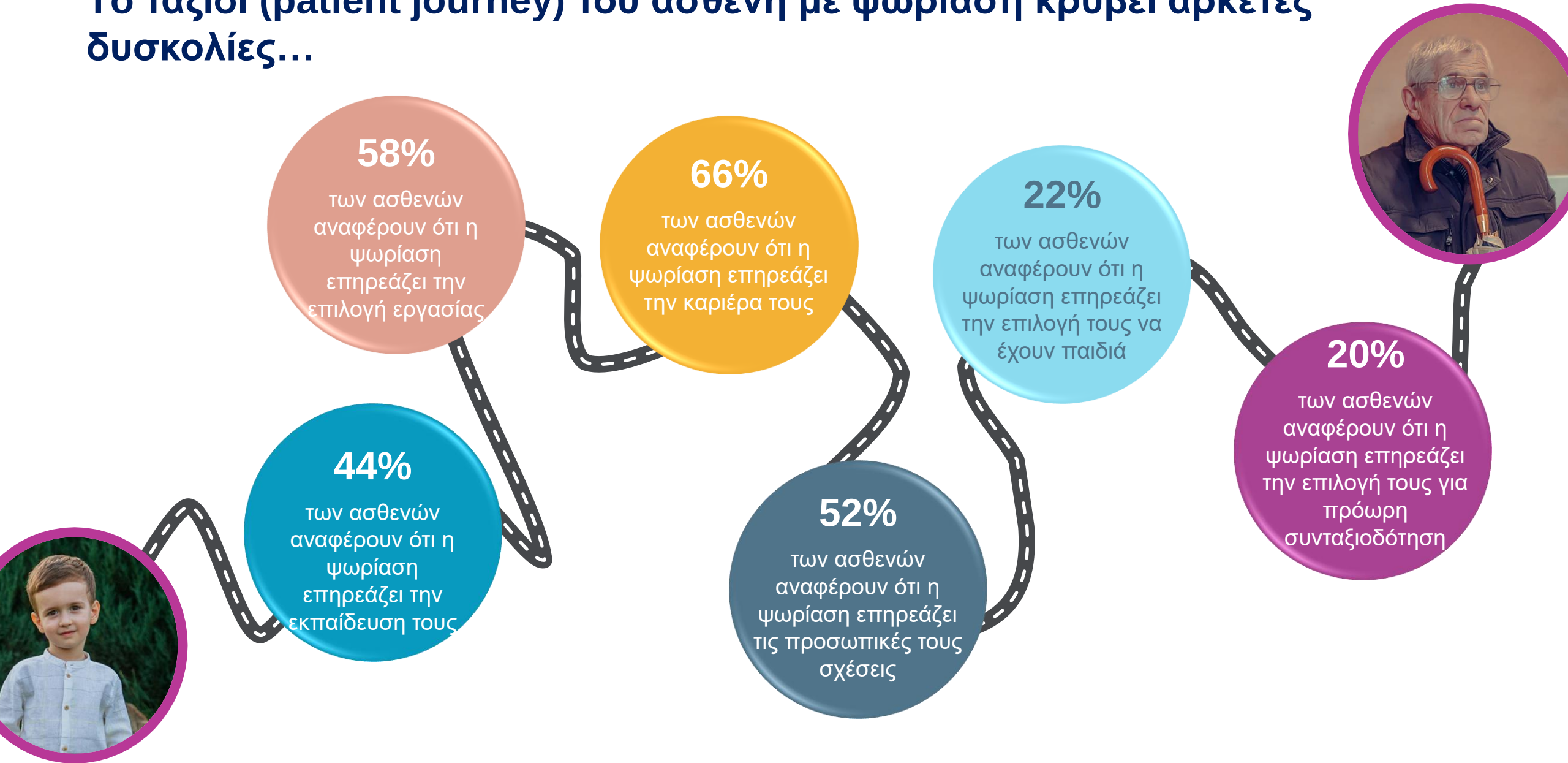


Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

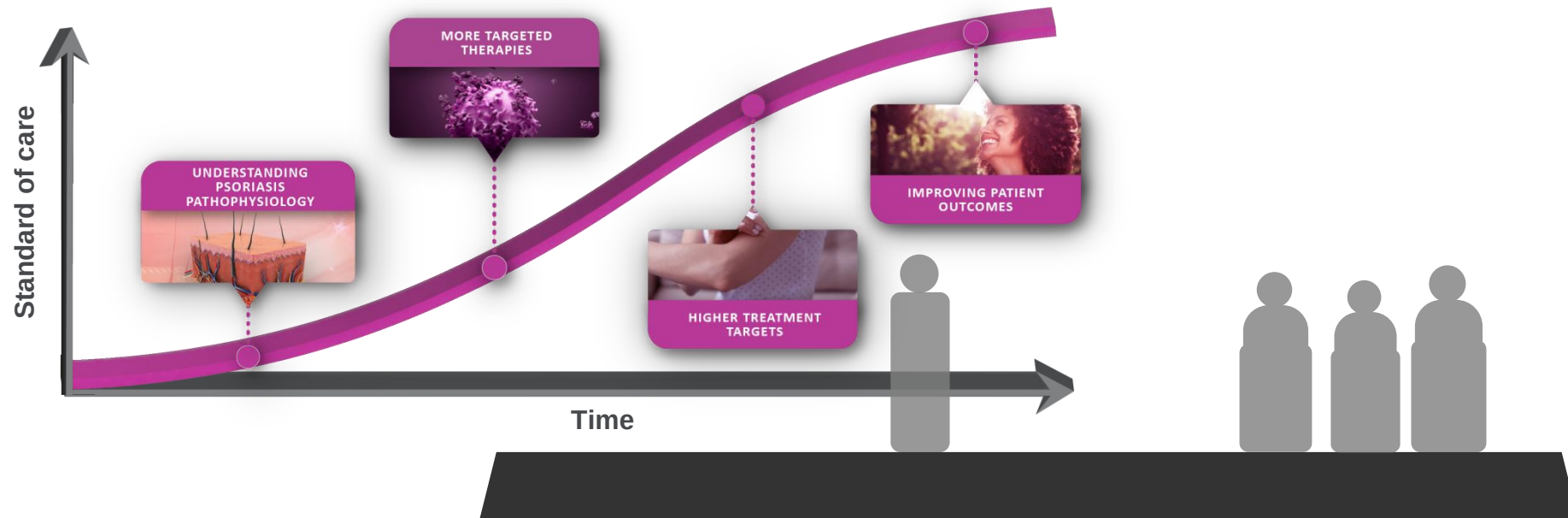
- Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και συμβουλευτικές δραστηριότητες από: Menarini, UCB, Genesis Pharma, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Sanofi
- Ερευνητής σε κλινικές μελέτες για: Janssen, Abbvie, LEO, UCB, Genesis Pharma, Pfizer, MSD
- Έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Abbvie για την ομιλία



Το ταξίδι (patient journey) του ασθενή με ψωρίαση κρύβει αρκετές δυσκολίες...



Οι νέες στοχευμένες θεραπείες ανεβάζουν τον πήχη για τις εκβάσεις των ασθενών



**Τα διαφορετικά πρόσωπα της νόσου:
ο ασθενής με ιστορικό πολλαπλών
συστηματικών θεραπειών**



Κλινικό περιστατικό I



ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

- Γυναίκα 66 ετών
- Έγγαμη, 2 παιδιά
- Απόφοιτη Δ.Ε., οικιακά



ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

- Βάρος: 81kg, Ύψος: 166cm, BMI: 29.4
- Κάπνισμα: ΟΧΙ
- Αλκοόλ: ΟΧΙ



ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ- ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ

- Διάγνωση νόσου: 1981 (25 ετών)
- Ψωριασική αρθρίτιδα από το 2006 (περιφερική)
- Τριχωτό κεφαλής: ΝΑΙ
- Γεννητική περιοχή: ΝΑΙ



Κλινικό περιστατικό I



ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

- **ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ** (2008) υπό αγωγή με ροσουβαστατίνη
- ΧΑΠ/ ΧΡΟΝΙΑ ΡΙΝΙΤΙΔΑ (2016) υπό αγωγή περιοδικά με μοντελουκάστη, εισπνεόμενα τοπικά κορτικοειδή
- **ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ** (2017) υπό αγωγή με καντεσαρτάνη/αμλοδιπίνη
- **ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ** (2017-2018) έλαβε αγωγή με εσιταλοπράμη, αλπραζολάμη
- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: Covid-19 - χωρίς νοσηλεία (Φεβρουάριος 2022)



ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- Τοπικές: Ισχυρά & πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή, ανάλογα vit. D
- **Ακιτρετίνη** (1984) 3 μήνες ΑΕ
- **Κυκλοσπορίνη** (2000-12) περιοδικά
- **Μεθοτρεξάτη** 15mg/εβδ. (2015-20) περιοδικά και συνδυαστικά
- **ΟΥΣΤΕΚΙΝΟΥΜΑΜΠΗ** (2015) 6 μήνες – αναποτελεσματικότητα
- **ΣΕΚΟΥΚΙΝΟΥΜΑΜΠΗ** (2016-18) 24 μήνες - απώλεια αποτελεσματικότητας
- **ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ** (2018) 4 μήνες – αναποτελεσματικότητα
- **ΜΠΡΟΝΤΑΛΟΥΜΑΜΠΗ** (2018-20) 24 μήνες – απώλεια αποτελεσματικότητας



Κλινικό περιστατικό I



ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ/ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΟΣΟΥ

- PASI: 17,4
- BSA: 25
- PGA: 3
- scPGA: 3
- DLQI: 15
- VAS κνησμού: 8/10
- genital: ++

Κλινικό περιστατικό I



ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ/ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΟΣΟΥ

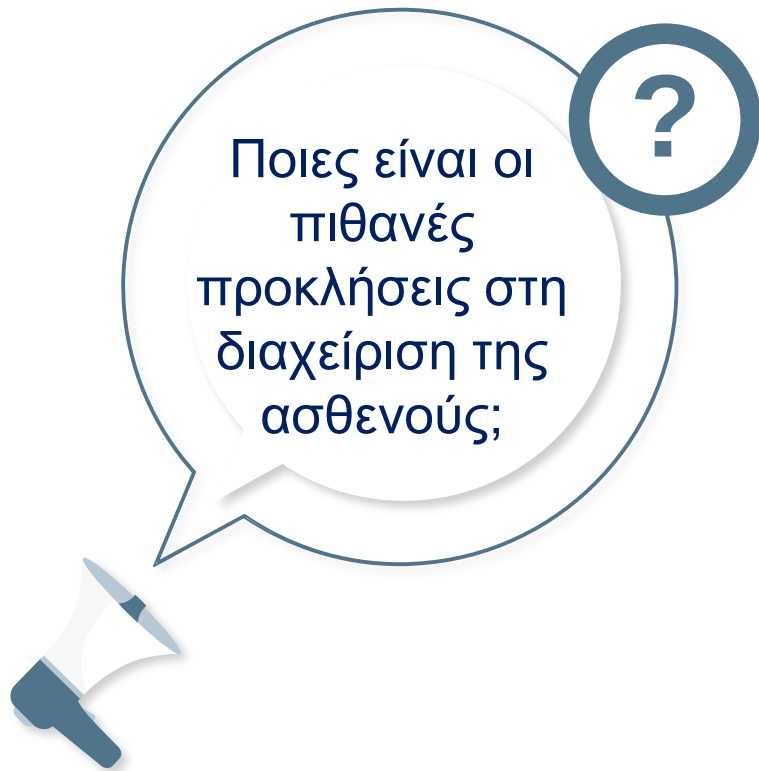
- PASI: 17,4
- BSA: 25
- PGA: 3
- scPGA: 3
- DLQI: 15
- VAS κνησμού: 8/10
- genital: ++

Κλινικό περιστατικό I



ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ/ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΟΣΟΥ

- PASI: 17,4
- BSA: 25
- PGA: 3
- scPGA: 3
- DLQI: 15
- VAS κνησμού: 8/10
- genital: ++



a) Η αποτυχία στις προηγούμενες θεραπείες

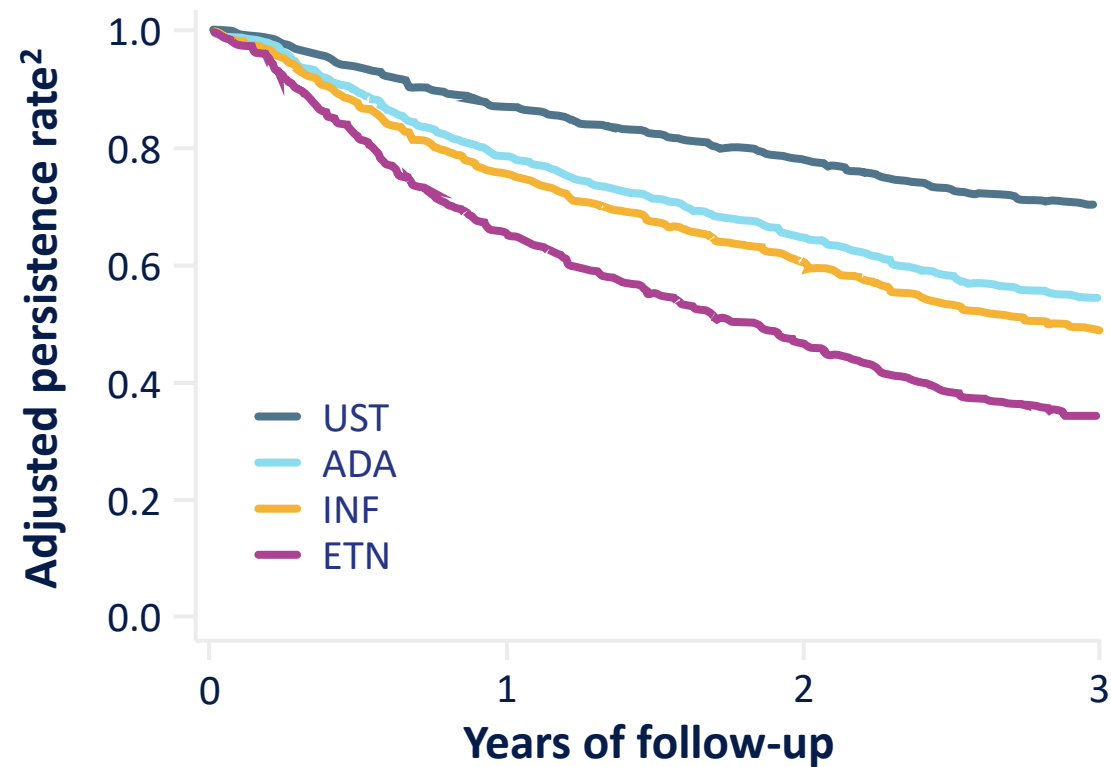
b) Η ψωριασική αρθρίτιδα

c) Το επιβαρυνμένο καρδιο-μεταβολικό προφίλ της ασθενούς

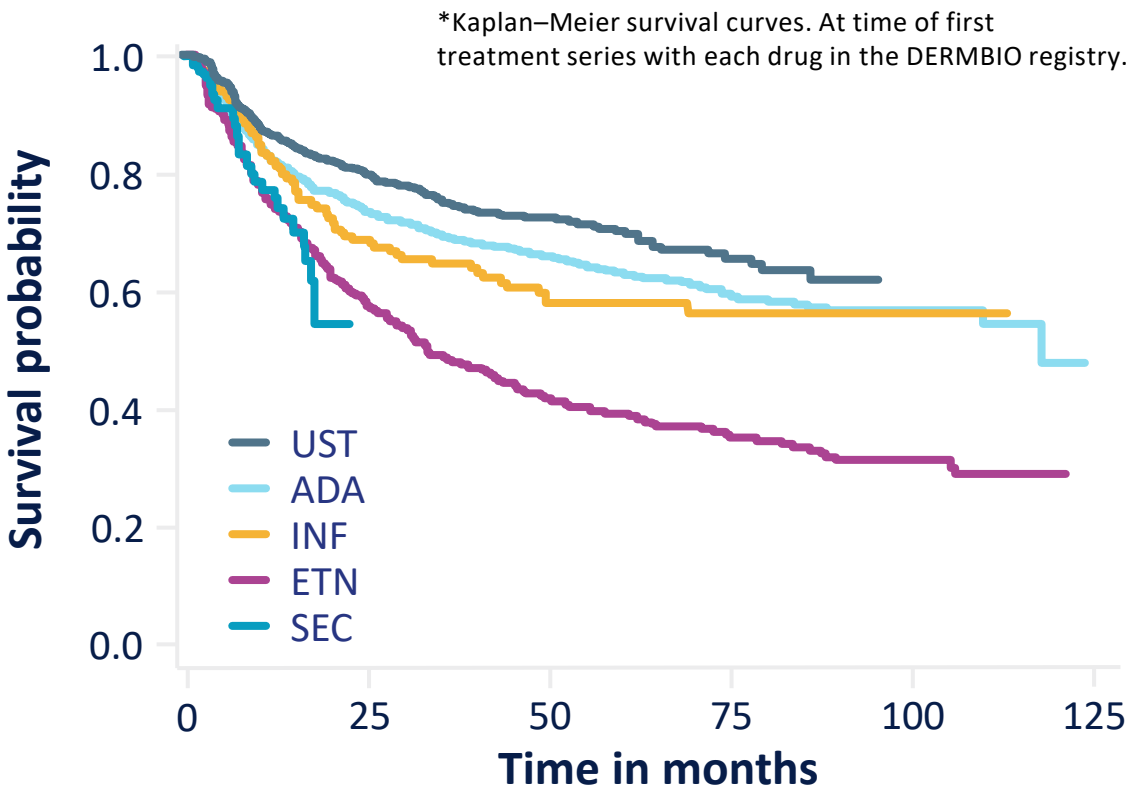
d) Το ψυχολογικό φορτίο & η απογοήτευση της ασθενούς

Πολλοί ασθενείς δεν διατηρούν την αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία

Differential drug survival of biologic therapies (BADBIR)



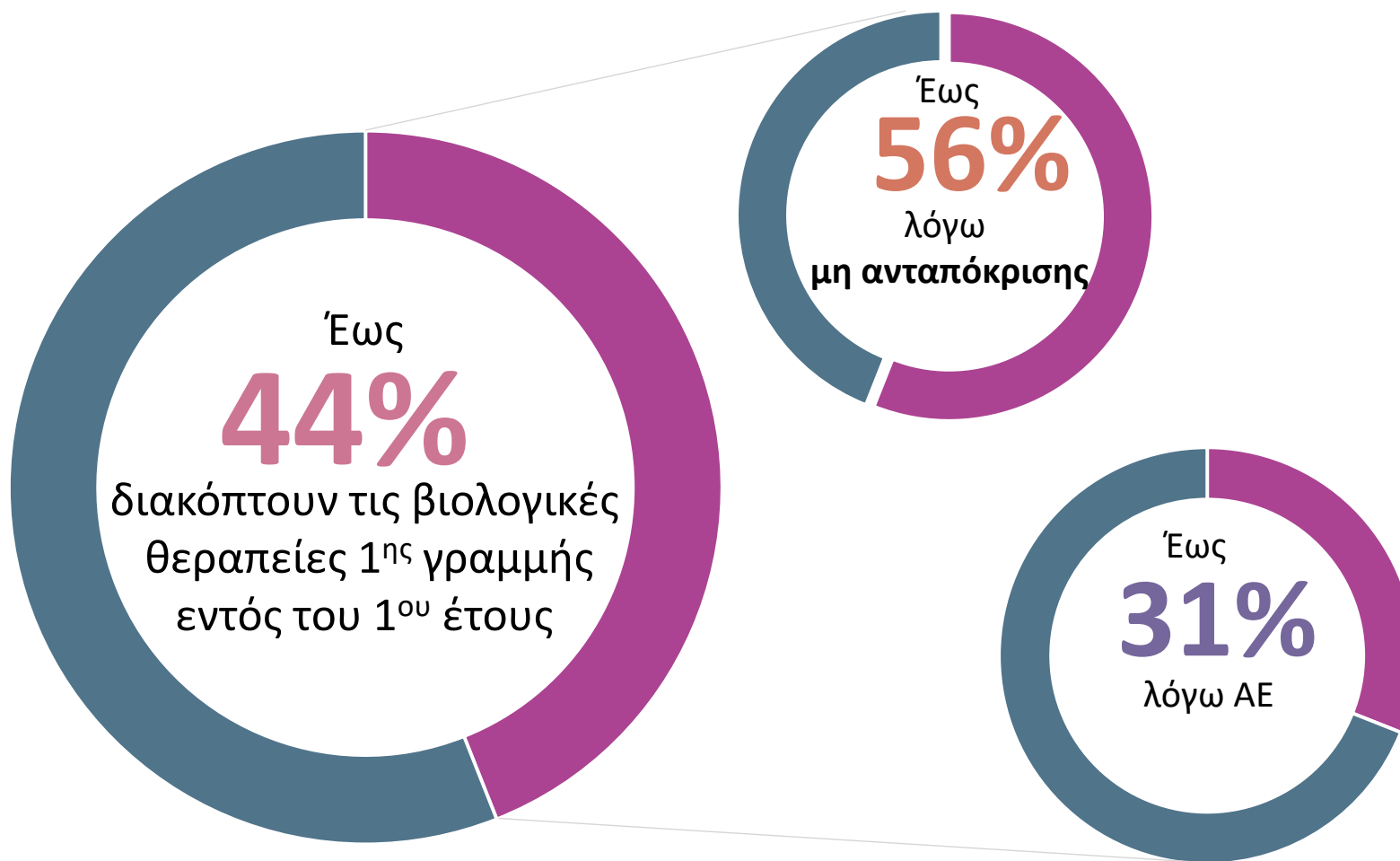
Drug survival rates showing discontinuation due to lack of efficacy (DERMBIO)*



*Kaplan–Meier survival curves. At time of first treatment series with each drug in the DERMBIO registry.

Adjusted drug survival curves using disaggregated data based on overall multivariate Cox proportional hazard model. Drug survival of TNF- α , IL-12/23 and IL-17 inhibitors in clinical registries
ADA: adalimumab; BADBIR: British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register; ETN: etanercept; INF: infliximab; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab

Τα ποσοστά διακοπής είναι υψηλά κατά τα πρώτα έτη θεραπείας



Data from three retrospective studies of clinical data. Analysis includes ustekinumab, infliximab, adalimumab, etanercept, secukinumab and ixekizumab.

Reasons for discontinuation not exhaustive. 'Within the first year' refers to median time on therapy.

1. Menter A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(7):1148–58.

Στοιχεία από το PSOLAR registry

Παράγοντες διακοπής θεραπείας

Retrospective multicentric cohort study in 16 centres, 7 countries

Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες διακοπής θεραπείας:*



Γυναικείο φύλλο



Υψηλό BMI/Παρουσία συννοσηροτήτων

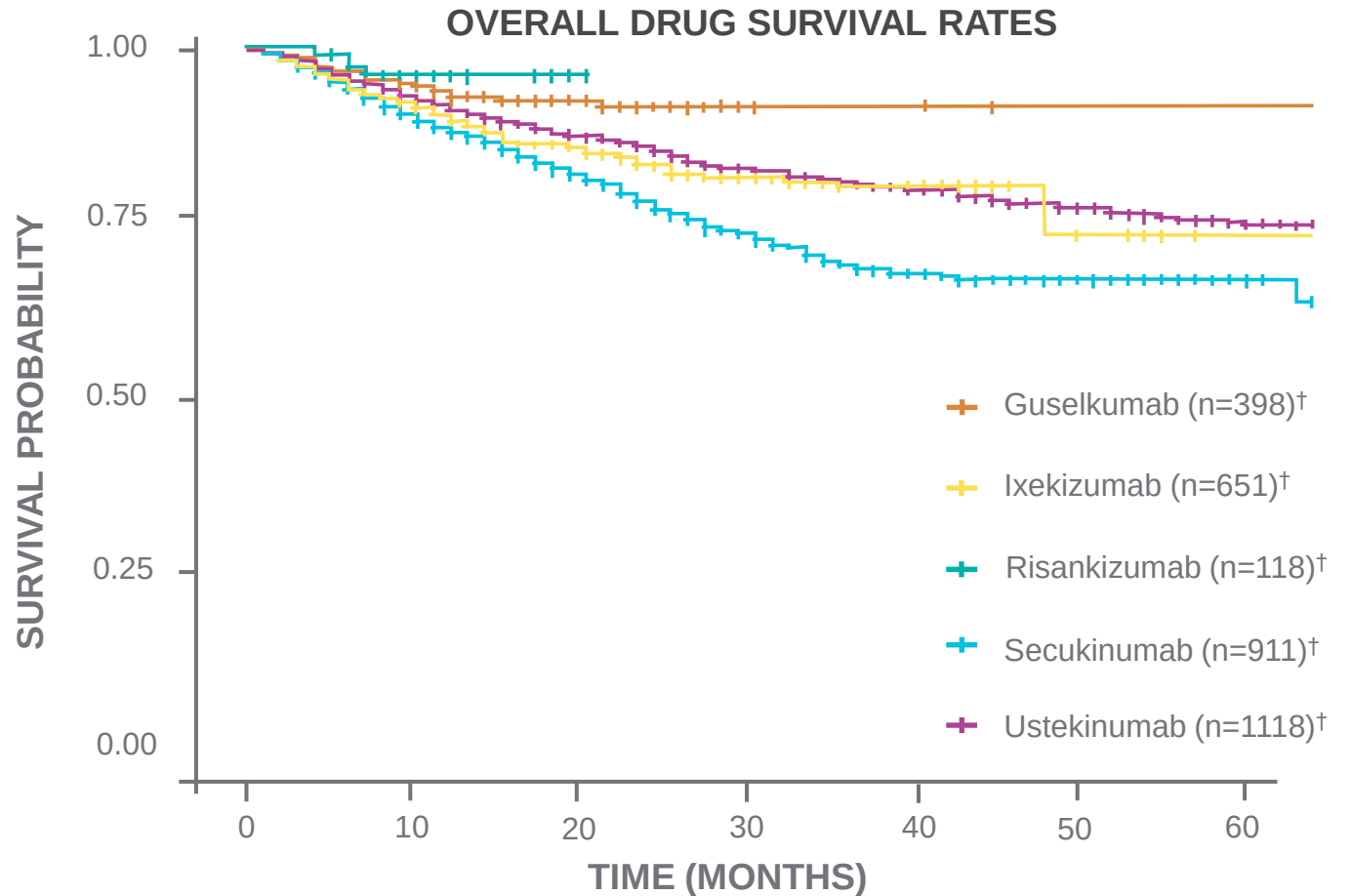


Προηγούμενη έκθεση σε συστηματικές



Προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς

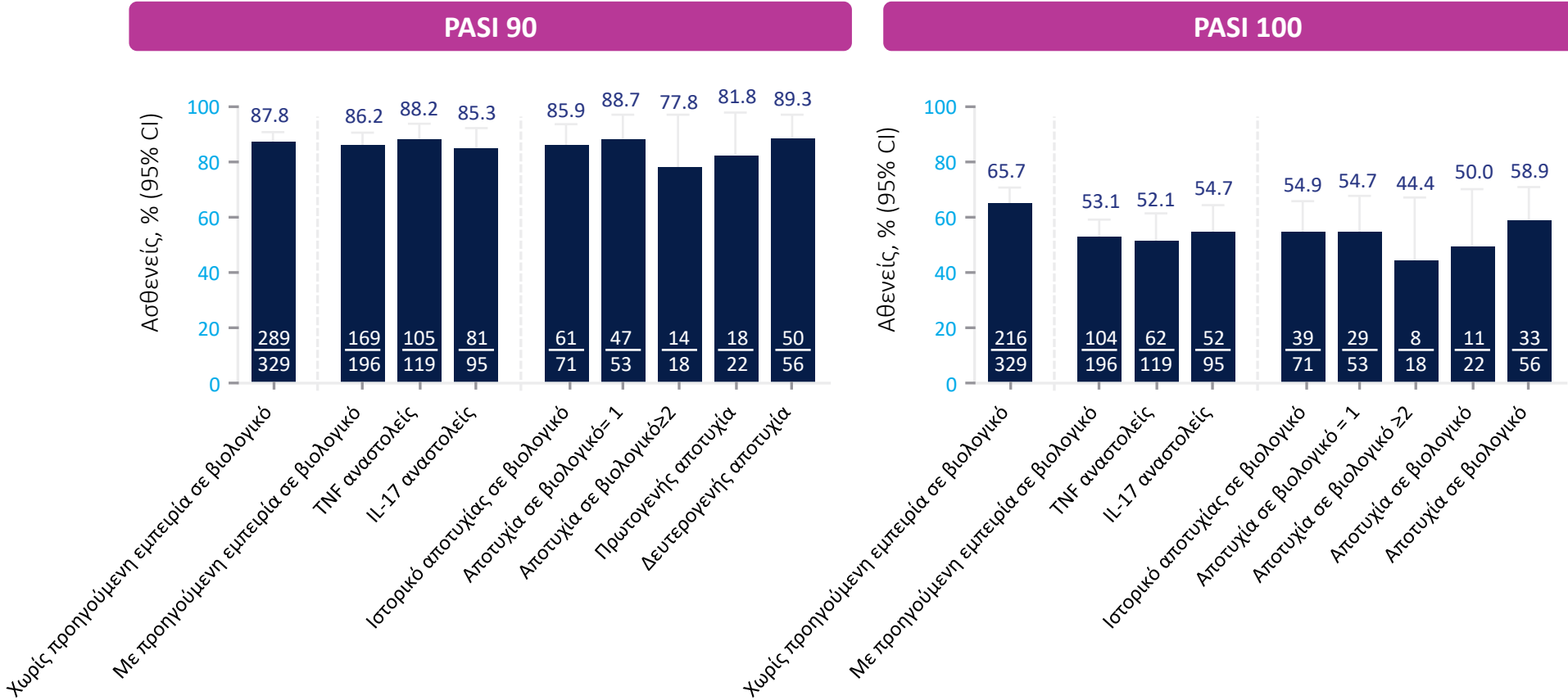
«Ο βιολογικός με το καλύτερο προφίλ ασφάλειας πιθανόν συνδέεται με μεγαλύτερες πιθανότητες διατήρησης της θεραπείας»



*Univariable analysis (P<0.05). †n denotes treatment courses. Retrospective multicentric cohort study from 16 dermatology centres in Portugal, Spain, Italy, Switzerland, Czech Republic, Canada, and the United States including a total of 3312 treatment courses in 3145 patients that started IL-12/23, IL-17 (IL-17A and IL-17R) and IL-23 inhibitors for the treatment of psoriasis between 1 January 2012 and 31 December 2019. Survival analysis was performed using a Kaplan–Meier estimator, to obtain descriptive survival curves, and proportional hazard Cox regression models. Drug survival was defined as the duration of time a patient remains under a specific therapy – from initiation to definitive discontinuation of treatment (due to loss of efficacy, safety, patient decision, loss of follow-up, or other) or last clinical observation. BMI, body mass index; IL, interleukin.

Μελέτη LIMMitless: το Risankizumab διατηρεί την υψηλή ανταπόκριση ανεξάρτητα από την χρήση προηγούμενης βιολογικής θεραπείας

Δεδομένα από τη μελέτη ανοιχτής επέκτασης LIMMitless μετά την ολοκλήρωση των UltIMMa-1 and -2,* mNRI, Εβδομάδα 232

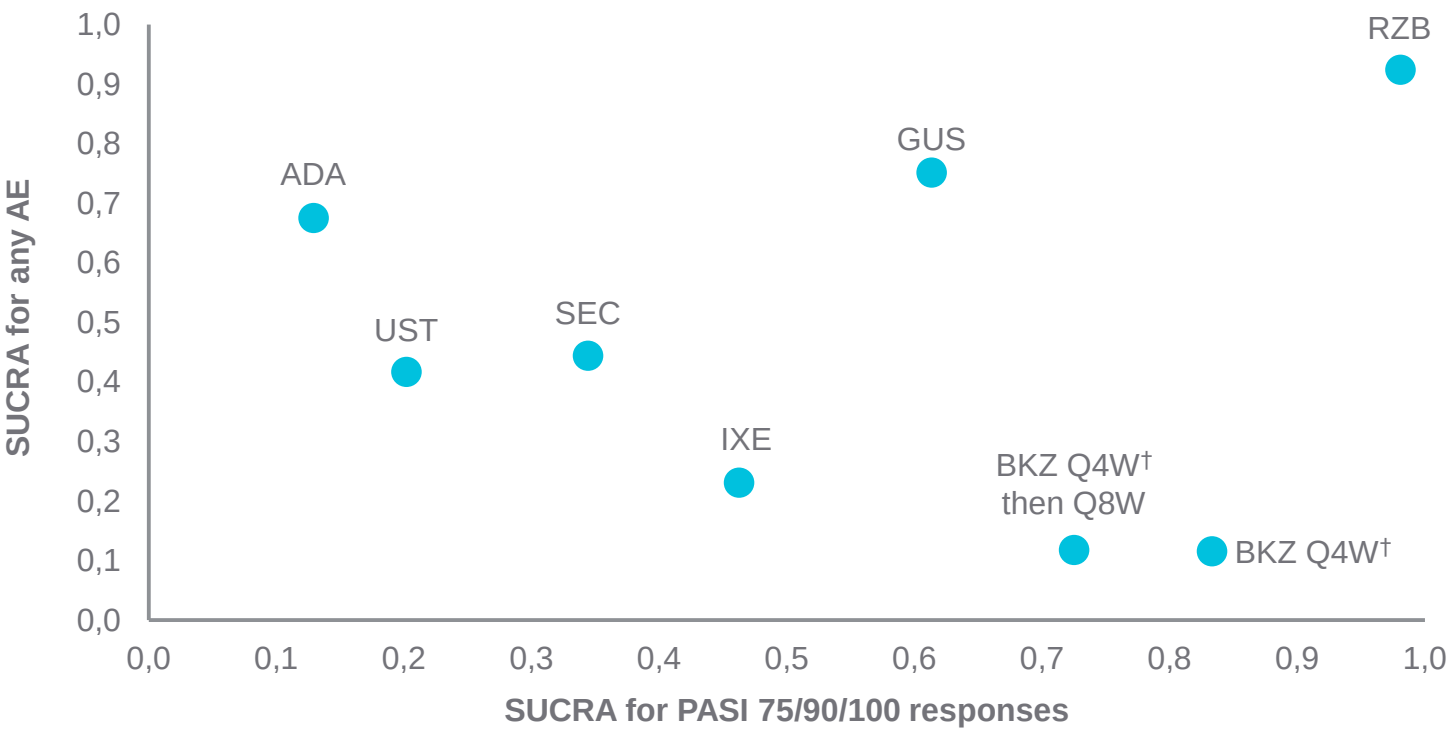


*Of 598 patients initially randomized to RZB in the UltIMMa-1 or UltIMMa-2 studies, 525 entered the LIMMitless study and continued to receive RZB.
CI, confidence interval; IL, interleukin; mNRI, modified non-responder imputation; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; RZB, risankizumab; TNF, tumor necrosis factor.
Hong HCH, et al. P1328 presented at the 30th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 29 September–2 October 2021, EADV Virtual Congress.

Μετα-ανάλυση δικτύου: οι σύγχρονες θεραπείες συνδέονται με ευνοϊκά προφίλ οφέλους-κόστους ¹

Bayesian network meta-analysis: long-term outcomes (48–56 weeks)*

SUCRA for PASI 75/90/100 responses versus SUCRA for any AE



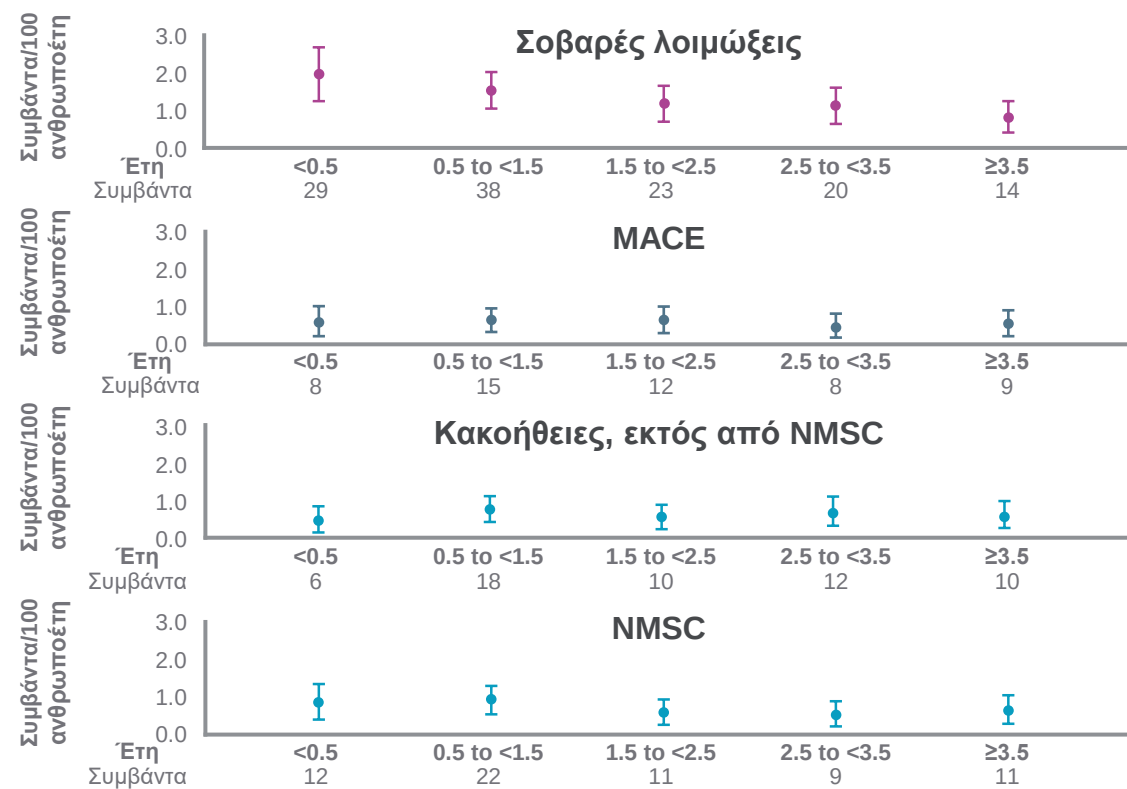
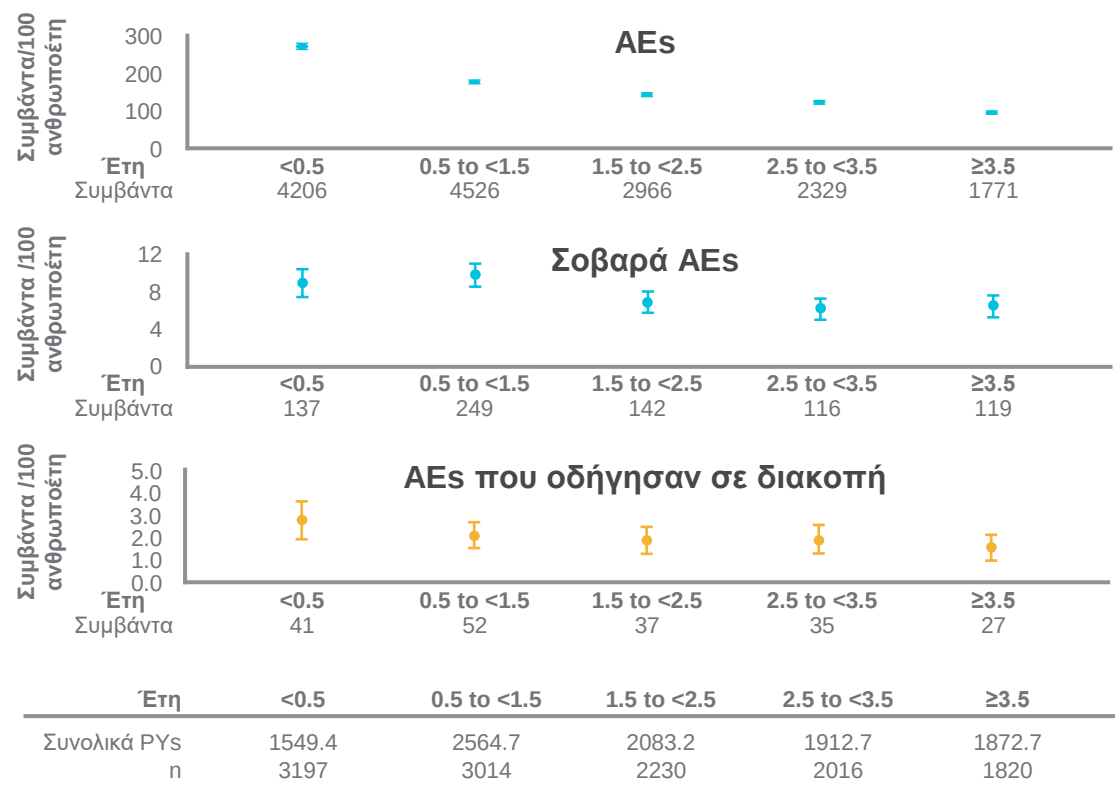
Το Risankizumab συσχετίστηκε με το πιο ευνοϊκό προφίλ οφέλους-κόστους για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης τις Εβδομάδες 48-56 σε σχέση με τις άλλες νεότερες θεραπείες όπως το Ixekizumab και το Bimekizumab

*Based on data from 14 RCTs; †BKZ Q4W is not the labelled dosing for maintenance.
ADA, adalimumab; AE, adverse event; BKZ, bimekizumab; GUS, guselkumab; IXE, ixekizumab; PASI, Psoriasis Area and Severity Index;
Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; RCT, randomised controlled trial; RZB, risankizumab; SEC, secukinumab; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; UST, ustekinumab.
1. Armstrong A, et al. Dermatol Ther 2022;12:167–84

Αναστολή IL-23: τα ποσοστά εμφάνισης TEAEs παρέμειναν σταθερά με την πάροδο του χρόνου

Risankizumab: συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες Φάσης II & III

Ποσοστά ΑΕ σε μεσοδιαστήματα 6 μηνών έως 1 έτους

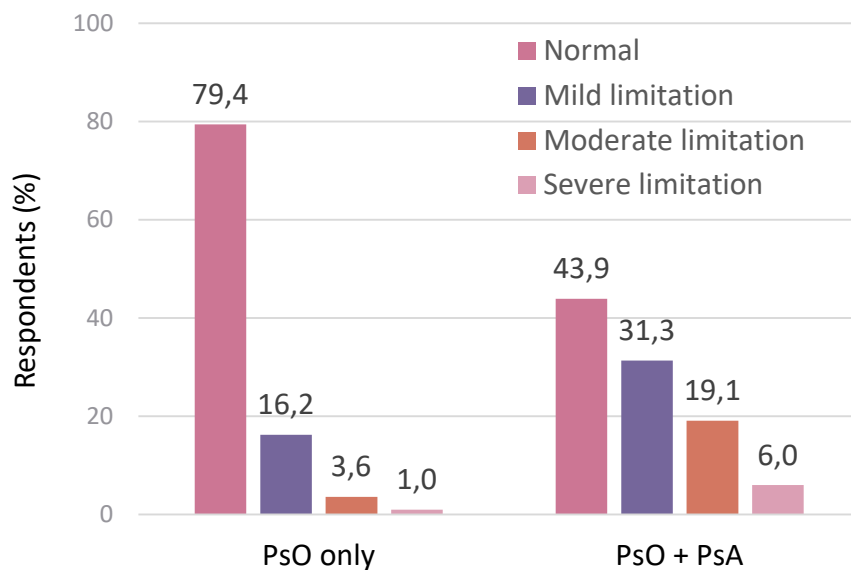


AE, adverse event; IL, interleukin; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-year; TEAE, treatment-emergent adverse event. Gordon KB, et al. Poster presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting (AAD 2022), 25–29 March 2022. Poster P34914.

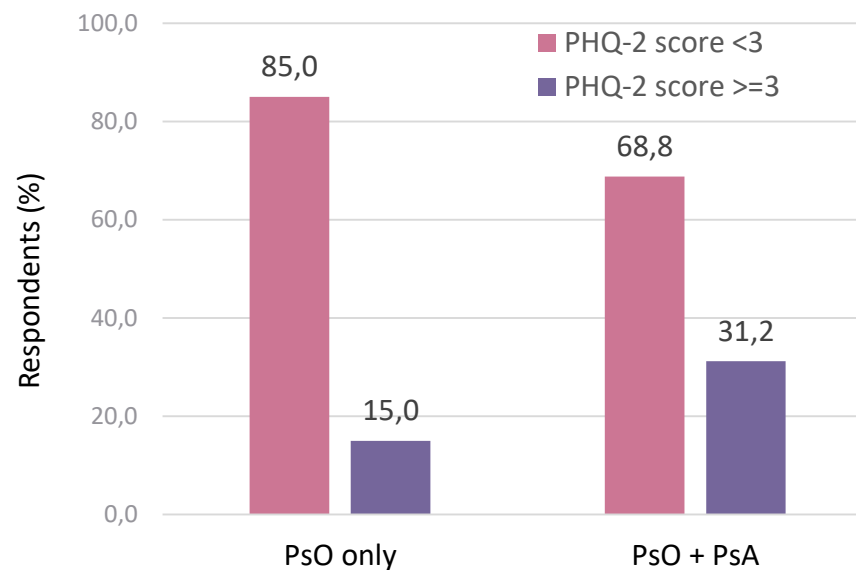
Οι ασθενείς με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα παρουσιάζουν μειωμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με τους ασθενείς με ψωρίαση μόνο

Έρευνα του National Psoriasis Foundation (USA) σε 1570 ενήλικες με ψωριασική νόσο*

Ικανότητα συμμετοχής σε κοινωνικές δραστηριότητες



Βαθμολογία κατάθλιψης



*Survey conducted by web and telephone between 2017 and 2019; included PROMIS, PHQ-2 and PHQ-9 depression screeners, and the DLQI.

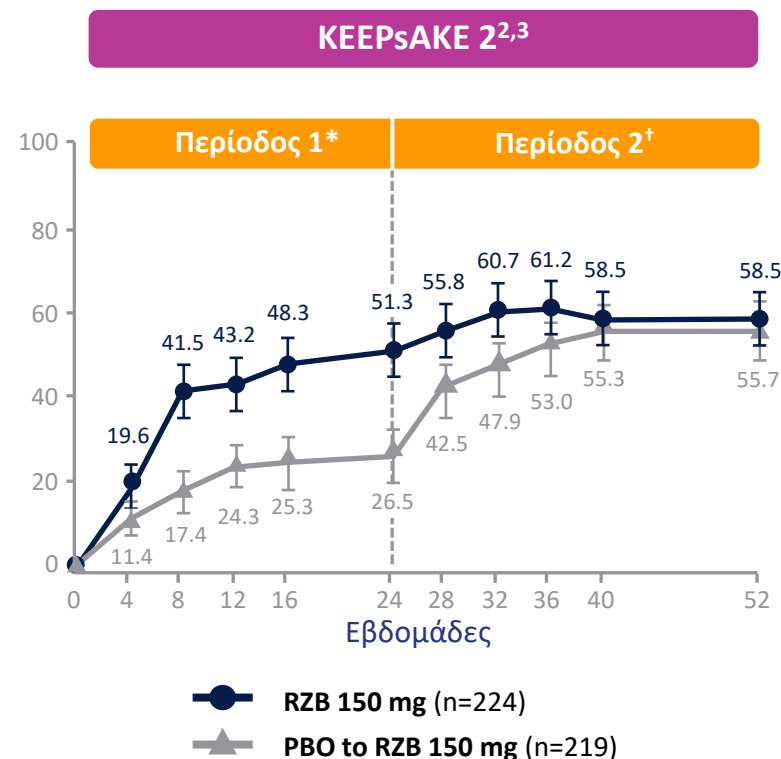
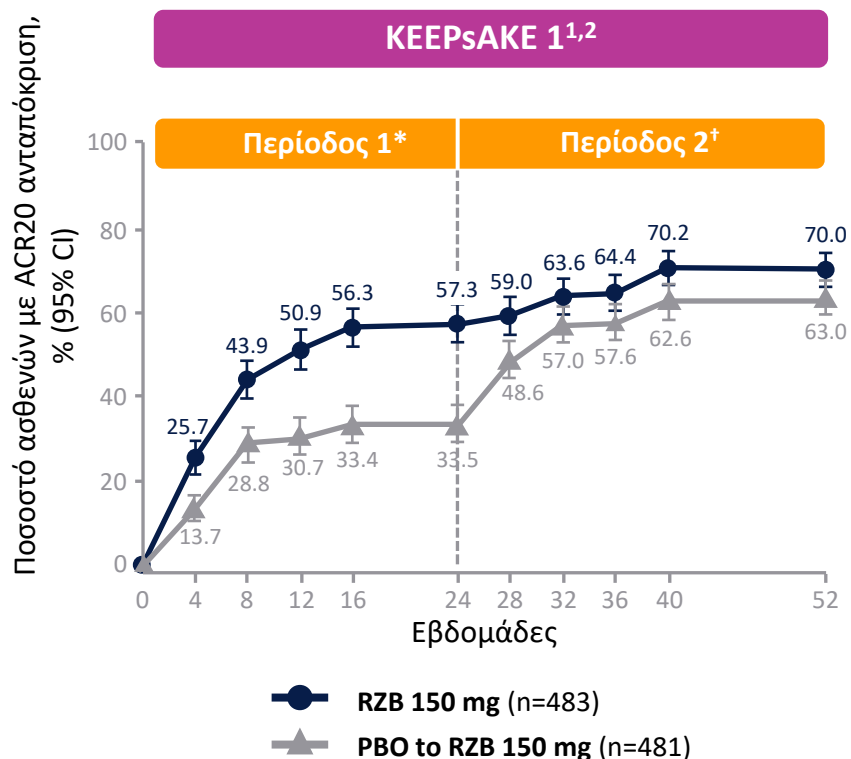
DLQI, Dermatology Life Quality Index; PHQ, Public Health Questionnaire; PROMIS, Patient-reported Outcome Measurement Information System;

PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis.

1. Gondo GC. *Br J Dermatol* 2021, Published: July 21, 2021; DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.20657>.

Μελέτες KEEPsAKE στην ψωριασική αρθρίτιδα: η αναστολή της IL-23 σε όλο το φάσμα της ψωριασικής νόσου

ACR 20 ανταπόκριση κατά τη διάρκεια του έτους ; πρωτεύον καταληκτικό: **ACR20** ανταπόκριση την Εβδομάδα 24

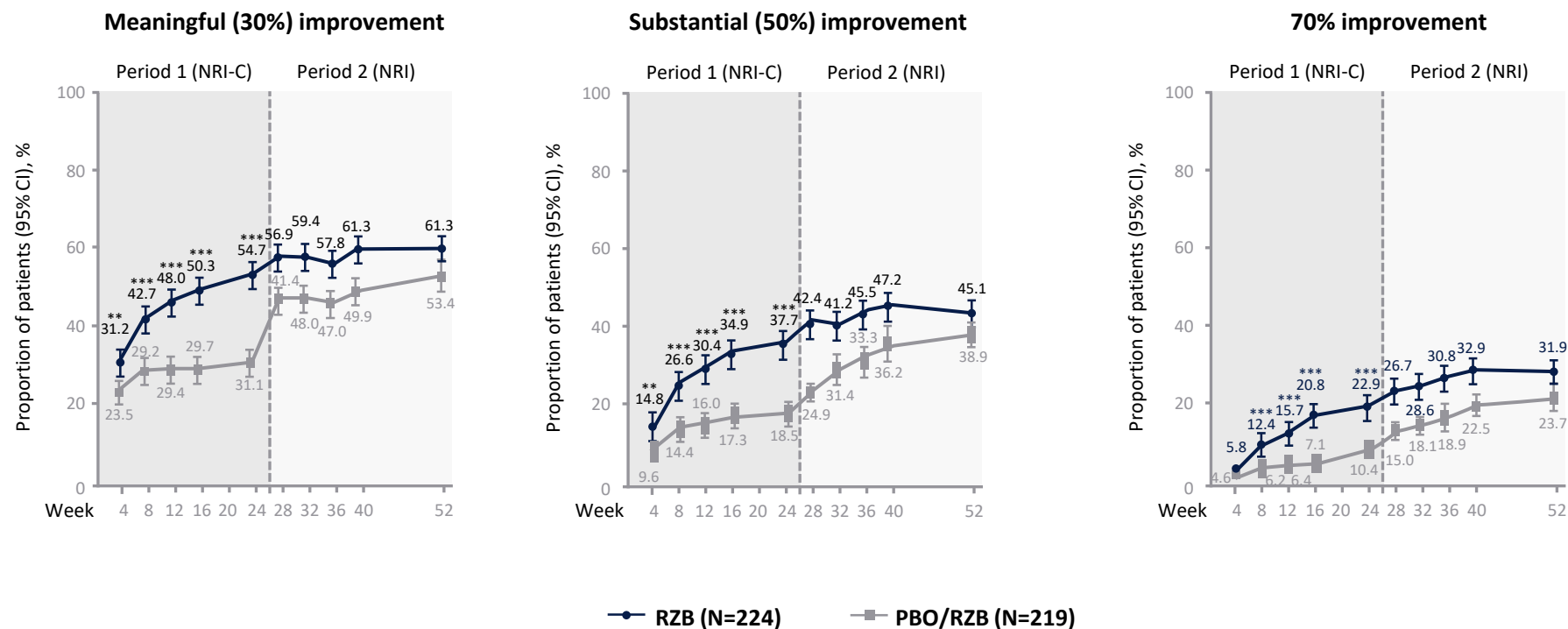


*Based on full analysis set, NRI-C was used for missing data. †Based on full analysis set, NRI was used for missing data.

ACR20/50/70, ≥20/≥50/≥70% improvement in American College of Rheumatology score; CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; NRI-C, non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to coronavirus disease 2019; PBO, placebo; PsA, psoriatic arthritis; RZB, risankizumab.

Μελέτες KEEPσAKE 1 (RZB) στην ψωριασική αρθρίτιδα: οι ασθενείς επιτυγχάνουν σημαντική βελτίωση στο σύμπτωμα του πόνου

Meaningful improvement in pain



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

CI, confidence interval; NRI, non-responder imputation; NRI-C, non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle data missing due to COVID-19 infection of logistical restriction; PBO, placebo; RZB, risankizumab.

Östör A, et al. Poster presented at: the American Academy of Dermatology Congress, 25–29 March 2022. Poster P33065.



CASE EVOLUTION: έναρξη θεραπείας με Risankizumab

Ιούνιος 2020



Οκτώβριος 2020



Ιούνιος 2022



Images courtesy of Dr Theodoropoulos



CASE EVOLUTION: 2 έτη μετά υπό θεραπεία με Risankizumab



ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ/ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΟΣΟΥ

- PASI: 0
- BSA: 0
- PGA: 0
- scPGA: 0
- DLQI: 0
- VAS κνησμού: 0
- genital: -

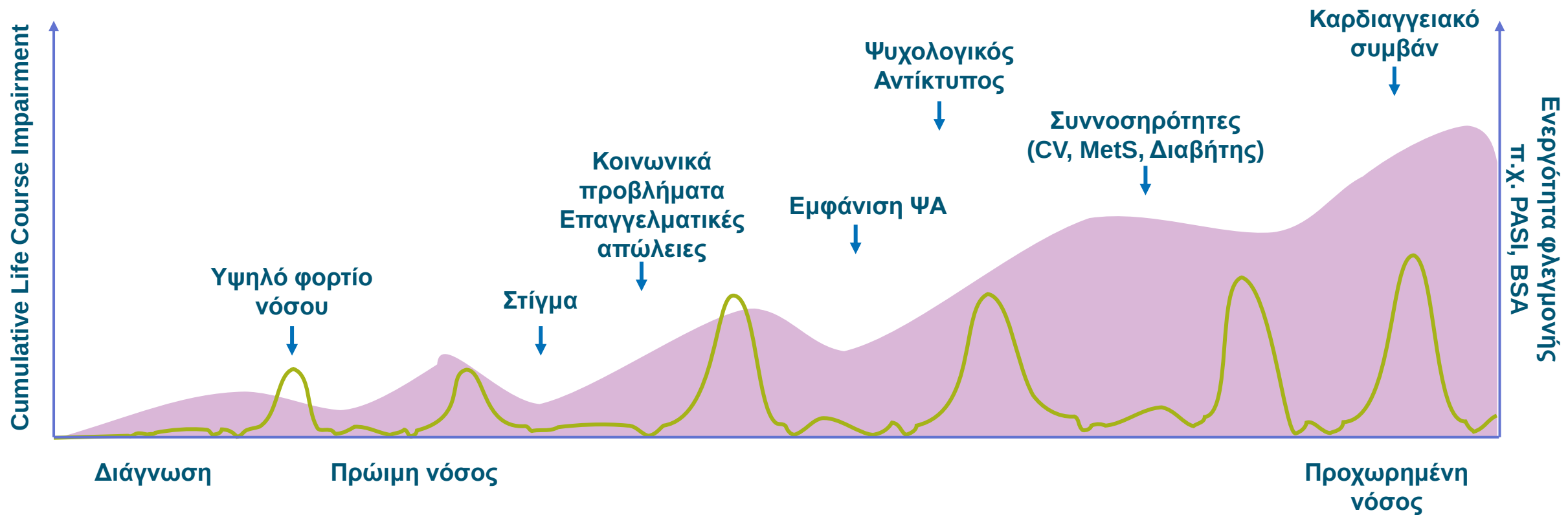
**Τι θα κάναμε για την ασθενή μας αν ήταν
σήμερα 25 ετών;**



Το αθροιστικό φορτίο της ψωριασικής νόσου στην πορεία ζωής του ασθενή

Cumulative Life Course Impairment model (CLCI)

Η πιθανή αρνητική επίδραση της ψωρίασης στην πορεία της ζωής του ασθενούς¹⁻³



Adapted from Pariente JD, et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415–22.

BSA, body surface area; CLCI, cumulative life course impairment; CV, cardiovascular; MetS, metabolic syndrome; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis.

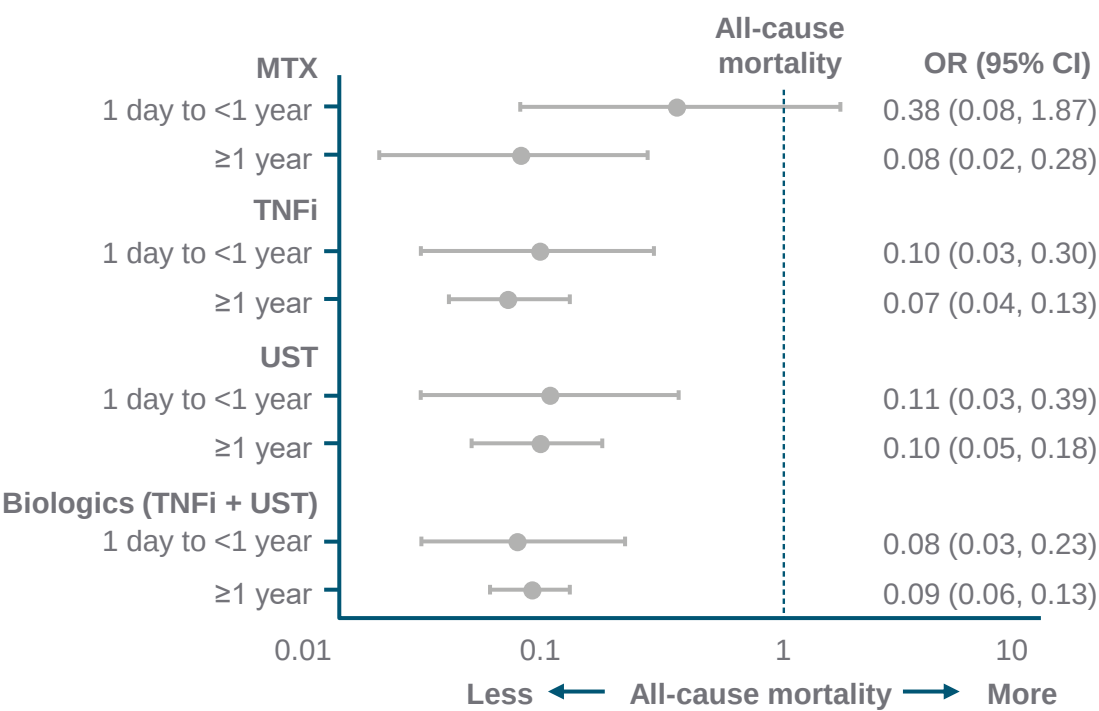
1. Kimball AB, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:989–1004; 2. Ros S, et al. Actas Dermosifiliogr 2014;105:128–34; 3. Linder MD, et al. Acta Derm Venerol 2016;96:102–8.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις υποδηλώνουν ότι οι συστηματικές αγωγές ενδέχεται να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης συννοσηροτήτων

Reduced future CVD risk (via coronary plaque area) by PsO treatment¹

Change in lipid-rich necrotic core over 1 year ¹	Median % change in max plaque area over 1 year
Non-biological therapy (n=85)	5.1
Anti-TNF (n=69)	-3.3*
Anti-IL-12/23 (n=26)	-8.2*
Anti-IL-17 (n=29)	-14.7*

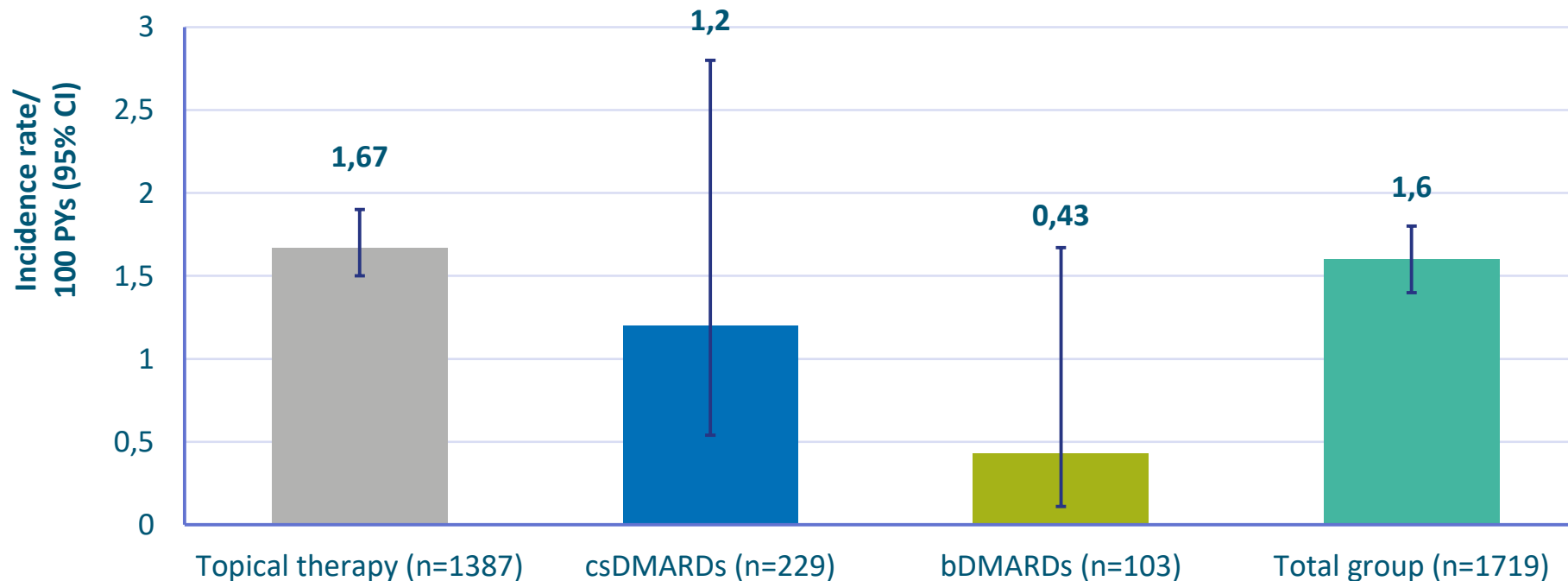
Reduced mortality by duration of systemic therapy²



*P≤0.05 versus non-biological therapy.
bDMARD, biological disease-modifying anti-rheumatic drug; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; i, inhibitor; IBD, inflammatory bowel disease; IL, interleukin; MTX, methotrexate;
nb-UVB, narrow-band ultraviolet light B; OR, odds ratio; TNF, tumour necrosis factor; UST, ustekinumab.
1. Choi H, et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e011199; 2. Adapted from: Langley RG, et al. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:60–9.

Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες θα μπορούσε να καθυστερήσει την εξέλιξη σε ψωριασική αρθρίτιδα

Incidence of PsA in PsO patients by treatment group – topical vs csDMARDs vs bDMARDs



N=1719

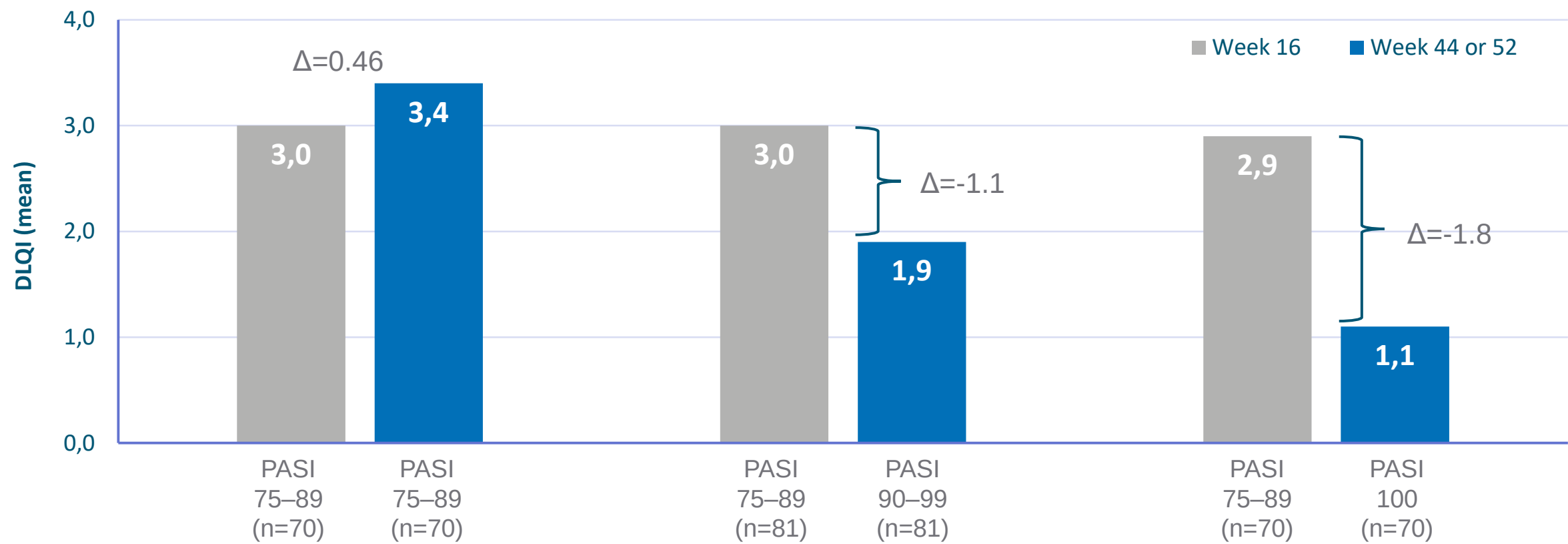
Incidence rate ratios:

bDMARDs vs topicals:
0.26 (95% CI 0.03, 0.94),
 $P=0.0111$

bDMARDs vs csDMARDs:
0.35 (95% CI 0.035, 1.96),
 $P=0.1007$

Η πλήρη κάθαρση είναι σημαντική για τους ασθενείς με ψωριασική νοσο

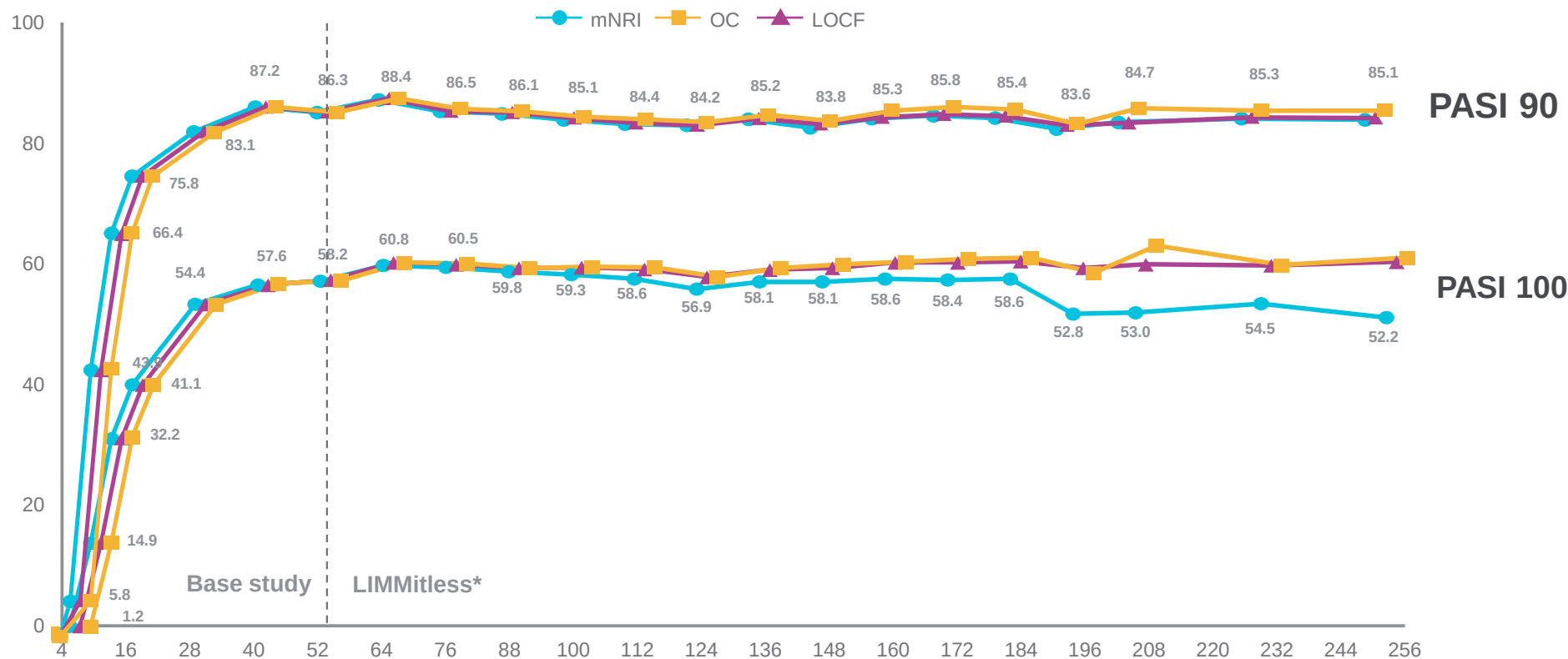
Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν και διατηρούν πλήρη κάθαρση δέρματος παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε σύγκριση με αυτούς που δεν το πετυχαίνουν



Analysis of three phase III trials

Η αναστολή της IL-23 προσφέρει υψηλή κάθαρση & μακροχρόνια διατήρηση του αποτελέσματος

LIMMitless OLE μελέτη του Risankizumab για 5 έτη



Ξεκινώντας από την εβδομάδα 28 των βασικών μελετών, **≥83% των ασθενών πέτυχαν PASI έως την Εβδομάδα 256**

Ξεκινώντας από την εβδομάδα 28 των βασικών μελετών, **>52% των ασθενών πέτυχαν PASI 100 έως την Εβδομάδα 256**

N=897 from Week 0 to Week 256 (mNRI and LOCF). In the OC analysis, N=897 at Week 0; 618 of the 707 ongoing patients completed the assessment visit at Week 256; 53 ongoing patients have reached the assessment window but have not yet completed the assessment visit at Week 256.

*Because of differences in base study lengths, some patients enrolled in LIMMitless earlier than 52 weeks.

IL, interleukin; LOCF, last observation carried forward; mNRI, modified non-responder imputation; OC, observed cases; OLE, open-label extension; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

Συμπερασματικά, η ανεπαρκής, μη έγκαιρη διαχείριση της ψωρίασης σχετίζεται με αθροιστική επιβάρυνση (CLCI-cumulative life course impairment)^{1,2}



Σωματικές
συννοσηρότητες¹⁻³



Ψυχολογικές/
ψυχιατρικές
συννοσηρότητες¹⁻³



Πιθανά κοινωνικό-
οικονομικά
προβλήματα⁴



CLCI, cumulative life course impairment.

1. Kimball AB, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:989–1004; 2. Linder MD, et al. Acta Derm Venerol 2016;96:102–8; 3. Takeshita J, et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:377–90; 4. Ros S, et al. Actas Dermosifiliogr 2014;105:128–34.

Υπάρχει ανάγκη για έγκαιρη παρέμβαση και έλεγχο της νόσου με στόχο την καθυστέρηση του CLCI και την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς¹



Η αναστολή της IL-23 με το Risankizumab προσφέρει υψηλές εκβάσεις που διατηρούνται στον χρόνο και ταυτόχρονα ένα ευνοϊκό προφίλ οφέλους-κόστους



CLCI, cumulative life course impairment.

1. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf [Accessed May 2022]. 2. Papp K, et al. Poster presented at: AAD Congress, 25–29 March 2022. ePoster 34940. 3. Armstrong A, et al. Dermatol Ther 2022;12:167–84

Σας ευχαριστώ!

