

**Ιξεκιζουμάμπη (Αναστολέας 17^A):
Επαναπροσδιορίζοντας τη θεραπευτική προσέγγιση
της ψωριασικής νόσου**

Αικατερίνη Πατσατσή

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας ΑΠΘ

Honoraria as an advisory board member and/or as a speaker

- Abbvie, Genesis Pharma, Janssen, Leo, Lilly, Loreal, Novartis, UCB

Clinical trials

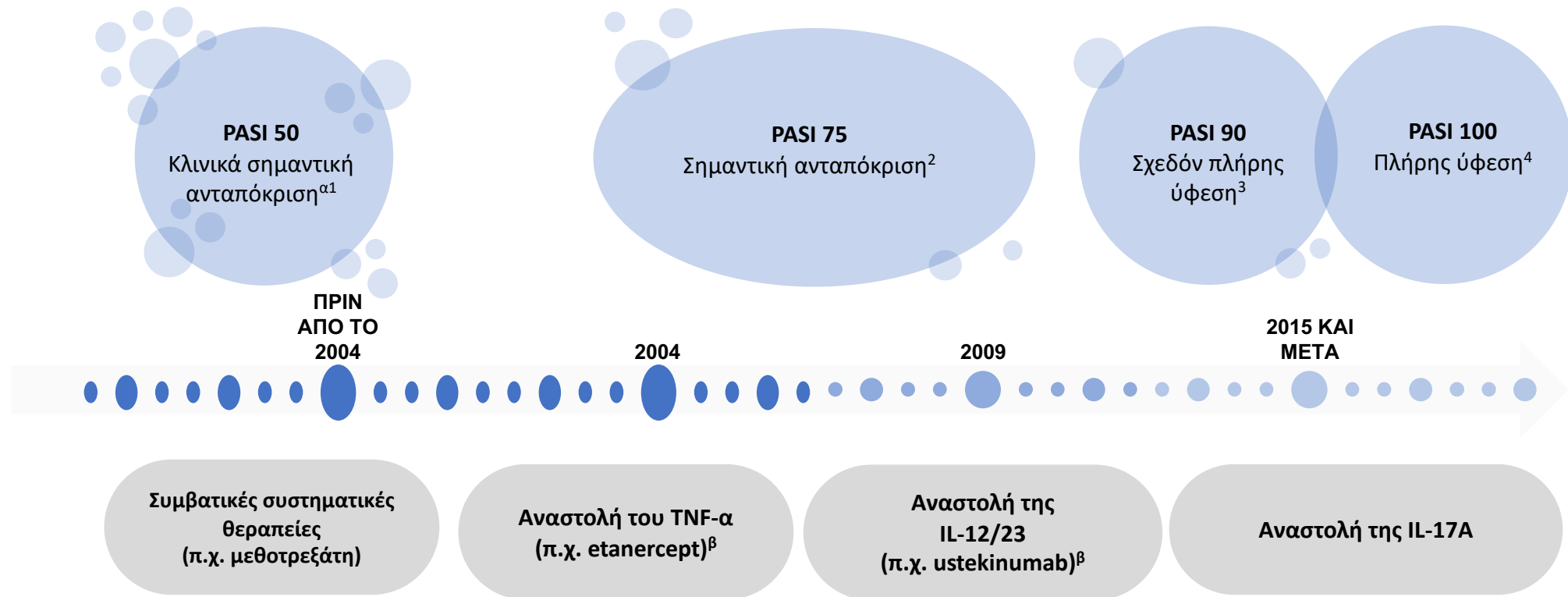
Principal Investigator

- Principia Biopharma

Sub-Investigator

- Abbvie, Novartis, Genesis Pharma, Sanofi

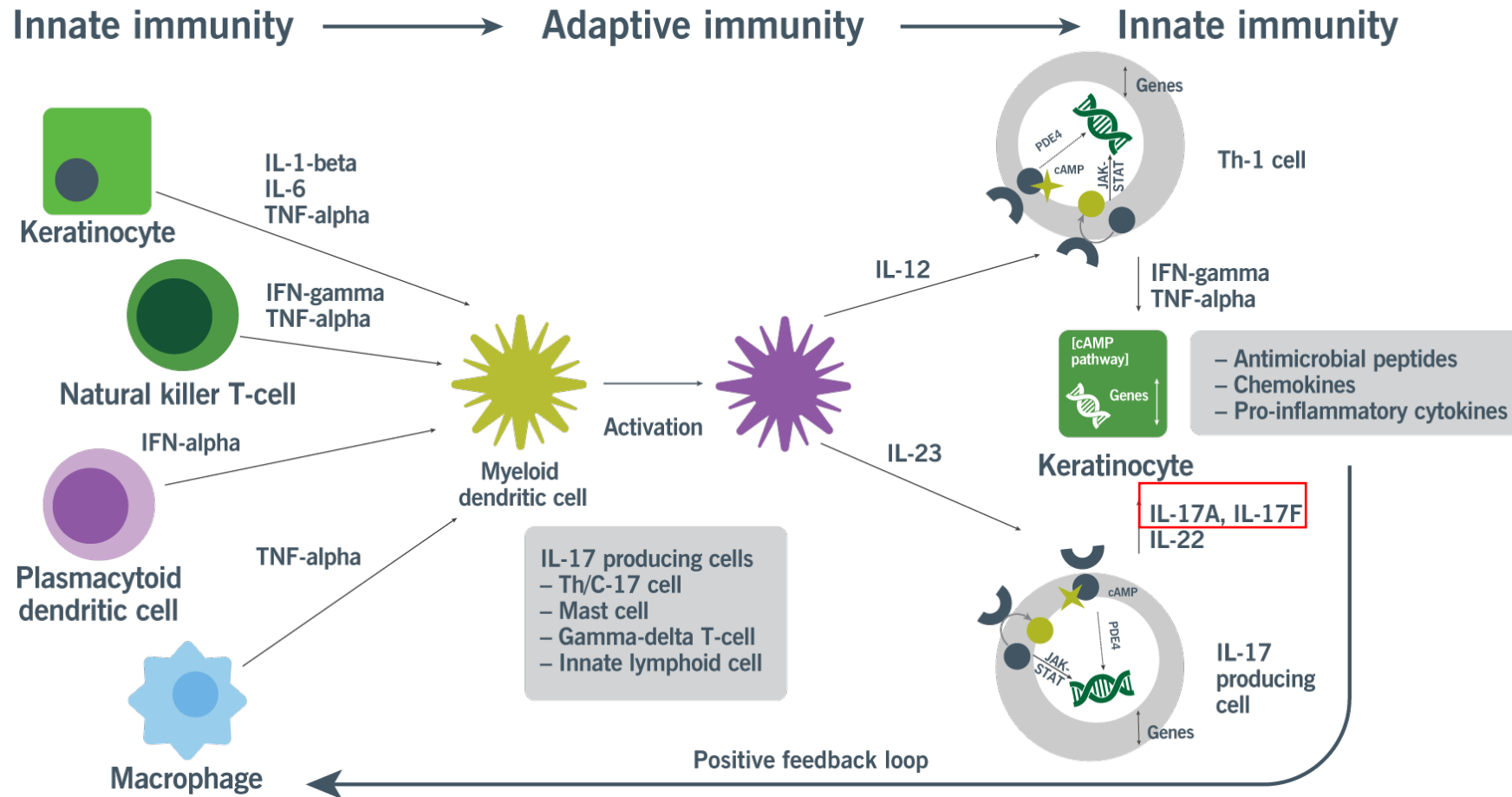
Η πορεία των θεραπευτικών στόχων μέσα σε 2 δεκαετίες



^αΕλάχιστη ανταπόκριση = PASI 25⁵. ^βΗ ημερομηνία αντιπροσωπεύει το έτος της έγκρισης του πρώτου φαρμάκου της κατηγορίας για την ψωρίαση στις ΗΠΑ. IL = Ιντερλευκίνη, PASI = Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, TNF = Παράγοντας Νέκρωσης του Όγκου.

1. Carlin CS, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:859-866. 2. Leonardi CL, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:2014-2022. 3. Papp KA, et al. *Lancet*. 2008;371:1675-1684. 4. Leonardi CL, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1190-1199. 5. Heydendael VM, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:658-665.

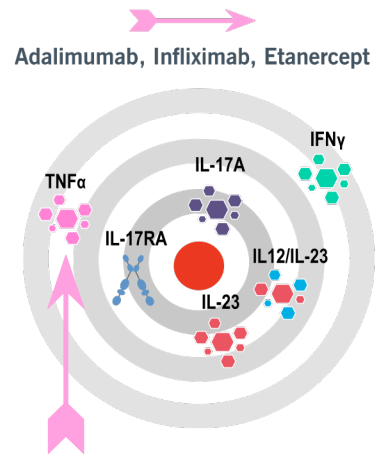
Η πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ψωρίασης παρέχει διάφορους στόχους για θεραπευτική παρέμβαση



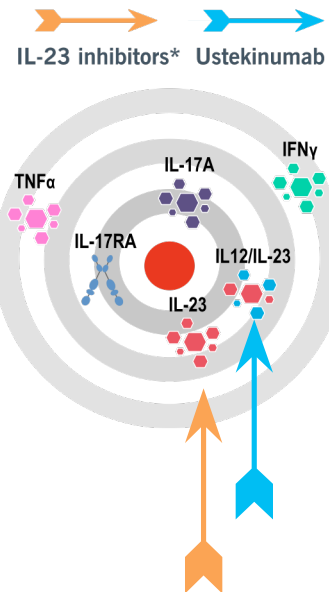
• Προσαρμογή από Alwan W et al. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: S2–6

Η θεραπευτική στόχευση σήμερα

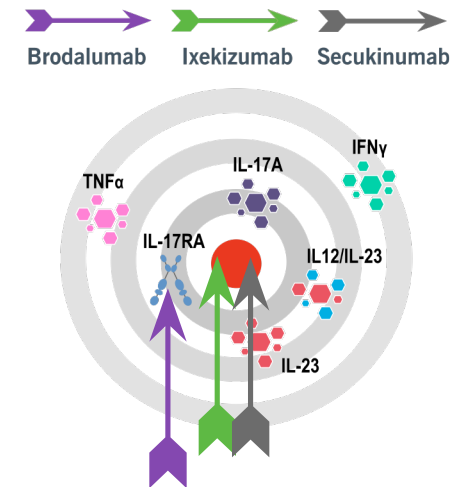
TARGETING TNF α



TARGETING IL-23



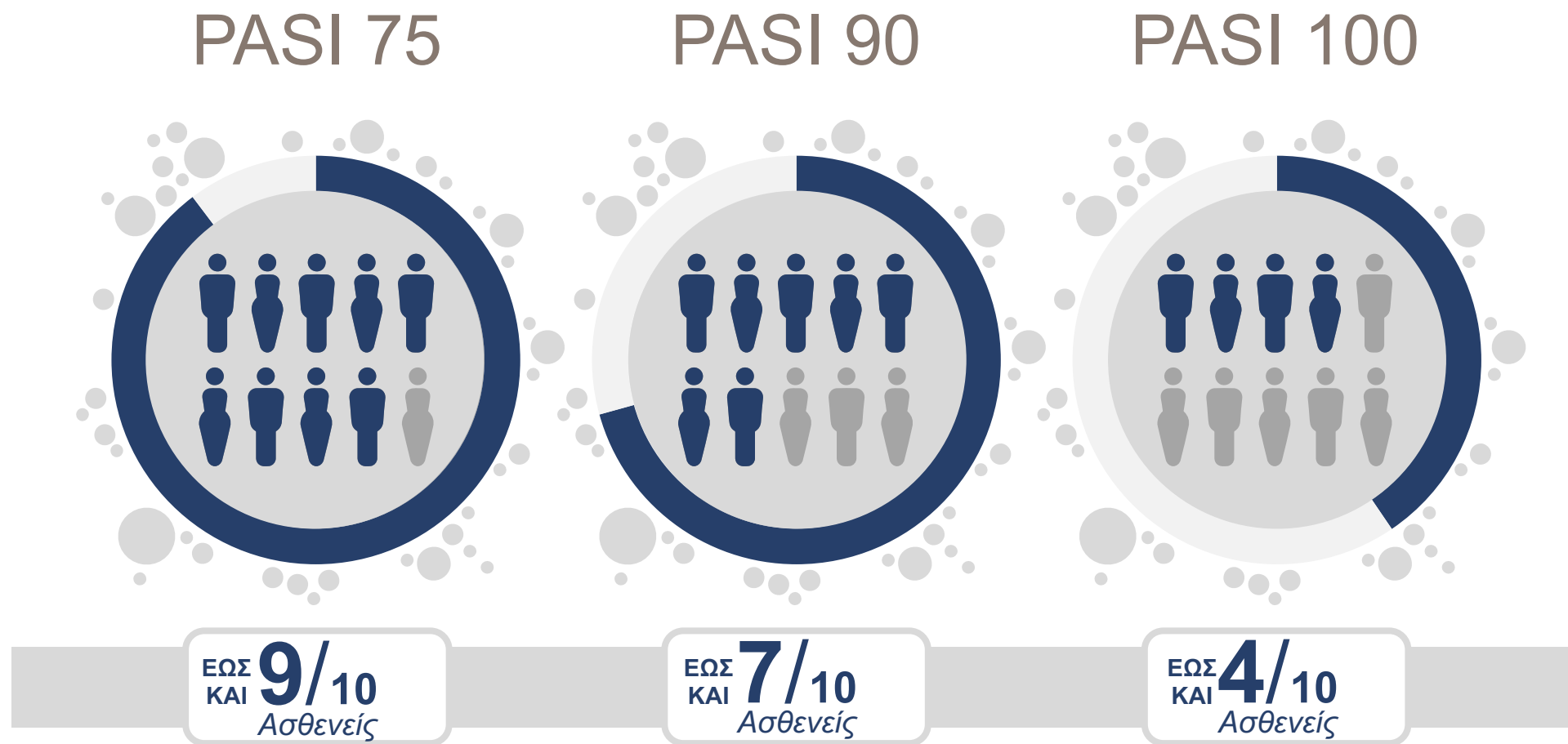
TARGETING IL-17A



Οι αναστολείς της *IL-23 είναι υπό έρευνα και δεν είναι ακόμη εγκεκριμένοι για χρήση
IFN, ιντερφερόνη; IL, ιντερλευκίνη; TNF, παράγοντες νέκρωσης όγκου

3.Lowes et al. Annu Rev Immunol 2014

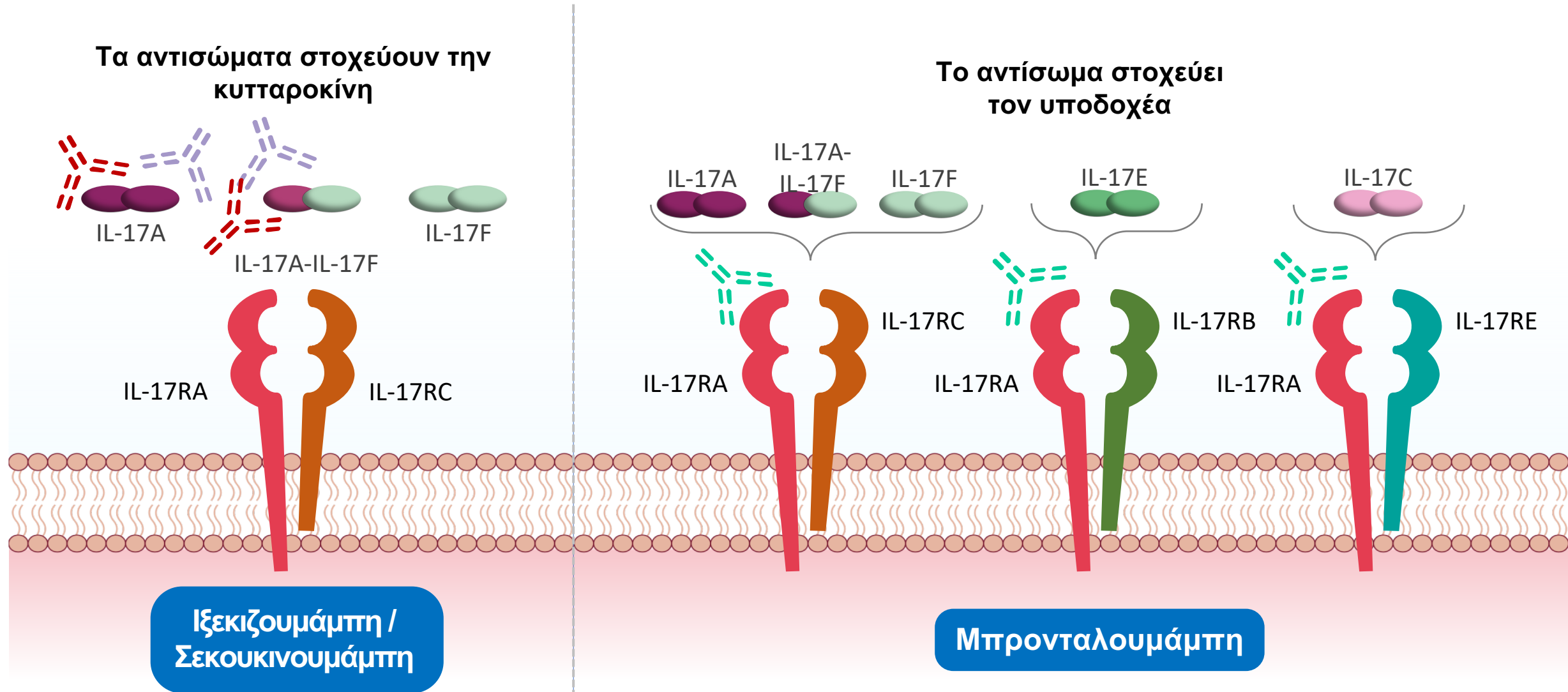
Η Πλειονότητα των Ασθενών Επιτυγχάνουν Πλήρη ή Σχεδόν Πλήρη Ύφεση με Αναστολή της Δράσης της IL-17A^{1,2}



IL = Ιντερλευκίνη, PASI = Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης.

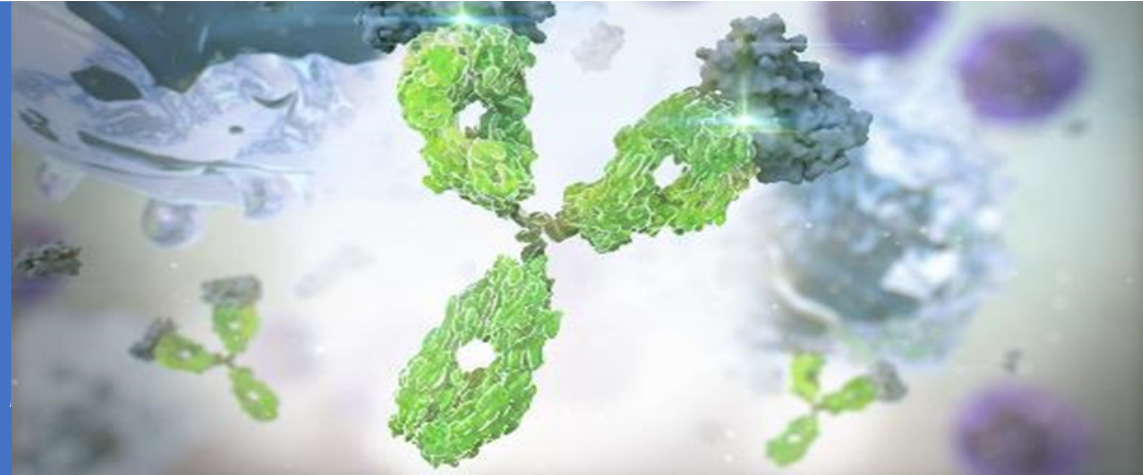
1. Griffiths CEM, et al. *Lancet* 2015;386:541-551. 2. Langley RG, et al. *N Engl J Med*. 2014;371:326-338.

Μηχανισμός δράσης της Ιξεκιζουμάμπης και των υπόλοιπων αναστολέων της IL-17



Τι είναι η Ιξεκιζουμάμπη;

Είναι ένα εξανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια ($< 3 \text{ pM}$) και εκλεκτικότητα στην ιντερλευκίνη 17A (IL-17A and IL-17A/F).



- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ~13 ημέρες.
- Διατίθεται σε προγεμισμένη πένα μιας χρήσης των 80 mg σε 1-mL

Ιxekizumab- Δοσολογικό σχήμα ψωρίασης



Η συνιστώμενη δόση του Ixekizumab είναι:

- 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δυο ενέσεις 80 mg) την εβδομάδα 0
- ακολουθούμενη από 80 mg (μια ένεση) της εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10, και 12
- και στη συνέχεια δοσολογία συντήρησης με 80 mg (μια ένεση) κάθε 4 εβδομάδες.

Ιξεκίζουμάμπη - Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας

- ✓ Θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.
- ✓ Θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά από την ηλικία των 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg και σε εφήβους που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Ψωριασική Αρθρίτιδα

- ✓ Θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε μία ή περισσότερες θεραπείες με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD)

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

- ✓ *Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα)* Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική θεραπεία.
- ✓ *Μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη αξονική σπονδυλαρθρίτιδα* Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό, μη ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη, αξονική σπονδυλαρθρίτιδα με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ή/και από ευρήματα σε τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI), οι οποίοι έχουν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Κλινικό Πρόγραμμα Ιξεκισουμάμης

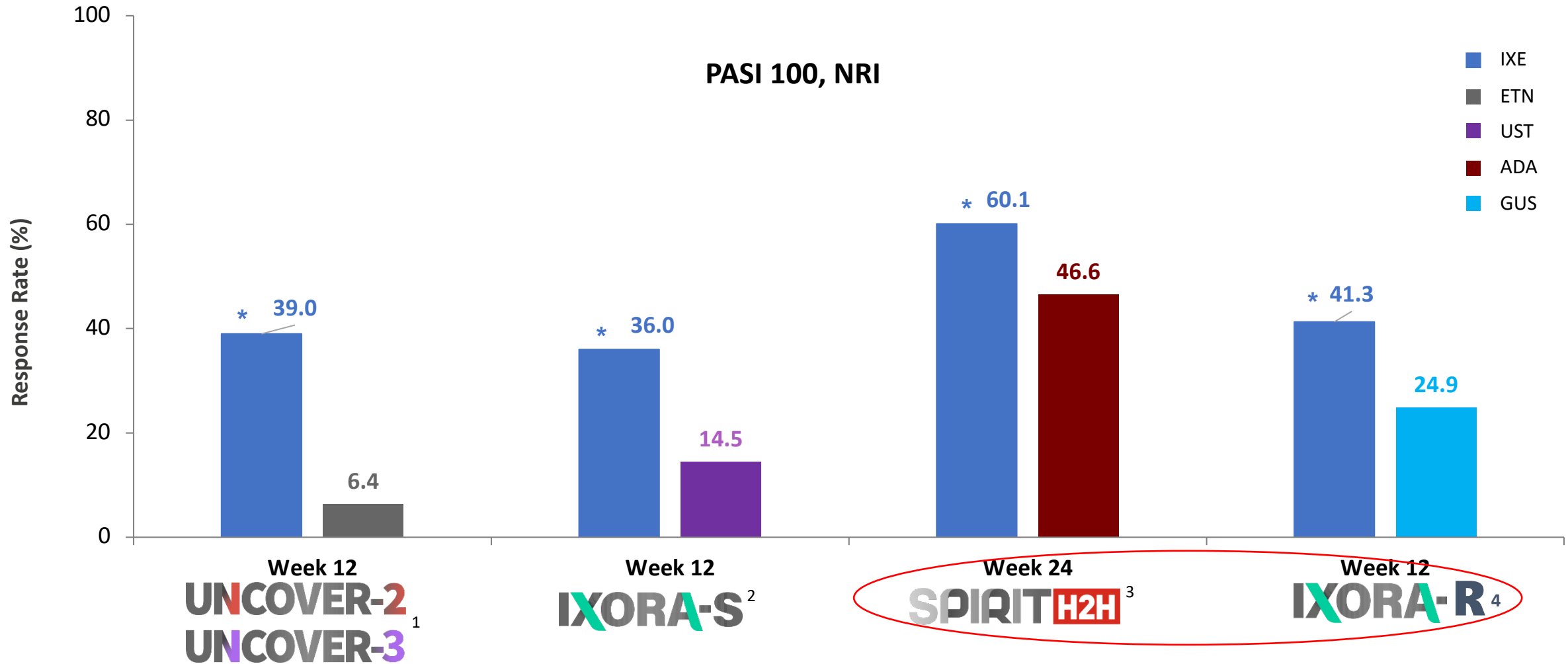
UNCOVER -1,-2,-3

IXORA-S

IXORA-R

SPIRIT H2H

Υπεροχή της Ιξεκιζουμάμπης στην επίτευξη PASI 100 σε 4 Η2Η κλινικές μελέτες έναντι άλλων βιολογικών παραγόντων



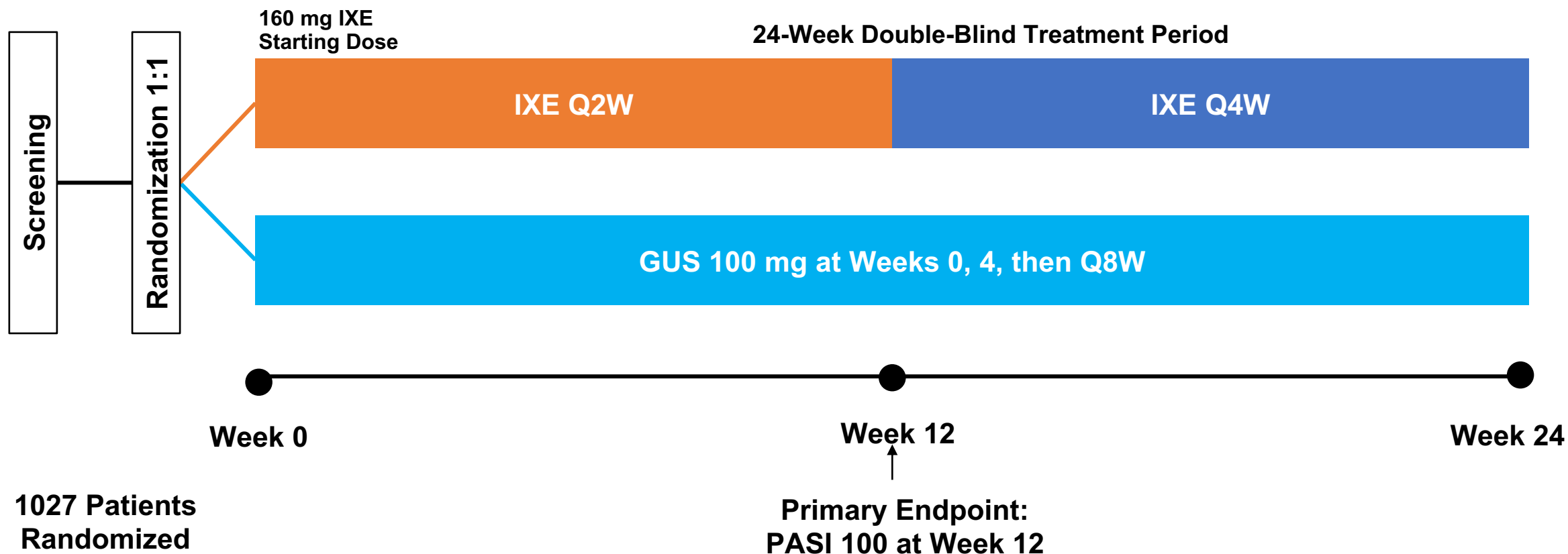
$P \leq .001$ vs. comparator.

ADA=adalimumab; ETN=Etanercept; GUS=Guselkumab; IXE= Ixekizumab, Starting dose of 160 mg, then IXE Q2W up to and including Week 12, followed by IXE Q4W thereafter; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; UST=UST=45 mg UST for patients ≤ 100 kg and 90 mg UST for patients >100 kg at Weeks 0 and 4, and every 12 weeks thereafter per label.

1. Gordon KB, et al. *New Engl J Med*. 2016;375(4):345–56; 2. Reich K, et al. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1014–1023; 3. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2019. 4. Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial *Br J Dermatol*. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

IXORA-R

Σχεδιασμός μελέτης IXORA-R



Η IXORA-R είναι μια μελέτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή παράλληλων ομάδων, που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ιξεκιζουμαμπης (n=520) συγκριτικά με το guselkumab (n=507) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση που δεν είχαν λάβει άλλο αναστολέα IL-23. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα της ιξεκιζουμαμπης είναι 160 mg (2 ενέσεις των 80 mg υποδορίως) στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες από την 2η έως τη 12η εβδομάδα. Μετά τη 12η εβδομάδα, η δόση συντήρησης είναι 80 mg κάθε 4 εβδομάδες¹. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για το Guselkumab είναι μία αρχική δόση των 100mg υποδορίως στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από μία δόση των 100 mg την 4η εβδομάδα, και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες.

Τελικά σημεία μελέτης

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:

Υπεροχή του Ixekizumab έναντι του Guzelkumab ως προς την επίτευξη **PASI 100 την εβδομάδα 12**

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

Υπεροχή του Ixekizumab έναντι του Guzelkumab ως προς την επίτευξη

- ✓ PASI 75 την εβδομάδα 2
- ✓ PASI 90 την εβδομάδα 4
- ✓ PASI 100 την εβδομάδα 4
- ✓ PASI 90 την εβδομάδα 8
- ✓ sPGA (0) την εβδομάδα 12
- ✓ PASI 50 την εβδομάδα 1
- ✓ PASI 100 την εβδομάδα 8
- ✓ PASI 100 την εβδομάδα 24

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κύρια κριτήρια ένταξης

- Χρόνια, μέτρια-σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με επιβεβαιωμένη διάγνωση χρόνιας κοινής ψωρίασης ≥ 6 μήνες από την τυχαιοποίηση
- Υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή/και συστηματική θεραπεία
- sPGA ≥ 3 and PASI ≥ 12 κατά τη διαλογή και την τυχαιοποίηση
- Προσβολή $\geq 10\%$ BSA κατά τη διαλογή και την τυχαιοποίηση

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού

- Φλυκταινώδης, ερυθροδερμική, ή/και σταγονοειδής μορφές ψωρίασης
- Ιστορικό ψωρίασης προκαλούμενης από τη χρήση φαρμάκων
- Κλινικά σημαντική έξαρση της νόσου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 εβδομάδων πριν από την ένταξη.
- Συνεδρίες τεχνητού φωτός για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την ένταξη και κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Υφιστάμενη ή πρόσφατη χρήση οποιουδήποτε βιολογικού παράγοντα για συγκεκριμένη χρονική περίοδο πριν από την ένταξη¹
- Προηγούμενη χρήση αναστολέων IL-23p19 καθώς και οποιαδήποτε κατάσταση ή αντένδειξη του guselkumab που αποτελεί λόγο αποκλεισμού ενός ασθενούς από τη μελέτη.
- Προηγούμενη συμμετοχή των ασθενών σε οποιαδήποτε μελέτη με Ιξεκιζουμάμπη ή αναστολέα IL-23p19 ή προηγούμενη θεραπεία με Ιξεκιζουμάμπη
- Προηγούμενη μη επαρκής ανταπόκριση σε αναστολέα IL-17, κατά την εκτίμηση του ερευνητή

¹Etanercept <28 ημέρες; infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, or alefacept <60 ημέρες, golimumab <90 ημέρες, secukinumab <5 μήνες, rituximab <12 μήνες, όλοι οι υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες (π.χ ustekinumab) <5 χρόνιας ημίσειας ζωής.

Δημογραφικά δεδομένα αναφοράς

	GUS N=507	IXE N=520
Age (years), mean (SD) ¹	49.0 (14.9)	49.0 (13.9)
Male, n (%) ¹	314 (62)	338 (65)
White race, n (%) ¹	431 (85)	439 (85)
Weight (kg), mean (SD)	94.6 (24.9)	96.6 (24.9)
<100 kg, n (%) ²	336 (66)	322 (62)
≥100 kg, n (%) ¹	171 (34)	197 (38)
BMI (kg/m ²), mean (SD) ¹	32.8 (7.9)	32.9 (7.9)
Country		
Canada, n (%) ¹	106 (21)	103 (20)
United States, n (%) ¹	401 (79)	417 (80)

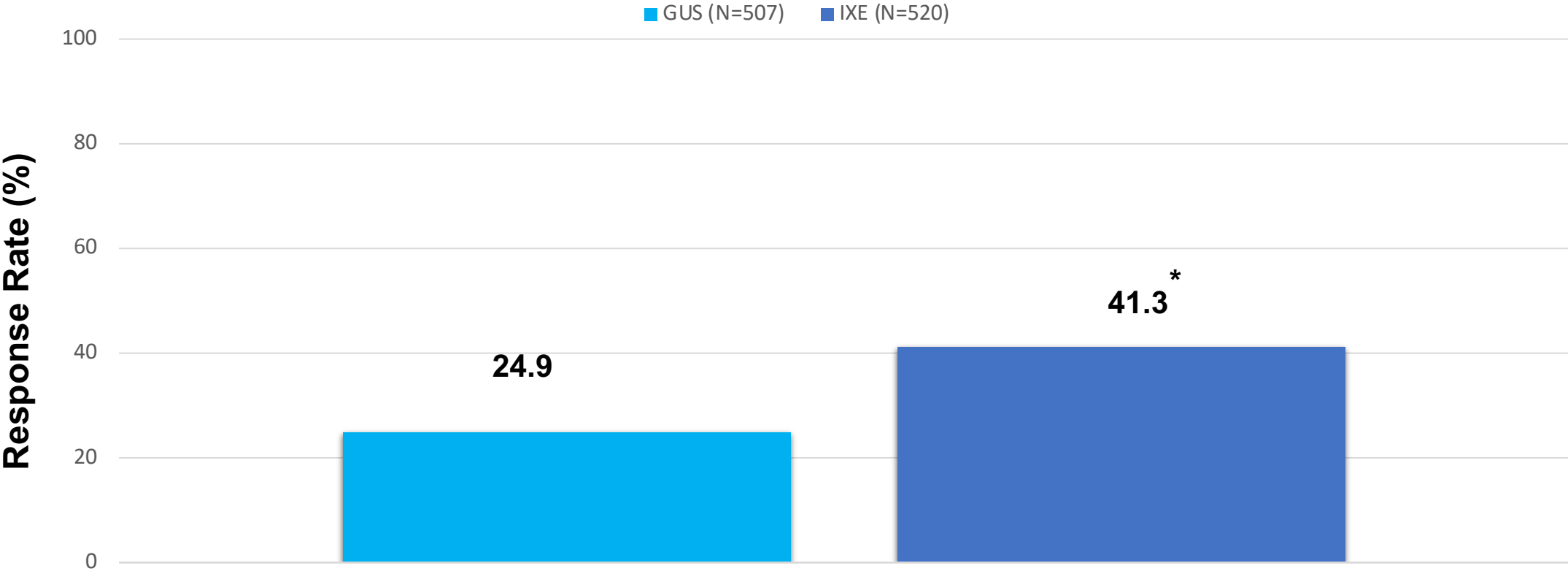
Note: Percentages are calculated for patients with nonmissing values.

Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumabin patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

Κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς

	GUS N=507	IXE N=520
PASI total score, mean (SD)	19.3 (7.1)	19.5 (7.9)
sPGA category, n (%)		
=3	252 (50)	266 (51)
=4	232 (46)	224 (43)
=5	23 (4.5)	29 (5.6)
% BSA, mean (SD)	23.8 (15.4)	24.1 (16.1)
Duration of psoriasis (years), mean (SD)	16.3 (13.8)	17.5 (13.8)
DLQI total score, mean (SD)	13.2 (7.4)	12.8 (6.9)
Itch NRS, mean (SD)	7.1 (2.5)	6.9 (2.4)
Skin pain VAS, mean (SD)	47.2 (30.5)	47.0 (29.9)

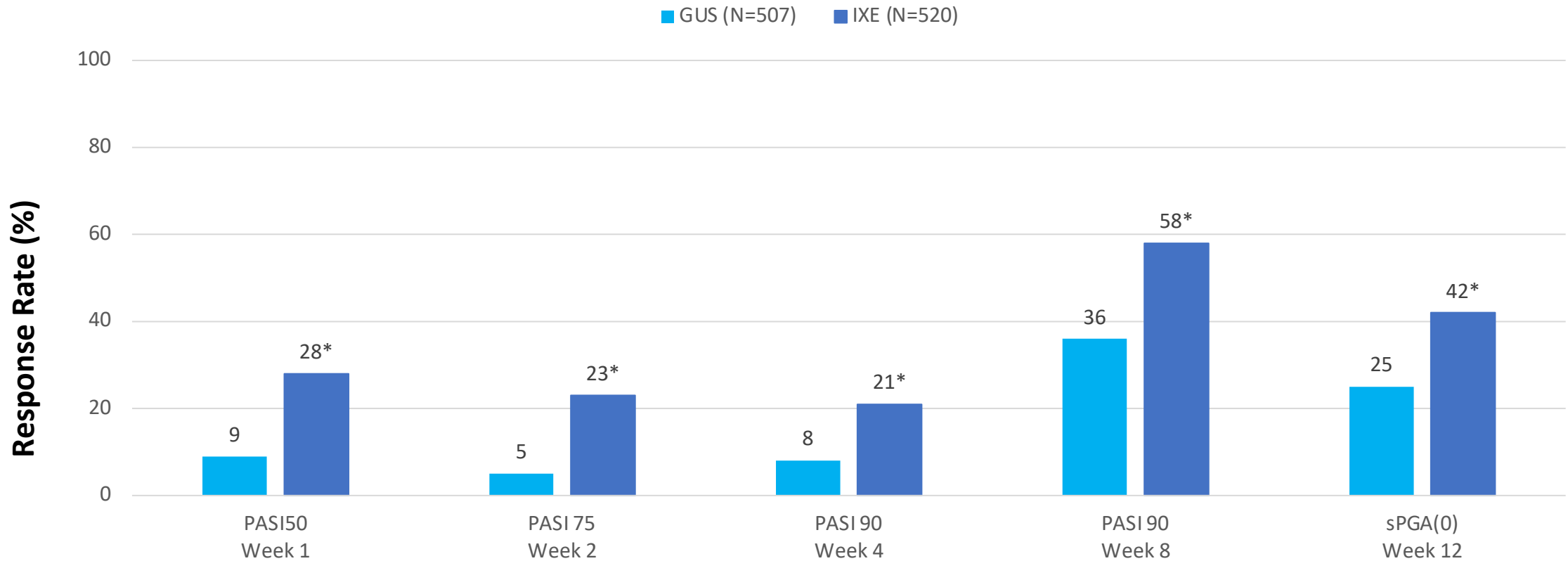
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:Επίτευξη PASI 100 την εβδομάδα 12,NRI



Double-Blind Treatment Periods, ITT Population

Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumabin patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

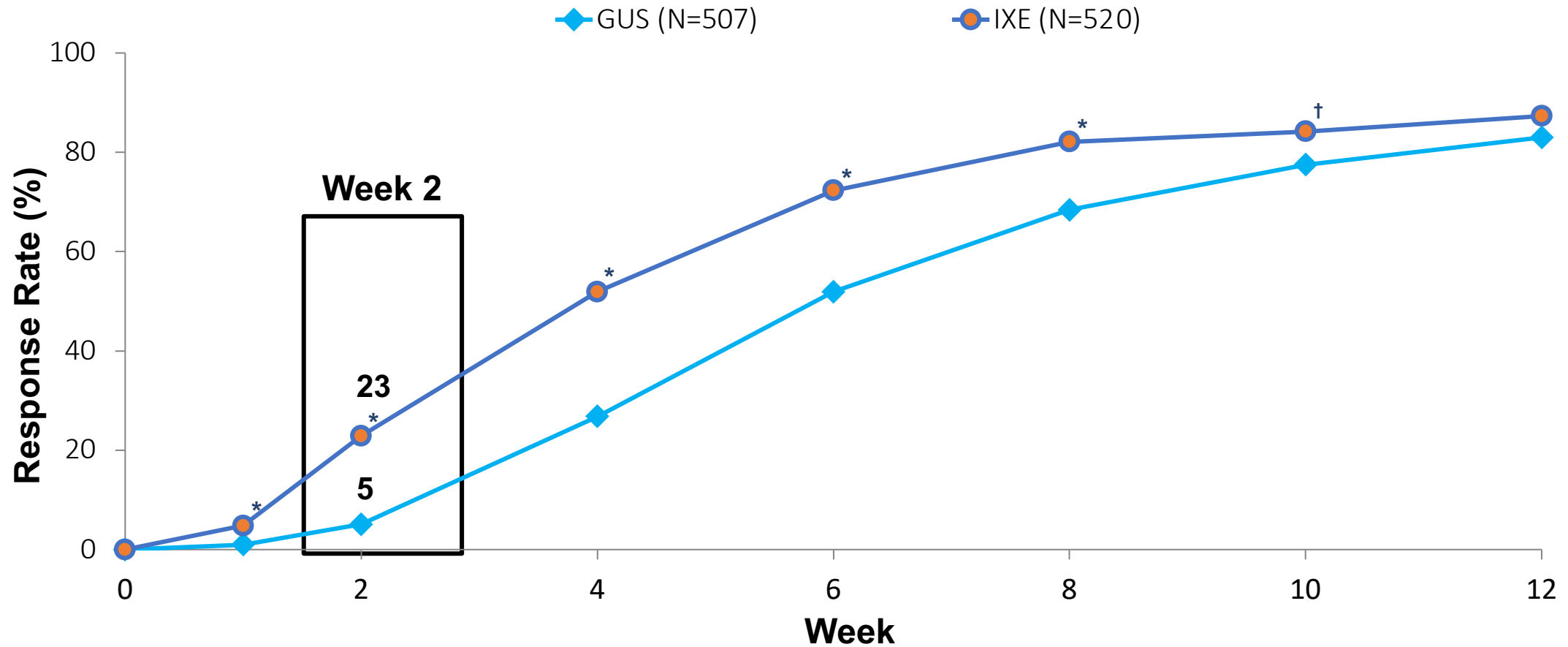


Double-Blind Treatment Periods, ITT Population

*p<.001 vs. GUS.

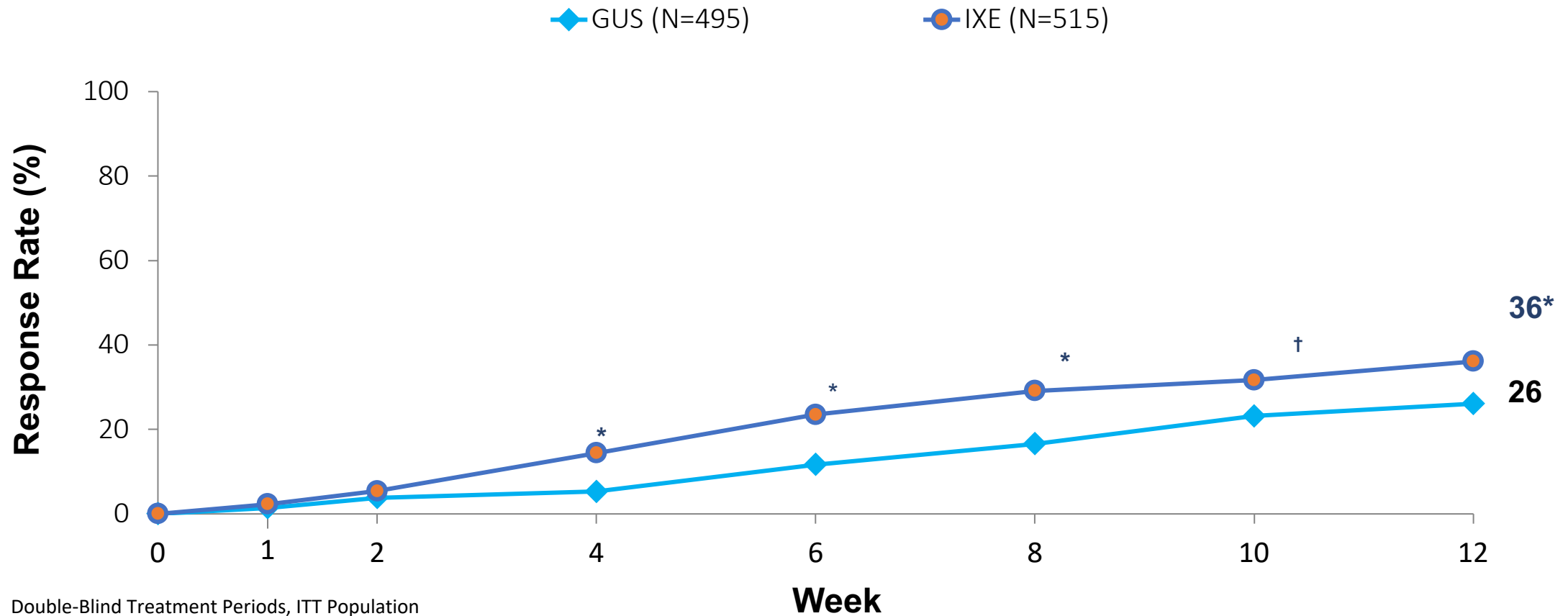
Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumabin patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

IXORA-R: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν PASI 75 την εβδομάδα 2, NRI



*p<.001 vs. GUS; †p<.01 vs. GUS.

Itch NRS (0): Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 12, NRI

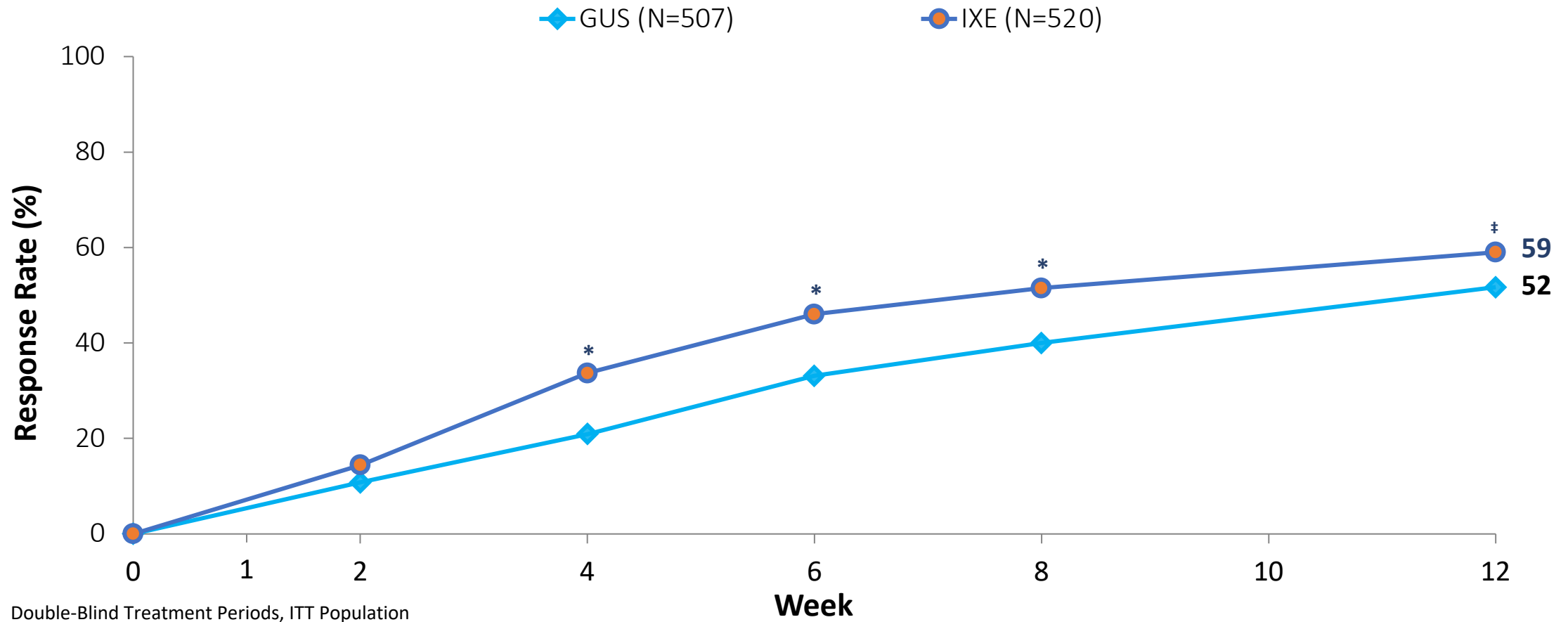


Double-Blind Treatment Periods, ITT Population

*p<.001 vs. GUS; †p<.01 vs. GUS.

Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumabin patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

DLQI (0,1): Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 12, NRI



* $p < .001$ vs. GUS; ‡ $p < .05$ vs. GUS.

Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumabin patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

Προφίλ Ασφαλείας

	GUS N=506 n (%)	IXE N=519 n (%)
TEAE overall	277 (55)	293 (56)
TEAE by severity ^a		
Mild	167 (33)	175 (34)
Moderate	92 (18)	101 (20)
Severe	18 (3.6)	17 (3.3)
Death ^b	0	0
Serious adverse event	13 (2.6)	16 (3.1)
TEAE related to study treatment	63 (13)	114 (22)
Discontinuation due to adverse events	8 (1.6)	12 (2.3)

^aPatients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity. ^bDeaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: A single patient may present with several events.

Note: Adverse Events are summarized for the Double-Blinded Treatment Period. All AEs reported up to the database lock date are included.

Συχνότερες ΑΕ (Εβδομάδες 0-12)

	GUS N=506 n (%)	IXE N=519 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	277 (55)	293 (56)
Upper respiratory tract infection	36 (7)	36 (7)
Nasopharyngitis	25 (5)	31 (6)
Injection-site reaction ^b	5 (1)	49 (9)
Headache	13 (3)	21 (4)
Diarrhea	16 (3)	15 (3)

^aDefined as those that occurred at a frequency of ≥2% overall. ^bNumbers reported only include TEAEs with the MedDRA low-level term 'injection-site reaction'. Note: All AEs reported up to the database lock date are included. Blauvelt A, et al. *Br J Dermatol*. 2019; doi:10.1111/bjd.18851 (Ahead of print).

Επίτευξη καταληκτικών σημείων μελέτης , NRI

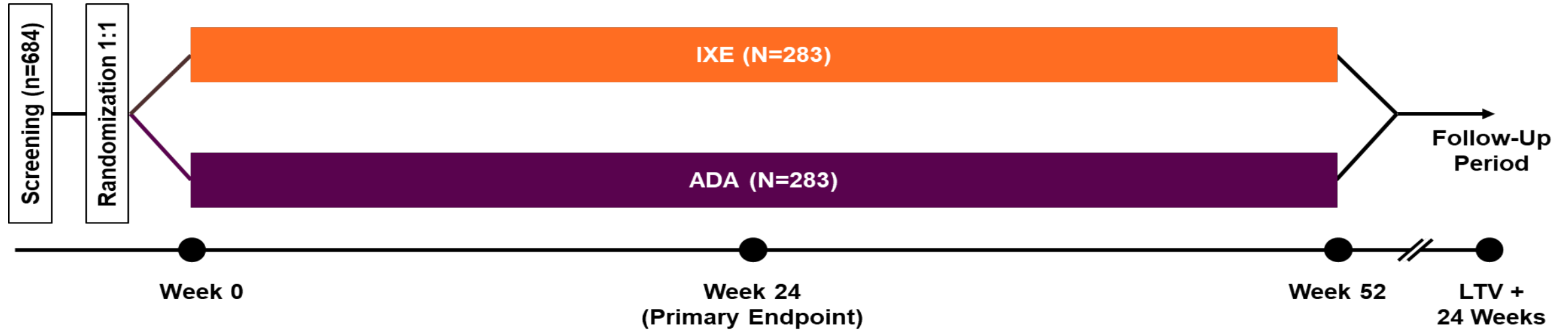
Τελικά σημεία	Ποσοστό αναταπόκρισης(%)		p-value	Επίτευξη
	GUS	IXE		
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
PASI 100 at Week 12	25	41	<.001	✓
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
PASI 75 την εβδομάδα 2	5	23	<.001	✓
PASI 90 την εβδομάδα 4	8	21	<.001	✓
PASI 100 την εβδομάδα 4	1	7	<.001	✓
PASI 90 την εβδομάδα 8	36	58	<.001	✓
sPGA (0) την εβδομάδα 12	25	42	<.001	✓
PASI 50 την εβδομάδα 1	9	28	<.001	✓
PASI 100 την εβδομάδα 8	14	30	<.001	✓
PASI 100 την εβδομάδα 24*	54	50	0·414)	-

*Week 24 data: to be published.

Blauvelt B, Papp K, Jarell A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial Br J Dermatol. 2019 Dec 30. doi: 10.1111/bjd.18851.

SPIRIT H2H

SPIRIT-H2H Study Design



- Η SPIRIT H2H είναι μια μελέτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ixekizumab (n=283) συγκριτικά με το adalimumab (n=283) σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση και ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα.
- Εβδομάδες 0-52:
- Ανοιχτού σχεδιασμού, βάσει της βαρύτητας της νόσου:
- ixekizumab 160 mg (2 ενέσεις των 80 mg υποδορίως) στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από 80 mg κάθε 2 εβδομάδες από την 2η έως τη 12η εβδομάδα. Μετά τη 12η εβδομάδα, η δόση συντήρησης είναι 80 mg κάθε 4 εβδομάδες.
- Adalimumab 80mg υποδορίως στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από 40 mg κάθε 2 εβδομάδες.
- Όλοι οι υπόλοιποι:
- ixekizumab 160 mg (2 ενέσεις των 80 mg υποδορίως) στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από 80 mg κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 4.
- Adalimumab 40mg υποδορίως στην εβδομάδα 0, που ακολουθείται από 40 mg κάθε 2 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 2.

Τελικά σημεία μελέτης

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Υπεροχή του Ixekizumab έναντι του Adalimumab ως προς την ταυτόχρονη επίτευξη

ACR50 και **PASI 100** την εβδομάδα 24

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Μη κατωτερότητα του Ixekizumab έναντι του Adalimumab στην επίτευξη **ACR50** την εβδομάδα 24.

Υπεροχή του Ixekizumab έναντι του Adalimumab στην επίτευξη **PASI 100** την εβδομάδα 24.

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Παράμετροι έκβασης PsA την εβδομάδα 52

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κύρια κριτήρια ένταξης

- Ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών
- PsA διαγνωσμένη ≥ 6 μήνες με βάση τα κριτήρια CASPAR
- Ενεργός PsA ($\geq 3/68$ tender and $\geq 3/66$ swollen joints κατά τη διαλογή και την τυχαιοποίηση)
- Ενεργός ψωρίαση κατά πλάκας (BSA $\geq 3\%$ κατά τη διαλογή και την τυχαιοποίηση)
- Μη επαρκής ανταπόκριση σε περισσότερα από 1 csDMARD

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού

- Υφιστάμενη ή πρόσφατη χρήση bDMARD or tsDMARD για τη θεραπεία της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας.
- Ενεργός νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα ή ραγοειδίτιδα

Δημογραφικά δεδομένα και κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς

	IXE N=283	ADA N=283
Age, years (mean $\pm$ SD)	47.5 $\pm$ 12.0	48.3 $\pm$ 12.3
Female, n (%)	121 (43)	133 (47)
BMI, kg/m ² (mean $\pm$ SD)	30.0 $\pm$ 6.9	29.7 $\pm$ 8.3
Duration of symptoms since PsA diagnosis, years (mean $\pm$ SD)	6.6 $\pm$ 7.4	5.9 $\pm$ 6.4
Duration of symptoms since psoriasis diagnosis, years (mean $\pm$ SD)	16.1 $\pm$ 13.1	14.7 $\pm$ 12.6
Concomitant csDMARD use, n (%)	193 (68)	199 (70)
Concomitant MTX use, n (%)	167 (59)	169 (60)

Data are for the intent-to-treat population. Values are mean $\pm$ SD unless otherwise indicated

ADA, adalimumab; BMI, body mass index; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; IXE, ixekizumab; MTX, methotrexate; PsA, psoriatic arthritis; SD, standard deviation

Smolen J et al. presented at American College of Rheumatology (ACR), Atlanta, USA; November 8th–13th, 2019

Ενεργότητα της Νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη

	IXE N=283	ADA N=283
Tender joint count (mean ± SD)	19.1 ± 12.7	21.3 ± 15.4
Swollen joint count (mean ± SD)	10.1 ± 7.5	10.7 ± 8.1
Patient pain VAS, mm (mean ± SD)	59.7 ± 21.9	62.4 ± 21.1
Patient's global assessment of disease activity VAS, mm (mean ± SD)	62.4 ± 20.3	65.2 ± 20.7
Physician's global assessment of disease activity VAS, mm (mean ± SD)	58.9 ± 17.5	59.4 ± 18.2
HAQ-DI (mean ± SD)	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.7
CRP, mg/L (mean ± SD) (ULN = 10 mg/L)	9.8 ± 13.7	10.5 ± 19.3
Leeds Enthesitis Index (LEI) >0, n (%)	159 (56.4)	147 (51.9)
SPARCC Enthesitis Index >0, n (%)	189 (67)	171 (60)
LDI-B >0, n (%)	42 (15)	58 (21)
DAPSA (mean ± SD)	42.7 ± 20.6	45.8 ± 23.5
Moderate-to-severe psoriasis, n (%)*	49 (17)	51 (18)
PASI (mean ± SD)	7.9 ± 8.7	7.7 ± 7.3
NAPSI fingernail score >0, n (%)	191 (68)	177 (63)

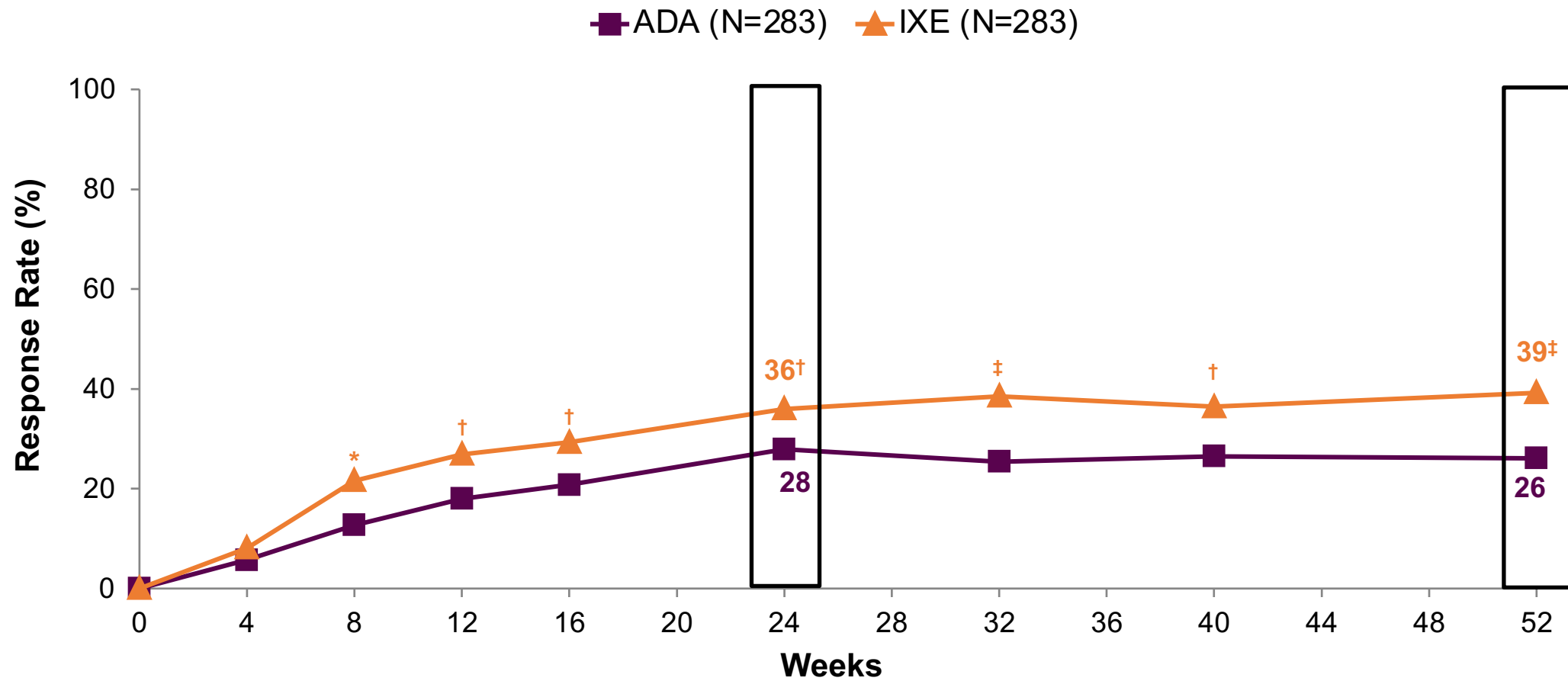
Data are for the intent-to-treat population. Values are mean ± SD unless otherwise indicated

*Criteria for moderate-to-severe psoriasis were PASI ≥12, sPGA ≥3, BSA ≥10%

ADA, adalimumab; BSA, body surface area; DAPSA, Disease Activity for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire–Disability Index; IXE, ixekizumab; LDI-B, Leeds Dactylitis Index-basic; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SD, standard deviation; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; ULN, upper limit of normal; VAS, visual analogue scale

Smolen J et al. presented at American College of Rheumatology (ACR), Atlanta, USA; November 8th–13th, 2019

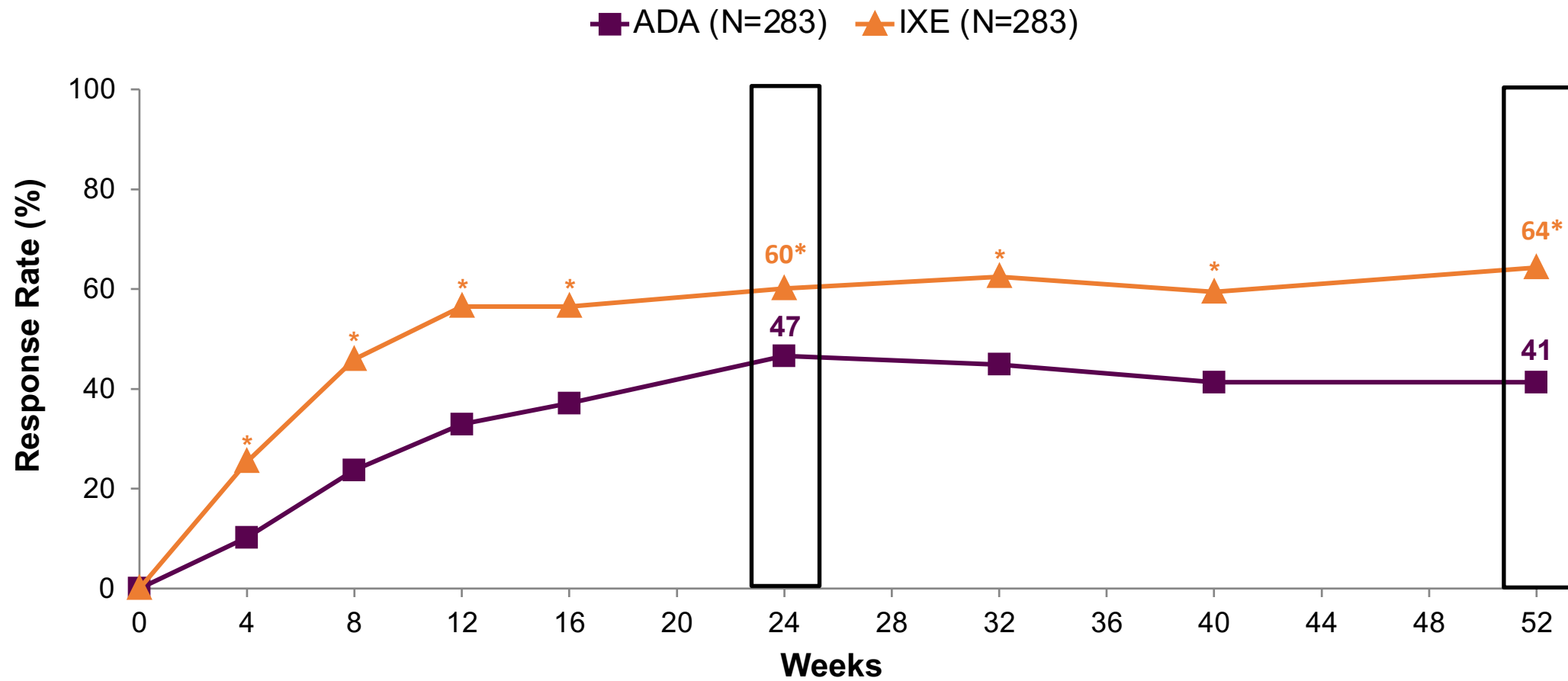
Ταυτόχρονη επίτευξη ACR 50 and PASI 100 ανά εβδομάδα θεραπείας , NRI



ITT Population

*p<.01 vs. ADA; †p<.05 vs. ADA; ‡p<.001 vs. ADA.
Smolen J, et al. Presented at: ACR 2019. Oral presentation L20.

Επίτευξη PASI 100 ανά εβδομάδα θεραπείας, NRI



ITT Population

*p ≤ 0.001 vs. ADA.

Smolen J, et al. Presented at: ACR 2019. Oral presentation L20.

Κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς σε ασθενείς με ενεργό PsA και μέτρια-σοβαρή PsO και PsO ονύχων

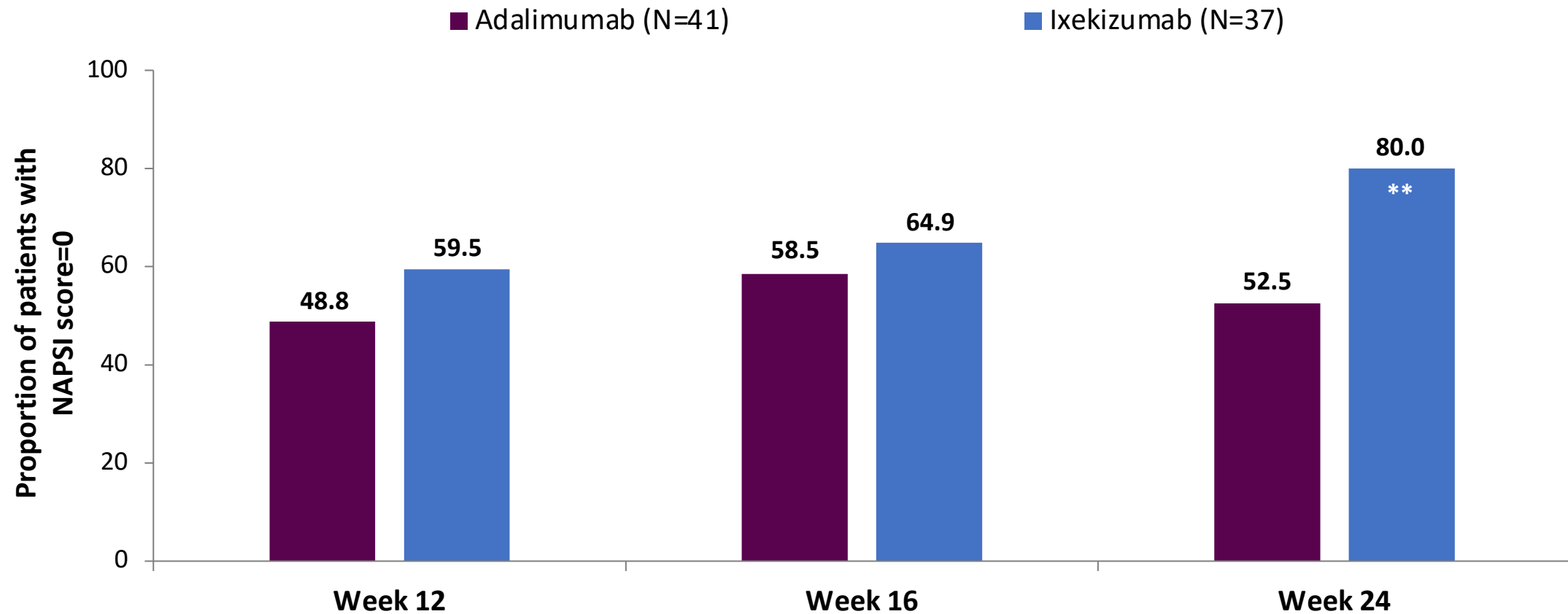
- ♦ Baseline demographic and disease activity characteristics of patients with PsA and moderate-to-severe PsO with concomitant nail involvement were similar in both treatment groups

	ADA (N=41)	IXE (N=37)
Age	47.0 ± 12.0	45.4 ± 11.3
Gender (% male)	68.3	59.5
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 9.2	28.7 ± 6.4
Duration of PsO	15.1 ± 11.5	16.7 ± 9.9
Duration of PsA	7.7 ± 8.2	8.5 ± 8.7
NAPSI score	23.3 ± 18.5	26.1 ± 21.6
NAPSI ≥16, n (%)	24 (58.5)	21 (56.8)
NAPSI ≥40, n (%)	7 (17.1)	10 (27.0)
PASI score	21.2 ± 7.5	22.1 ± 10.1
sPGA score	3.6 ± 0.70	3.5 ± 0.73
Affected BSA (%)	31.3 ± 19.4	39.2 ± 23.5
TJC	25.7 ± 16.0	25.8 ± 14.9
SJC	14.0 ± 11.8	12.8 ± 8.4
Enthesitis (%) ^a	53.7	45.9
Dactylitis (%) ^b	36.6	21.6
DLQI score	16.3 ± 6.6	16.6 ± 7.6
Concomitant MTX use	56.1	48.6
Mean dose for MTX treated patients (mg/week)	16.3 (5.3)	16.3 (4.2)

Values are mean ± SD unless otherwise indicated.

Criteria for moderate-to-severe psoriasis: PASI ≥12, sPGA ≥3, BSA ≥10%. ^aMeasured using the Leeds Enthesitis Index. ^bMeasured using the Leeds Dactylitis Index-Basic. Smith SD, et al. Presented at: AAD 2020.

Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση ψωρίασης ονύχων έως την εβδομάδα 12



**p<0.01 vs. ADA.

ADA=Adalimumab; IXE=Ixekizumab; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index.

Smith SD, et al. Presented at: AAD 2020.

Ασφάλεια

TEAEs

Mild

Moderate

Severe

SAEs

Deaths

Discontinuation due to AE

ADA N=283 n (%)	IXE N=283 n (%)
173 (61)	197 (70)
87 (31)	97 (34)
71 (25)	91 (32)
15 (5.3)	9 (3.2)
24 (8.5)	10 (3.5)
0	0
13 (4.6)	7 (2.5)

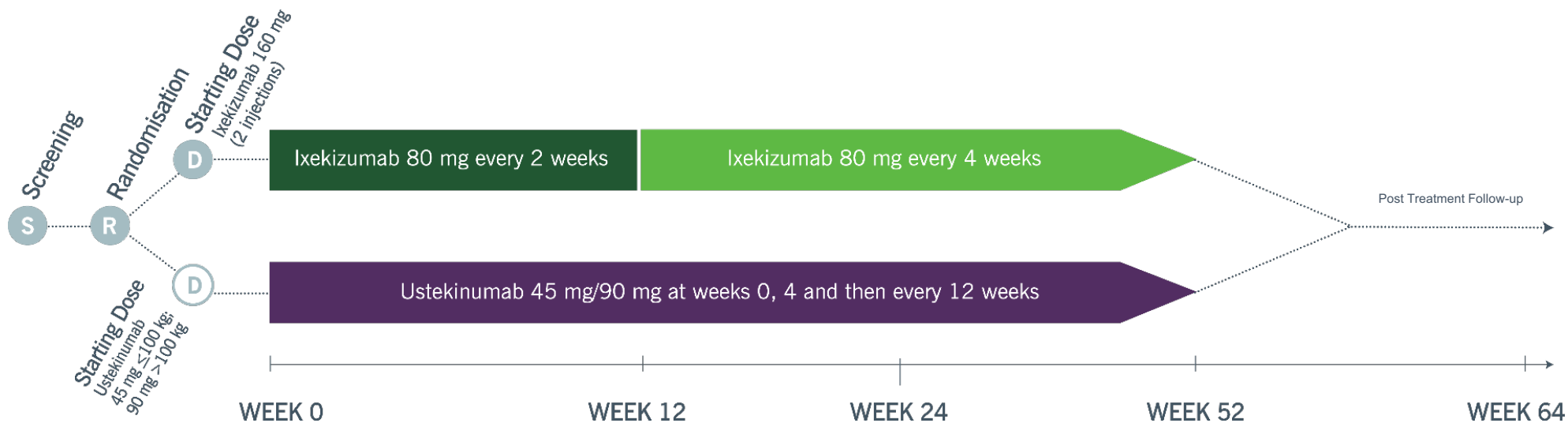
Συχνότερες TEAEs

Nasopharyngitis
Upper respiratory tract infection
Diarrhoea
Injection-site reaction
Headache
Back pain
Arthralgia
Hypertension
Urinary tract infection
Pharyngitis
Pruritus
Fatigue
Pyrexia

ADA N=283 n (%)	IXE N=283 n (%)
16 (5.7)	25 (8.8)
13 (4.6)	14 (4.9)
11 (3.9)	13 (4.6)
4 (1.4)	16 (5.7)
9 (3.2)	10 (3.5)
7 (2.5)	11 (3.9)
6 (2.1)	11 (3.9)
4 (1.4)	12 (4.2)
8 (2.8)	8 (2.8)
8 (2.8)	7 (2.5)
9 (3.2)	5 (1.8)
3 (1.1)	9 (3.2)
7 (2.5)	5 (1.8)

IXORA-S

Σχεδιασμός μελέτης IXORA-S

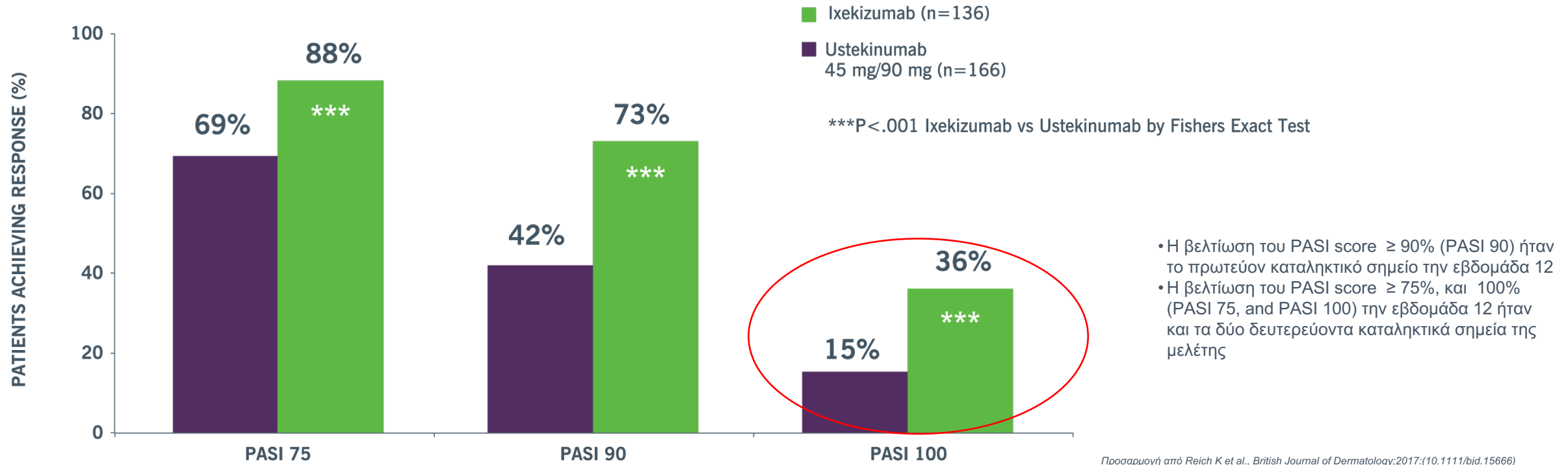


Προσαρμογή από Reich K et al., British Journal of Dermatology;2017;(10.1111/bjd.15666)

Η IXORA-S είναι μια φάσης IIIb πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, παράλληλη μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της Ιξεκιζουμάμπης (n=136) συγκριτικά με την ουστεκινουμάμπη (n=166).

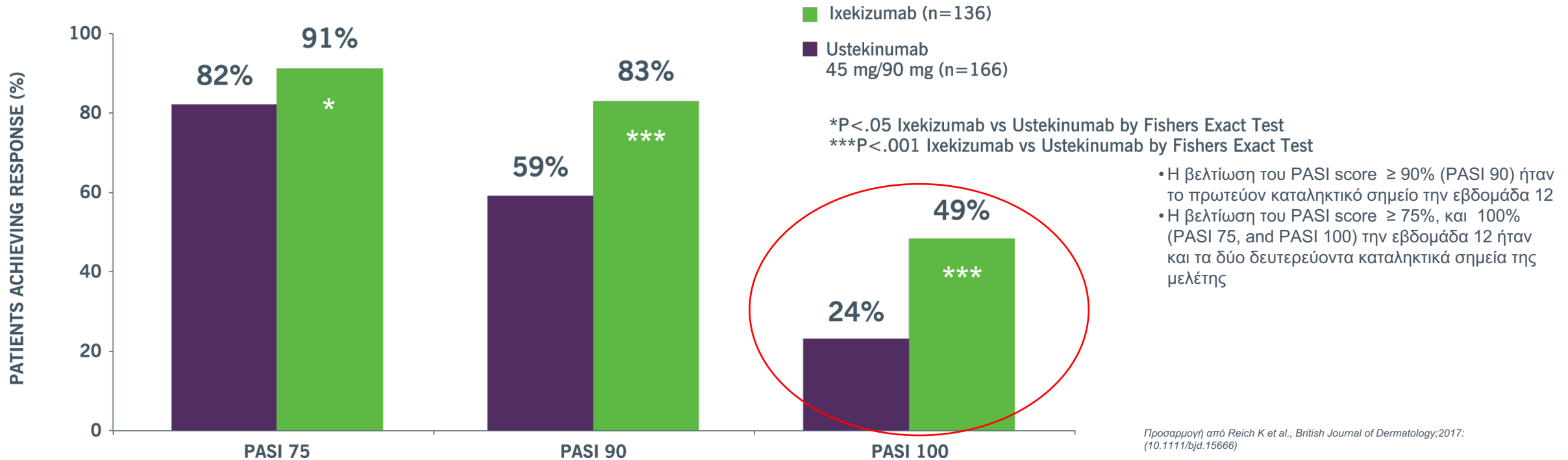
Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για την ουστεκινουμάμπη ήταν μια αρχική δόση των 45 mg την εβδομάδα 0 με υποδόρια χορήγηση, ακολουθούμενη από μια δόση των 45 mg την εβδομάδα 4, και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg, η δοσολογία ήταν 90mg χορηγούμενη υποδορίως, την εβδομάδα 0, και από την εβδομάδα 4 και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Η Ιξεκιζουμάμπη επιδεικνύει ανώτερη κάθαρση του δέρματος συγκριτικά με την Ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 12 (NRI)



- Το δοσολογικό σχήμα της Ιξεκιζουμάμπης ήταν 160 mg, χορηγούμενη υποδορίως (δύο ενέσεις των 80 mg) την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10, and 12, και δόση συντήρησης 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες.
- Το δοσολογικό σχήμα της Ουστεκινουμάμπης περιλάμβανε αρχική δόση 45 mg την εβδομάδα 0 χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από 45 mg την εβδομάδα 4, και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg, η δοσολογία είναι 90mg χορηγούμενη υποδόρια, την εβδομάδα 0, την εβδομάδα 4 και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Η Ιξεκιζουμάμπη επιδεικνύει ανώτερη κάθαρση του δέρματος συγκριτικά με την Ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 24 (NRI) [IXORA-S]

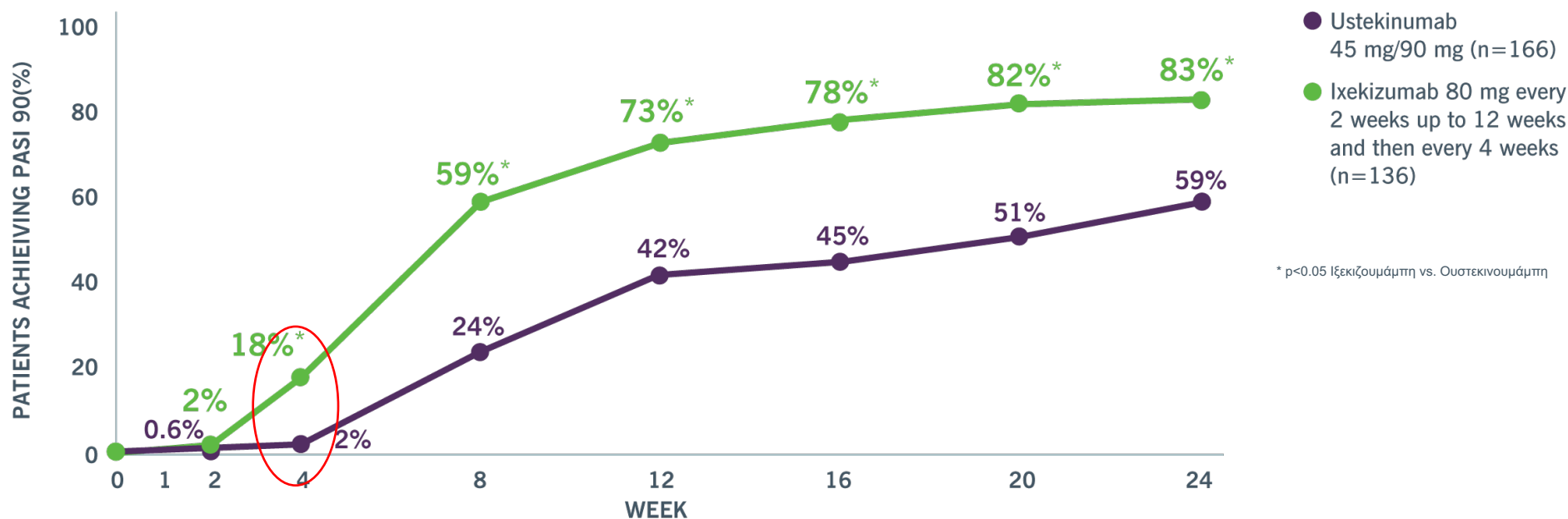


- Το δοσολογικό σχήμα της Ιξεκιζουμάμπης ήταν 160 mg, χορηγούμενη υποδορίως (δύο ενέσεις των 80 mg) την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10, and 12, και δόση συντήρησης 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες.
- Το δοσολογικό σχήμα της Ουστεκινουμάμπης περιλάμβανε αρχική δόση 45 mg την εβδομάδα 0 χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από 45 mg την εβδομάδα 4, και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg, η δοσολογία είναι 90mg χορηγούμενη υποδόρια, την εβδομάδα 0, την εβδομάδα 4 και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Η στατιστικά σημαντική ανωτερότητα της Ιξεκιζουμάμπης ως προς την αποτελεσματικότητα επιδεικνύεται από την εβδομάδα 4 έως και την εβδομάδα 24 [IXORA-S]

Μέχρι την εβδομάδα 4, η Ιξεκιζουμάμπη είχε στατιστικά σημαντικό ποσοστό ασθενών που πέτυχαν PASI 90 , συγκριτικά με την Ουστεκινουμάμπη(P<0.05)

PASI 90 FROM BASELINE THROUGH WEEK 24 (NRI)

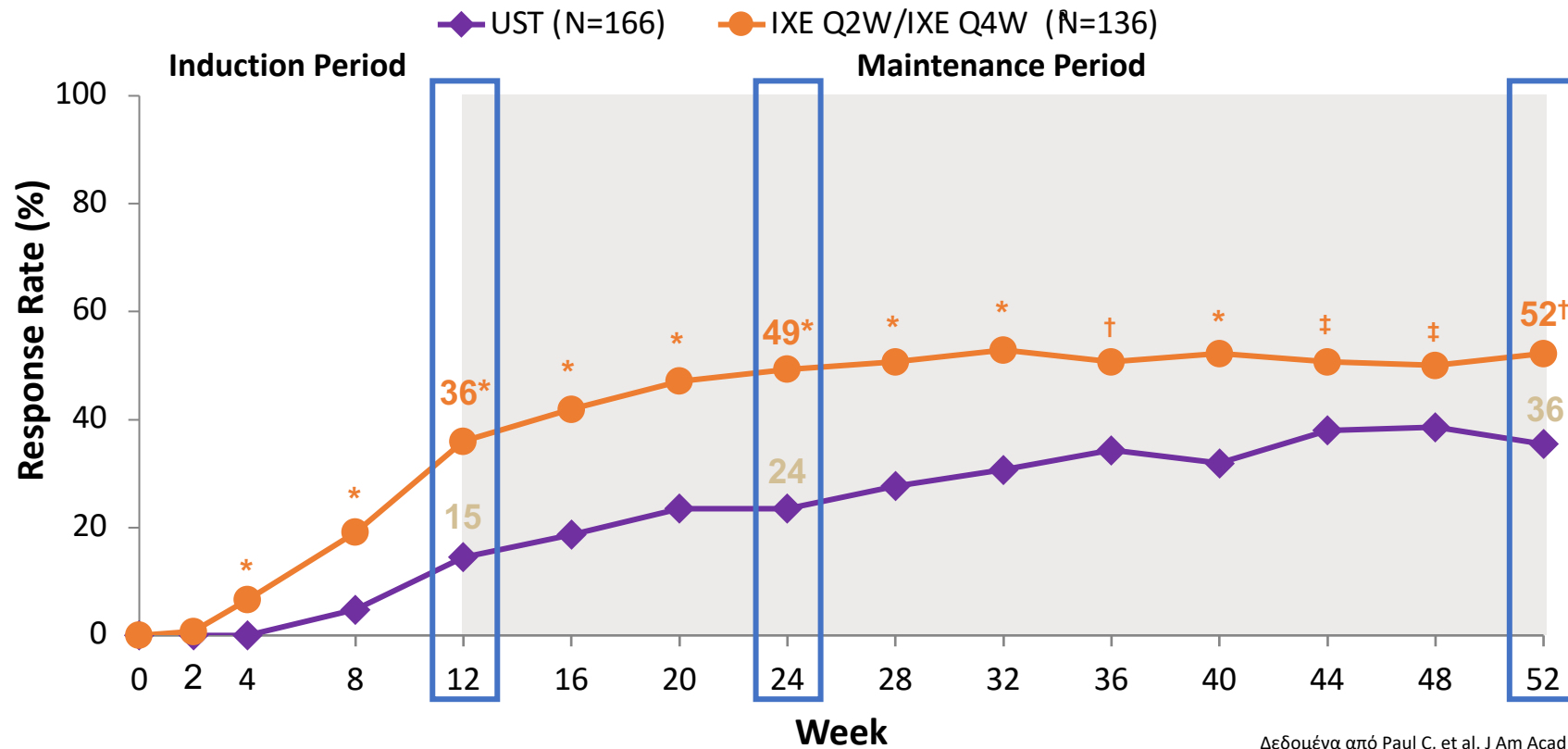


- Το δοσολογικό σχήμα της Ιξεκιζουμάμπης ήταν 160 mg, χορηγούμενη υποδορίως (δυσ ενέσεις των 80 mg) την εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10, and 12, και δόση συντήρησης 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες.
- Το δοσολογικό σχήμα της Ουστεκινουμάμπης περιλάμβανε αρχική δόση 45 mg την εβδομάδα 0 χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από 45 mg την εβδομάδα 4, και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg, η δοσολογία είναι 90mg χορηγούμενη υποδόρια, την εβδομάδα 0, την εβδομάδα 4 και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Επίτευξη PASI 100 ανά εβδομάδα θεραπείας (NRI)

Περίοδος επαγωγής και περίοδος συντήρησης, ITT Πληθυσμός

Ixekizumab showed significant separation from ustekinumab therapy as early as Week 4 in PASI 100 response



Δεδομένα από Paul C, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):70-79

*p<.001 vs. UST; †p<.01 vs. UST; ‡p<.05 vs. UST

Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):70-79.

IXORA S : Επιλεγμένες συχνές ΑΕ έως την εβδομάδα 24

The most common treatment-emergent adverse event is nasopharyngitis

	UST N=166, %	IXE ^c N=135, %
Nasopharyngitis	22	24
Headache	7.8	7.4
Arthralgia	6.0	4.4
Hypertension	4.8	3.0
Rhinitis	4.2	2.2
Back pain	4.2	0.7

^aTEAEs with a frequency of $\geq 4\%$ in either treatment arm during the 24-week treatment period. ^bPatients in the ITT Population who received at least 1 dose of assigned study treatment. ^cIXE=80 mg of Ixekizumab Every 2 Weeks For Weeks 0-12, Then 80 mg of Ixekizumab Every 4 Weeks For Weeks 12-52

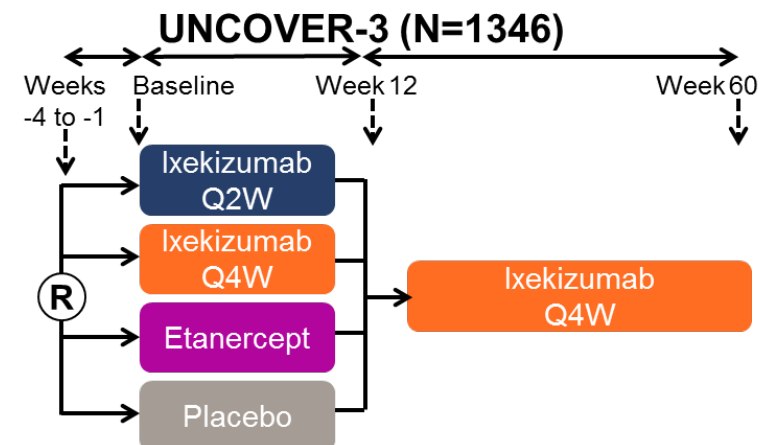
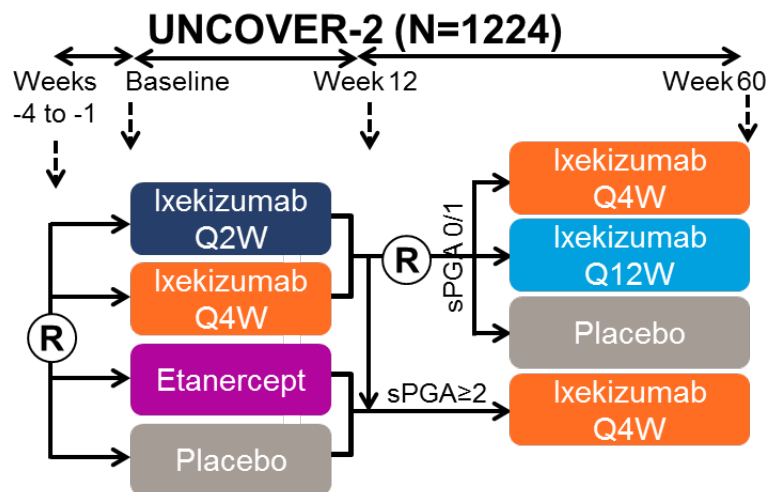
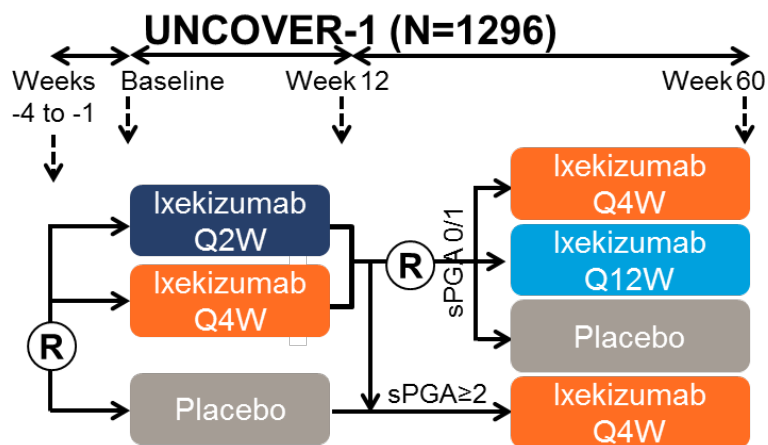
Note: There were no deaths reported.

AE=Adverse Event; AESI=AE of Special Interest; IXE=Ixekizumab; SAE=Serious AE; TEAE=Treatment-Emergent AE; UST=Ustekinumab.

Reich K, et al. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014-1023.

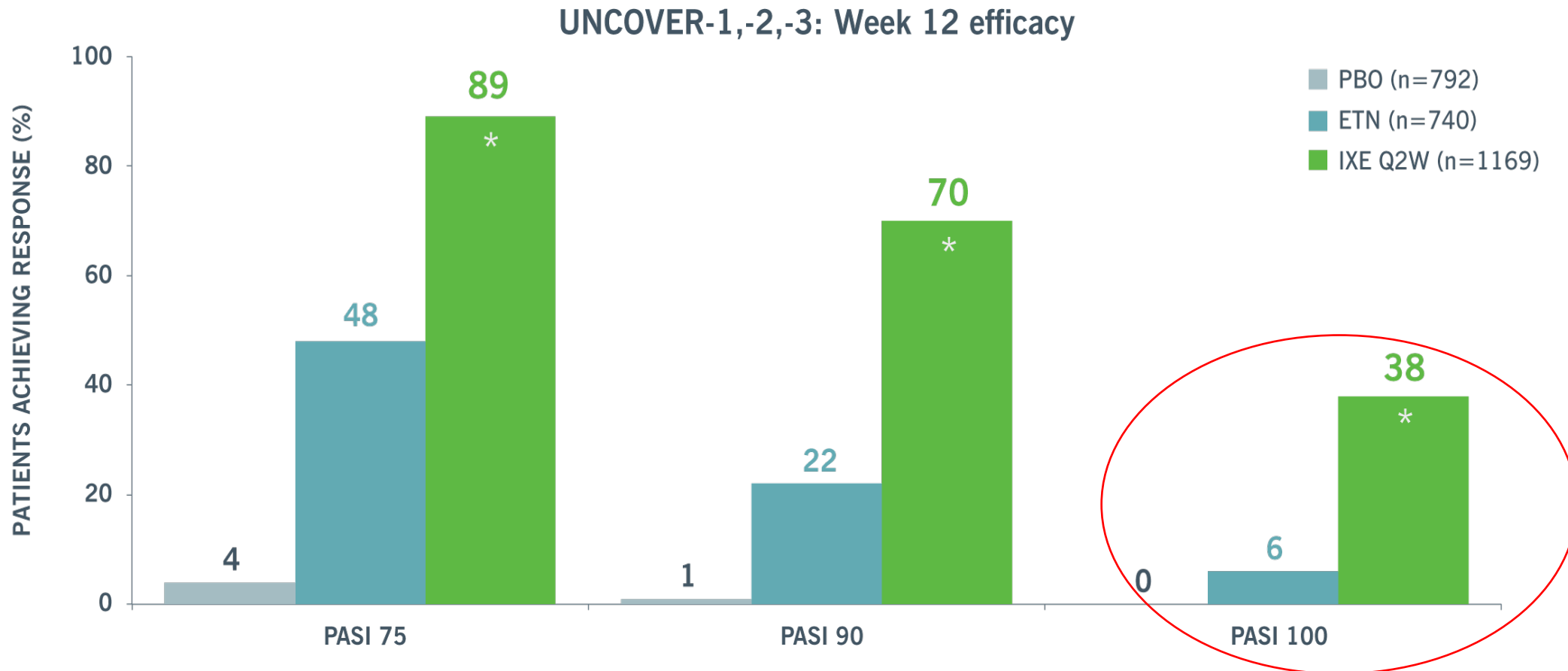
UNCOVER -1,-2,-3

Πρόγραμμα κλινικών μελετών UNCOVER-1, -2, and -3



- Διεθνείς, πολυκεντρικές, Φάσης III, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
- Αντιπροσωπεύουν το **μεγαλύτερο έως σήμερα** βιολογικό κλινικό ερευνητικό πρόγραμμα για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας.
- Συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών και στις 3 μελέτες: **N=3.866**

Μεταξύ των τριών μελετών UNCOVER: 89% ,70% ΚΑΙ 38% των ασθενών σε Ιξεκιζουμάμπη επέτυχαν PASI 75, PASI 90 και PASI 100 αντίστοιχα^{1,2}



*P<.001 vs placebo; vs εταναρσέπτης 50 mg δις ημερησίως

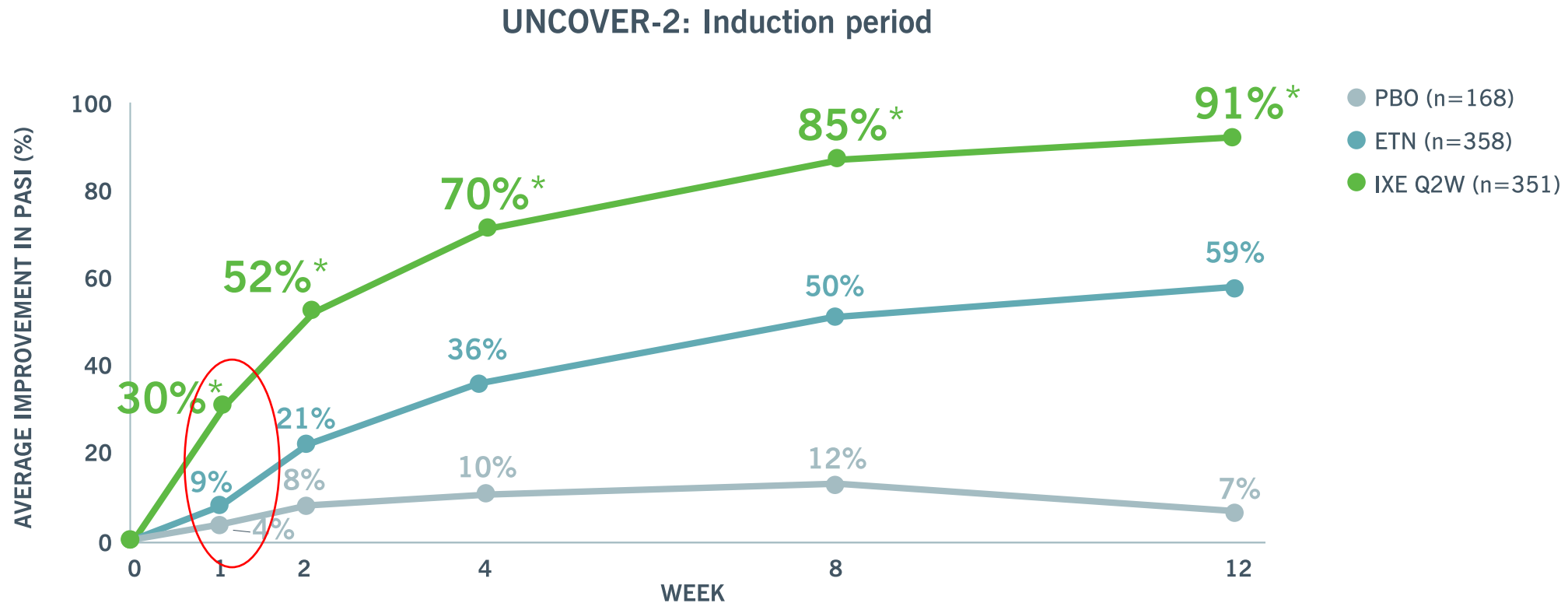
Missing data were imputed using non-responder imputation (NRI)

ETN=εταναρσέπτη; IXE Q2W=Ιξεκιζουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες; PBO=εικονικό φάρμακο

1. Griffiths et al., Lancet 2015; 386: 541-551 2.Papp K, et al. Poster presented at: AAD 2016. Abstract 3031

Εμφανής αποτελεσματικότητα από την πρώτη κιόλας εβδομάδα των ασθενών με Ιξεκizουμάμπη

- Η βελτίωση του mPASI score την εβδομάδα 1 ήταν στατιστικά σημαντικότερη στην ομάδα της Ιξεκizουμάμπης, $p < 0.001$ εν συγκρίσει με placebo και ετανερσέπτης



Ανάλυση δεδομένων με τη μέθοδο LOCF (last observation carried forward)

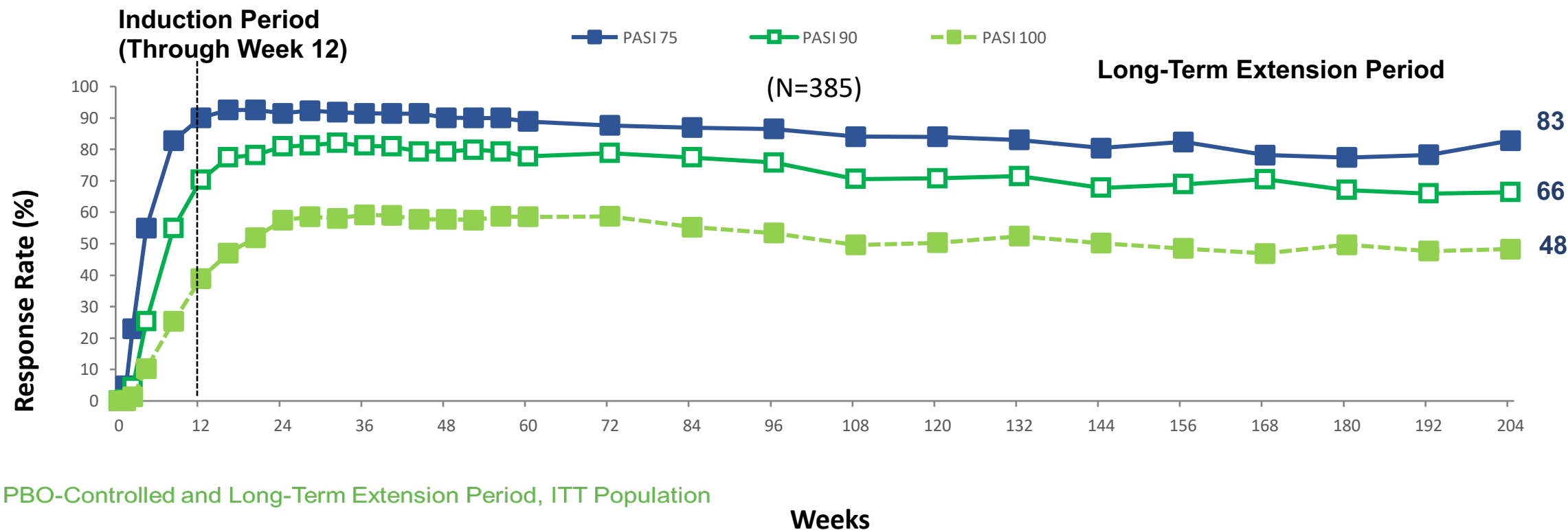
* $P < .001$ vs placebo and vs ετανερσέπτης 50 mg δις εβδομαδιαίως.

Οι συγκρίσεις μεταξύ ετανερσέπτης και placebo ήταν στατικά σημαντικές σε κάθε χρονικό σημείο ($P < .05$)

Προσαρμογή από Εικόνα 1. ΠΧΠ Ιξεκizουμάμπης

ETN, ετανερσέπτη; IXE Q2W: 80 mg Ιξεκizουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες; PBO: εικονικό φάρμακο

Επίτευξη PASI 75,90,100 στα 4 έτη, mNRI (UNCOVER-3)



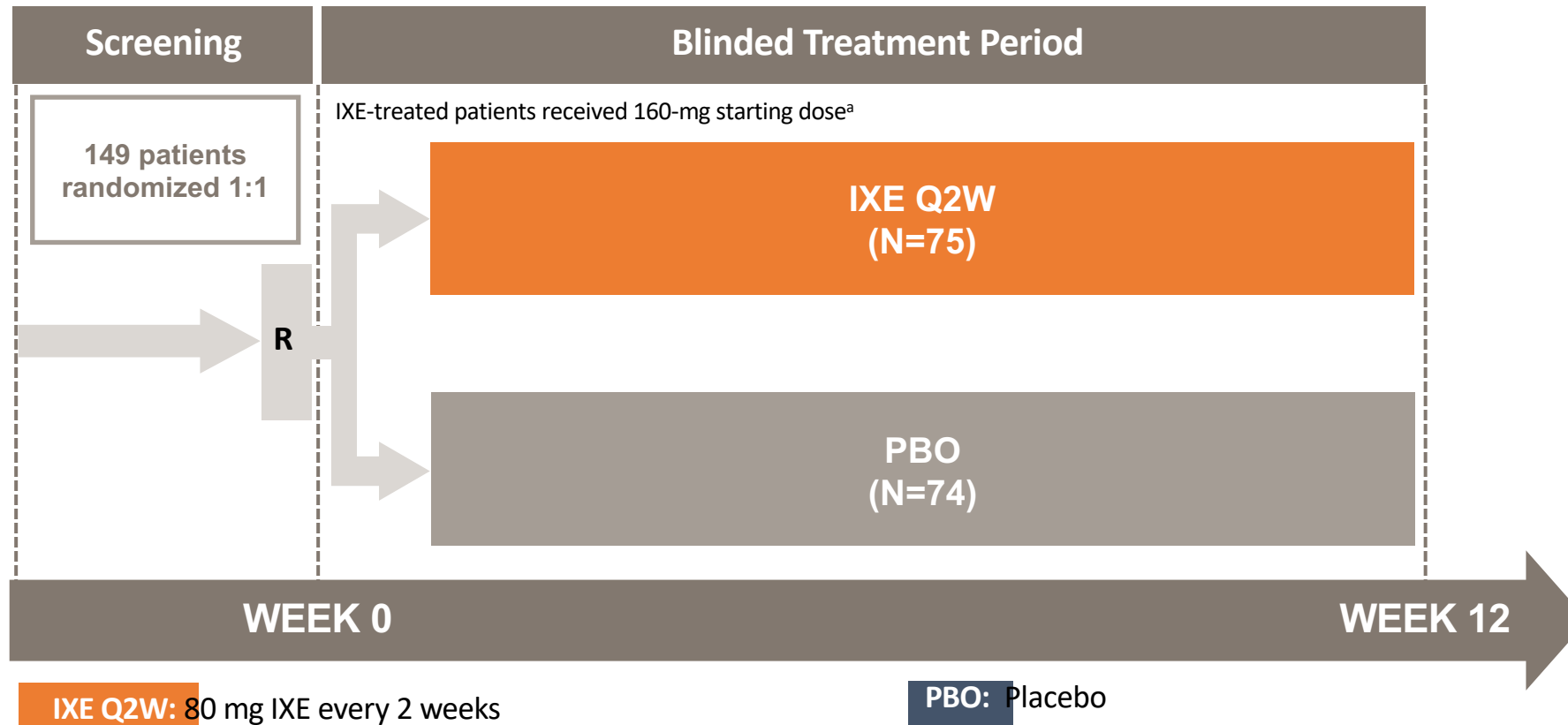
PBO-Controlled and Long-Term Extension Period, ITT Population

^aRecommended ixekizumab dosing regimen: starting dose of 160 mg, then IXE Q2W up to and including Week 12, followed by IXE Q4W thereafter. Note: Data collected at visits with dose adjustment (IXE Q2W after Week 60 at investigator's discretion) were excluded before imputations were applied. Wu JJ, et al. Presented at: WCD 2019. Poster 2895.

Lebwohl MG, Gordon KB, Gallo G, Zhang L, Paul C. Ixekizumab sustains high level of efficacy and favorable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis: Results from UNCOVER-3 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb;34(2):301-309. doi: 10.1111/jdv.15921.

IXORA-Q

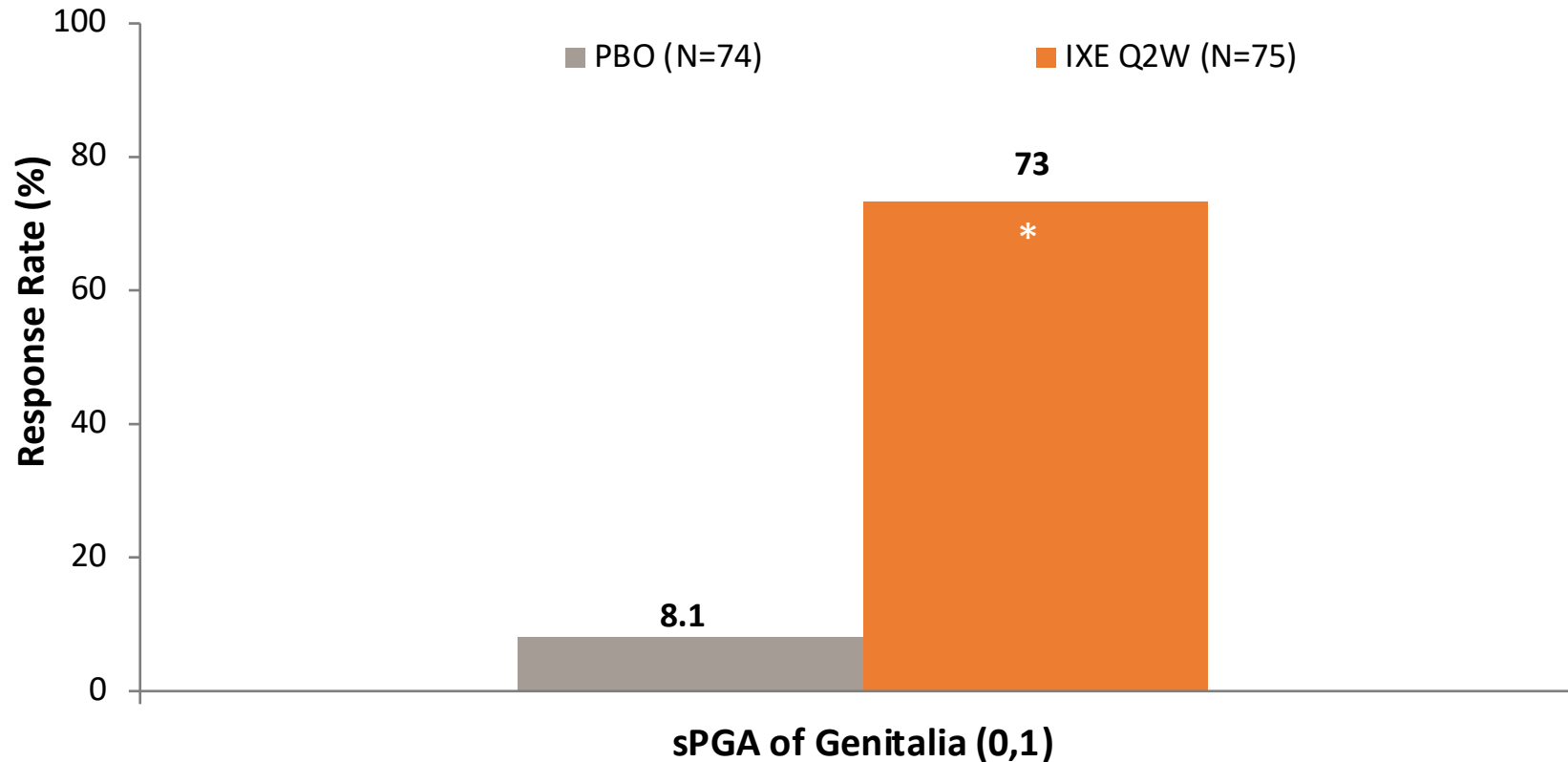
Σχεδιασμός μελέτης IXORA-Q



^a Given as 2 80 mg subcutaneous injections at Week 0. Patients assigned to placebo received 2 subcutaneous injections of placebo at Week 0
IXE=ixekizumab; R=randomization
Ryan C, et al. *Br J Dermatol*. 2018 (Ahead of print).

sPGA of Genitalia (0,1) : Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 12, NRI

7 out of 10 ixekizumab-treated patients achieved clear or almost clear genital skin at Week 12

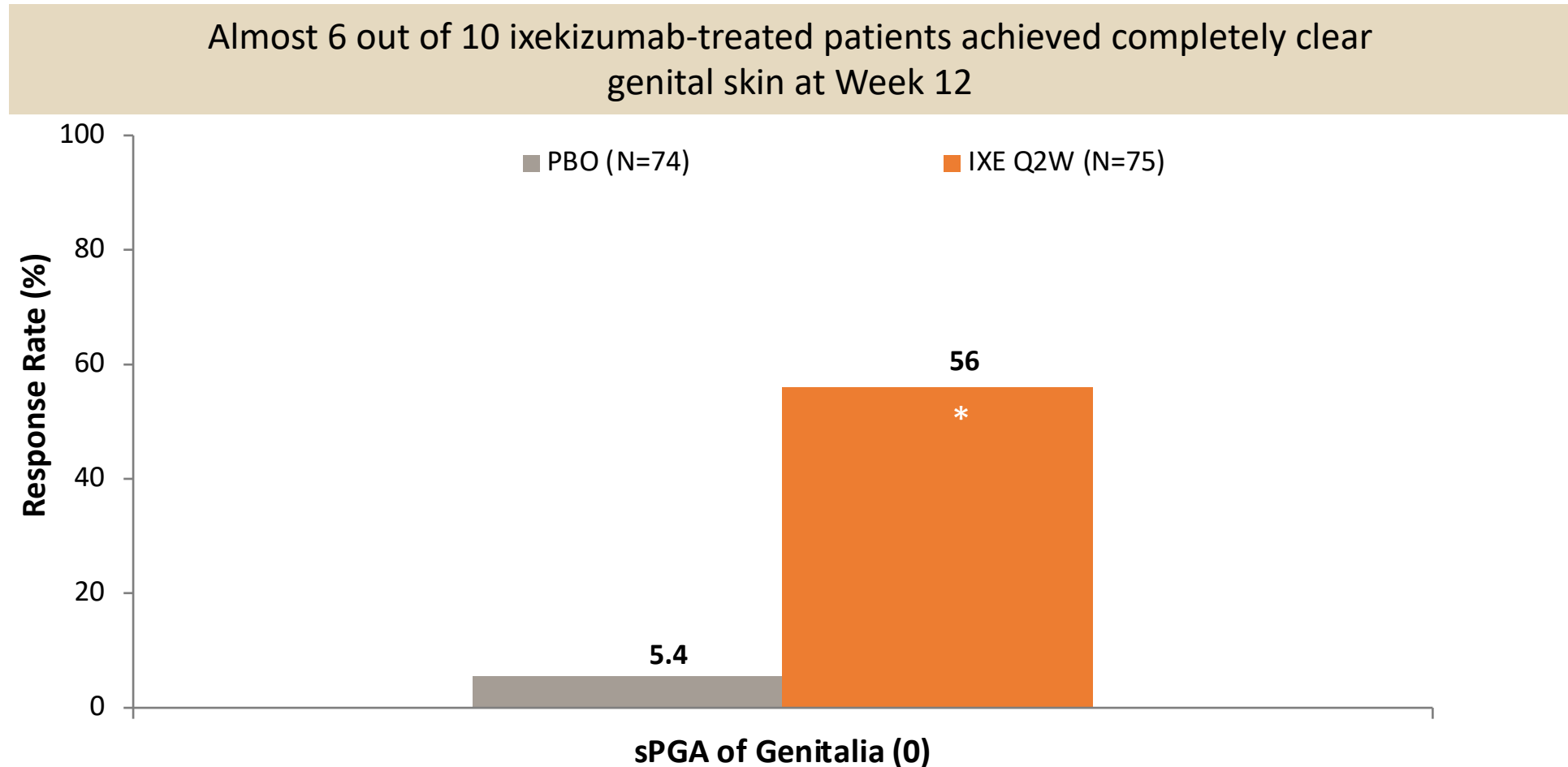


Blinded Treatment Period, ITT Population

*p<.001 vs. PBO.

Ryan C, et al. *Br J Dermatol*. 2018 (Ahead of print).

sPGA of Genitalia (0) Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 12, NRI



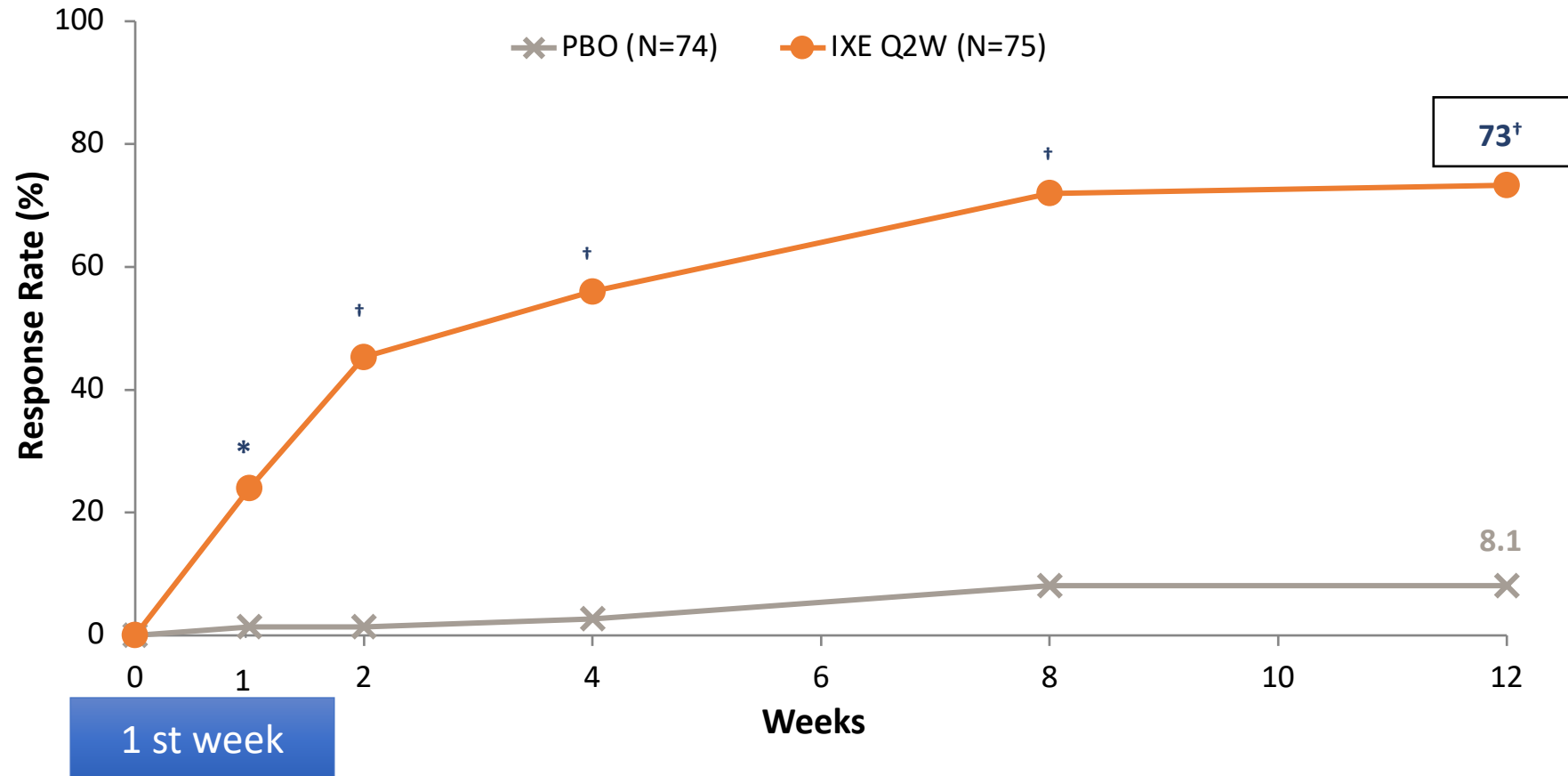
Blinded Treatment Period, ITT Population

*p<.001 vs. PBO.

Ryan C, et al. *Br J Dermatol*. 2018 (Ahead of print).

sPGA of Genitalia (0,1) Response by Treatment Week, NRI

Percentage of patients achieving clear or almost clear genital skin was significantly greater for ixekizumab as early as Week 1



Blinded Treatment Period, ITT Population

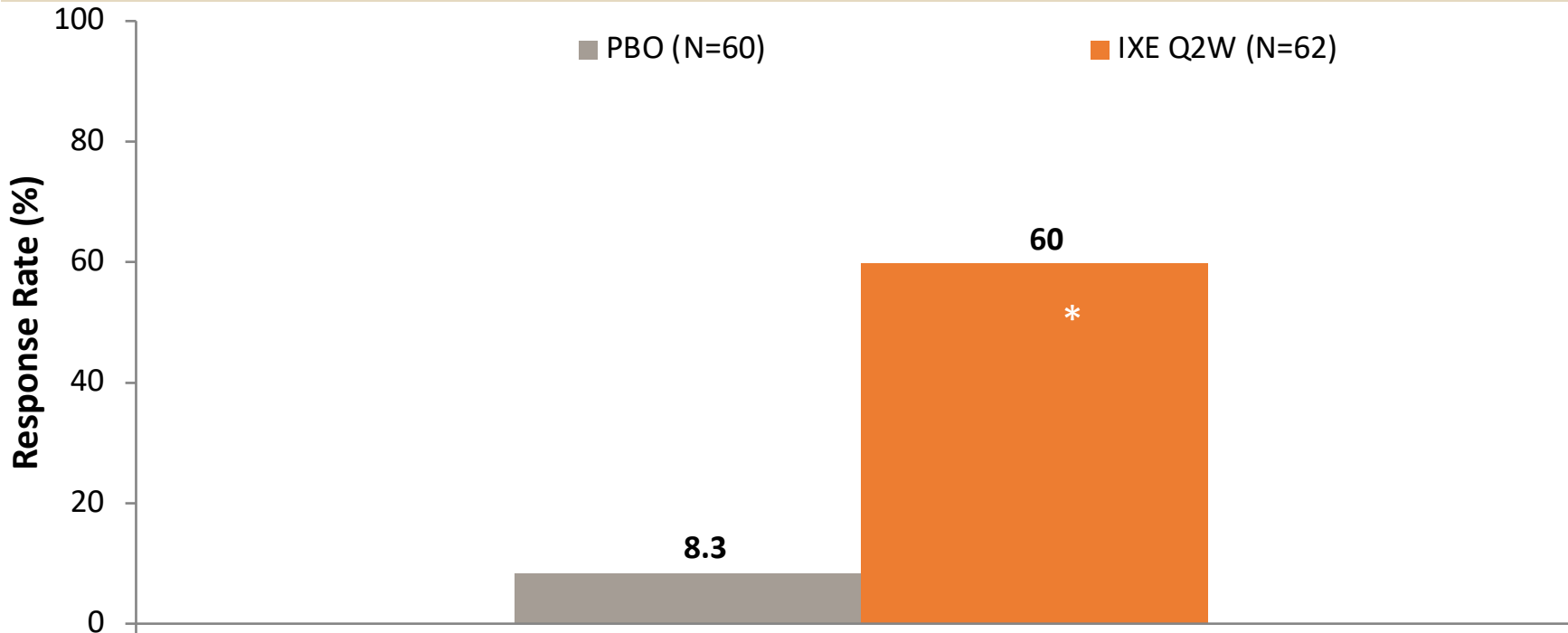
*p<.01 vs. PBO; †p<.001 vs. PBO.

Ryan C, et al. *Br J Dermatol.* 2018 (Ahead of print).

Gen-Itch NRS: Ποσοστό ανταπόκρισης, NRI

Ασθενείς με Gen-Itch NRS ≥ 3 κατά την ένταξη

6 out of 10 ixekizumab-treated patients had clinically meaningful improvements^a in genital itch at Week 12



Blinded Treatment Period, ITT Population

* $p < .001$ vs. PBO.

^a ≥ 3 point improvement in gen-itch NRS

gen-itch NRS = Genital Itch Numeric Rating Scale

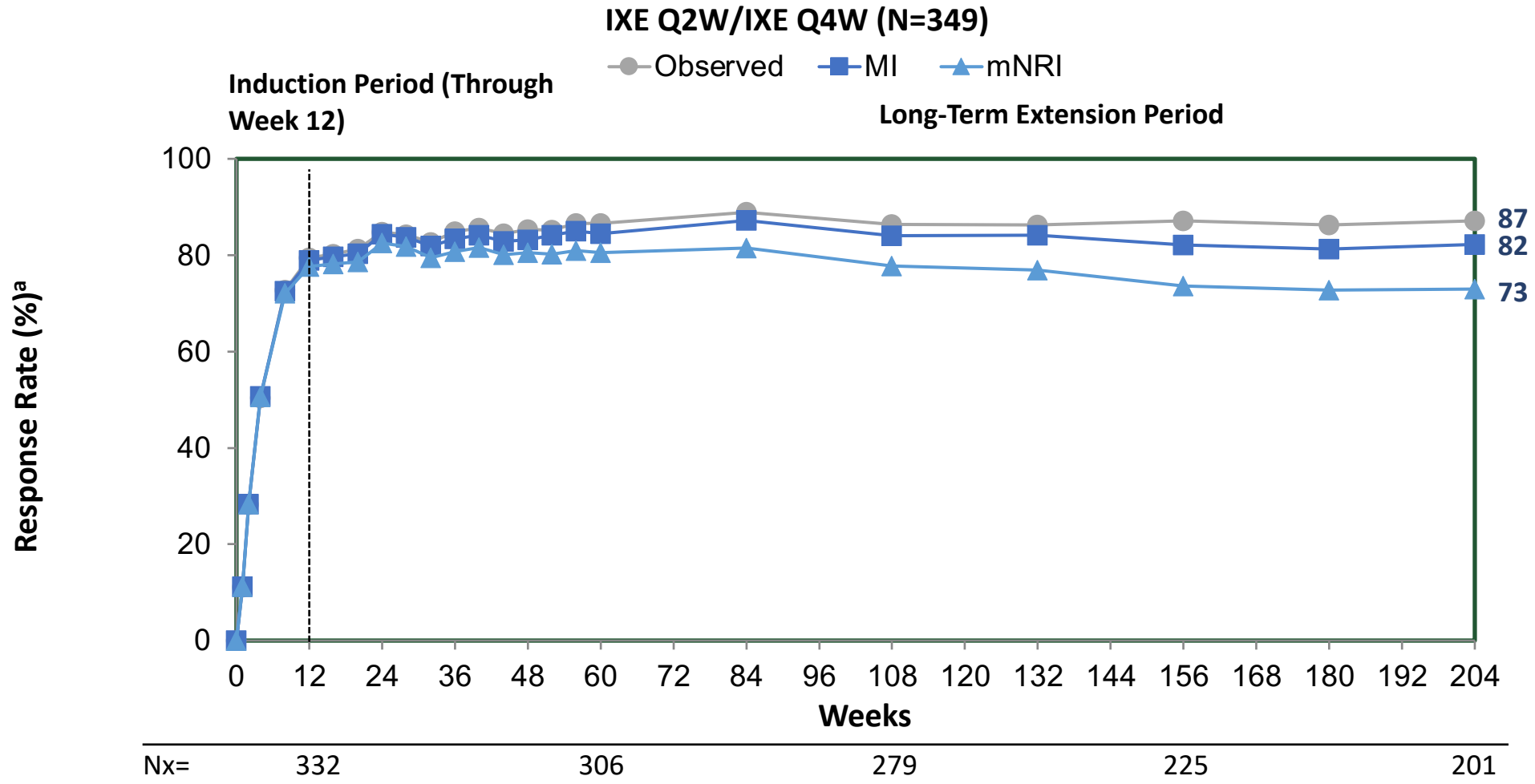
Ryan C, et al. *Br J Dermatol*. 2018 (Ahead of print).

UNCOVER-3

Τριχωτό της κεφαλής
Νύχια
Παλάμες-πέλματα

PSSI=0 ,ανά εβδομάδα θεραπείας (Observed, MI, mNRI)

Ασθενείς με ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής κατά την ένταξη(PSSI>0)

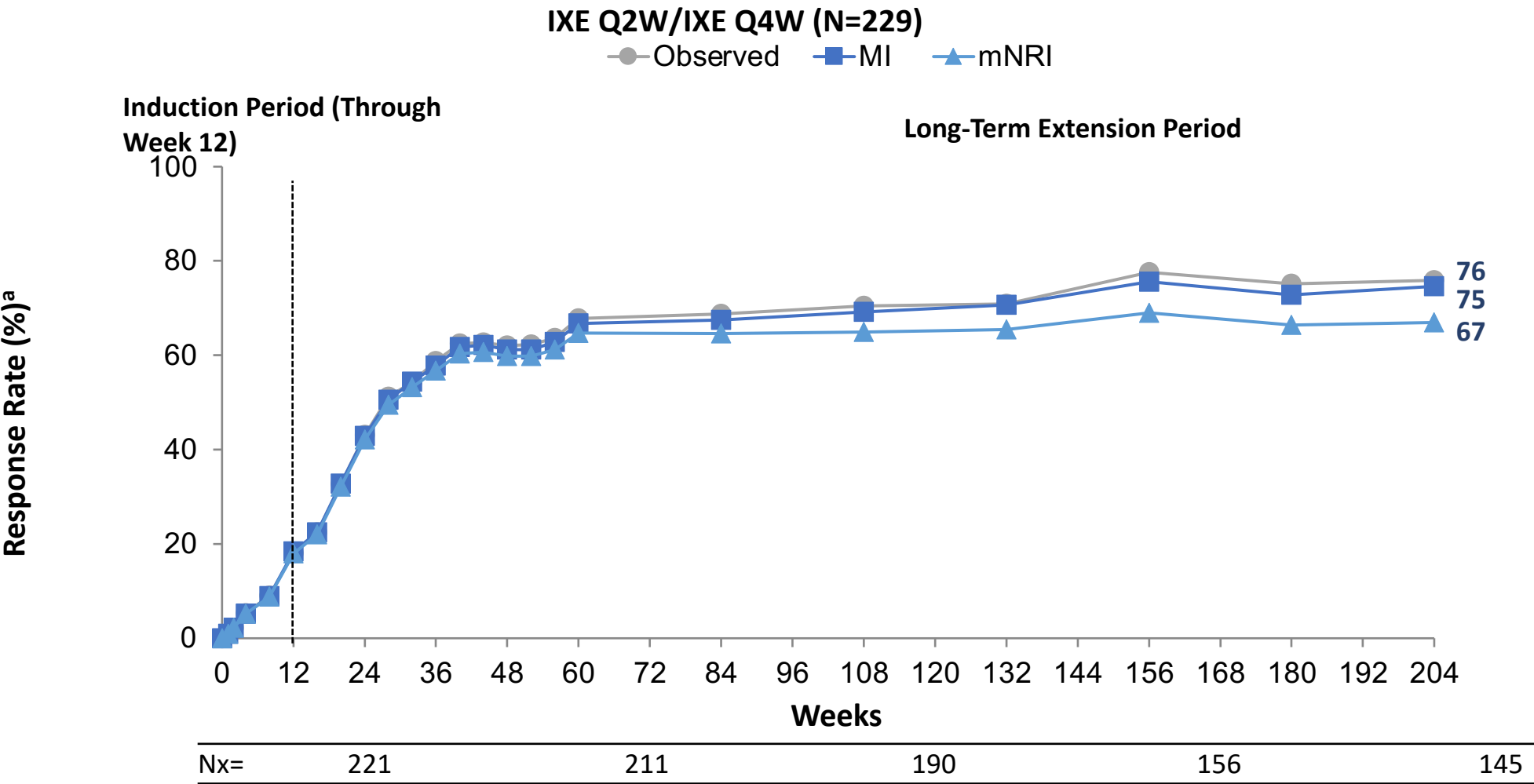


Induction and Long-Term Extension Periods, ITT Population

^aFor observed, percentages based on the number of observed patients with non-missing data (Nx). The MI and mNRI results are based on the average response values across multiple imputed datasets from the corresponding ITT population.
MI=Multiple Imputation; mNRI=Modified Nonresponder Imputation; PSSI=Psoriasis Scalp Severity Index.
Lebwohl MG, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; doi: 10.1111/jdv.15921 (Ahead of print).

NAPSI=0:Ποσοστό ανταπόκρισης ανά εβδομάδα θεραπείας, Observed, MI, mNRI

Ασθενείς με ψωρίαση ονύχων κατά την ένταξη

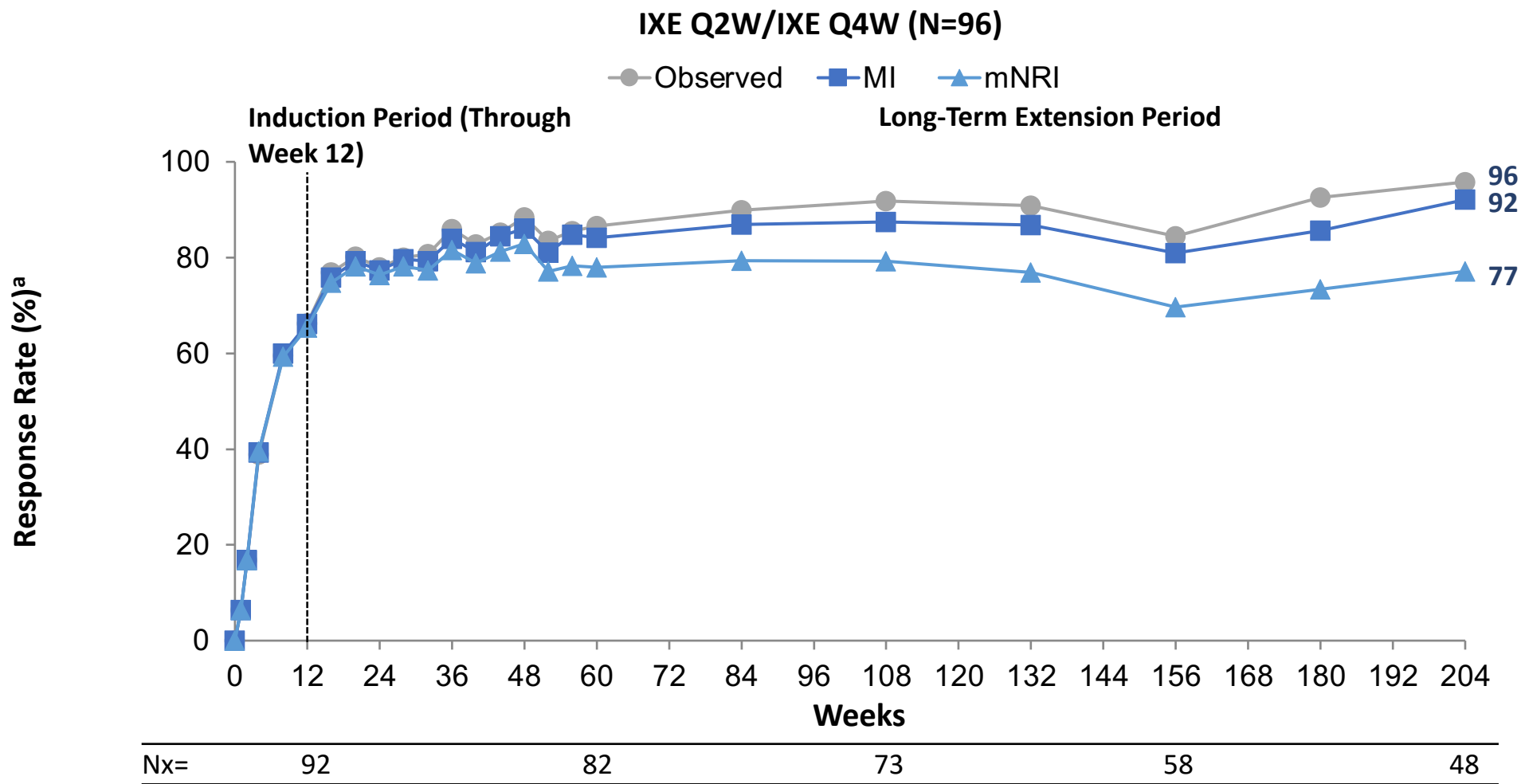


Induction and Long-Term Extension Periods, ITT Population

^aFor observed, percentages based on the number of observed patients with non-missing data (Nx). The MI and mNRI results are based on the average response values across multiple imputed datasets from the corresponding ITT population.
MI=Multiple Imputation; mNRI=Modified Nonresponder Imputation; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index.
Lebwohl MG, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; doi: 10.1111/jdv.15921 (Ahead of print).

PPASI 100 ανά εβδομάδα θεραπείας (Observed, MI, and mNRI)

Ασθενείς με παλαμοπελματιαία ψωρίαση κατά την ένταξη



Induction and Long-Term Extension Periods, ITT Population

^aFor observed, percentages based on the number of observed patients with non-missing data (Nx). The MI and mNRI results are based on the average response values across multiple imputed datasets from the corresponding ITT population. MI=Multiple Imputation; mNRI=Modified Nonresponder Imputation; PPASI=Palmo-plantar Psoriasis Area and Severity Index. Lebwohl MG, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; doi: 10.1111/jdv.15921 (Ahead of print).

Ασφάλεια

Συχνότητα εμφάνισης Α.Ε ειδικού ενδιαφέροντος

Η ιξεκιζουμάμπη παρουσιάζει δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας (έως 5 έτη) βασιζόμενα σε >17.000 ανθρωποέτη έκθεσης

Όλοι οι ασθενείς που εκτέθηκαν σε ixekizumab

	Induction Period ^a PBO (N=791)	Induction Period ^a Total IXE (N=2328)	All PsO IXE ^b (N=5898)
Infections	181 (22.9) [100.5]	633 (27.2) [118.4]	3859 (65.4) [22.7]
Injection-site reactions	26 (3.3) [14.4]	346 (14.9) [64.7]	892 (15.1) [5.2]
Allergic reactions/hypersensitivities	17 (2.1) [9.4]	87 (3.7) [16.3]	876 (14.9) [5.2]
Inflammatory bowel disease (specific; unadjudicated)	0	4 (0.2) [0.7]	26 (0.4) [0.2]
Malignancies	2 (0.3) [1.1]	6 (0.3) [1.1]	131 (2.2) [0.8]
MACE (adjudicated)	1 (0.1) [0.6]	2 (0.1) [0.4]	84 (1.4) [0.5]
Depression	5 (0.6) [2.8]	9 (0.4) [1.7]	201 (3.4) [1.2]

♦ Most infections, injection-site reactions, and hypersensitivity events were mild or moderate in severity

^aInduction period included data up to Week 12 for UNCOVER -1, -2, and -3 only. ^bAll PsO represents data integrated across all trials for all patient exposures to IXE.

Note: Data are number (%) [IR] unless otherwise stated; IR per 100 PY considered exposure time as the entire time on ixekizumab.

IR=Incidence Rate; IXE=Ixekizumab; MACE=Major Adverse Cardiovascular Events; PBO=Placebo; PsO=Psoriasis; PY=Patient-Years. Griffiths CEM, et al. Presented at: SPIN 2019. Poster P005.

Συμπερασματικά

- ✓ Η Ιξεκιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια ($< 3 \text{ pM}$) και εκλεκτικότητα στην ιντερλευκίνη 17A
- ✓ Σε 4 H2H μελέτες η Ιξεκιζουμάμπη έχει επιδείξει
 - Υπεροχή στην επίτευξη πλήρους κάθαρσης (PASI 100)**
 - vs etanercept την εβδομάδα 12
 - vs ustekinumab τις εβδομάδες 12 και 24
 - vs guselkumab την εβδομάδα 12
 - vs adalimumab την εβδομάδα 24
 - Αποτελεσματικότητα που διαρκεί για τουλάχιστον 4 έτη (UNCOVER-3)**
 - Υπεροχή στην επίτευξη έναρξης δράσης**
 - vs etanercept
 - vs ustekinumab
 - vs guselkumab
- ✓ Η υψηλή αποτελεσματικότητα συνοδεύεται με ένα **καλά ανεκτό προφίλ ασφάλειας**
- ✓ Το Ixekizumab είναι η μοναδική θεραπεία που περιλαμβάνει στη περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος στοιχεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με **ψωρίαση γεννητικών οργάνων**

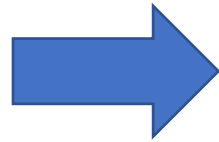


Ευχαριστώ για την προσοχή σας

Μπορείτε να αξιολογήσετε την εκδήλωση στο

www.conference.com

Event ID: **EPEMY2020**



FOR ATTENDEES

Enter your Event ID

ENTER

