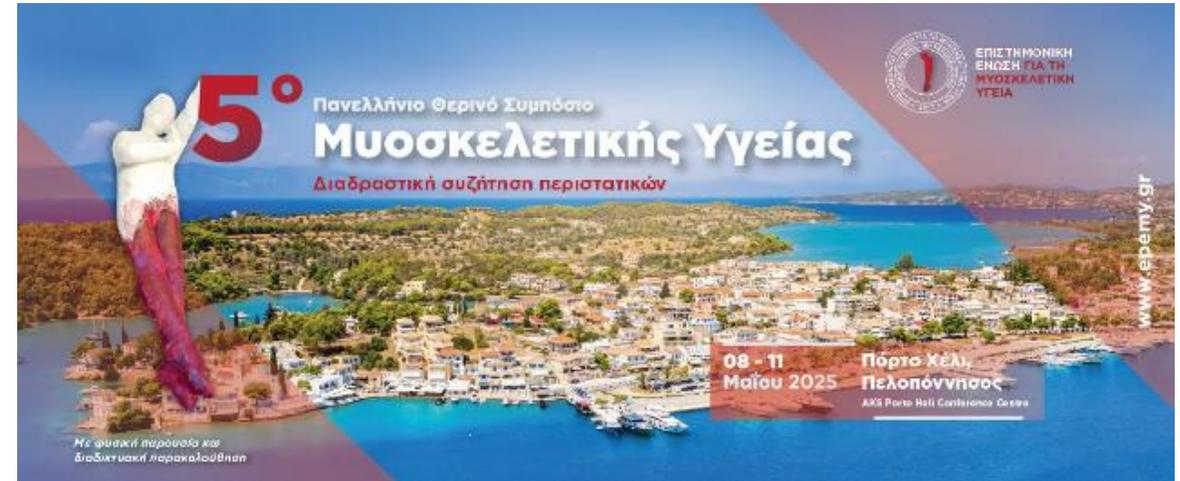


Εύη Μούστου-Σίνια Βέργου

Δερματολόγοι-Αφροδισιολόγοι

Διδάκτωρες ΕΚΠΑ

IL-17 vs IL-23: pros
and cons (Debate of
the day)



Καμία σύγκριση συμφερόντων για την συγκεκριμένη
παρουσίαση

Περιστατικό 1



Περιστατικό 1

- Άντρας 49 ετών
- Καπνιστής (2 πακέτα/ημέρα)
- ΒΣ: 128 kgr, Ύψος: 1,90 m (BMI: 35)

Ιατρικό Ιστορικό

- Υπερλιπιδαιμία υπό αγωγή
- Ψωρίαση κ. πλάκας από 18ετίας
- (+) οικογενειακό ιστορικό (πατέρας με PsO και PsA)

Προηγούμενες Θεραπείες

➤ **CyA** (2012-2014) μέτριο αποτέλεσμα)

➤ **Etanercept** 50 mgr δις εβδ. x 3 μήνες και κατόπιν 50 mgr/εβδ. (2014-2015 μέτρια ανταπόκριση) + **MTX** 12,5 mgr/εβδ

➤ **Adalimumab** με το εγκεκριμένο σχήμα (2015-2017 μέτρια ανταπόκριση) + **MTX** 7,5 mgr/εβδ

➤ **Ustekinumab** 90 mgr/12 εβδ (2017 ως μονοθεραπεία) και 1/2020 προσθήκη **MTX** 10 mgr/εβδ λόγω απώλειας αποτελεσματικότητας - Ανεπαρκής ανταπόκριση- ΠΡΟΣΗΛΘΕ με σοβαρή επιδείνωση

➤ **Secukinumab** ως μονοθεραπεία 300 mgr με το εγκεκριμένο σχήμα **(1/2022-9/2023)** / απώλεια αποτελεσματικότητας/ αρνήθηκε προσθήκη MTX

**ΡΑΣΙ έναρξης θεραπείας με Guselkumab: 38,7
(9/2023)**



**ΡΑΣΙ έναρξης θεραπείας με Guselkumab: 38,7
(9/2023)**



Εβδομάδα 12 υπό Guselkumab (PASI 22,5)



Εβδομάδα 12 υπό Guselkumab (PASI 22,5)



Εβδομάδα 52 υπό Guselkumab

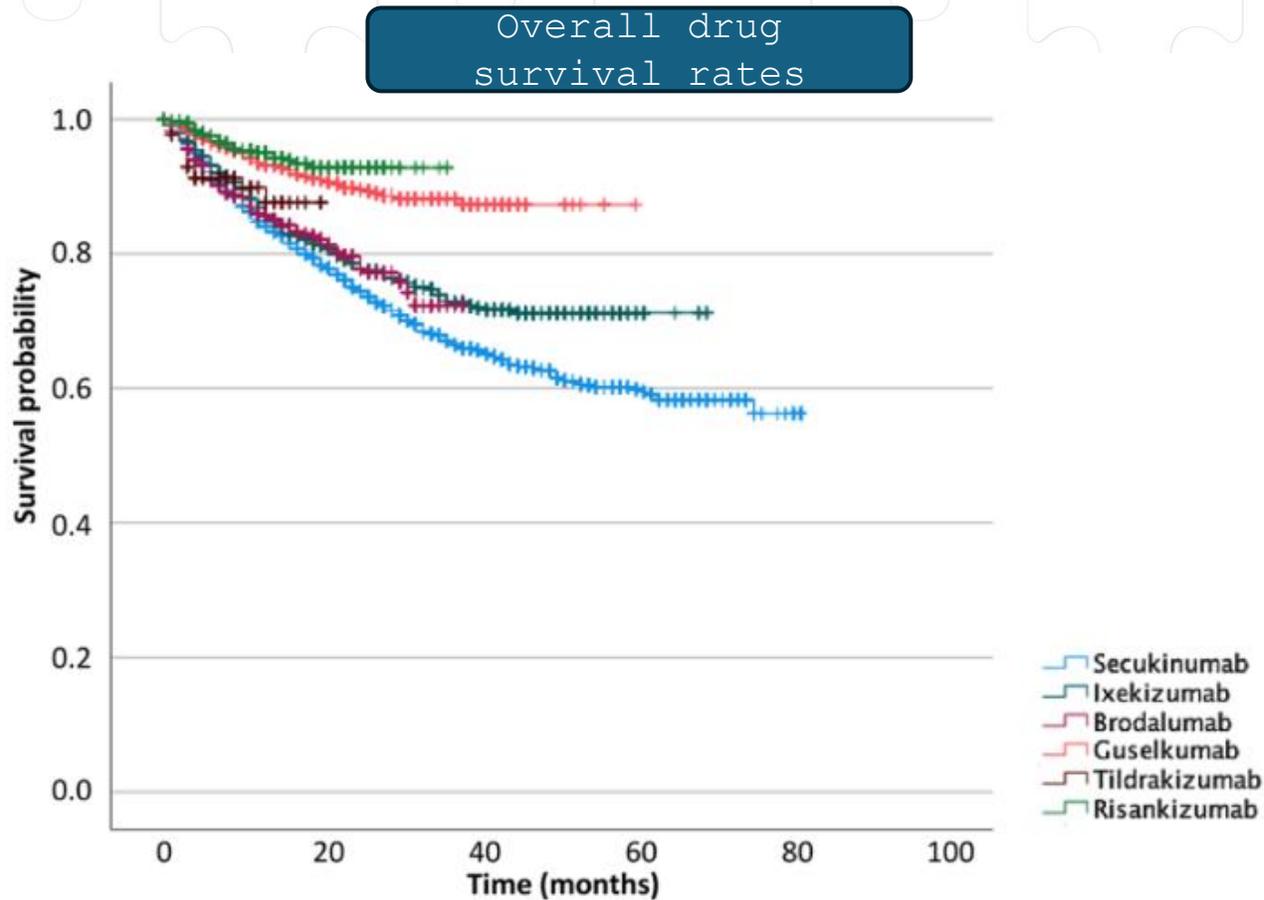


Εβδομάδα 52 υπό Guselkumab



Οι αναστολείς της IL-23 έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα παραμονής στην θεραπεία στην κλινική πρακτική

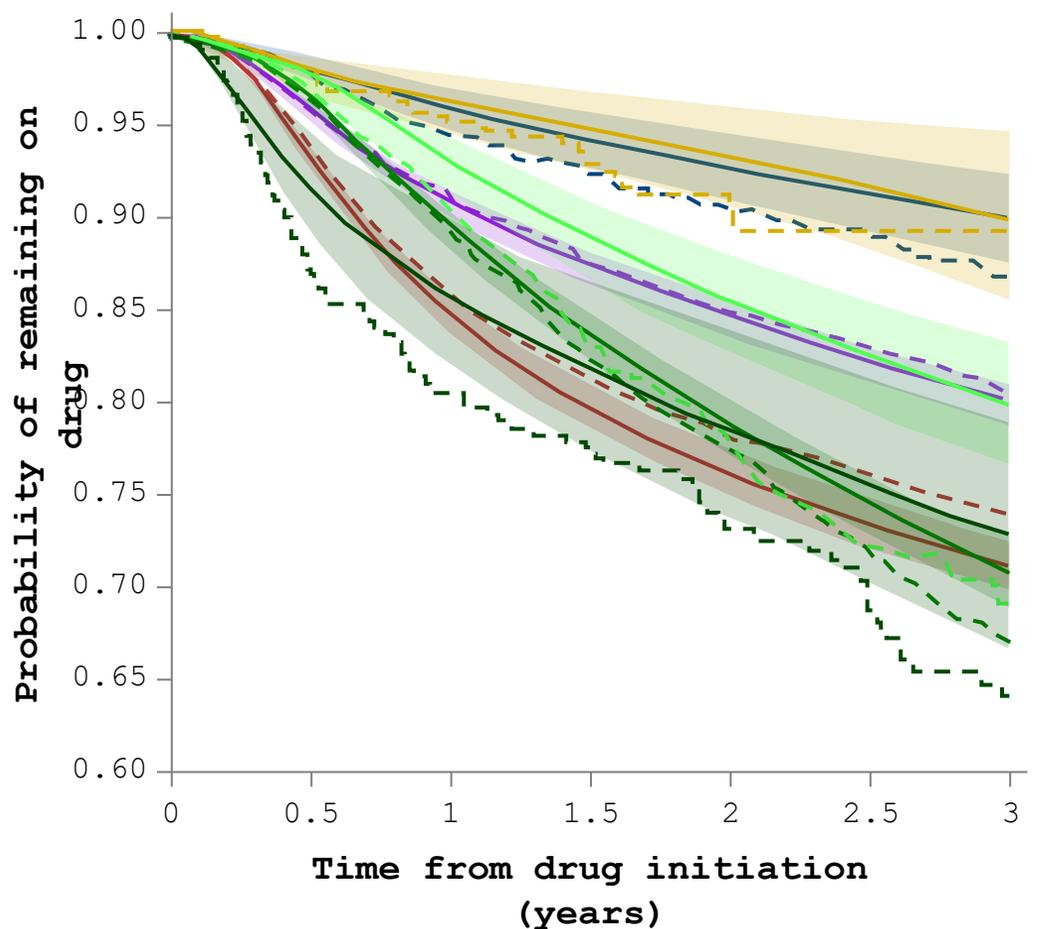
- A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study (N=4178)



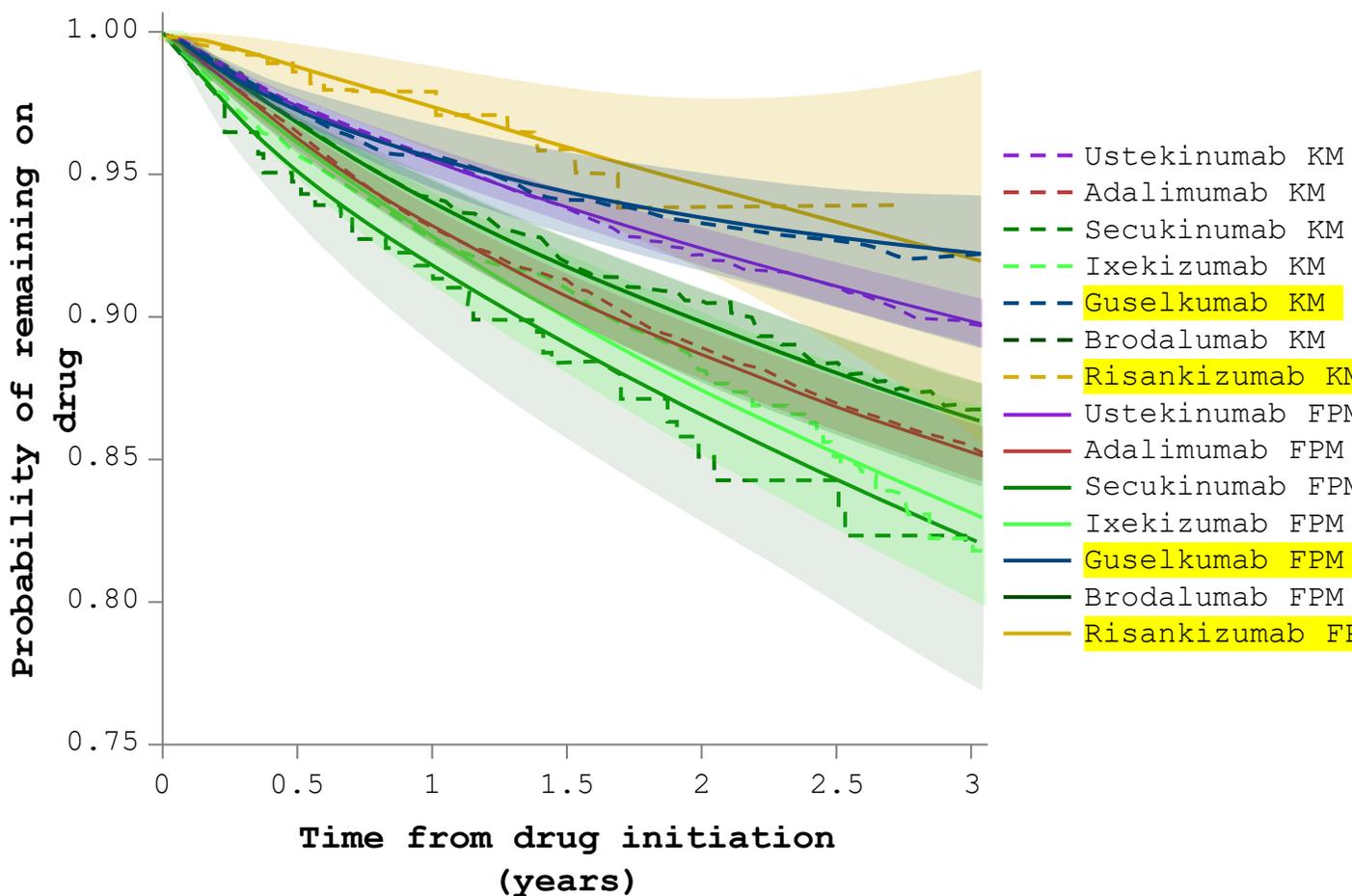
Η πιθανότητα επιβίωσης (drug survival) των αναστολέων IL17 και IL23 ήταν υψηλότερη από 75% στους 24 μήνες με Risankizumab και το Guselkumab να παρουσιάζουν συνολικά πάνω από 90% πιθανότητα επιβίωσης

Οι anti-IL23 παρουσίασαν την μεγαλύτερη επιβίωση φαρμάκου σε σχέση με τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες

Discontinuation due to ineffectiveness



Discontinuation due to safety

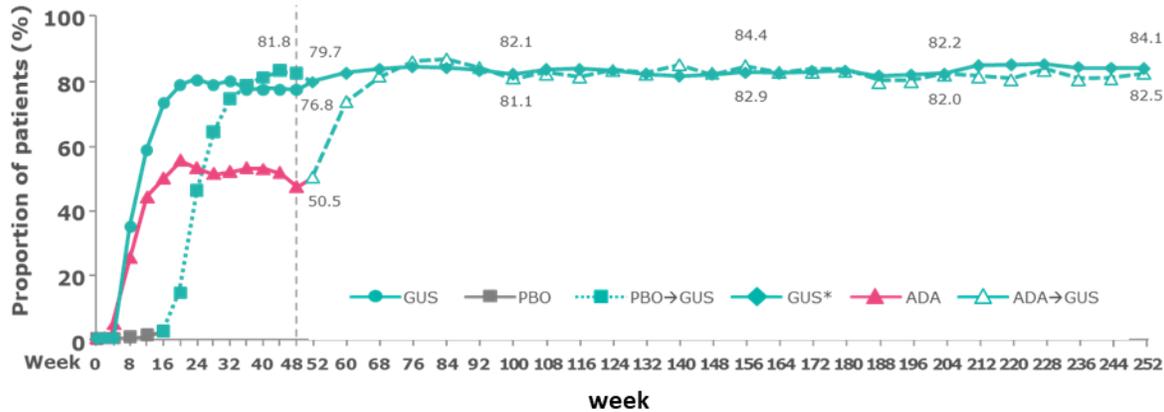


- Ustekinumab KM
- Adalimumab KM
- Secukinumab KM
- Ixekizumab KM
- Guselkumab KM**
- Brodalumab KM
- Risankizumab KM**
- Ustekinumab FPM
- Adalimumab FPM
- Secukinumab FPM
- Ixekizumab FPM
- Guselkumab FPM**
- Brodalumab FPM
- Risankizumab FPM**

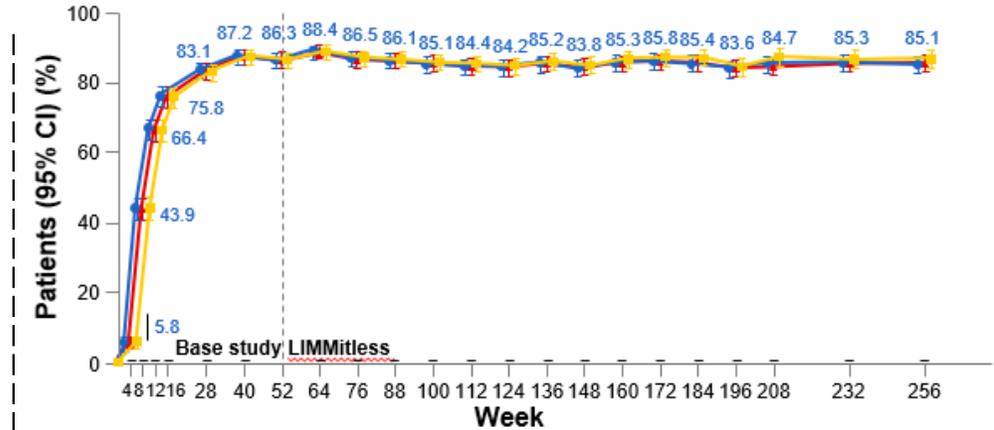
Kaplan–Meier and population-averaged survival curves from the flexible parametric model for biologic therapies. The shaded areas represent the 95% CIs of the FPM curves. BADBIR, British Association of Dermatologists Biologic and Immunomodulators Register; CI, confidence interval; FPM, fixed parametric model curve; KM, Kaplan–Meier curve.

Η θεραπεία με αντι-IL23 συμβάλλει σε σταθερές ανταποκρίσεις PASI 90/100 σε βάθος 5ετίας

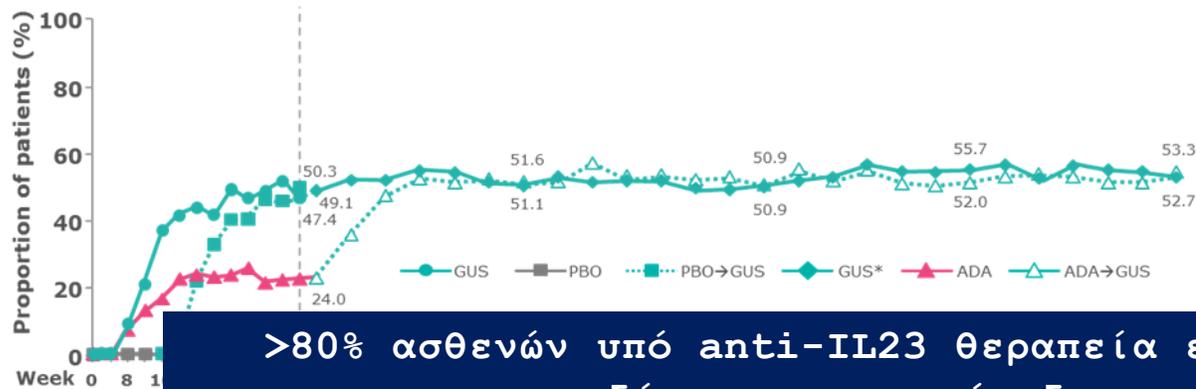
PASI 90 response with GUS through 252 weeks¹



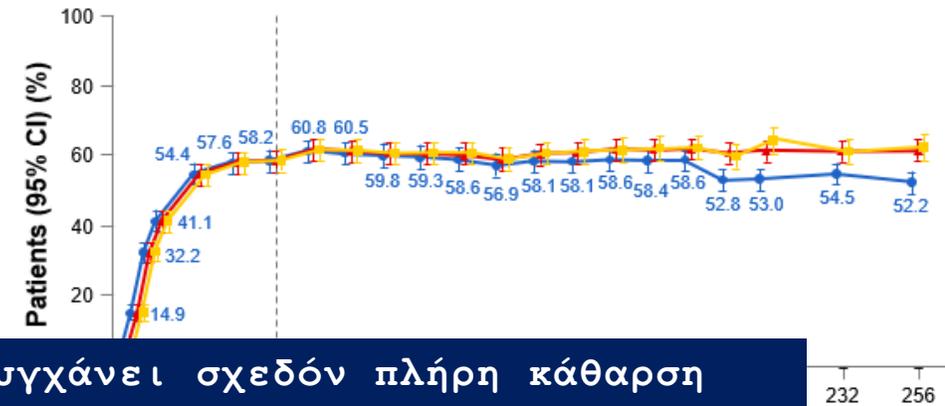
PASI 90 response with RISA through 252 weeks²



PASI 100 response with GUS through 252 weeks¹



PASI 100 response with RISA through 252 weeks²



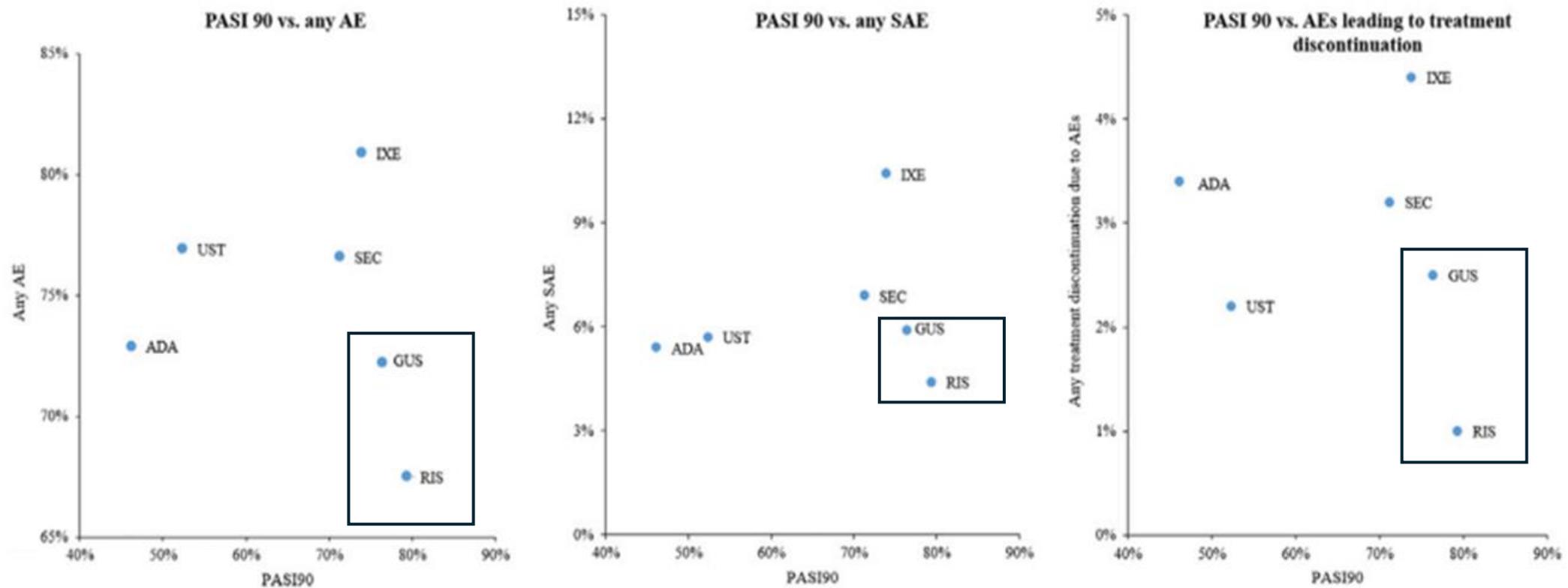
>80% ασθενών υπό anti-IL23 θεραπεία επιτυγχάνει σχεδόν πλήρη κάθαρση δέρματος η οποία διατηρείται για 5 χρόνια

232 256

^a Includes patients randomized to GUS at baseline and those randomized to PBO at baseline who crossed over to receive GUS at Week 16. NRI through Week 48, then TFR beyond Week 48
 ADA, adalimumab; ADA-GUS, ADA crossover to GUS group; GUS, guselkumab; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 90, ≥ 90% improvement from baseline in PASI; PASI 100, 100% improvement from baseline in PASI; PBO, placebo; PBO-GUS, PBO crossover to GUS group; TFR, treatment-free remission.
 1. Reich K, et al. Br J Dermatol. 2021;185:1146-59., 2. Papp K, et al. Poster presented at AAD 2022; poster 33270..

Οι αναστολείς IL23 συσχετίζονται με καλύτερο προφίλ ασφάλειας και παραμονής στη θεραπεία έναντι των άλλων βιολογικών παραγόντων στην PsO

Long-term PASI 90 versus safety outcomes (NMA)



Note that the scale of the Y-axes differs across safety outcomes. ADA, Adalimumab; APR, apremilast; BRO, brodalumab; CZP, certolizumab; DMF, dimethyl fumarate; ETA, etanercept; GUS, guselkumab; INF, infliximab; IXE, ixekizumab; PASI 90, Psoriasis Area and Severity Index 90; PBO, placebo; RIS, risankizumab; SEC, secukinumab; TIL, tildrakizumab; UST, ustekinumab.

Shear et al. J Am Acad Dermatol. 2021 Sep;85(3):572-581. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.057. Epub 2021 Feb 22.

Περιστατικό 2



Περιστατικό 2

- Άνδρας 39 ετών
- Ιστορικό ψωρίασης από 18 ετών
- BMI: 23,7 kg/m
- Λοιπό ιστορικό: ελεύθερο



Προηγούμενες θεραπείες: infliximab, adalimumab: διακοπή λόγω μεγάλης αύξησης της γGT

etanercept: επίμονη κνησμόδης

πλάκα

Προηγούμενες Θεραπείες

Brodalumab για 6 μήνες: εμφάνιση ψωρίασης

στις παλάμες

Rizakinzumab: 2019, 3 δόσεις: πρωτοπαθής



Έναρξη ixekizumab 5^{ος} 2023: άμεση πλήρης κάθαρση



LETTER TO THE EDITOR

**Comparative analysis of switching strategies for IL-23 and
IL-17A inhibitors for the treatment of psoriasis: Interclass
switching outperforms intraclass switching**

131 ασθενείς

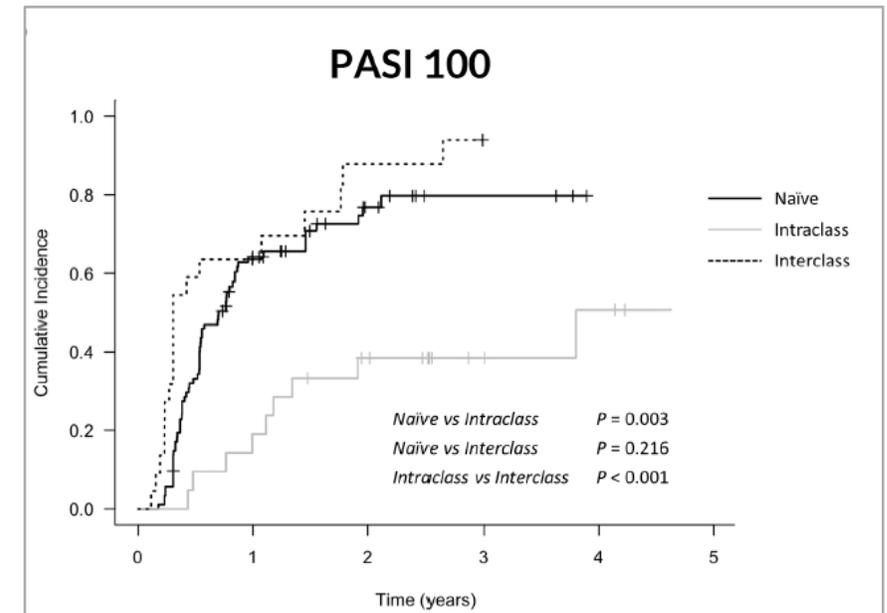
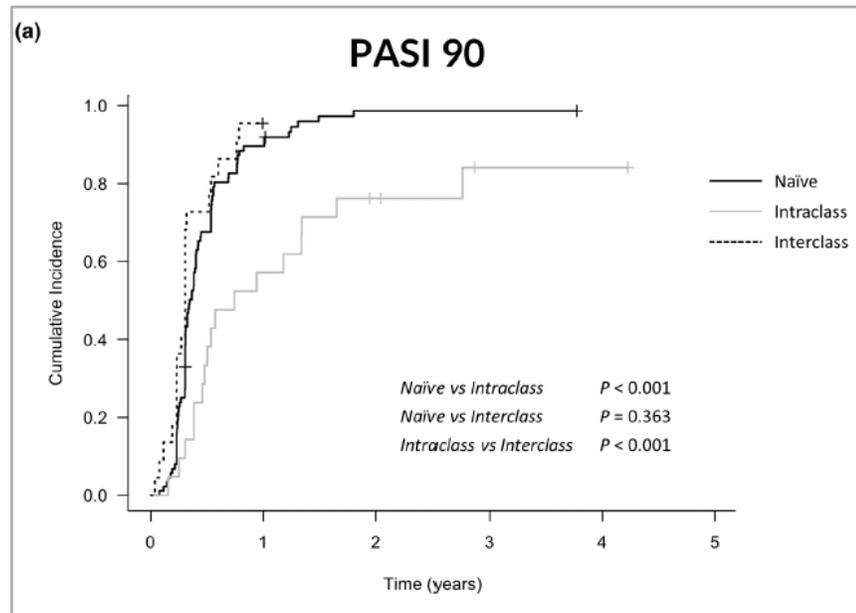
88 naïve group

21 intraclass group

20 interclass group

Median follow up:

775 ημέρες



Switching from IL23 inhibitors to IL17 inhibitors: A safe and effective practice?

7 ασθενείς με αποτυχία σε IL23 αναστολέα
(5 πρωτοπαθής απώλεια αποτελεσματικότητα)



ixek ή brod

Mean PASI :W0 :

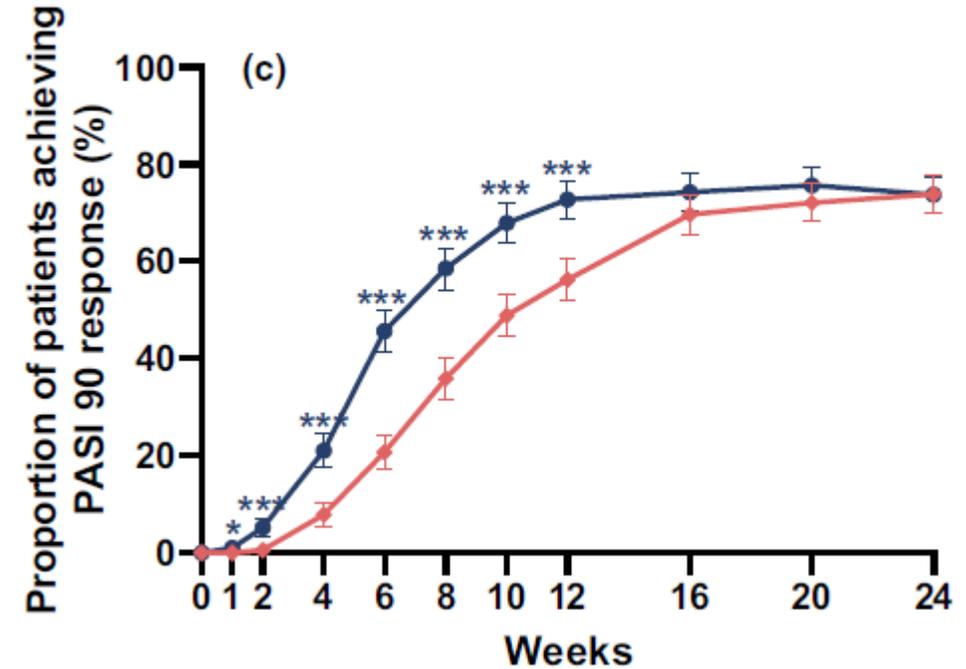
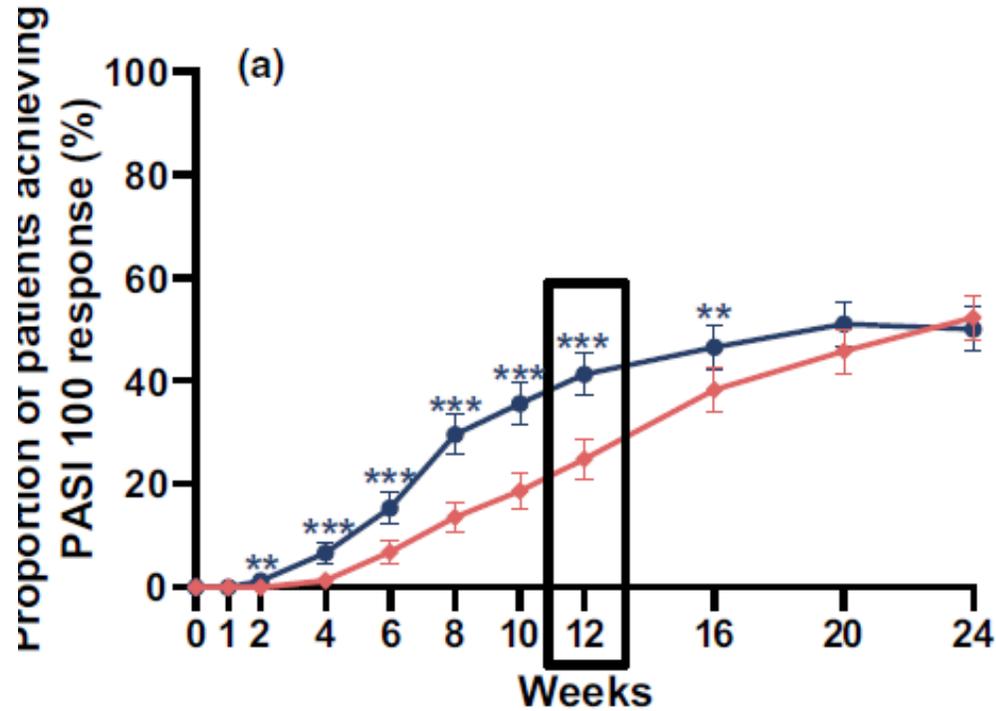
8,3

W52 : 1,6

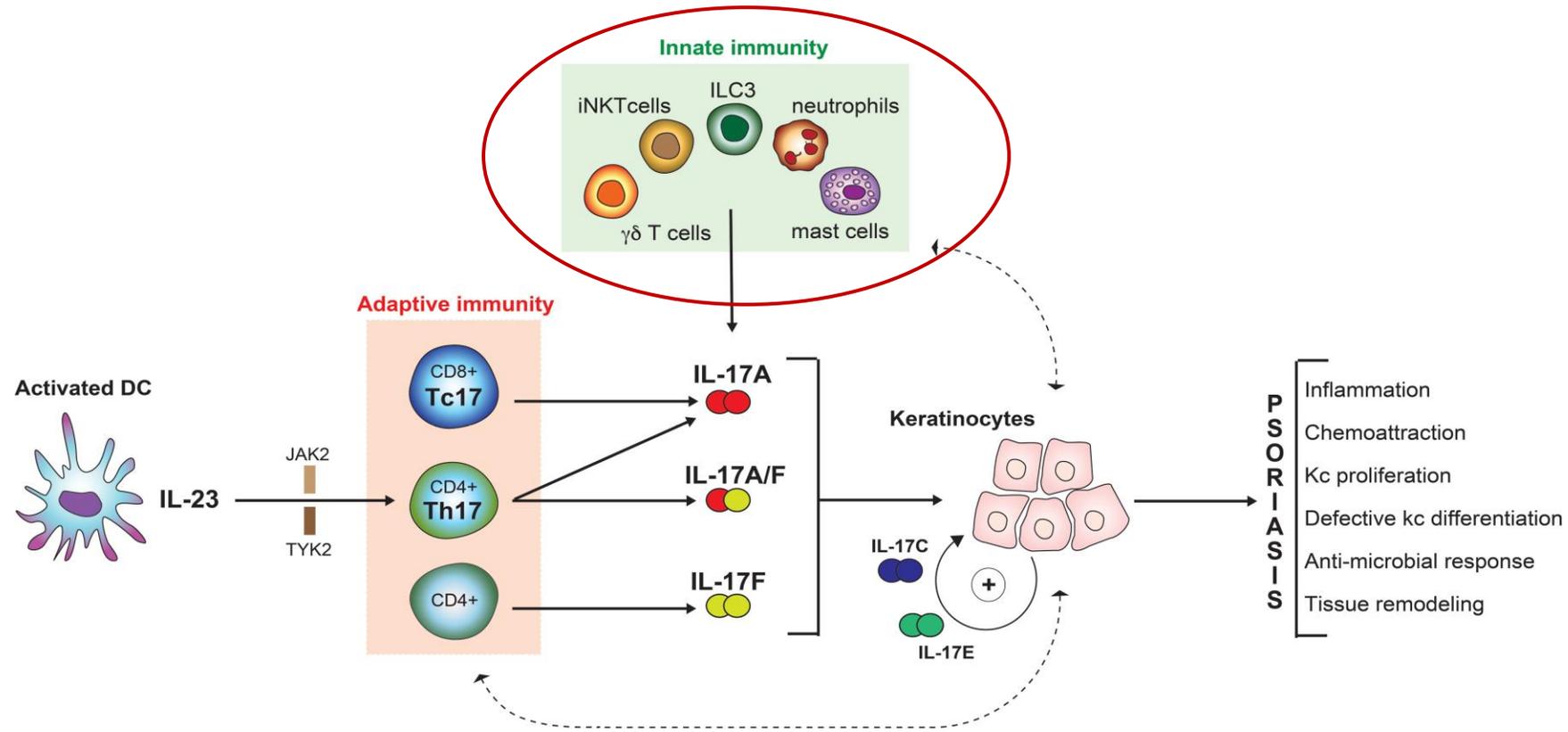
Οι αναστολείς της IL-17 προσφέρουν υψηλή δερματική κάθαρση, νωρίτερα χρονικά από τους αναστολείς της IL-23

A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial*

A. Blauvelt¹, C. Leonardi², B. Elewski³, J.J. Crowley⁴, L.C. Guenther⁵, M. Gooderham⁶, R.G. Langley⁷



IL-23/Th17 μονοπάτι: μοναδική διαδρομή στην ψωρίαση;



Περιστατικό 3



Περιστατικό 3

- Άντρας 57 ετών
- Κοινωνικός πότης και καπνιστής
- ΒΣ: 91 kgr, Ύψος: 1,87 m (BMI: 26)

Ιατρικό ιστορικό

- ΑΥ υπό αγωγή (ολμεσαρτάνη μεδοξομιλική)
- Υπερλιπιδαιμία υπό αγωγή (ροσουβαστατίνη)
- Δεν αναφέρει ιστορικό ψωρίασης/ΨΑ στην οικογένεια
- Εμφάνισε ψωρίαση κατά πλάκας σε ηλικία 40 ετών μετά από έντονο στρες (πάντα όμως θυμάται να έχει «πιτυρίδα»)

Προηγούμενες θεραπείες

- **CyA** στο παρελθόν (διακοπή λόγω υπέρτασης)
- **MTX** (διακοπή λόγω κακής ανοχής/ΓΕΣ διαταραχές)
- **Απρεμιλάστη** για 1 έτος (κεφαλαλγία / μείωση σε 1 χάπι την ημέρα / απώλεια αποτελεσματικότητας)

Παρούσα νόσος

- Προσήλθε στο ιατρείο χωρίς να λαμβάνει αγωγή τον τελευταίο 1,5 χρόνο
- **Αναφέρει κατά καιρούς ήπια πρωινή δυσκαμψία (τον τελευταίο 1 χρόνο) και ενίοτε άλγος στον (δε) Αχίλλειο τένοντα που αποδίδει στην εργασία του (οδηγός φορτηγού)**
Σύσταση για ρευματολογική εκτίμηση

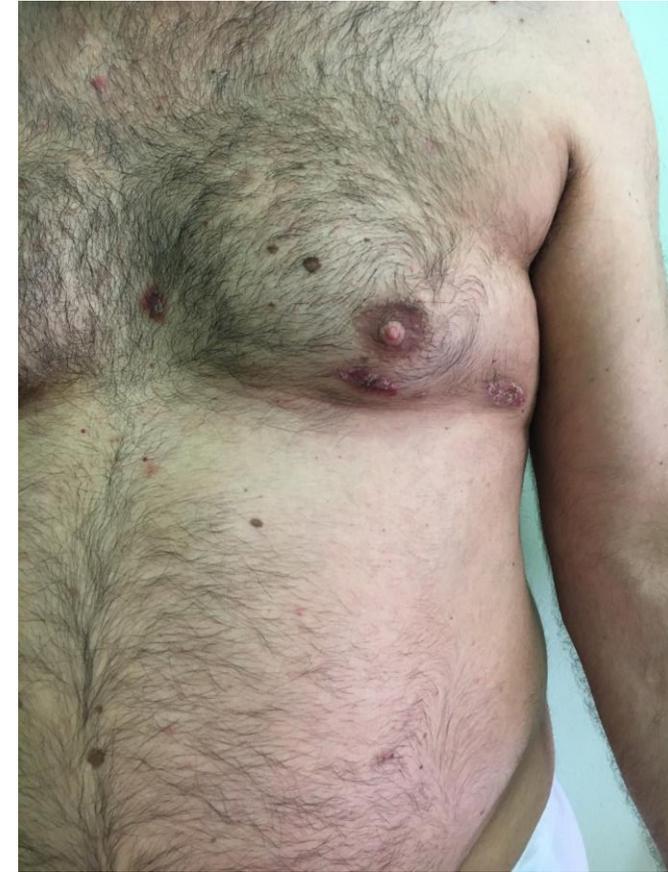
Έναρξη Risankizumab (8/1/2025)



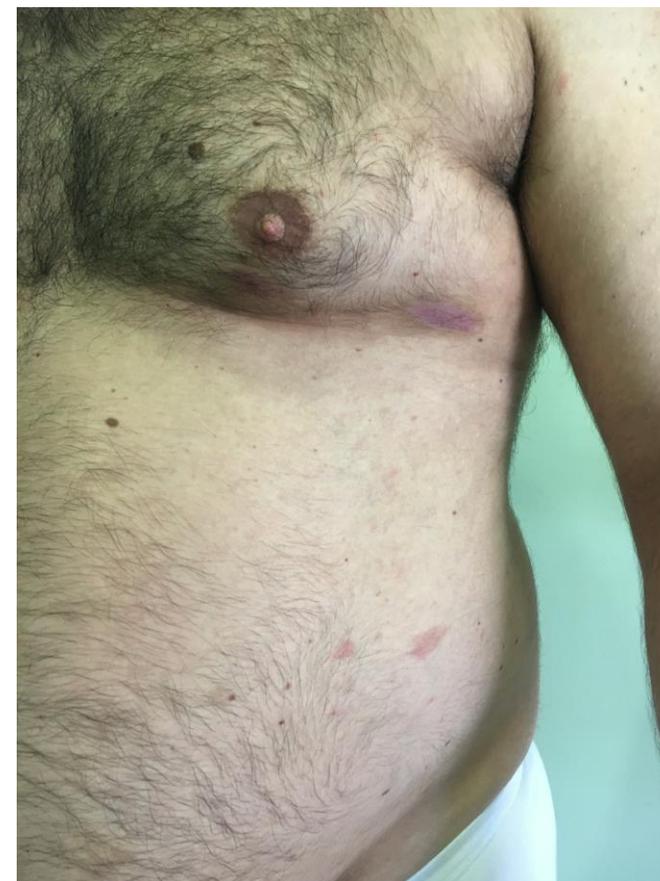
Εβδ. 4 υπό Risankizumab (5/2/2025)



Έναρξη Risankizumab (8/1/2025)



Εβδ. 4 υπό Risankizumab (5/2/2025)

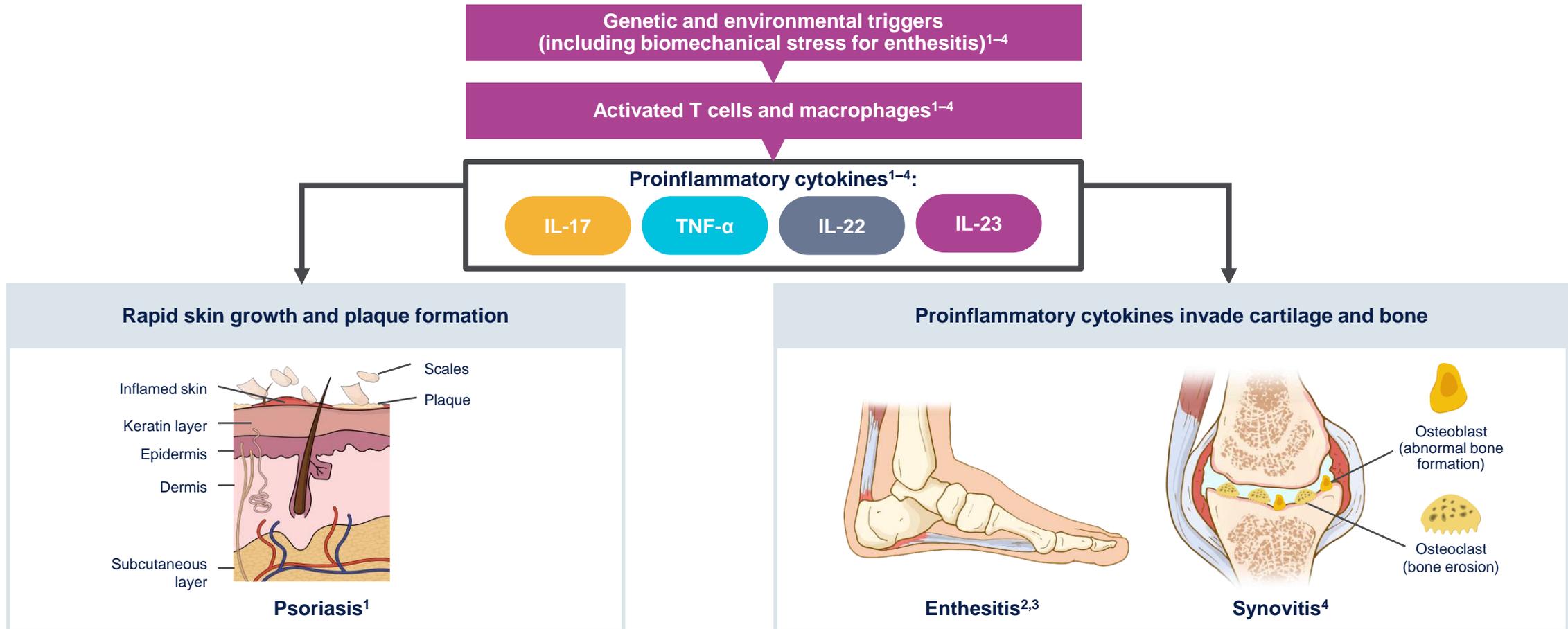


Έναρξη Risankizumab
(8/1/2025)

εβδ. 14 πριν την 3^η δόση Risankizumab (16/4/2025)



Ο άξονας IL-23/IL-17 είναι κεντρικός στην παθογένεση της ψωριασικής αρθρίτιδας



IFN, interferon; IL, interleukin; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; TNF, tumour necrosis factor.

1. Visser MJE et al. *Sci Rep.* 2021;11:13043; 2. Ritchlin CT et al. *N Engl J Med.* 2017;376 (21):2095–6; 3. Schett G MA et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731–41;

4. Ritchlin C et al. *New Engl J Med.* 2017;376(10):957–70.

Εξέλιξη της ψωρίασης σε ψωριασική αρθρίτιδα

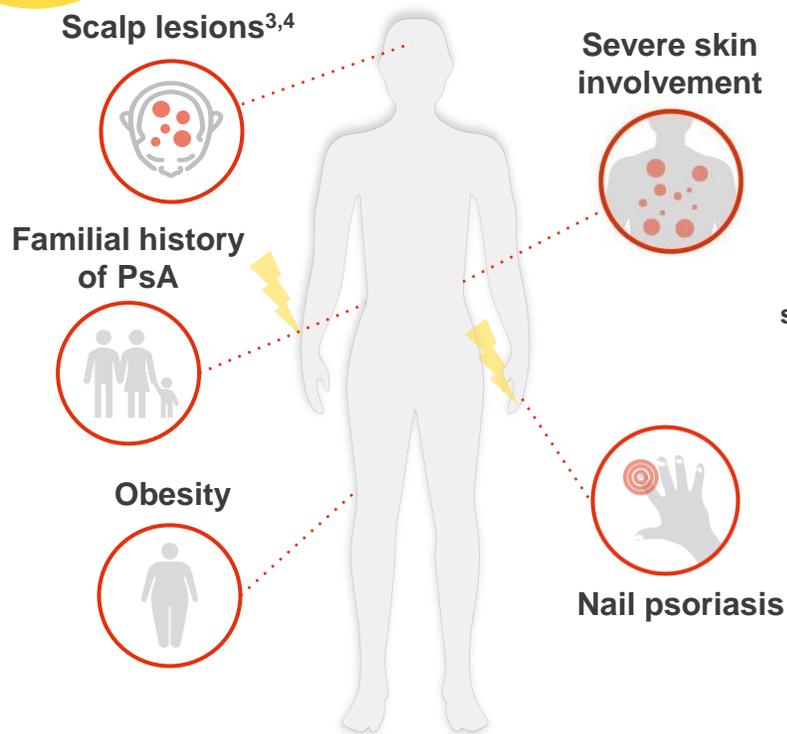
Ποιός ο ρόλος του δερματολόγου;

Ψωρίαση

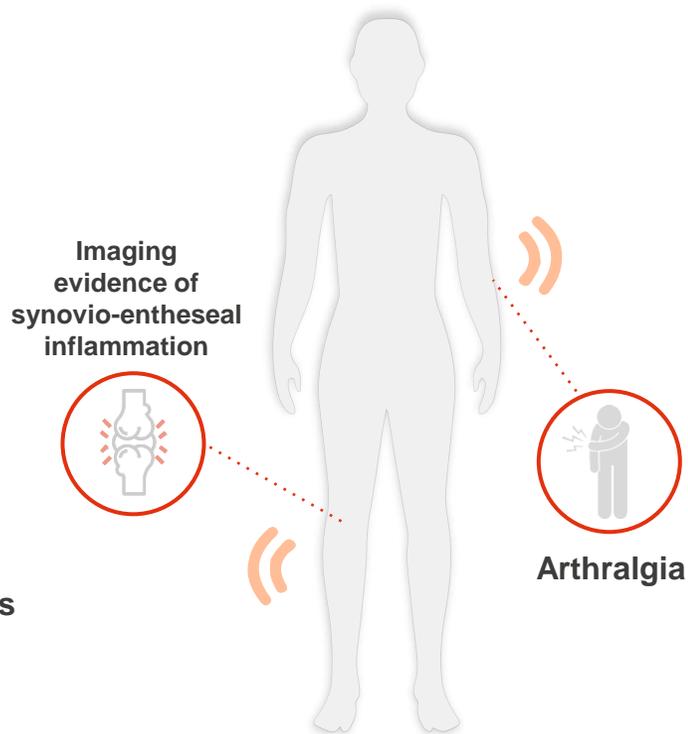
Σε αυξημένο κίνδυνο για ΨΑ

Υποκλινική ΨΑ

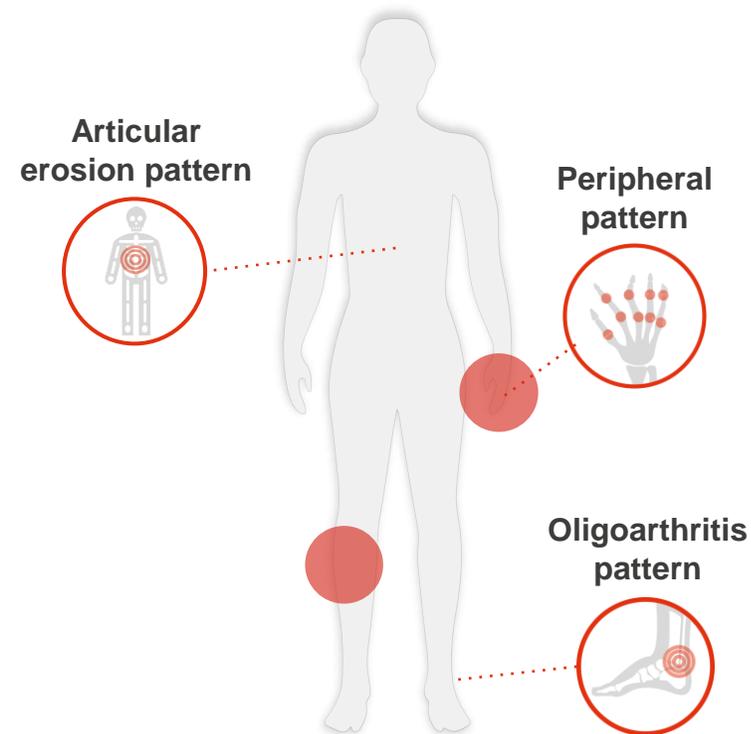
Πρόσφατη έναρξη κλινικής ΨΑ



Μακροπρόθεσμοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΨΑ (περίπου 7-12 έτη πριν την εμφάνιση ΨΑ)



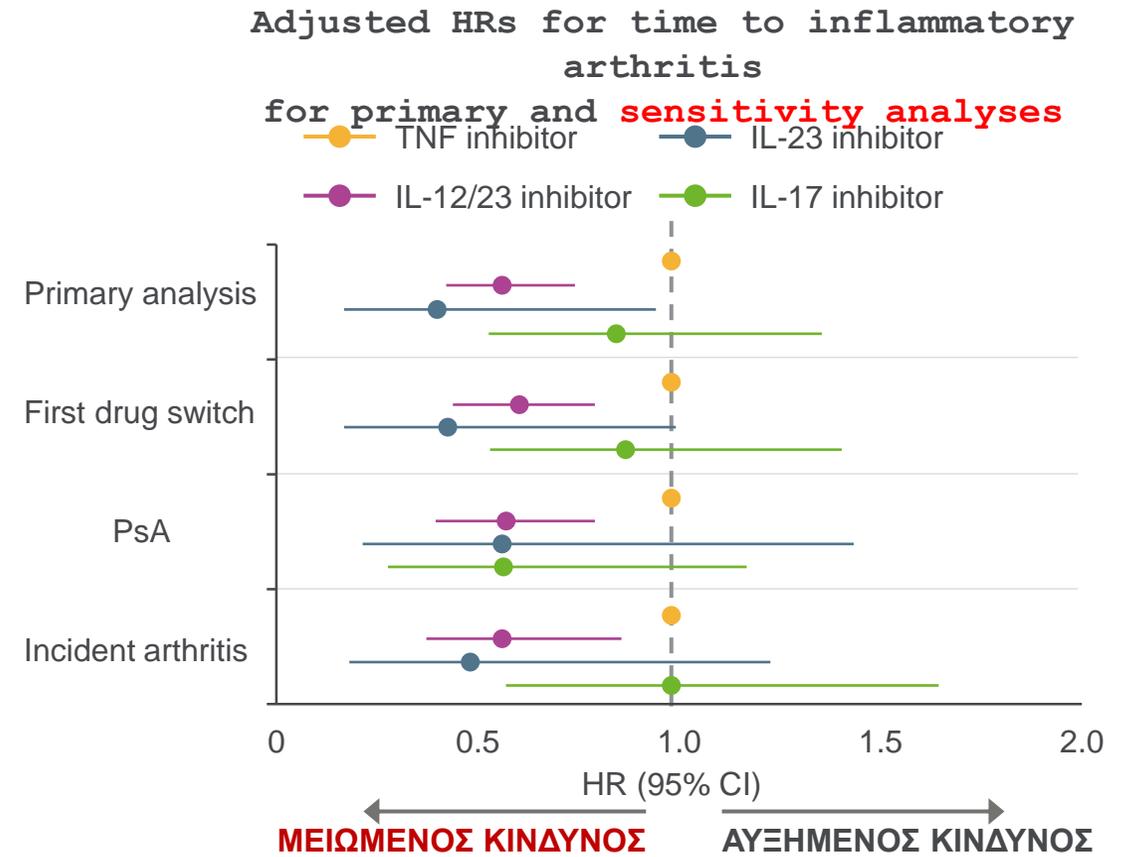
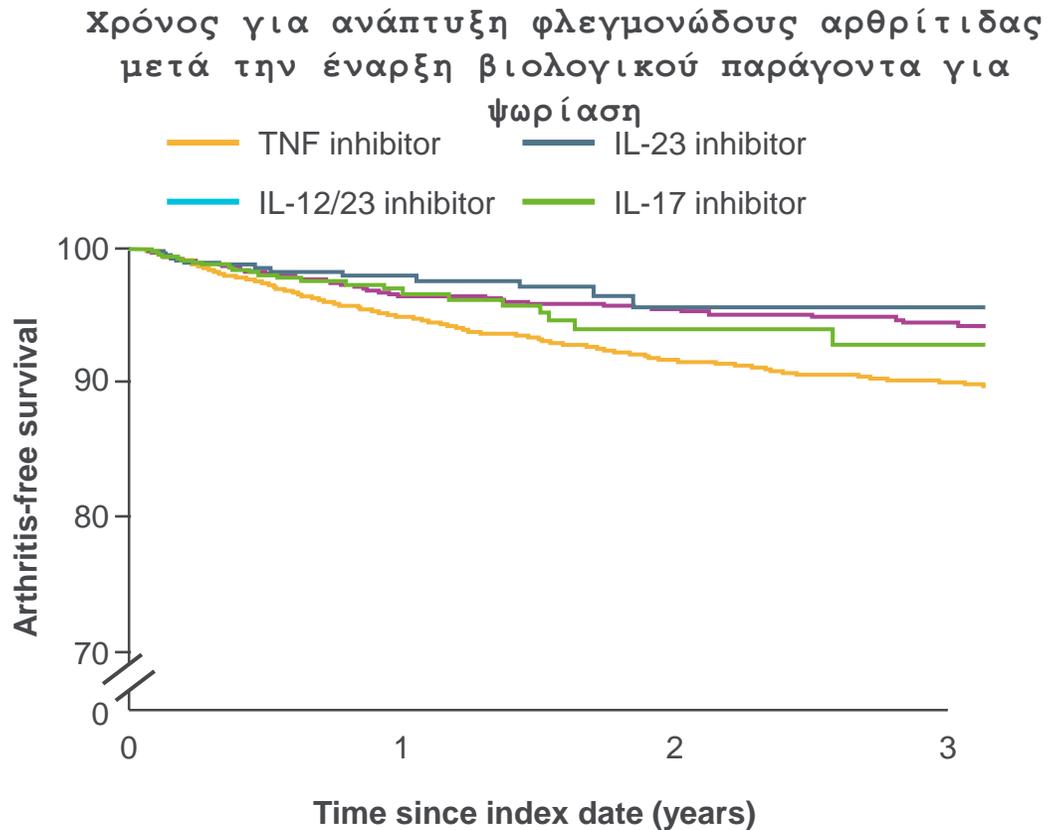
Βραχυπρόθεσμοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΨΑ (περίπου 1-3 έτη πριν την εμφάνιση ΨΑ)



Επώδυνες και οιδηματώδεις αρθρώσεις

Η αναστολή IL-23 & IL-12/23 συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης αρθρίτιδας σε σχέση με την αναστολή TNF

Αναδρομική κλινική μελέτη 15.501 ασθενών από το σύστημα καταγραφής TriNetX database (US)

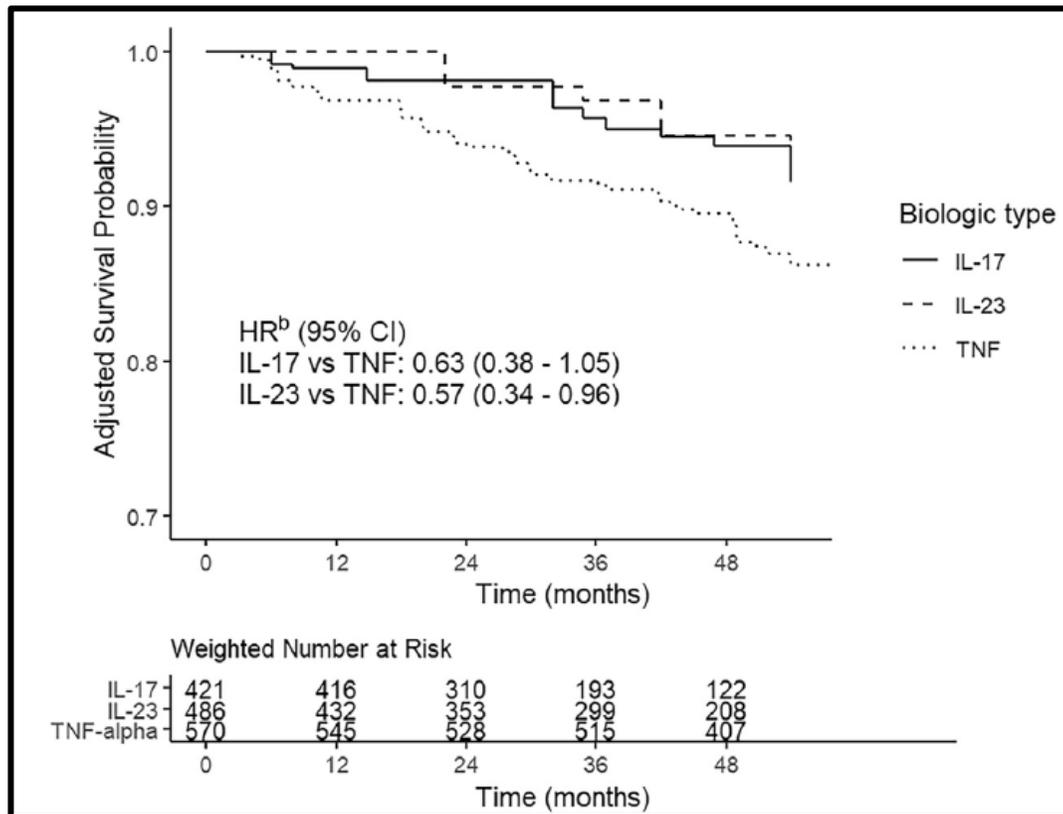


95% CIs that did not overlap with 1 were considered significant corresponding to a p-value of less than 0.05.
 CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IL, interleukin; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; TNF, tumour necrosis factor.
 1. Singla S, et al., *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):E200-E207.

Risk of developing psoriatic arthritis in patients with psoriasis initiating treatment with different classes of biologics

Paolo Gisondi^{1,*}, Francesco Bellinato¹, Carlotta Galeone², Federica Turati³, Luca Idolazzi⁴, Alen Zabotti^{5,6}, Dennis McGonagle^{6,7}, Giampiero Girolomoni¹

Ann Rheum Dis 84 (2025) 435–441



Abstract N°: 3289

Risk of Developing Inflammatory Arthritis in Psoriasis Patients Initiating Treatment with Biologics: A Population Based Analysis

Mark Lebwohl¹, Ahmed M Soliman², Chao LF, Ikenna Unigwe², Bruce Strober^{3,4}

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States, ²AbbVie Inc., North Chicago, United States, ³Yale University, New Haven, United States, ⁴Central Connecticut Dermatology Research, Cromwell, United States

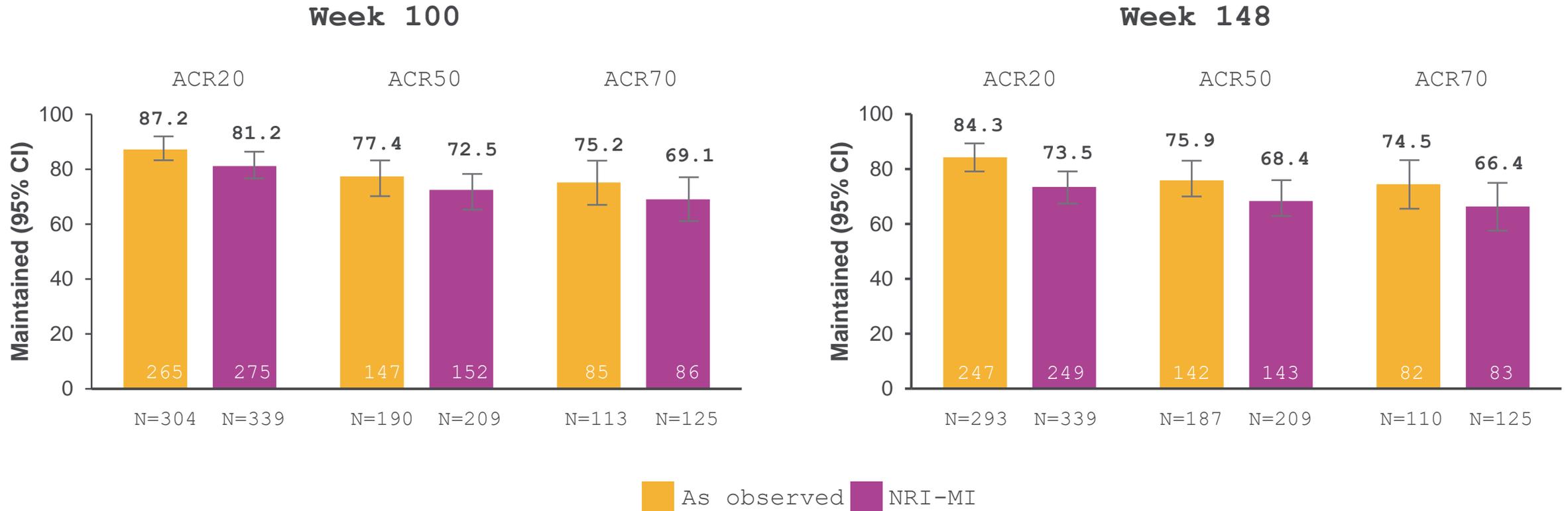
Biologic-naïve psoriasis patients treated with IL-23 inhibitors were significantly less likely to develop inflammatory arthritis or PsA compared to patients treated with IL-17, IL-12/23, or TNF inhibitors.

Risk of PsA in biologic-naïve psoriasis patients initiating treatment vs comparat

IL-23i vs IL-17: HR 0.51 (95% CI: 0.29, 0.87)
 IL-23i vs IL-12/23: HR 0.55 (95% CI: 0.32, 0.92)
 IL-23i vs TNFi: HR 0.44 (95% CI: 0.29, 0.67)

Η αναστολή της IL-23 προσφέρει μακροχρόνια υψηλή ανταπόκριση στην ΨΑ

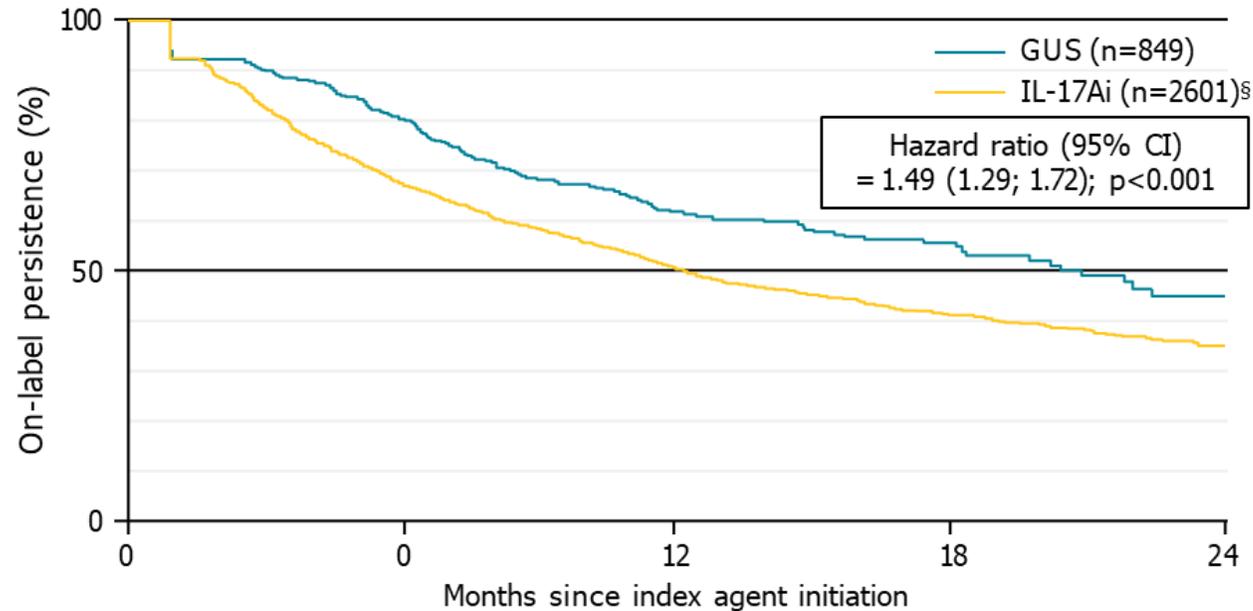
KEEPsAKE-1 study in adult patients with active PsA and inadequate response to csDMARDs.
 Patients who achieved ACR responses at Week 52 with **risankizumab** maintained durable responses



ACR, American College of Rheumatology; ACR20/50/70, American College of Rheumatology response criteria $\geq 20\%/50\%/70\%$ improvement; NRI-MI, non-responder imputation, except those missing due to COVID-19 or geopolitical conflict in Ukraine and Russia, which are imputed by multiple imputations; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; csDMARD, conventional systemic disease-modifying drug; PsA, psoriatic arthritis.
 1. Kristensen LE, et al. European Academy of Dermatology and Venereology Congress (EADV 2023), Berlin, 11–14 October 2023. P2383.

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών με ΨΑ παρέμειναν στην θεραπεία με Guselkumab vs anti-TNF και anti-IL17 στο διάστημα 2 ετών

**On-label persistence in the weighted GUS and SC
IL-17Ai cohorts^{1†‡}**



Patients in the GUS vs SC IL-17Ai cohort were significantly ~1.5-fold more likely to persist on treatment through 2 years, respectively.

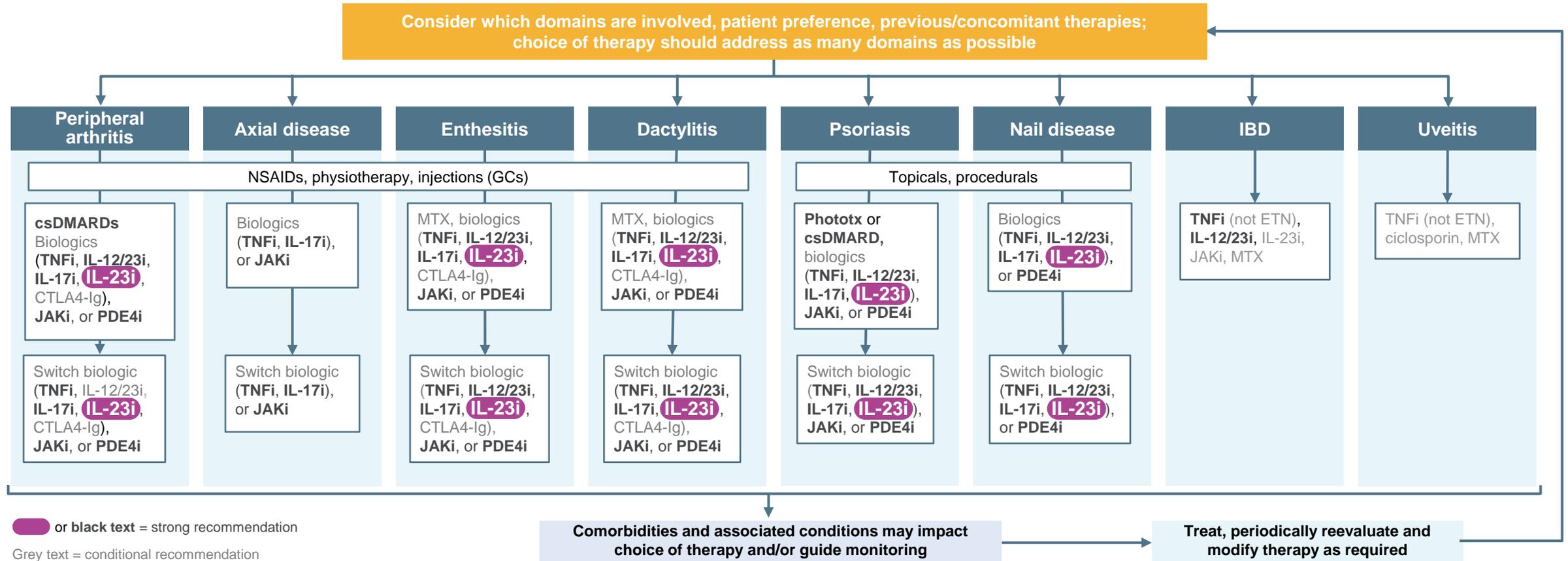
[†]Propensity score (SMR) weighting was used to obtain a balanced sample. Weights were estimated using a multivariable logistic regression model, in which baseline covariates included several demographic and clinical characteristics.¹ [‡]A weighted Cox proportional hazard model was used to compare the risk of discontinuation between the GUS and SC IL-17Ai cohorts.¹

[§]Secukinumab=1668; ixekizumab=933 between the GUS and TNFi cohorts. The model was adjusted for baseline use of biologics.

CI, confidence interval; GUS, guselkumab; HR, hazard ratio; i, inhibitor; IL, interleukin; RWE, real-world evidence; SC, subcutaneous; SMR, standardised mortality ratio; TNF, tumour necrosis factor.

1. Mease PJ, et al. Presented at CCR West 2024, San Diego, USA

Οι οδηγίες GRAPPA συνιστούν τους αναστολείς IL-23 για πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις της ψωριασικής αρθρίτιδας



CTLA4-Ig, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; ETN, etanercept; IBD, inflammatory bowel disease; GC, glucocorticoid; IL, interleukin; GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; JAKi, Janus kinase inhibitor; MTX, methotrexate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PDE, phosphodiesterase; phototx, phototherapy; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.
 1. Coates LC, et al. *Nat Rev Rheum.* 2022;18:465–79.

Περιστατικό 4



Περιστατικό 4

- Άνδρας
- 66 ετών
- Καπνιστής
- BMI: 29,4
kg/m

10^{ος} 2018



Αρχική Θεραπεία: παραδοσιακές θεραπείες

Acitretin 25 1*1 για 2 μήνες

Celestone-Chronodose 1nj/week για 6
εβδομάδες

Κατόπιν: CyA 300mg/ημέρα για 3 μήνες

4^{ος} 2019



Αλλαγή σε αναστολέα της IL-17A

Secukinumab 300mg

+CyA 100mg

9^{ος} 2019



✓ Stop
CyA

38 μήνες υπό Secukinumab ως μονοθεραπεία

11^{ος} 2022



Μερική υποτροπή
Αυξημένη κρεατινίνη (Cr:
1.2mg/dl)
+AY (Aprovel)

Αλλαγή σε
Brodalumab

16 μήνες υπό Brodalumab

4^{ος} 2024



Ψωρίαση παλαμών- πελμάτων

Κοινή ψωρίαση

Παλαμοπελματιαία
φλυκταίνωση



Overlap

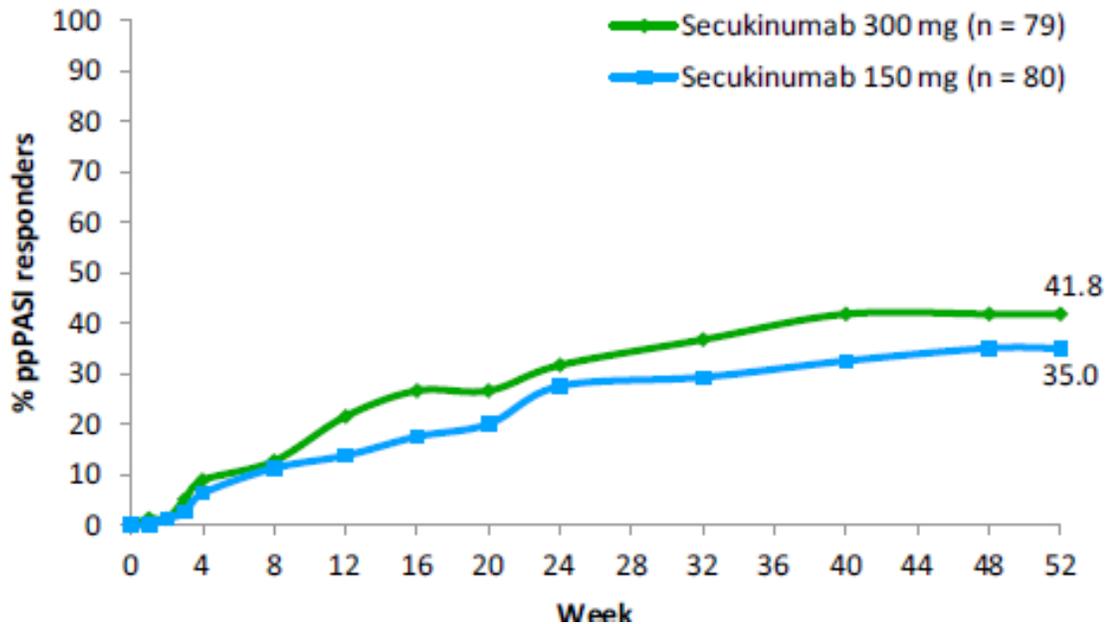
Παθογένεια

- Φλεγμονώδης διαδικασία η οποία πυροδοτείται στο ακροσυρίγγιο του εκκρινούς αδένα.
- Αυξημένη έκφραση της IL-17A όχι των IL12 & 23
- Αμφισβητείται ο ρόλος της IL-36

Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αναστολή της IL-17 βελτιώνει την PPP

Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study

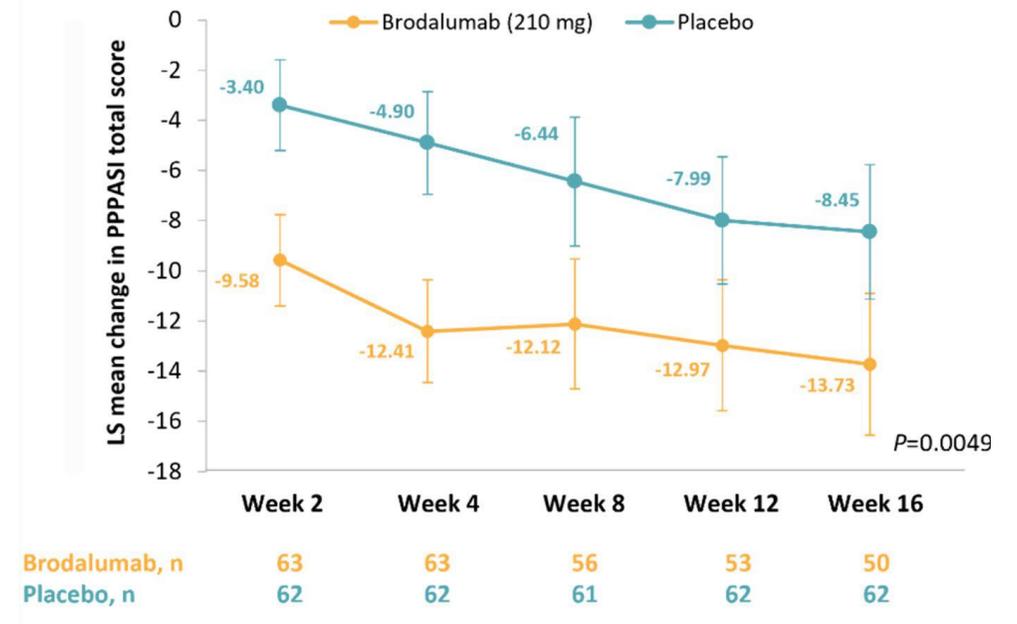
Ulrich Mrowietz, MD,^a Hervé Bachelez, MD, PhD,^{b,c} A. David Burden, MD,^d Michael Rissler, PhD,^e



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Efficacy and Safety of Brodalumab, an Anti-interleukin-17 Receptor A Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: 16-Week Results of a Randomized Clinical Trial

Yukari Okubo¹, Satomi Kobayashi², Masamoto Murakami³, Shigetoshi Sano⁴, Natsuko Kikuta⁵, Yoshiumi Ouchi⁵, Tadashi Terui⁶



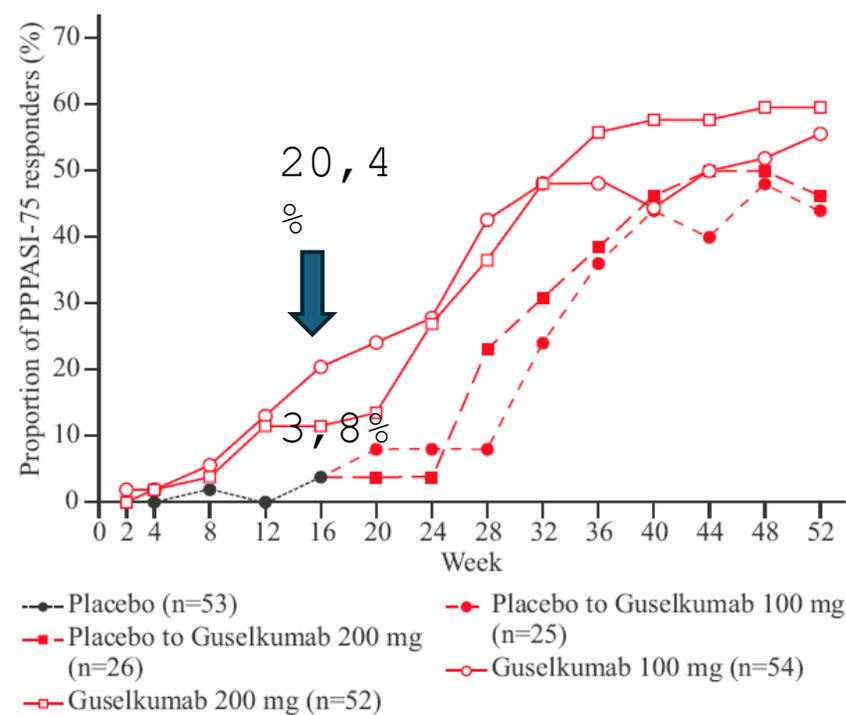
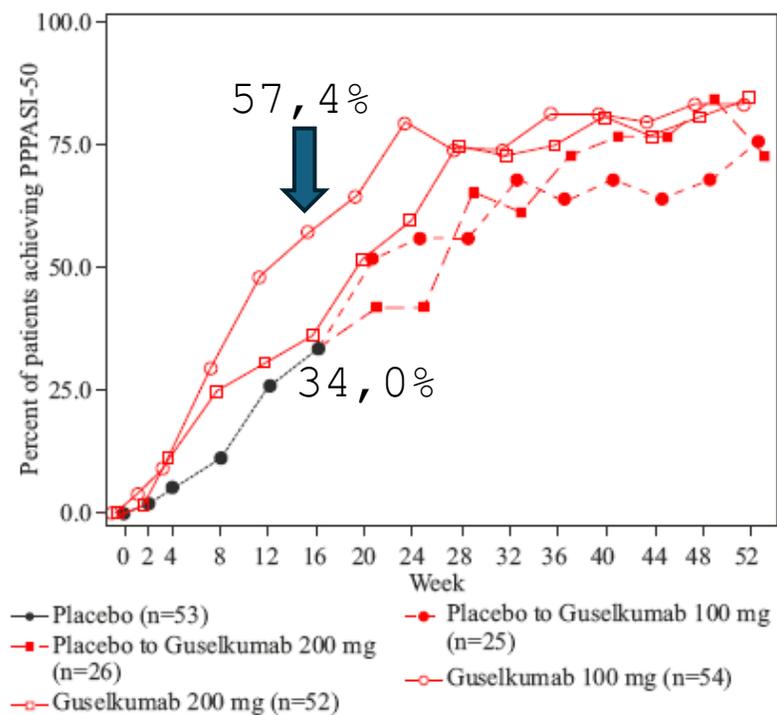
Guselkumab για PPP

JAMA Dermatology | Original Investigation

Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial

Tadashi Terui, MD, PhD; Satomi Kobayashi, MD, PhD; Yukari Okubo, MD, PhD; Masamoto Murakami, MD, PhD; Richuan Zheng, MPH; Hitomi Morishima, MPH; Ryosuke Goto, MS; Takayuki Kimura, MD, PhD

Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών υπό GUSEL 100mg, πετυχαίνει PPPASI50 & PPPASI75, την W16 σε σχέση με του placebo ασθενείς

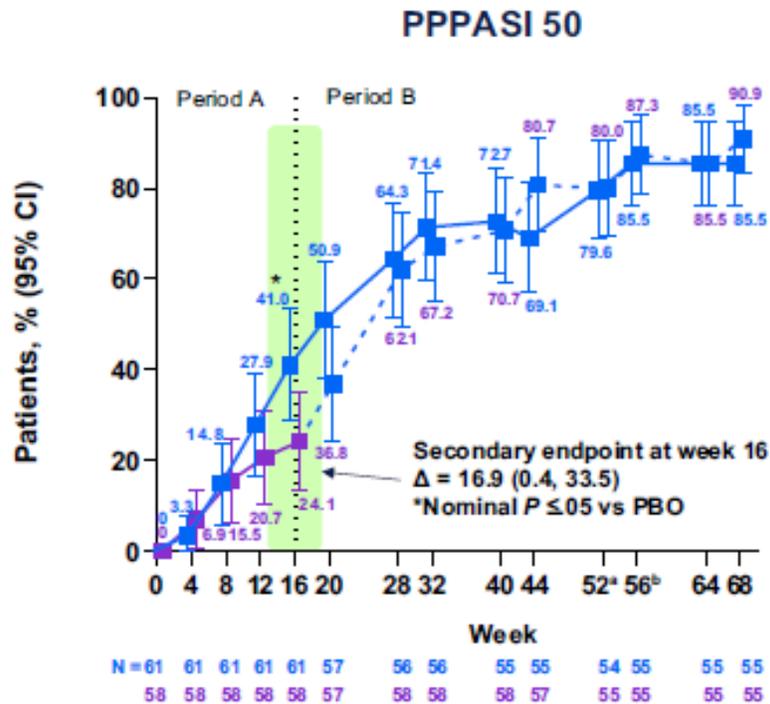


Rizankizumab για PPP

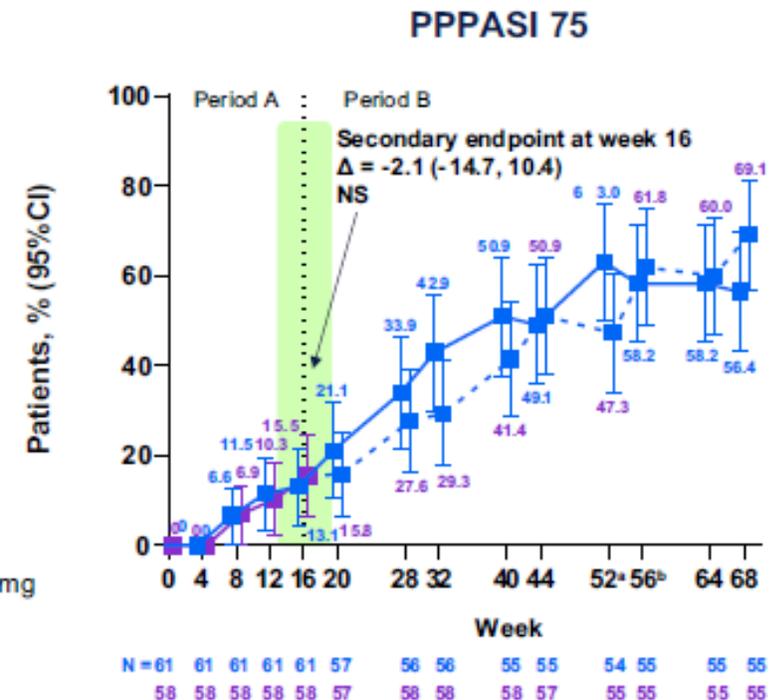
Risankizumab in Japanese patients with moderate-to-severe palmoplantar pustulosis: Results from the randomized, phase 3 JumPPP study

Yukari Okubo¹ | Masamoto Murakami² | Satomi Kobayashi³ | Shigeyoshi Tsuji⁴ |
Mitsumasa Kishimoto⁵ | Kimitoshi Ikeda⁶ | Maiko Jibiki⁶ | Ezequiel Neimark⁷ |
Byron Padilla⁷ | Jie Shen⁷ | Sydney Peters⁷ | Tadashi Terui⁸

Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών υπό RIZA 150mg, πετυχαίνει PPPASI50, αλλά όχι PPPASI75, την W16 σε σχέση με του placebo ασθενείς



■ PBO
 ■ RZB 150 mg
 ■ PBO-RZB 150 mg



Συνοψίζοντας:

- Ο άξονας IL-23/Th17 είναι ο κυρίαρχος στην παθογένεια της ψωρίασης, αλλά IL-17 μπορεί να παράγεται κι από άλλες οδούς δημιουργώντας μονοπάτια «διαφυγής», ενώ ιδιαίτερες μορφές και εντοπίσεις της ψωρίασης, όπως η φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών & πελμάτων μπορεί να ακολουθούν άλλη παθογένεια.
- Οι αναστολείς της IL-23 προσφέρουν σταθερή και μακροπρόθεσμα υψηλή αποτελεσματικότητα, ενώ οι αναστολείς της IL-17 ξεχωρίζουν για το γρήγορο υψηλό αποτέλεσμα.
- Σύμφωνα με τις οδηγίες της GRAPPA, στην περιφερική αρθρίτιδα και οι δύο κατηγορίες έχουν ένδειξη, στην αξονική προσβολή όμως ένδειξη έχουν μόνο οι αναστολείς της IL-17.

