

NOILE TERAPII SISTEMICE ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI ÎN PLĂCI MODERAT-SEVER AL ADULTULUI

NEW SYSTEMIC THERAPIES IN THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ADULT PLAQUE PSORIASIS

MARIUS-ANTON IONESCU*

Rezumat

Psoriazisul în plăci moderat-sever este în atenția marilor laboratoare din industria farmaceutică care propun medicilor dermatologi din întreaga lume noi medicamente din ce în ce mai eficiente, lansate într-un ritm susținut.

În acest articol sunt prezentate pe scurt studiile clinice care au permis aprobarea noilor molecule autorizate în Franța și în majoritatea țărilor din Comunitatea Europeană în ultimele 12 luni: bioterapiile anti-interleukina 17A (IL-17A) secukinumab și ixekizumab și anti-fosfodiesteraza-4 (PDE-4) apremilast - primul nou tratament oral aprobat.

Obiectivele educaționale ale acestui articol sunt: 1. o punere la zi sintetică pentru a informa medicii dermatologi asupra eficacității și a profilului de toleranță ale celor 3 noi medicamente contra psoriazisului moderat-sever în eșec terapeutic sau contraindicație la 2 tratamente clasice; 2. de a oferi dermatologilor informații simplificate pentru a prescrie o nouă terapie sistemică bine adaptată la profilul fiecărui pacient cu psoriazis în plăci moderat-sever.

Summary

Moderate to severe plaque psoriasis is in the spotlight of large pharmaceutical laboratories that propose dermatologists around the world new increasingly effective drugs, launched at a sustained pace.

This article briefly presents the clinical trials that allowed the approval of the new molecules authorized in France and most European Community countries in the last 12 months: anti-interleukin 17A (IL-17A) secukinumab and ixekizumab and anti-phosphodiesterase-4 (PDE-4) apremilast - the first new oral treatment approved.

The educational objectives of this article are: 1. a synthetic update to inform dermatologists about the efficacy and tolerance profile of the 3 new drugs against moderate to severe psoriasis in case of therapeutic failure or contraindication to 2 classical treatments; 2. to provide dermatologists with simplified information to prescribe a new systemic therapy well adapted to the profile of each patient with moderately to severe plaque psoriasis.

Intrat în redacție: 15.05.2017

Acceptat: 15.06.2017

Received: 15.05.2017

Accepted: 15.06.2017

* Policlinica de dermatologie – Spitalul Universitar „Saint-Louis”, Paris.
Polyclinic of dermatology - University Hospital "Saint-Louis", Paris.

Introducere

Evoluția terapiilor sistemice contra psoriazisului în plăci moderat-sever a fost în ultimul secol destul de lentă, accelerându-se în ultima decadă: la începutul secolului 20 a apărut terapia Goeckerman (folosită timp de peste 60 de ani, înainte de a se considera ditranolul topic ca toxic), dermocorticozii în anii '50, metotrexatul și retinoizii 2 decade mai târziu – urmate de ciclosporină și acidul fumaric la sfârșitul secolului trecut [1]. Începând cu anii 2000 apariția bioterapiilor au diversificat tratamentul psoriazisului moderat-sever în eșec terapeutic sau contraindicație la tratamentele sistemice convenționale *metotrexat*, *ciclosporină*, *puvaterapia*, *acitretinul*: au apărut „prin alunecare” din reumatologie în dermatologie inhibitorii de TNF-alfa – anticorpii monoclonali și proteinele de fuziune *infliximab*, *etanercept*, și apoi *adalimumab* care sunt eficiente în reumatismul psoriazic, psoriazisul în plăci moderat-sever, poliartrita reumatoidă și alte maladii în care TNF-alfa joacă un rol fiziopatologic important (ca maladia Crohn, hidrosadenita supurativă etc). După scurt timp a apărut anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab) dezvoltat de la început în dermatologie dar care se extinde de asemeni în gastroenterologie și ceva mai lent în reumatologie unde medicamentele anti-TNF ocupă încă prima linie. Ultimele molecule aprobate pentru psoriazisul în plăci și reumatismul psoriazic fac parte din noua clasă anti-IL-17A: *secukinumab*, *ixekizumab*. Primul medicament nou oral contra psoriazisului în plăci și a reumatismului psoriazic face parte din noile „molecule mici” - nefiind o „bioterapie” ci un inhibitor oral al fosfodiesterazei-4 (PDE-4): *apremilast*. Terapiile sistemice în psoriazis au o specificitate din ce în ce mai „țintită” și o eficacitate din ce în ce mai mare, plecând de la imunosupresori non-specifici ca ciclosporina și metotrexatul și ajungând la specificitatea noilor bioterapii care ținesc un receptor al interleukinei-17 sau fosfodiesteraza-4. (Fig. 1) (Fig. 2). În acest articol vor fi prezentate rezultatele și efectele indesezirabile înregistrate în psoriazisul în plăci moderat-sever la adulții tratați cu *secukinumab*, *ixekizumab* și *apremilast*, la sfârșitul articolului sunt menționate pe scurt câteva rezultate ale noilor terapii în curs de lansare din familia anti-IL-23 (în acest articol nu sunt abordate

Introduction

The evolution of systemic therapies against moderate to severe plaque psoriasis was rather slow in the last century, accelerating in the last decade: at the beginning of the 20th century, Goeckerman therapy appeared (used for over 60 years before the topical ditranol was considered to be toxic), dermocorticoids in the 50s, methotrexate and retinoids 2 decades later - followed by cyclosporine and fumaric acid at the end of the last century [1]. Since 2000, the emergence of biotherapies has diversified the treatment of moderate to severe psoriasis in case of therapeutic failure or contraindication to conventional systemic treatments with methotrexate, cyclosporine, PUVA therapy, acitretin: TNF-alpha inhibitors were introduced by “slippage” from rheumatology to dermatology – monoclonal antibodies and fusion proteins *infliximab*, *etanercept*, and then *adalimumab*, which are effective in psoriatic rheumatism, moderate to severe plaque psoriasis, rheumatoid arthritis and other diseases where TNF-alpha plays an important physiological role (such as Crohn’s disease, suppurative hidradenitis etc.). Shortly there appeared anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab) developed from the very beginning in dermatology, but also extended in gastroenterology and somewhat slower in rheumatology, where anti-TNF drugs still occupy the first line. The last molecules approved for plaque psoriasis and psoriatic rheumatism belong to the new class of anti-IL-17A: *secukinumab*, *ixekizumab*. The first new oral drug against plaque psoriasis and psoriatic rheumatism is part of the new “small molecules” - without being a “bio-therapy” but an oral inhibitor of phosphodiesterase-4 (PDE-4) *apremilast*. Systemic therapies in psoriasis have an increasingly “targeted” specificity and an increasing efficacy, starting from non-specific immunosuppressants like cyclosporin and methotrexate, and reaching the specificity of new biotherapies targeting an interleukin-17 receptor or phosphodiesterase-4. (Fig. 1) (Fig.2). In this article, we will present the results and the undesirable effects recorded in the moderate to severe plaques psoriasis in adults treated with *secukinumab*, *ixekizumab* and *apremilast*. At the end of the article there are briefly mentioned some results of the new therapies to be released from the anti-IL-23 family (this article does not address

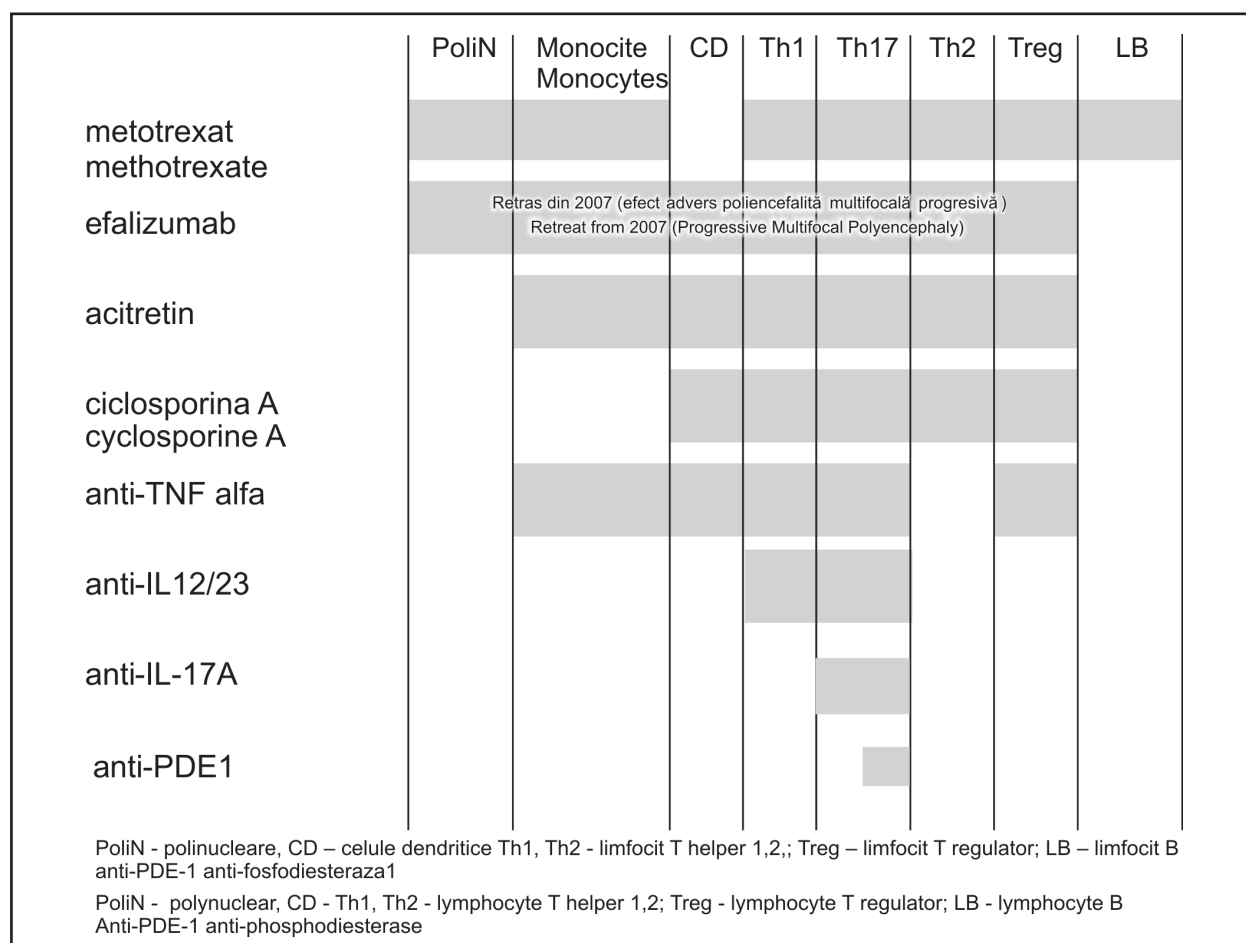


Fig. 1. Tratamentul sistemic al psoriazisului în plăci: o specificitate crescândă
Fig. 1. Systemic treatment of plaque psoriasis: an increasing specificity

rezultatele medicamentelor citate mai sus în tratamentul reumatismului psoriazic).

Scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) este unul din scorurile cele mai utilizate în evaluarea severității psoriazisului. Scorul PASI 75 la 12 săptămâni de tratament reprezintă diminuarea cu 75% al scorului PASI la 12 săptămâni de tratament față de scorul PASI inițial și este exprimat prin numărul de pacienți care au obținut diminuarea PASI din totalul pacienților incluși în studiu. PASI 75 este considerat azi alături de scorul Physician Global Assessment (PGA) ca unul dintre „endpoint-urile standard” în majoritatea studiilor în psoriazis de fază II/III, comparative sau deschise [2,3].

Țintele noilor tratamente sistemice în psoriazisul în plăci moderat-sever sunt reprezentate de

the results of the above-mentioned drugs in the treatment of psoriatic rheumatism).

The PASI score (Psoriasis Area and Severity Index) is one of the most used indicators in the assessment of psoriasis severity. The PASI 75 score at 12 weeks of treatment shows a 75% decrease in PASI score at 12 weeks of treatment compared to the initial PASI score and is expressed by the number of patients who achieved the PASI decrease from the total patients included in the study. PASI 75 is considered today, together with the Physician Global Assessment (PGA) score, as one of the "standard endpoints" in most comparative or open-label Phase II/III trials [2,3].

The aims of the new systemic treatments in moderate to severe plaque psoriasis are the

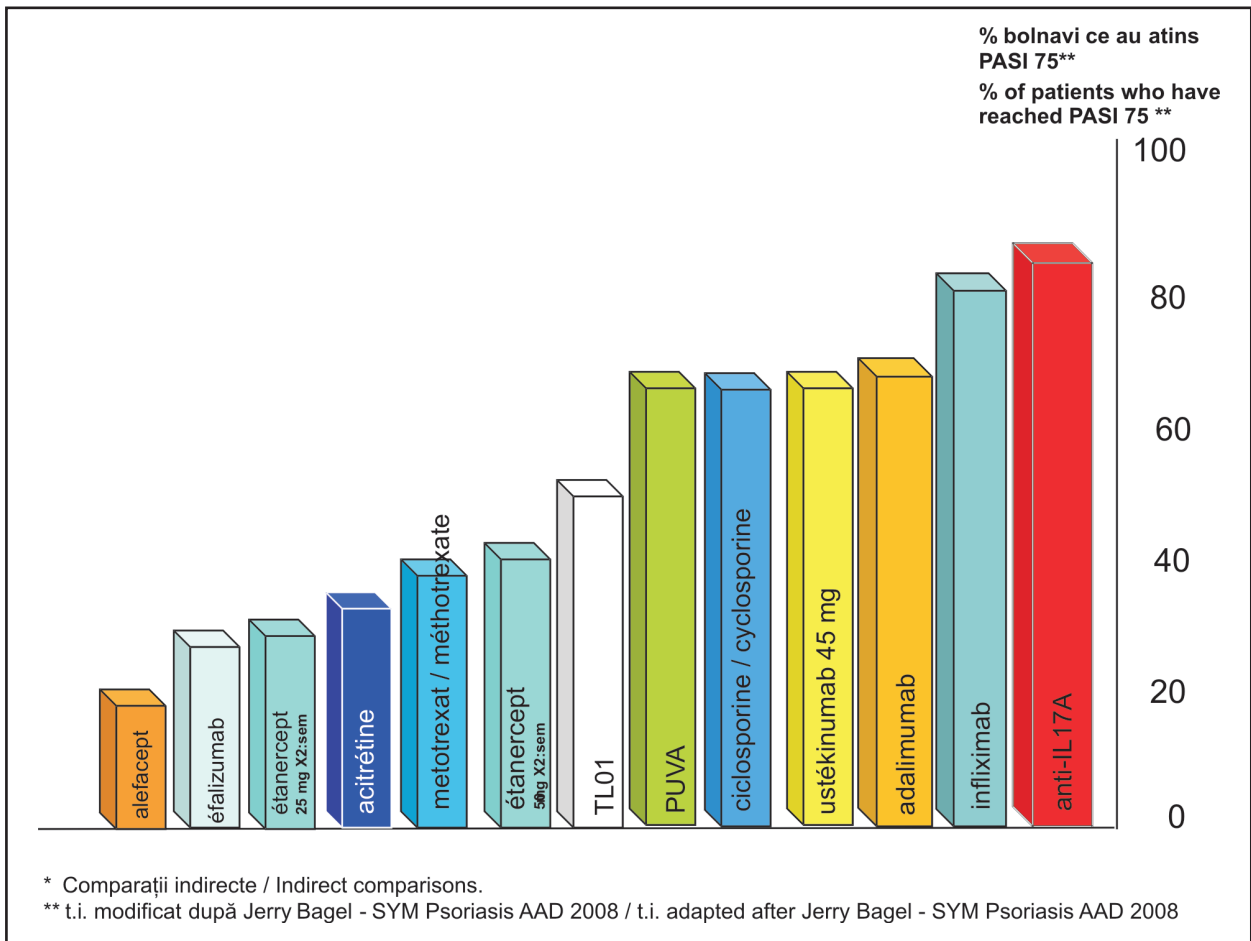


Fig. 2. Scorul PASI 75 la 12 săptămâni* - o eficacitate crescândă
 Fig. 2. PASI score 75 at 12 weeks* - an increasing efficacy

citokinele responsabile de inducerea switch-urilor limfocitare către fenotipurile helper (Th) pro-inflamatorii, sunt de asemeni vizate moleculele susceptibile să declanșeze reacții inflamatorii „în cascadă” în pielea psoriazică: tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interleukinele-12, -17, -23 [4-6] (Fig. 3).

Medicamentele care au obținut o aprobare în Franța și în majoritatea țărilor din Comunitatea Europeană în ultimele 12 luni pentru psoriazisul în plăci moderat-sever (în eșec terapeutic sau contraindicație la 2 din 3 terapii printre care metotrexat, ciclosporină, acitretin și/sau puwaterapie) sunt bioterapiile anti-IL-17A *secukinumab* și *ixekizumab* și inhibitorul de fosfodiesterază-4 PDE-4 *apremilast* (Fig. 4).

cytokines responsible for inducing lymphocyte switches to pro-inflammatory helper (Th) phenotypes. There are also targeted the molecules susceptible to trigger inflammatory "cascade" reactions in psoriatic skin: tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukins-12, -17, -23 [4-6] (Fig.3).

Medications that have been approved in France and in most European Community over the past 12 months for moderate to severe plaque psoriasis (therapeutic failure or contraindication in 2 out of 3 therapies including *methotrexate*, *cyclosporine*, *acitretin* and/or *PUVA* therapy) are the biotherapies anti-IL-17A *secukinumab* and *ixekizumab* and the PDE-4 phosphodiesterase-4 inhibitor *apremilast* (Fig. 4).

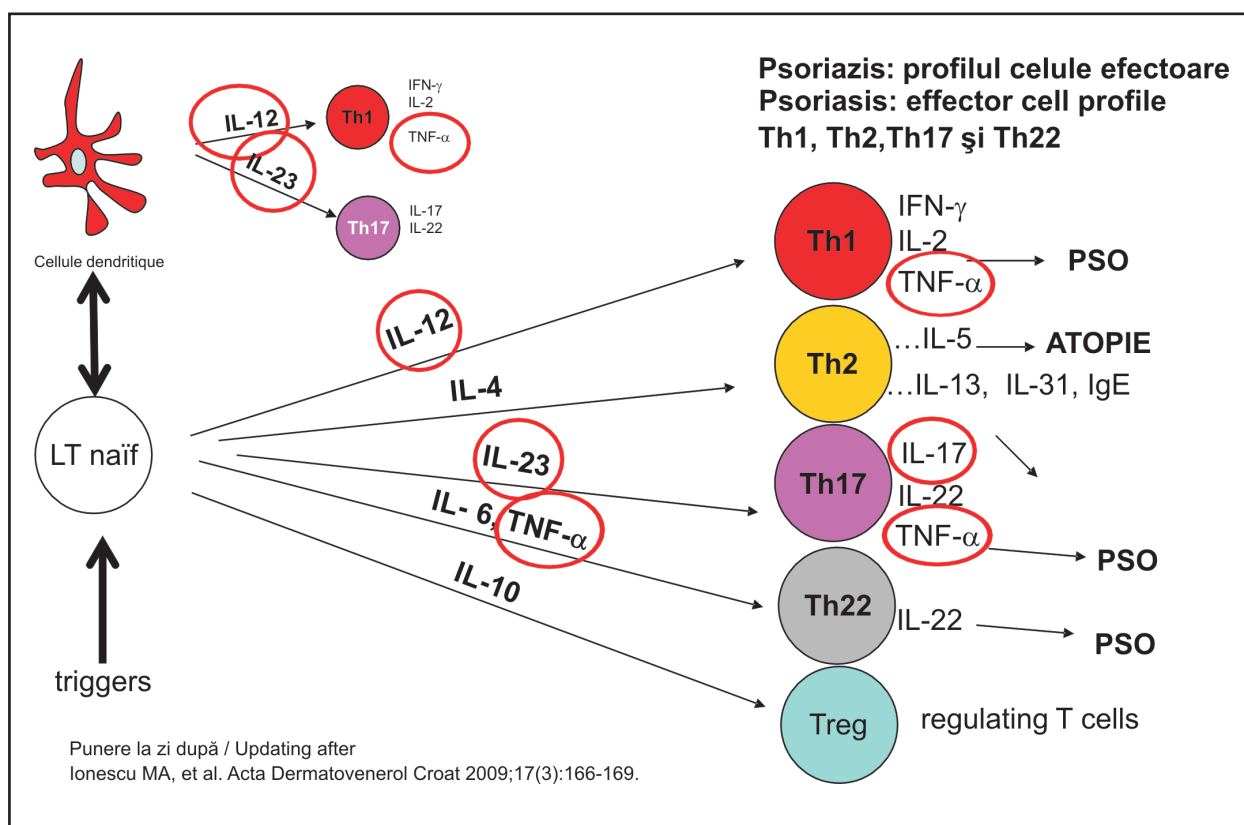


Fig. 3. Țintele bioterapiilor aprobate în 2017* (*în majoritatea țărilor din Comunitatea Europeană)
Fig. 3. Targets of biotherapies approved in 2017* (In most European Community countries)

Bioterapiile anti-interleukina 17 (IL-17):

A. Secukinumab

Interleukina-17 este exprimată de mai multe tipuri de celule ale imunității înnăscute și ale imunității adaptative (cheratinocite, neutrofile, eozinofile, macrofage, mastocite, limfocite), dar receptorul pentru IL-17 este exprimat mai ales de către cheratinocite: activarea receptorului induce o proliferare cheratinocitară – o etapă importantă în apariția plăcilor de psoriazis [7] (Fig. 5).

Inhibitorul IL-17A *secukinumab* (Cosentyx® - Novartis®, seringi și stilouri injectabile de 150 mg pentru administrare SC) este un anticorp monoclonal contra interleukinei-17A și este indicat în psoriazisul în plăci moderat-sever al adultului în caz de eșec, de contraindicație sau de intoleranță la *minimum două tratamente sistemice-convenționale*: acitretin, metotrexat, ciclosporină, fototerapie.

Anti-interleukin 17 (IL-17) biotherapies:

A. Secukinumab

Interleukin-17 is expressed by several types of cells of innate immunity and adaptive immunity (keratinocytes, neutrophils, eosinophils, macrophages, mast cells, lymphocytes), but the IL-17 receptor is expressed predominantly by keratinocytes: receptor activation induces a keratinocyte proliferation - an important stage in the occurrence of plaque psoriasis [7] (Fig. 5).

The IL-17A inhibitor *secukinumab* (Cosentyx® - Novartis®, 150 mg syringes and injection pens for SC administration) is a monoclonal antibody against interleukin-17A and is indicated for moderate to severe adult plaque psoriasis in case of failure, contraindication or intolerance to *at least two systemic-conventional treatments*: acitretin, methotrexate, cyclosporine, phototherapy.

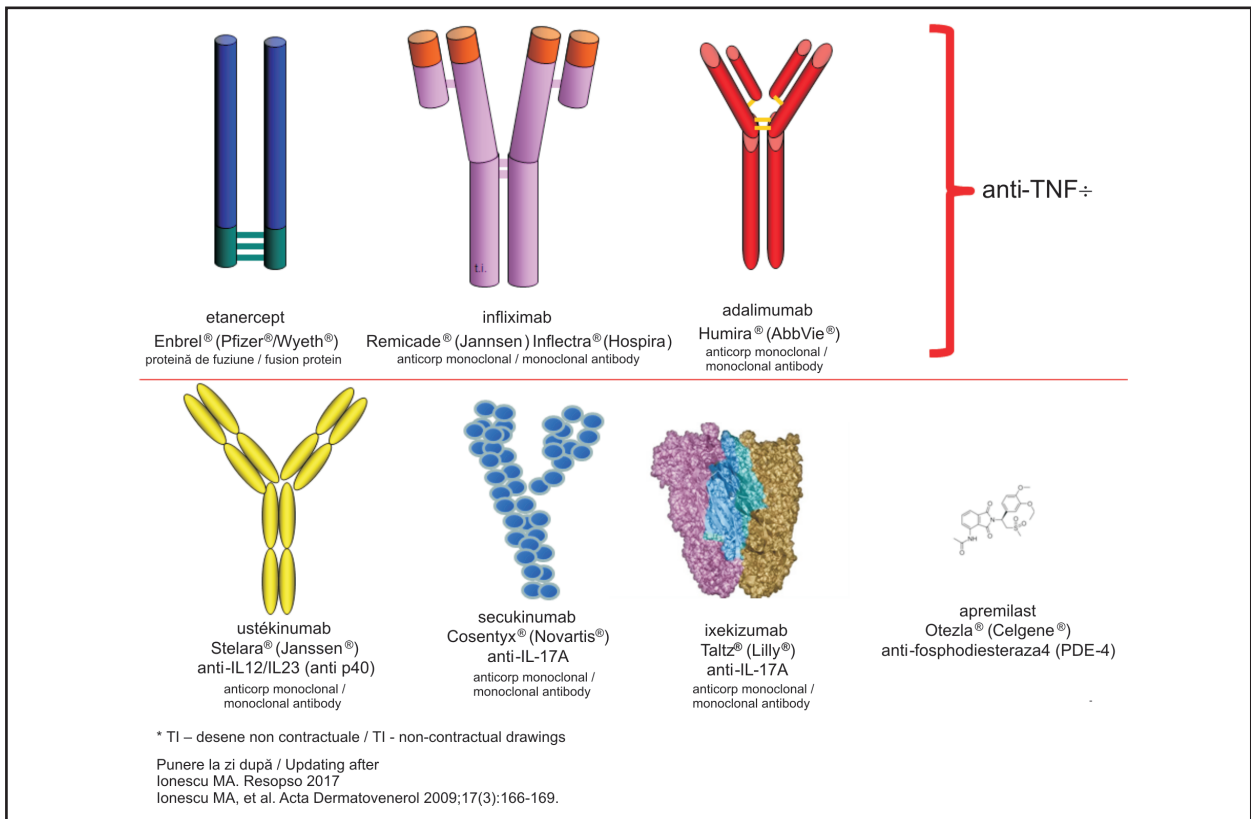


Fig. 4. Terapiile sistemice în psoriazisul în plăci (în afară de mtx /ciclosporină/acitretin)
Fig. 4. Systemic therapies in plaque psoriasis (except mtx/ciclosporin/acitretin)

Posologia este de 300 mg (două stilouri de 150 mg) SC, la săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, apoi o administrare la fiecare 4 săptămâni.

În studiul de fază III („CLEAR“ *secukinumab* versus *ustekinumab*) 8, 93% din pacienții care au primit *secukinumab* au atins PASI 75 la săptămâna 16 (diminuarea cu 75% al PASI inițial) – versus 82% din pacienții grupul *ustekinumab* (Fig. 6).

Alte studii au comparat *secukinumab* cu *etanercept* comparând PASI 75 și 90 la săptămânile 12 și 52 (studiile FIXTURE și respectiv ERASURE [9,10]):

La săptămâna 12 PASI 75 era de 77% în grupul *secukinumab* și 44 % în grupul *etanercept*. La săptămâna 12 PASI 90 era obținut la 54% din pacienți *secukinumab* vs 20 % din pacienții *etanercept*. La săptămâna 52 PASI 75 era obținut la 84% *secukinumab* vs 72 % *etanercept* [10].

Screeningul preterapeutic înainte de a prescrie *secukinumab* este același ca înainte de a prescrie orice altă bioterapie: investigație

Posology is 300 mg (two 150 mg pens) SC, at weeks 0, 1, 2, 3, 4, then one administration every 4 weeks.

In the phase III study (“CLEAR” *secukinumab* versus *ustekinumab*) 8, 93% of patients receiving *secukinumab* achieved PASI 75 at week 16 (75% decrease in baseline PASI) versus 82% of patients in the *ustekinumab* group (Fig. 6).

Other studies compared *secukinumab* with *etanercept*, comparing PASI 75 and 90 at weeks 12 and 52 (FIXTURE and ERASURE studies [9,10]):

At week 12, PASI 75 was 77% in the *secukinumab* group and 44% in the *etanercept* group. At week 12 PASI 90 was obtained in 54% of the *secukinumab* patients versus 20% of the *etanercept* patients. At week 52 PASI 75 was achieved at 84% of *secukinumab* patients vs 72% of *etanercept* patients [10].

Pre-therapeutic screening before prescribing *secukinumab* is the same as before prescribing any

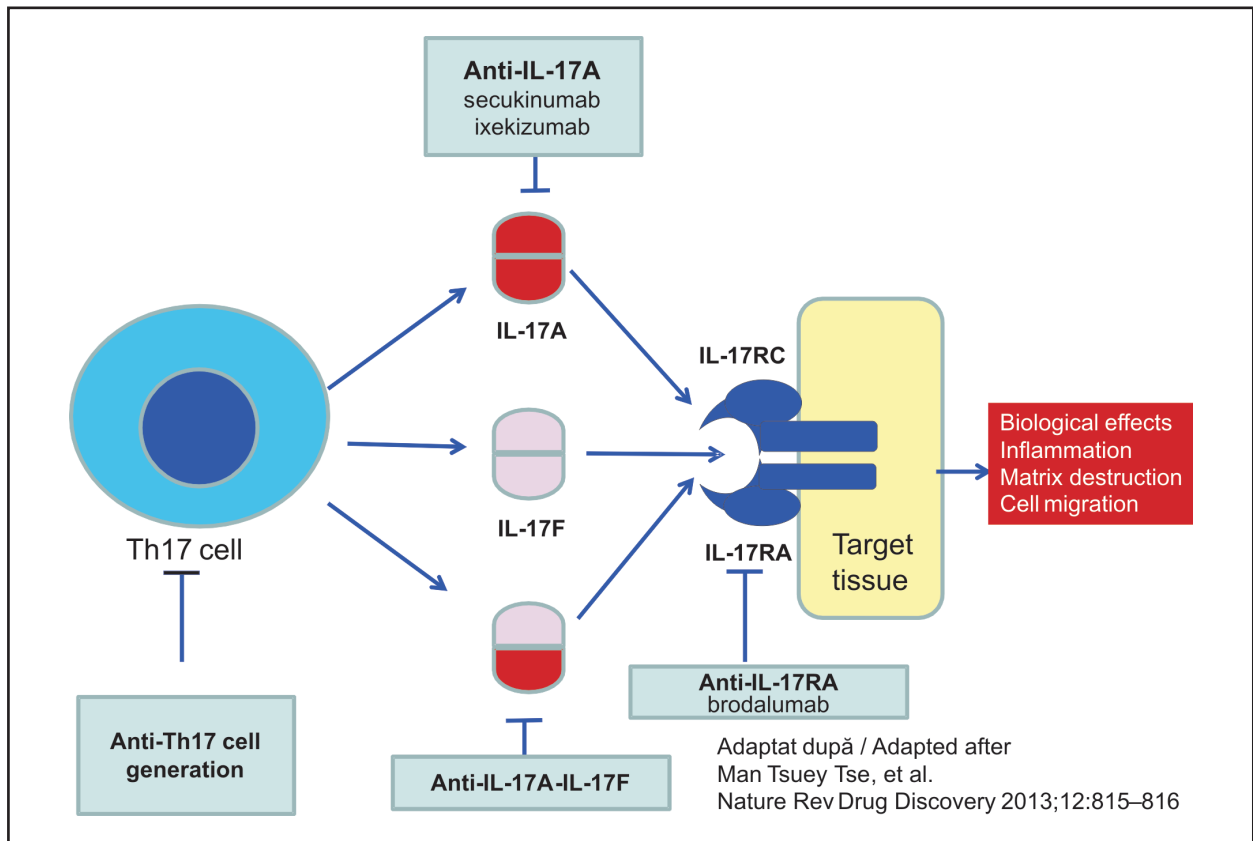


Fig 5. Bioterapiile anti-IL17 în psoriazis

Fig. 5. Anti-IL 17 biotherapies in psoriasis

sanguină și radiologică pentru a elimina orice suspiciune de infecție latentă/tuberculoză; pentru femei absența sarcinii/alăptării, contracepție orală în curs; IDR la tuberculină sau Quantiferon test negativ. Efectele adverse raportate în studiile de fază III *secukinumab* 8–10 au fost comparabile cu alte bioterapii autorizate pe piața europeană. Ce este diferit este o incidență a *candidozelor cutaneo-mucoase forme ușoare* care a fost raportată 3% din cazuri (efect advers similar altor anti-IL17 raportat în studiile de fază II și III [8-13]), și agravări ale maladii Crohn non-diagnosticată înainte de inițierea tratamentului. O anamneză și un screening preterapeutic pentru decelarea eventualelor candidoze cutaneo-mucoase sau a unei maladii inflamatorii cronice a intestinului trebuie să fie realizate înainte de a prescrie *secukinumab* sau orice altă bioterapie anti-IL17 [11].

other biotherapy: blood and radiological investigation to eliminate any suspicion of latent infection/tuberculosis; for females, absence of pregnancy/breastfeeding, oral contraception in progress; negative IDR to tuberculin or Quantiferon test. The adverse effects reported in phase III studies of *secukinumab* 8-10 were comparable to other authorized European biotherapies. What is different is the incidence of *mild cutaneous mucosal candidiasis* reported in 3% of cases (adverse effect similar to other anti-IL17 reported in Phase II and III studies [8-13]), and worsening of Crohn's disease not diagnosed before the initiation of treatment. An anamnesis and a pre-therapeutic screening to detect possible cutaneous mucosal candidiasis or chronic inflammatory bowel disease should be performed before prescribing *secukinumab* or any other anti-IL1711 biotherapy.

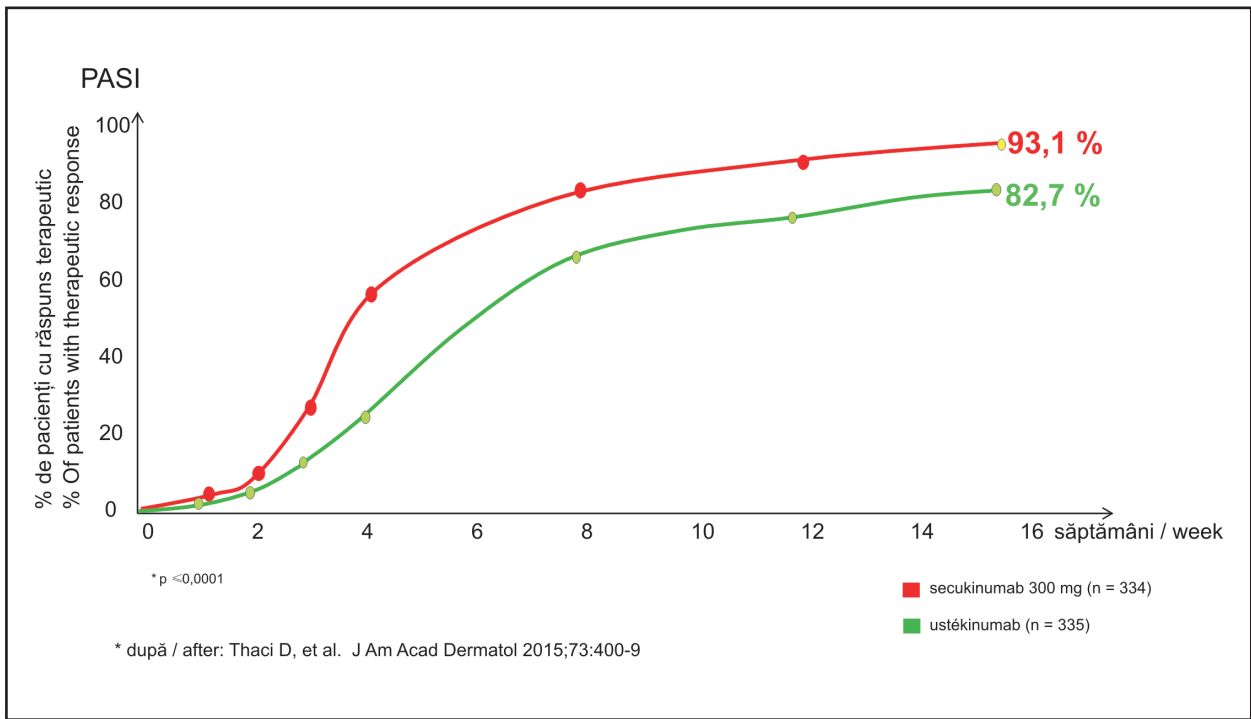


Fig. 6. Studiul CLEAR: PASI 75 la săptămână 16 secukinumab versus ustekinumab*
 Fig. 6. CLEAR Study: PASI 75 at Week 16 secukinumab vs ustekinumab*

B. Ixekizumab

Ixekizumab este de asemeni un anti-IL17A având aceleași mecanisme de acțiune ca și medicamentul descris mai sus, *ixekizumab* a fost aprobat recent în Franța și în majoritatea țărilor din Comunitatea Europeană pentru psoriazisul în plăci moderat-sever în eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la minimum 2 din tratamentele convenționale printre care metotrexat și/sau acitretina și/sau closporină și/sau fototerapie și având o suprafață întinsă a plăcilor de psoriazis și/sau un impact psihosocial important.

Ixekizumab (Talz[®] - Lilly[®]) este prezentat în seringi și stilouri de 80 mg, posologia recomandată este de o primă doză de 160 mg (2 injecții în SC) urmată de o injecție de 80 mg la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni (12 săptămâni), apoi 80 mg la fiecare 4 săptămâni.

Screeningul preterapeutic înainte de a prescrie *ixekizumab* este identic ca pentru alte bioterapii anti-IL17, cu aceleași precauțiuni și aceeași urmărire (candidoze cutaneo-mucoase, antecedente sau suspiciune de maladie inflamatorie cronică a intestinului, infecții, tuberculoză).

B. Ixekizumab

Ixekizumab is also an anti-IL17A and has the same mechanisms of action as the drug described above. *Ixekizumab* has been recently approved in France and in most European Community countries for moderate to severe plaque psoriasis in case of failure (insufficient response, contraindication or intolerance) to at least 2 of conventional treatments such as methotrexate and/or acitretine and/or closporine and/or phototherapy and having a wide area of psoriasis plaques and/or an important psychosocial impact.

Ixekizumab (Talz[®]-Lilly[®]) is presented in 80 mg syringes and pens, the recommended dose is a first dose of 160 mg (2 injections in SC) followed by an 80-mg injection every 2 weeks for 3 months (12 weeks), then 80 mg every 4 weeks.

The pre-therapeutic screening before prescribing *ixekizumab* is identical to other anti-IL17 biotherapies, with the same precautions and follow-up (cutaneous mucosal candidiasis, history or suspicion of chronic bowel inflammation, infections, tuberculosis).

Eficacitatea *ixekizumab* a fost evaluată în mai multe studii clinice ale căror rezultate au arătat o diminuare a suprafeței atinse și a severității leziuniloracompaniate de o ameliorare a calității vieții: obținerea la săptămâna 12 a unui PASI 75 pentru 90% din pacienții tratați cu *ixekizumab* – vs 47% pentru *etanercept* – și a unui PASI 100 la 41% din pacienții grupului *ixekizumab* vs 5% în grupul *etanercept* [12] (studiile clinice „UNCOVER 1“, „UNCOVER 2“ și „UNCOVER 3“) [12,13].

C. Apremilast

Calea fiziopatologică a fosfodiesterazei 4 (PDE4) în psoriazis este legată de activarea receptorilor cheratinocitari de către molecule pro-inflamatorii care induc cascada inflamatorie. Receptorii odată activați induc o producție de adozin-monofosfat ciclic (cAMP) care activează PDE4. O creștere a PDE-4 induce în nucleu comanda sintezei și apoi expresia de TNF-alfa, IL-17 etc. care sunt considerate ca *primum-movens* al inducerii plăcilor de psoriazis. *Apremilast* inhibă PDE4 (semi-viață de 9 ore), indirect inhibând în amont inducția expresiei de citokine pro-inflamatorii pro-psoriazice (Fig. 7).

Apremilast (Otezla® - Celgene® comprimate de 30 mg) – este un tratament oral inhibitor al fosfodiesterazei 4 (PDE-4), indicat în psoriazisul în plăci moderat-sever în caz de eșec, contraindicație sau intoleranță la unul din tratamentele convenționale dintre *metotrexat* sau *acitretina* sau *closporina* sau *fototerapie*.

Studiul de fază III dublu-orb randomizat *apremilast* (30 mg X2/zi) vs *placebo* timp de 52 săptămâni (studiul „ESTEEM 1“ [14]), la pacienți psoriazici adulți (n = 282 placebo, n = 562 *apremilast*), a arătat că în grupul *apremilast* la săptămâna 16– 3% din pacienți au obținut un PASI 75 vs 5% în grupul *placebo*; la săptămâna 52 PASI 75 a fost obținut la 61% din pacienții *apremilast*. Un studiu similar de fază III („ESTEEM 2“ [15]) a arătat la săptămâna 16 un PASI 75 obținut la 28% din pacienții *apremilast* și un PASI 50 la 55% din pacienți; la săptămâna 52 un PASI 50 în 80% din cazuri. În ambele studii „ESTEEM“ (n = 562; n = 274) efectele adverse au fost rare (<1%) și fără gravitate: greață, infecții respiratorii lejere. Accelerarea tranzitului intestinal în primele 4 săptămâni de tratament a fost

The efficacy of *ixekizumab* was assessed in several clinical trials whose results showed a decrease in the affected area and severity of lesions accompanied by an improvement in the quality of life: obtaining at week 12 a PASI 75 for 90% of patients treated with *ixekizumab* - vs 47% for *etanercept* - and PASI 100 in 41% of patients in the *ixekizumab* group vs 5% of patients in the *etanercept* group [12] (clinical studies UNCOVER 1, UNCOVER 2 and UNCOVER 3) [12,13].

C. Apremilast

The pathophysiological pathway of phosphodiesterase 4 (PDE4) in psoriasis is linked to the activation of the keratinocyte receptors by pro-inflammatory molecules inducing inflammatory cascade. The once activated receptors induce a production of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) that activates PDE4. An increase in PDE-4 induces the synthesis command in the nucleus and then the expression of TNF-alpha, IL-17 etc., which are considered as *primum-movensal* to induction of the psoriasis plaques. *Apremilast* inhibits PDE4 (half-life of 9 hours), indirectly inhibiting the upstream induction of the pro-inflammatory pro-psoriasis cytokine expression (Fig. 7).

Apremilast (Otezla® - Celgene® 30 mg tablets) - is an oral phosphodiesterase 4 (PDE-4) inhibitor, indicated in moderate to severe psoriasis in case of failure, contraindication or intolerance to *one of the conventional treatments between methotrexate or acitretine or closporine or phototherapy*.

The double-blind randomized Phase III study concerning *apremilast* (30 mg X 2/day) vs placebo for 52 weeks (“ESTEEM 1” study [14]) in adult psoriatic patients (n = 282 placebo, n = 562 *apremilast*) showed that in the *apremilast* group at week 16–33% of patients achieved a PASI 75 vs 5% in the placebo group; at week 52 PASI 75 was obtained in 61% of *apremilast* patients. A similar Phase III study (“ESTEEM 2” [15]) showed at week 16 a PASI 75 obtained in 28% of patients in the *apremilast* group and a PASI 50 in 55% of patients; at week 52 a PASI 50 in 80% of the cases. In both “ESTEEM” studies (n = 562; n = 274), the adverse effects were rare (<1%) and they were not serious: nausea, mild respiratory infections. Acceleration of intestinal transit in the first 4 weeks of treatment was reported in 15% and

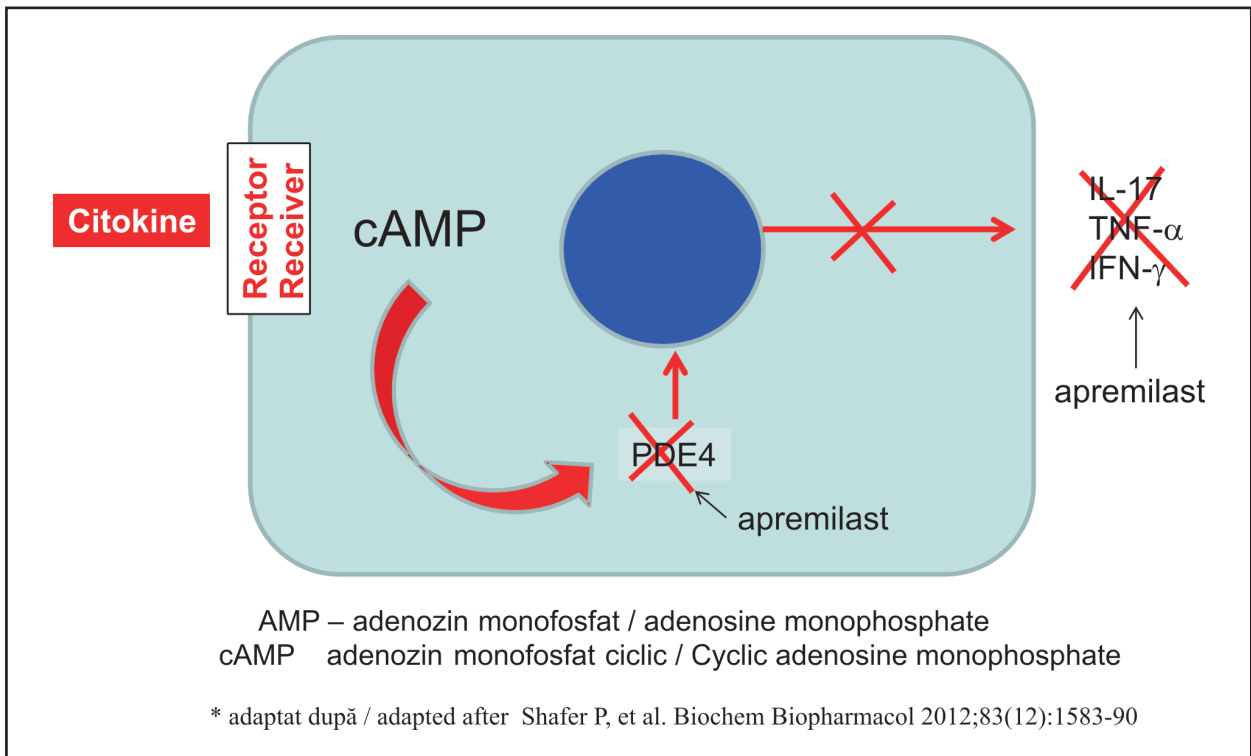


Fig. 7. Calea fiziopatologică a fosfodiesterazei 4 (PDE4)*
 Fig. 7. Pathophysiological pathway of phosphodiesterase 4 (PDE4) *

raportată în 15% și respectiv 19% din pacienții tratați cu *apremilast*. [14,15]. O pierdere în greutate de 5% până la 10% din greutatea inițială a fost raportată în 10% din pacienții grupului *apremilast* (vs 3% în grupul *placebo*). [16]

Alte bioterapii în studii clinice de fază II și III: anti-IL-23 (p19)*

Trei bioterapii din familia anti-IL23 sunt în curs de studiu înainte de a fi aprobate: *guselkumab*, *tildrakizumab* și *risankizumab* (BI 665066) (Fig. 8).

Guselkumab (Janssen®) administrat 200 mg în SC la săptămânile 0, 4, 16 apoi la fiecare 12 săptămâni a permis obținerea unui scor Psoriasis Global Assessment (PGA) mai mic de 1 la 83% din pacienții tratați. [17]

Tildrakizumab (MK-3222 - Merck®) a obținut un PASI 75 la săptămâna 16 la 74% din pacienți (administrat în SC 200 mg la săptămânile 0, 4 și 16). [17] Într-un studiu comparativ vs *etanercept* PASI 75 la săptămâna 28 a fost obținut la 73% din

19% of patients treated with *apremilast*. [14,15]. A weight loss of 5% to 10% of the initial weight was reported in 10% of patients in the *apremilast* group (vs 3 % in the *placebo* group). [16]

Other biotherapies in Phase III and III studies: anti-IL-23 (p19) *

Three anti-IL23 family therapies are being studied before being approved: *guselkumab*, *tildrakizumab* and *risankizumab* (BI 665066) (Fig. 8).

Guselkumab (Janssen®) administered 200 mg in SC at weeks 0, 4, 16 then every 12 weeks allowed to obtain a Psoriasis Global Assessment (PGA) score below 1 in 83% of the treated patients. [17]

Tildrakizumab (MK-3222-Merck®) obtained a PASI 75 at week 16 in 74% of the patients (administered in SC 200 mg at weeks 0, 4 and 16). [17] In a comparator study of *etanercept* PASI 75 at week 28 was obtained in 73% of patients in the *tildrakizumab* 200 mg group and 54% in the group

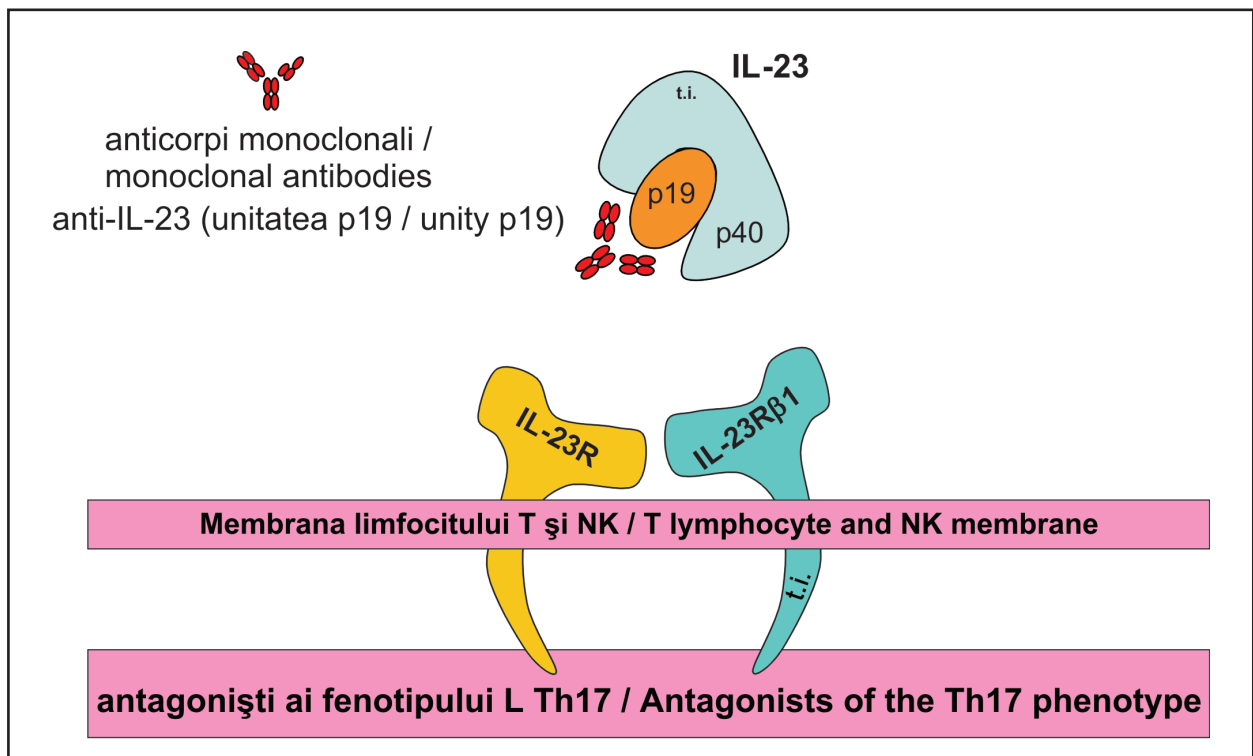


Fig. 8. Bioterapiile anti-IL-23
Fig. 8. Anti-IL-23 biotherapies

pacienți în grupul *tildrakizumab* 200 mg și la 54% în grupul *etanercept* 50 mg/săptămâna. [19]

Risankizumab (BI 65506 - AbbVie®/Boehringer Ingelheim®) administrat în doză unică 1 mg/kg a obținut la săptămâna 24 un PASI 75 la 87% din pacienți, un PASI 90 la 58% și un PASI 100 la 16%, valori menținute la 66 de săptămâni după o singură administrare. [20]

Concluzii

Noile terapii *secukinumab*, *ixekizumab* și *apremilast* au fost recent aprobate pe piața europeană pentru psoriazisul în plăci moderat-sever rezistent la terapiile convenționale, lărgind arsenalul terapeutic deja inițiat în urmă cu mai mult de o decadă de către bioterapiile anti-TNF și anti-IL-12/23. Procentul pacienților ameliorați, cu un PASI 75, PASI 90 și PASI 100 la săptămânile 12 și 16 este din ce în ce mai mare în cazul pacienților tratați cu bioterapii anti-IL17, procent care se anunță și mai ridicat cu anti-IL-23 în curs de studiu. Fără a cădea în tentația „cursei pentru o

of patients treated with *etanercept* 50 mg/week. [19]

Risankizumab (BI 65506-AbbVie®/Boehringer Ingelheim®) administered in a single dose of 1 mg/kg achieved at week 24 a PASI of 75 in 87% of patients, a PASI of 90 in 58% of patients and a PASI of 100 in 16%, values maintained at 66 weeks after one single administration. [20]

Conclusions

The new therapies *secukinumab*, *ixekizumab* and *apremilast* have recently been approved on the European market for moderate to severe plaque psoriasis resistant to conventional therapies, broadening the therapeutic arsenal already initiated more than one decade ago by anti-TNF and anti-IL-12/23 biotherapies. The percentage of relieved patients with a PASI 75, PASI 90 and PASI 100 at week 12 and 16 is increasingly higher in the case of IL17-treated patients, which is even higher with anti-IL-23 in course of study. Without falling into the temptation of "the race for

eficacitate și rapiditate maximă" a noilor terapii, alegerea tratamentului sistemic pentru pacienții cu psoriazis moderat-sever în eșec terapeutic sau contraindicație la terapiile convenționale trebuie întotdeauna orientat în funcție de particularitățile fiecărui pacient (anamneză, examen clinic și investigații pre-terapeutice riguroase) și de asemenea în funcție de profilul eficacitate-toleranță a fiecărui nou medicament aprobat.

maximum efficacy and rapidity" of the new therapies, the choice of a systemic treatment for patients with moderate to severe psoriasis in case of therapeutic failure or contraindication to conventional therapies should always be oriented according to the particularities of each patient (anamnesis, clinical examination and rigorous pre-therapeutic investigations) and also according to the efficacy-tolerance profile of each newly approved drug.

Bibliografie/Bibliography

1. Farber EM. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(4):640-5.
2. Mrowietz U et al. *Arch Derm Res* 2011;303:1-10.
3. Bissonette R – SYM008 AAD 2016.
4. Guttman-Yassky E, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1420-32.
5. Biedermann T, et al. *Front Immunol* 2015;6:353.
6. Lynde CW, et al. *J Am Acad Dermatol* 2014 ;71(1):141-150.
7. Fan T, et al. *Clin Immunol*. 2016;165:47-54.
8. Thaci D, et al. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
9. Gottlieb AB, et al. *J Drugs Dermatol*. 2015 Aug;14(8):821-33.
10. Langley RG, et al. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
11. Blauwelt A, et al. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):484-93.
12. Griffiths CE, et al. *Lancet* 2015;386: 541-51
13. Gordon KB, et al. *N Engl J Med*. 2016;375 : 345-356
14. Papp K, et al. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):37-49.
15. Paul C, et al. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387-99.
16. Food and Drug Administration Feb 2017. Appl number 205437Ori1s100:medical rev.
17. Gordon KB, et al. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136-44
18. Papp K, et al. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):930-9.
19. Reich K, et al. *Lancet* 2017;S0140-6736(17):31279-5.
20. Krueger JG, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136(1):116-124.

Conflict de interese

Conflict of interest

Pentru acest articol autorul nu are nici un conflict de interes de declarat.

Dr. Ionescu este investigator Psobiotec® - Franța, orator Novartis® - Franța, Celgene® - Franța, membru al boardului R&D - Laboratoires Dermatologiques d'Uriage®- Franța.

For this article the author has no conflicts of interest to declare.

Dr Ionescu is investigator Psobiotec® - France, orator Novartis® - France, Celgene® - France, Member of the R & D Board - Laboratoires Dermatologiques d'Uriage® - France.

Adresa de corespondență:

Toni Ionescu
Policlinica de dermatologie – Spitalul Universitar „Saint-Louis”, Paris.
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Tel.: 33 6 22 46 98 87
Email : dr.toni.ionescu@gmail.com

Correspondance address:

Toni Ionescu
Polyclinique de dermatologie, Hôpital Universitaire « Saint-Louis »
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Tél.: 33 6 22 46 98 87
Email : dr.toni.ionescu@gmail.com