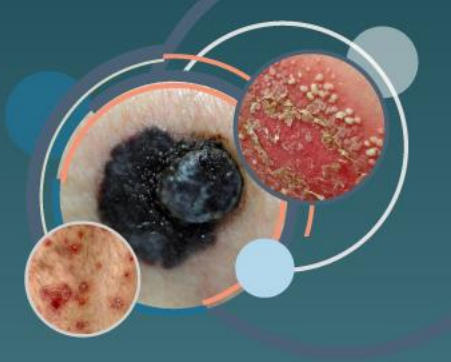
SCUOLA DERMATOLOGICA
SERGIO CHIMENTI

ROMA 17-18 Maggio 2024
Roma Eventi - Piazza di Spagna - Via Alibert 5A, 00187 Roma

1° INCONTRO 2024 YES or NO CONTEST
Dermatology Update

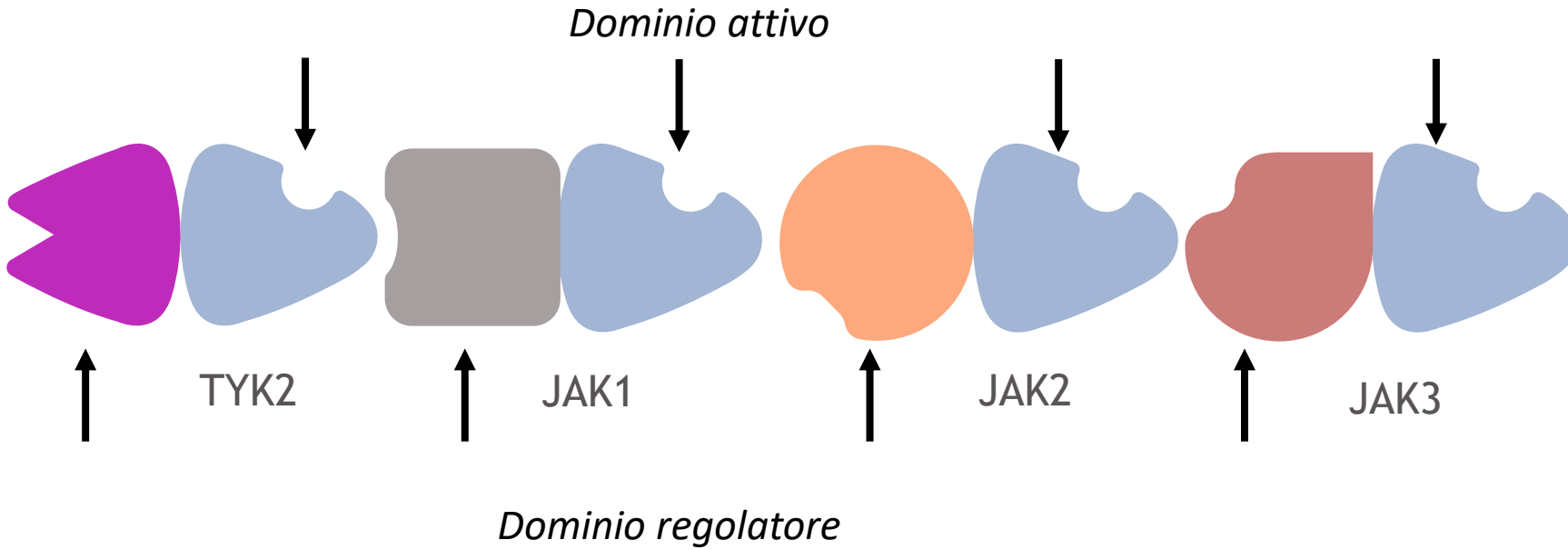


Lorenzo Maria Pinto

Casistica clinica:Place-in-therapy delle small molecules nella psoriasi :Deucravacitinib

Deucravacitinib

- Inibitore di **TYK2**
- Approvato FDA a settembre 2022 ed EMA a marzo 2023 per pazienti con psoriasi da moderata a severa
- La famiglia TYK2/JAK chinasi è costituita da 4 componenti, con due domini chinasici differenti:
  - **Dominio attivo (o catalitico)**
  - **Dominio regolatore**



Adapted from *Drugs*[1] and *J Med Chem*[2]
JAK, Janus kinase; TYK2, tyrosine kinase 2.
1. Banerjee S et al. *Drugs*. 2017;77:521-546. 2. Wrobleski ST et al. *J Med Chem*. 2019;62:8973-8995.

Deucravacitinib

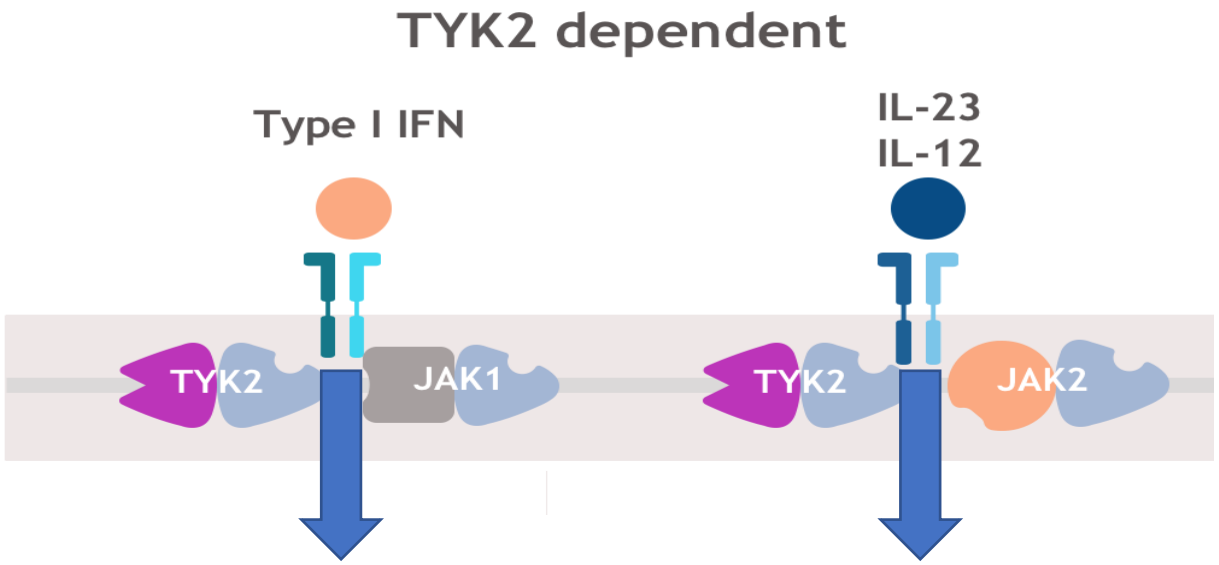
Gli eterodimeri TYK2/JAK rispondono a diversi segnali chiave mediati delle citochine:

- TYK2 è responsabile dell'attivazione del segnale mediato da IL-12, IL-23 e dell'INF di tipo I

		Citochine
TYK2	JAK1	• Type I IFN
TYK2	JAK2	• IL-12 • IL-23
JAK1	JAK2	• IL-6 • IFNγ
JAK1	JAK3	• IL-2 • IL-4 • IL-7 • IL-9 • IL-15 • IL-21
JAK2	JAK2	• EPO • TPO • GH • GM-CSF

Deucravacitinib

Meccanismo d'azione



- Maturazione cellule dendritiche
- Differenziazione B-cells e produzione di anticorpi
- Differenziazione Th1/Th17
- Attivazione cellule dendritiche e secrezione IL-17, TNFα e IFNγ

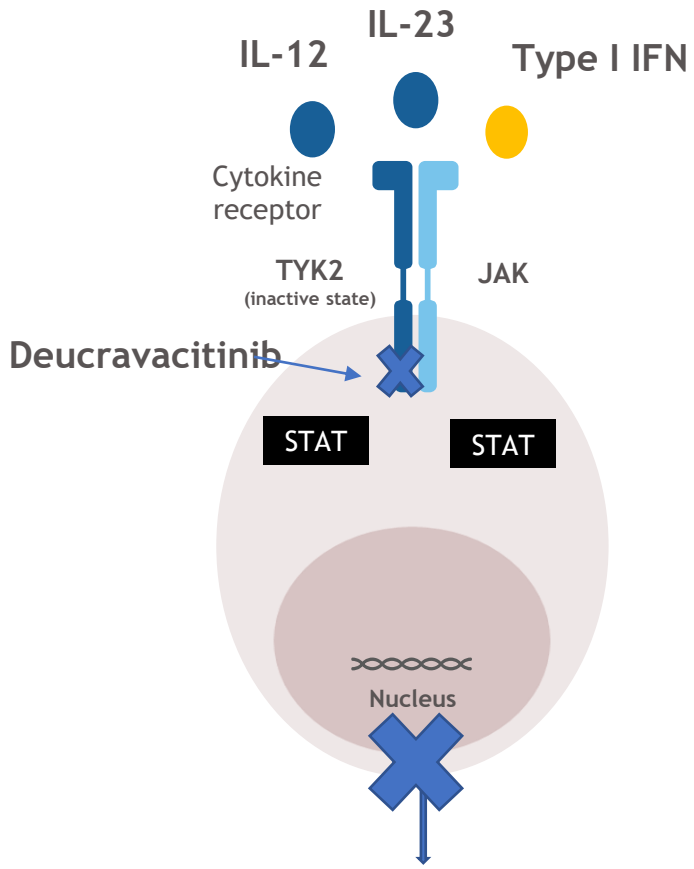
Deucravacitinib

Meccanismo d'azione

- **Inibitore orale, selettivo ed allosterico del dominio regolatore TYK2.**

- Si lega al sito regolatore di TYK2, riducendo l'affinità di legame tra l'ATP ed il sito attivo**.**

- Il legame allosterico permette maggiore specificità rispetto ad altri inibitori di tipo competitivo.



Attivazione di risposta immunospecifica
Aumento di citochine proinfiammatorie (e.g. IL-23, IL-17) ed attivazione Asse Th1, Th17

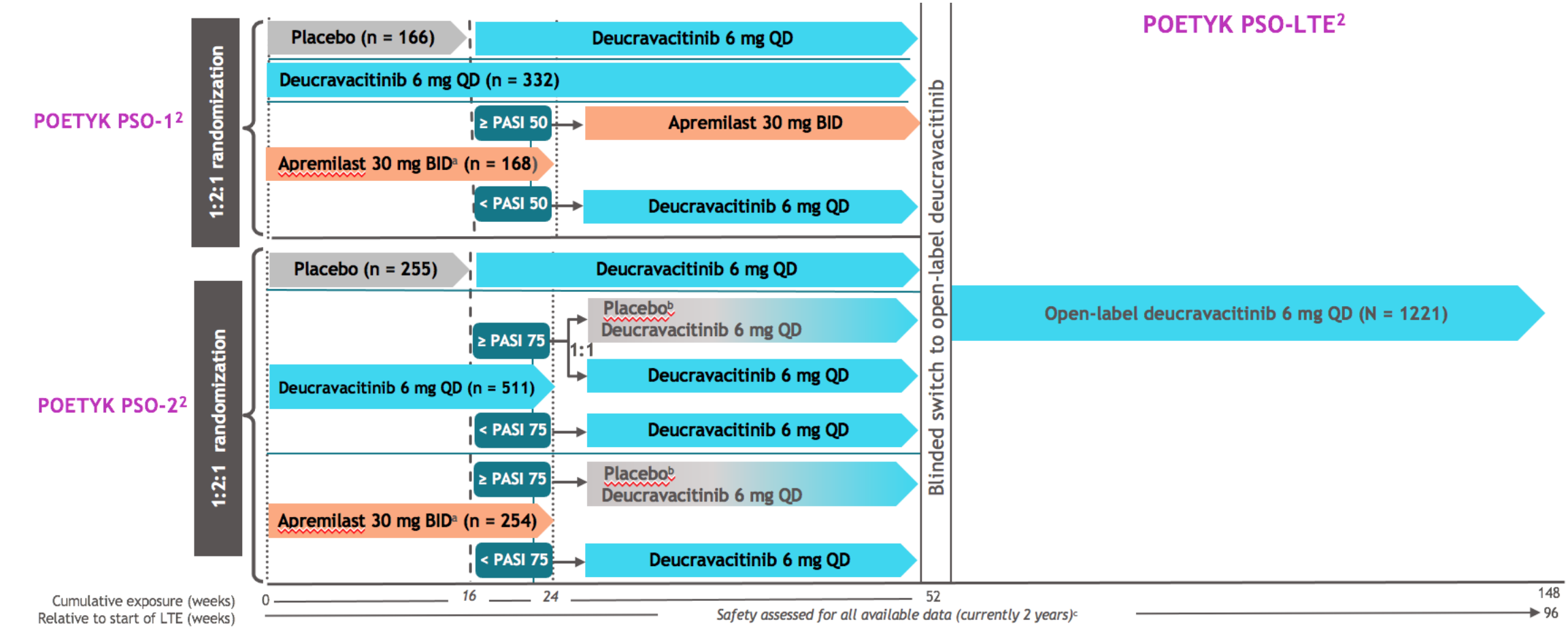
Deucravacitinib

Meccanismo d'azione

Small molecules vs mAbs (biologics): considerations		
	Small molecule	**mAb**
Administration[1-3]	Oral	IV/SC
Half-life[2,3]	Short (e.g. dosed daily or multiple times a day)	Long (e.g. dosed biweekly or monthly)
Target[2,3]	Extra/intracellular	Extracellular
Immunogenicity[1,3]	Non-immunogenic	Neutralizing ADA potential
Toxicity[1,3]	Off-target effects of compound and metabolites	Receptor mediated
Drug interaction[3]	Possible	Rare
Production[1,3]	Chemical synthesis, easy	Biological production, complex

Deucravacitinib

Studio clinico registrativo



Adapted from with permission from Warren RB.[2]

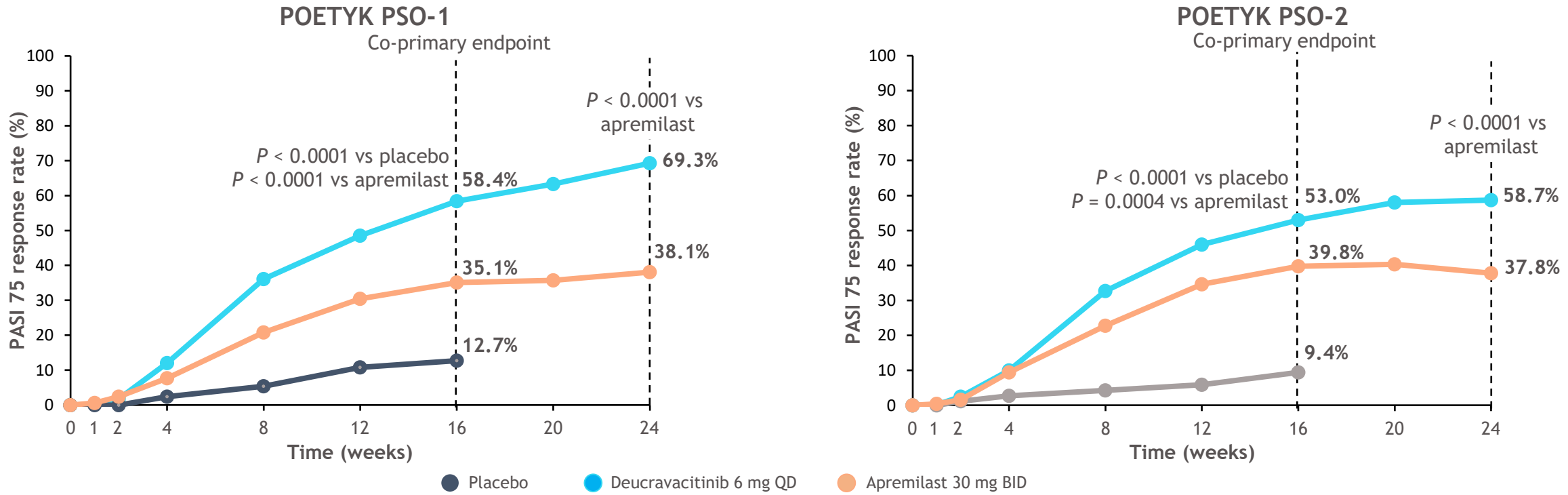
[a]Apremilast was titrated from 10 mg QD to 30 mg BID over the first 5 days of dosing.[2] [b]Upon relapse (≥ 50% loss of Week 24 PASI percent improvement from baseline), patients were switched to deucravacitinib 6 mg QD.[2] [c]Safety assessed through the cutoff date of October 1, 2021.[2]

BID, twice daily; LTE, long-term extension; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PASI 50, ≥50% reduction from baseline in PASI; PASI 75, ≥75% reduction from baseline in PASI; QD, once daily.

1. ClinicalTrials.gov. Accessed March 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04036435. 2. Warren RB et al. Poster presentation at San Diego Dermatology Symposium; March 11-13, 2022; San Diego CA.

Deucravacitinib

Studio clinico registrativo



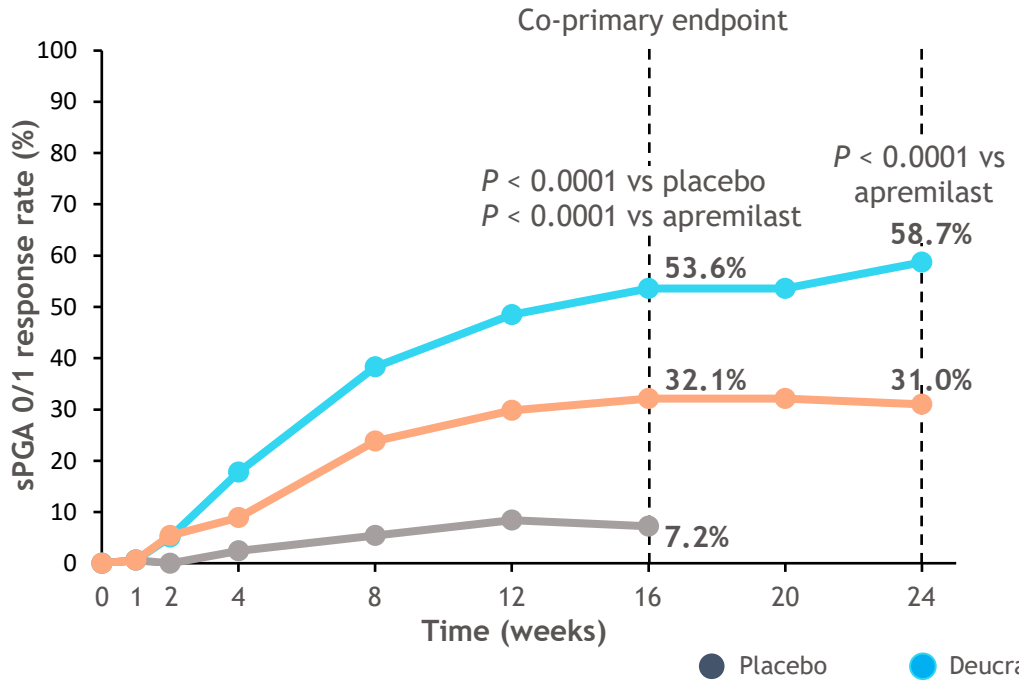
La percentuale di pazienti trattati con **deucravacitinib** che raggiunge l'endpoint primario in termini di **PASI 75** è superiore rispetto ai paziente in placebo e trattati con apremilast. Tale differenza viene mantenuta anche alla settimana 24

Reproduced with permission from *J Am Acad Dermatol*[1] and Warren RB[2]
BID, twice daily; NRI, nonresponder imputation; PASI 75, 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index score; QD, once daily.
1. Armstrong AW et al. *J Am Acad Dermatol*. 2022. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.002. 2. Warren RB et al. Oral presentation at EADV Annual Meeting; September 29-October 2, 2021; Virtual. Abstract FC03.06.

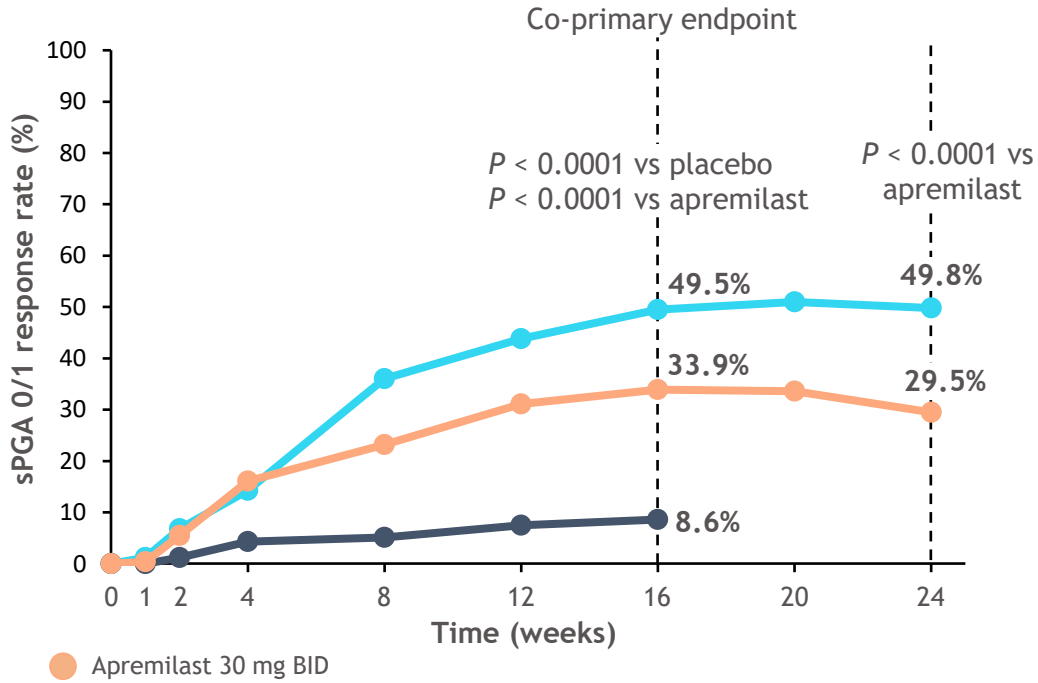
Deucravacitinib

Studio clinico registrativo

POETYK PSO-1



POETYK PSO-2



Placebo · Deucravacitinib 6 mg QD · Apremilast 30 mg BID

Altro Co-primary endpoint era il raggiungimento di **sPGA 0/1:** anche in questo caso è valutata una risposta nettamente superiore da parte del gruppo in trattamento con deucravacitinib, rispetto ad apremilast ed al placebo

Deucravacitinib

Profilo di sicurezza

AE category, n,[a] EAIR events per 100 PY	Placebo (n = 666) (total PY, 240.9)		Deucravacitinib (n = 1364) (total PY, 969.0)		Apremilast (n = 422) (total PY, 221.1)	
	n (%)	EAIR/ 100 PY	n (%)	EAIR/ 100 PY	n (%)	EAIR/ 100 PY
Any AEs[1]	347 (52.1)	217.4	995 (72.9)	229.2	299 (70.9)	281.1
Serious AEs[1]	14 (2.1)	5.7	55 (4.0)	5.7	9 (2.1)	4.0
AEs leading to discontinuation[1]	23 (3.5)	9.3	43 (3.2)	4.4	26 (6.2)	11.6
Deaths[1b]	1 (0.2)	0.4	2 (0.1)[b]	0.2	1 (0.2)	0.4
Most common AEs (≥ 5%) in any active treatment group[1]						
Nasopharyngitis[1]	54 (8.1)	22.7	229 (16.8)	26.1	54 (12.8)	25.9
Upper respiratory tract infection[1]	33 (5.0)	13.5	124 (9.1)	13.4	27 (6.4)	12.4
Headache[1]	21 (3.2)	8.6	80 (5.9)	8.5	53 (12.6)	26.0
Diarrhea[1]	28 (4.2)	11.5	69 (5.1)	7.3	54 (12.8)	26.5
Nausea[2]	10 (1.5)	4.1	20 (1.5)	2.1	47 (11.1)	22.9

- Eventi avversi più comuni: **rinofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, cefalea e diarrea** (I più frequenti ossia che si sono presentati almeno 3 volte nei 3 bracci)
- Manifestazioni cutanee più comuni: follicolite nel 2% dei pazienti ed acne 2.1%.

Table I. Baseline patient demographics and disease characteristics

Parameter	Placebo (n = 166)	Deucravacitinib 6 mg every day (n = 332)	Apremilast 30 mg twice a day (n = 168)	Total (N = 666)
Age, mean (SD), y	47.9 (14.0)	45.9 (13.7)	44.7 (12.1)	46.1 (13.4)
Weight, mean (SD), kg	89.1 (22.3)	87.9 (21.8)	87.5 (21.1)	88.1 (21.7)
BMI, mean (SD), kg/m^2	30.2 (7.4)	29.8 (7.0)	29.6 (6.7)	29.9 (7.0)
Sex, n (%)				
Male	113 (68.1)	230 (69.3)	110 (65.5)	453 (68.0)
Female	53 (31.9)	102 (30.7)	58 (34.5)	213 (32.0)
Race, n (%)				
White	128 (77.1)	267 (80.4)	139 (82.7)	534 (80.2)
Black or African American	3 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.6)	6 (0.9)
Asian	34 (20.5)	59 (17.8)	28 (16.7)	121 (18.2)
Other	1 (0.6)	4 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.8)
Age at disease onset, mean (SD), years	31.5 (14.7)	29.6 (15.1)	27.8 (13.1)	29.6 (14.6)
Duration of disease, mean (SD), years	17.3 (12.8)	17.1 (12.4)	17.7 (11.8)	17.3 (12.3)
Psoriasis-related history, n (%)				
Scalp	155 (93.4)	298 (89.8)	156 (92.9)	609 (91.4)
Nails	76 (45.8)	138 (41.6)	64 (38.1)	278 (41.7)
Psoriatic arthritis	26 (15.7)	64 (19.3)	31 (18.5)	121 (18.2)
Prior systemic treatment use, n (%)				
Yes	109 (65.7)	200 (60.2)	109 (64.9)	418 (62.8)
Biologic*	63 (38.0)	130 (39.2)	66 (39.3)	259 (38.9)
Nonbiologic	46 (27.7)	70 (21.1)	43 (25.6)	159 (23.9)
No	57 (34.3)	132 (39.8)	59 (35.1)	248 (37.2)
sPGA score (0-4), n (%)				
3 (moderate)	128 (77.1)	257 (77.4)	139 (82.7)	524 (78.7)
4 (severe)	37 (22.3)	75 (22.6)	29 (17.3)	141 (21.2)
PASI (0-72), mean (SD)	20.7 (8.0)	21.8 (8.6)	21.4 (9.0)	21.4 (8.6)
BSA involvement, mean (SD), %	25.3 (16.9)	26.6 (15.9)	26.6 (16.1)	26.3 (16.2)
DLQI (0-30), mean (SD)	11.4 (6.6)	12.0 (6.7)	12.4 (6.8)	12.0 (6.7)
PSSD symptom score (0-100), mean (SD)	51.4 (26.8)	51.7 (25.2)	56.2 (25.2)	52.8 (25.6)
ss-PGA ≥3, n (%)	121 (72.9)	209 (63.0)	110 (65.5)	440 (66.1)

BMI, Body mass index; *BSA*, body surface area; *DLQI*, Dermatology Life Quality Index; *IL*, interleukin; *PASI*, Psoriasis Area and Severity Index; *PSSD*, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; *sPGA*, static Physician's Global Assessment; *ss-PGA*, scalp-specific Physician's Global Assessment.
*Including tumor necrosis factor inhibitors or antibodies to IL-23p19, IL-12/23p40, or IL-17.

Deucravacitinib

Real world evidence

- Non ci sono dati real life di efficacia e sicurezza su **deucravacitinib**
- Prossimo **EADV ad Ottobre 2024** saranno presentati i risultati in un setting real world.
- AAD di Febbraio 2024 sono state presentate le principali caratteristiche demografiche dei pazienti che hanno intrapreso terapia con deucravacitinib

Patient demographics, disease and treatment characteristics			
BMI (%)* N=346	Underweight/ normal 20.4%	Overweight 36.8%	Obese 42.7%
BSA (%) N=343	<3 19.5%	3-10 53.4%	>10 27.1%
Mean PASI Score 0-72 N=344	5.7		
PsO duration (years) N=345	13.8		
Special areas (%) N=346	Any 57.8	44.5	14.7	14.2	6.9
Comorbidities (%) N=346	Any 75.1	Cancer 4.6	CV 7.8	Hypertension 37.1	Hyperlipidemia 24.3	Diabetes 17.1	Depression 41.9
Biologic naïve (%) N=346	52		
Dermatologist identified PsA (%) N=345	34.5		

1. Deucravacitinib si lega al dominio regolatore di TYK2?

1. **Sì**
2. **No**

2. Nello studio di fase 3 POETYK PSO-1 l'endpoint primario era PASI-90?

1. **Sì**
2. **No**

3. TYK 2 media la trasduzione del segnale indotto dall'IL-2?

1. **Sì**
2. **No**