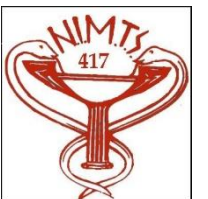


Ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της Ψωριασικής Αρθρίτιδας

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση Συμφερόντων

Τιμητική αμοιβή από την Pharmaserve-Lilly

Οι Ακάλυπτες Ανάγκες στην ΨΑ

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

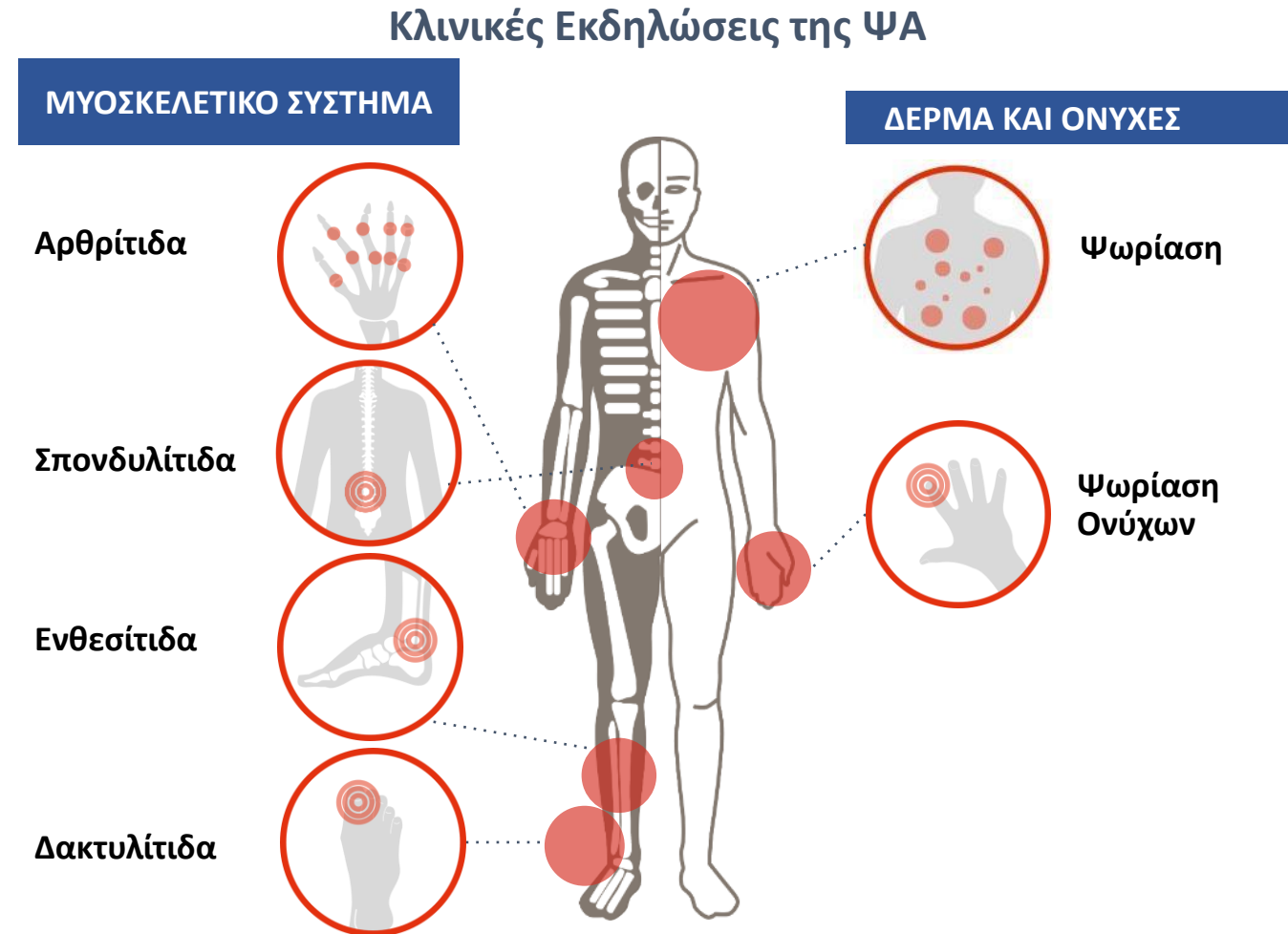
Psoriatic Arthritis

Επιδημιολογία της ΨΑ

- Η ΨΑ παρουσιάζεται στο 30% των ασθενών με ψωρίαση, επομένως αφορά 30-100 περιπτώσεις ανά 10.000 εφόσον το 3% του πληθυσμού έχει ψωρίαση
- Περίπου 15% των ασθενών με ψωρίαση που παρακολουθούνται από δερματολόγο έχουν αδιάγνωστη ΨΑ
- Η εμφάνιση της ψωρίασης προηγείται έως 10 έτη κατά μέσο της αρθρίτιδας, αλλά σε ποσοστό 15% των περιπτώσεων παρουσιάζονται ταυτόχρονα, ή η ΨΑ προηγείται της δερματικής βλάβης
- Αναλογία άνδρες: γυναίκες περίπου 1:1

Η ΨΑ Είναι μια Ετερογενής Νόσος που Περιλαμβάνει Πολλαπλές Εκδηλώσεις

- Μία χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης νόσος με αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένων της περιφερικής και αξονικής αρθρίτιδας, της ενθεσίτιδας, της δακτυλίτιδας και της ψωρίασης¹⁻³
- Έχει ταξινομηθεί ως σπονδυλοαρθροπάθεια λόγω των κοινών κλινικών χαρακτηριστικών με άλλες μορφές σπονδυλαρθρίτιδας^{2,3}



Ακτινολογικές Εκδηλώσεις στις Περιφερικές Αρθρώσεις



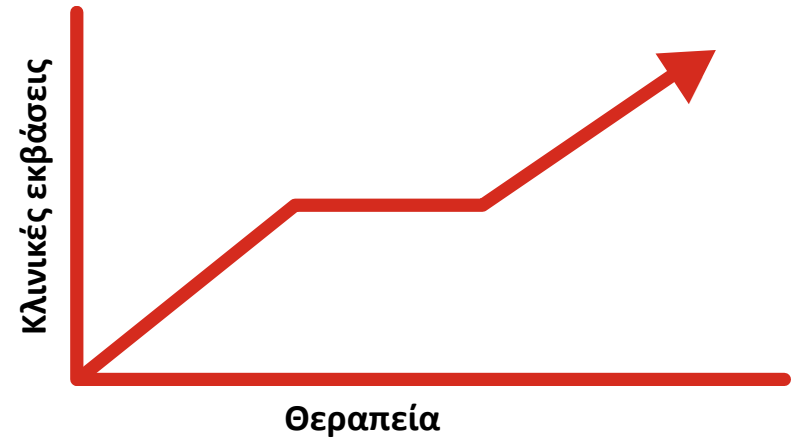
Το περιστατικό παρέχεται με την ευγενική άδεια του Dr. Suraindra Rajadurai, rID 46270, Radiopaedia.org

Η ΨΑ είναι μία προϊούσα νόσος που χαρακτηρίζεται από σχηματισμό σωρευτικών βλαβών στις αρθρώσεις (οστικές διαβρώσεις και έκτοπη οστεοποίηση) με την πάροδο του χρόνου.¹

- Η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για τη συντήρηση των αρθρώσεων
- Το 20% των ασθενών αναπτύσσουν μία καταστροφική μορφή αρθρίτιδας που προκαλεί αναπηρία
- Σχεδόν το 50% των ασθενών αναπτύσσουν μία διάβρωση στα 2 έτη μετά την πρώτη εμφάνιση της νόσου

Ο Έλεγχος Όλων των Εκδηλώσεων της Νόσου Βελτιώνει τις Εκβάσεις των Ασθενών

- Ο στενός έλεγχος σε πολλαπλές εκδηλώσεις της ΨΑ βελτιώνει τις κλινικές εκβάσεις και την QoL^{1,2}
 - Καταδείχθηκαν οφέλη τόσο ως προς τις αρθρικές και τις δερματικές εκβάσεις όσο ως προς τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις
- Παρά τη διαθεσιμότητα στρατηγικών θεραπείας έως την επίτευξη του στόχου, πολλοί ασθενείς υποθεραπεύονται³
 - Στη μελέτη Corroona, μόνο ~1 στους 4 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με βιολογικά φάρμακα (λήψη TNFi >96% κατά την έναρξη της μελέτης) πέτυχαν MDA



Μη Καλυπτόμενες Ιατρικές Ανάγκες



Παρά το ότι οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη θεραπεία όλων των εκδηλώσεων έως την ύφεση ή τη χαμηλή ενεργότητα της νόσου, πολλοί ασθενείς δεν επιτυγχάνουν αυτούς τους στόχους¹⁻³



Δεν είναι όλες οι θεραπείες αποτελεσματικές σε όλες τις εκδηλώσεις της ΨΑ²⁻⁵



Τα csDMARD συνιστώνται πριν από τα βιολογικά φάρμακα, με περιορισμένες ενδείξεις να υποστηρίζουν τη χρήση τους⁴



Η έλλειψη αποτελεσματικότητας έχει αναφερθεί ως ο πιο συχνός λόγος για τη διακοπή της θεραπείας με TNFi⁵



Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi (TNFi-IR) είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν σε έναν επόμενο TNFi, ή σε πολλά άλλα βιολογικά φάρμακα⁵⁻⁸



Υπάρχει ανάγκη για θεραπείες με νέο μηχανισμό δράσης που μπορούν να προσφέρουν αποτελεσματικότητα σε όλες τις εκδηλώσεις και για όλους τους πληθυσμούς που έχουν προσβληθεί από τη νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi^{3,9,10}

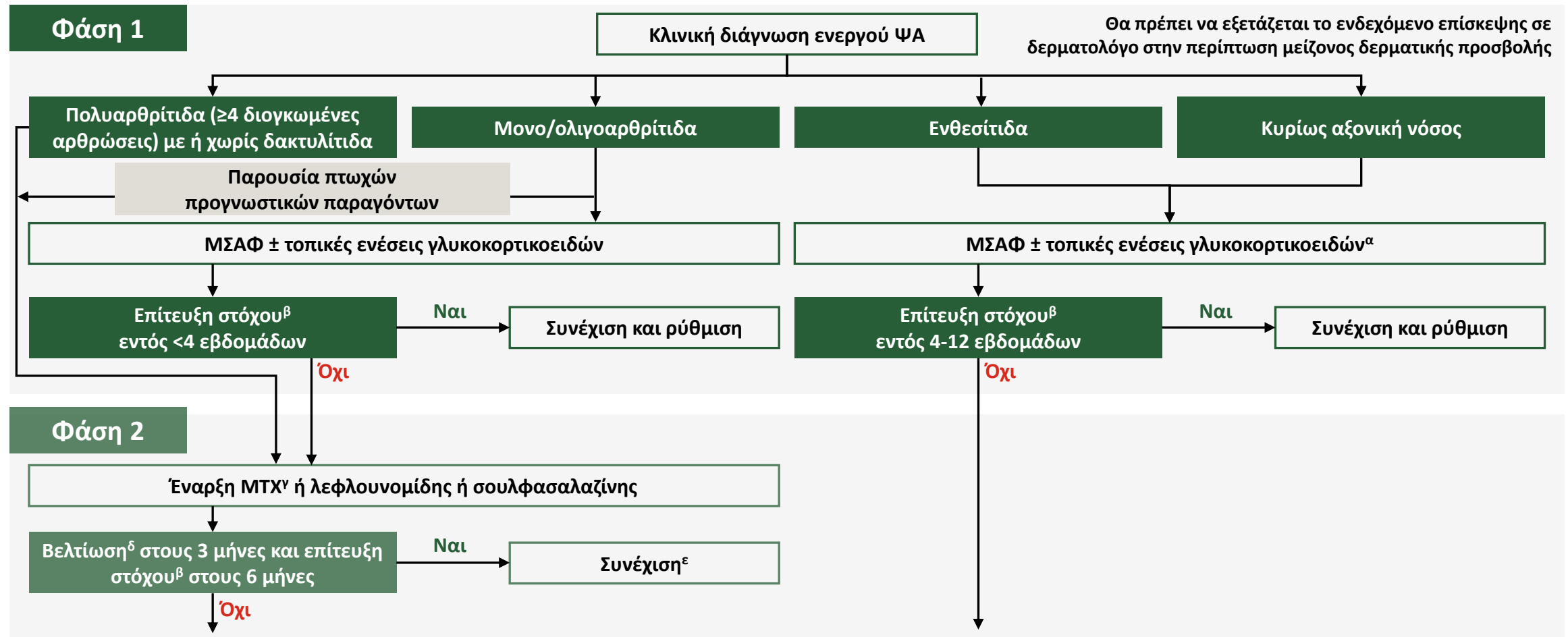
csDMARD: συμβατικό συνθετικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, MOA: Μηχανισμός Δράσης, ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα, TNFi: Αναστολέας Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου.

1. Coates LC, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:345-355. 2. Coates LC, et al. *J Rheumatol*. 2019;46:38-42. 3. Gossec L, et al. *J Rheumatol*. 2018;45:6-13. 4. Cañete JD, et al. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:216-232. 5. Mease PJ, *RMD Open*. 2019;5:e000880.

6. Mease P. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl.93):S104-S108. 7. Kavanaugh A, et al. *J Rheumatol*. 2016;43:1713-1717. 8. Ruiz Salas V, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:508-513. 9. Coates LC, et al. *Lancet*. 2015;386:2489-2498.

10. Mease PJ, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1112-1124.

Θεραπευτικός Αλγόριθμος: Φάσεις 1 και 2 -Συστάσεις EULAR 2019 για ΨΑ



^αΔεν χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή για αξονική νόσο. ^βΟ στόχος είναι η ύφεση ή η χαμηλή ενεργότητα της νόσου (ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας νόσου) σύμφωνα με τις συστάσεις για T2T. ^γΠροτιμώμενη σε περίπτωση παρουσίας σχετικής προσβολής του δέρματος· ωστόσο, σε περίπτωση συνυπάρχουσας ΦΝΕ ή ραγοειδίτιδας, θα ήταν προτιμώμενη η χρήση ενός αναστολέα TNF. ^δΗ βελτίωση σημαίνει μείωση κατά ≥50% της ενεργότητας της νόσου. ^εΘα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσεκτικής σταδιακής μείωσης της δόσης σε περίπτωση διατηρούμενης ύφεσης. Gossec L, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-712.

Συστάσεις EULAR 2019 για ΨΑ (2 από 3)

	Επίπεδο ενδείξεων	Βαθμός συστάσεων	Μεταβολές από Συστάσεις 2015
6. Σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 1 csDMARD, θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με κάποιο bDMARD· όταν υφίσταται σχετική προσβολή του δέρματος, μπορεί να είναι προτιμώμενη η χρήση ενός αναστολέα IL-17 ή ενός αναστολέα IL-12/23	1β	B	Τροποποιήθηκαν και συγχωνεύθηκαν · δεν κάνουν διάκριση μεταξύ των bDMARD που χρησιμοποιούνται για την ΨΑ
7. Σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 1 csDMARD και ≥ 1 bDMARD, ή όταν η χορήγηση ενός bDMARD δεν είναι κατάλληλη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ενός αναστολέα JAK	1β	B	Νέο
8. Σε ασθενείς με ήπια νόσο* και ανεπαρκή ανταπόκριση σε ≥ 1 csDMARD [†] , για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η χορήγηση ούτε bDMARD ούτε αναστολέα JAK*, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ενός αναστολέα PDE4	*5 [†] 1β	B	Τροποποιήθηκαν · σύσταση για τη χρήση APR
9. Σε ασθενείς με αδιαμφισβήτητη ενθεσίτιδα και ανεπαρκή ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ ή τοπικές ενέσεις γλυκοκορτικοειδών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με ένα bDMARD	1β	B	Τροποποιήθηκαν · αντικατάσταση της «ενεργού ενθεσίτιδας», παράλειψη της χρήσης TNFi στο πλαίσιο της ισχύουσας πρακτικής

Σημειώσεις: Τα csDMARD περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη ή λεφλουνομίδα. Τα bDMARD περιλαμβάνουν αναστολείς TNF (τόσο πρωτότυπα φάρμακα όσο και βιο-ομοειδή), καθώς και φάρμακα που στοχεύουν τα μονοπάτια των IL-17 και IL-12/23.

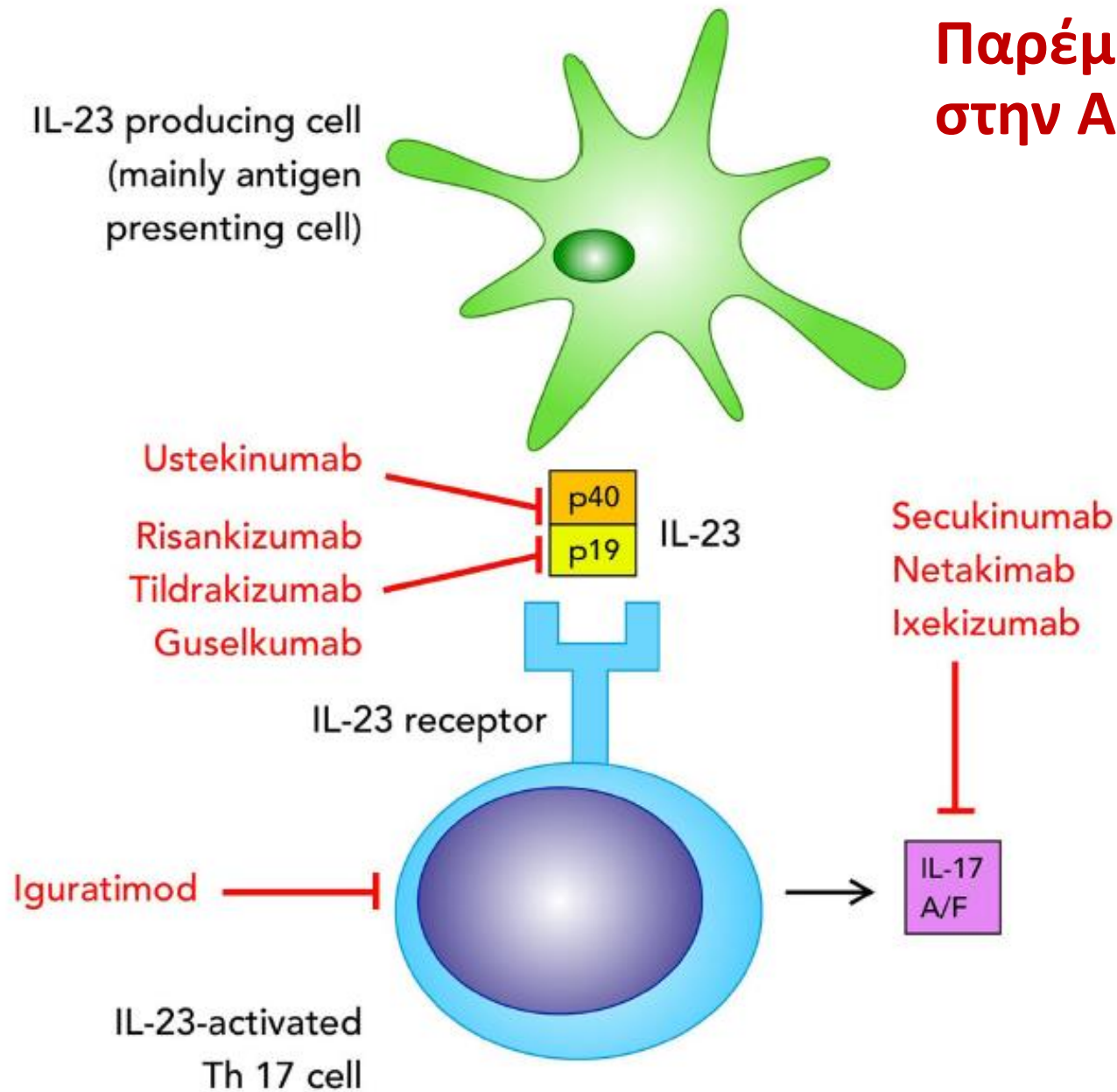
Gossec L, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-712.

Συστάσεις EULAR 2019 για ΨΑ (3 από 3)

	Επίπεδο ενδείξεων	Βαθμός συστάσεων	Μεταβολές από Συστάσεις 2015
10. Σε ασθενείς με κατά κύριο λόγο αξονική νόσο που είναι ενεργός και δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στα ΜΣΑΦ, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με κάποιο bDMARD, το οποίο σύμφωνα με την ισχύουσα πρακτική είναι ένας αναστολέας TNF· όταν υφίσταται σχετική προσβολή του δέρματος, μπορεί να είναι προτιμώμενη η χρήση ενός αναστολέα IL-17	1β	B	Τροποποιήθηκε · η διατύπωση ευθυγραμμίστηκε εν μέρει με τις συστάσεις αντιμετώπισης των ASAS/EULAR για την axSpA· προσθήκη προτίμησης ενός αναστολέα IL-17 για την περίπτωση προσβολής του δέρματος
11. Σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν επαρκή ανταπόκριση ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε κάποιο bDMARD, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής θεραπείας σε κάποιο άλλο bDMARD ή tsDMARD*, συμπεριλαμβανομένης μίας αλλαγής θεραπείας εντός μίας φαρμακευτικής κατηγορίας [†]	*1β [†] 4	Γ	Τροποποιήθηκε · επέκταση προηγούμενης σύστασης για την εισήγηση αλλαγής θεραπείας είτε σε κάποιο άλλο bDMARD είτε σε tsDMARD, ιδιαίτερα κάποιον αναστολέα JAK
12. Σε ασθενείς με διατηρούμενη ύφεση , μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσεκτικής σταδιακής μείωσης της δόσης των DMARD	4	Γ	Νέο

Σημείωση: Τα bDMARD περιλαμβάνουν αναστολείς TNF (τόσο πρωτότυπα φάρμακα όσο και βιο-ομοειδή), καθώς και φάρμακα που στοχεύουν τα μονοπάτια των IL-17 και IL-12/23.
Gossec L, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-712.

Παρέμβαση στον άξονα IL-17/IL-23 στην Αξονική σπονδυλαρθροπάθεια



Βιολογικά φάρμακα που στοχεύουν το μονοπάτι IL-23/IL-17 στην αξονική σπονδυλαρθροπάθεια, σε κλινική χρήση, ή σε στάδιο κλινικών δοκιμών

Ο Ρόλος του Ixekizumab στη Θεραπεία της ΨΑ: Υπόβαθρο

Κύτταρα που παράγουν ή επηρεάζονται από την IL-17A

Πολλά κύτταρα έχουν την ικανότητα έκκρισης IL-17A...

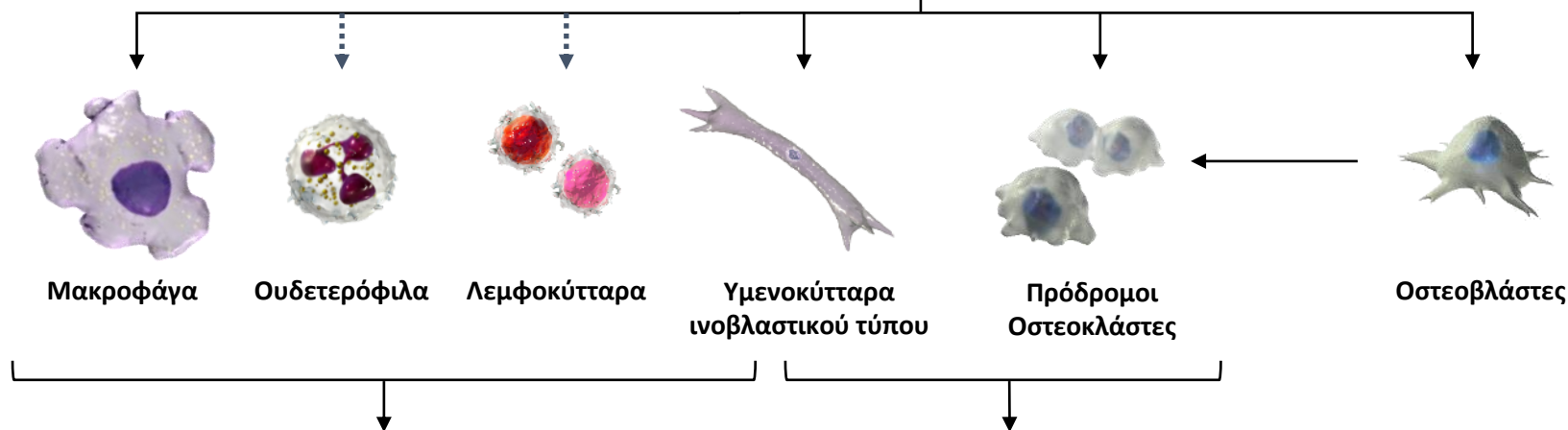
Εγγενές Ανοσοποιητικό Σύστημα

Προσαρμοστικό Ανοσοποιητικό Σύστημα



...και πολλά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα IL-17RA και έχουν την ικανότητα ανταπόκρισης στην IL-17A

IL-17A



Φθορά χόνδρων
φλεγμονή

Οστική απορρόφηση

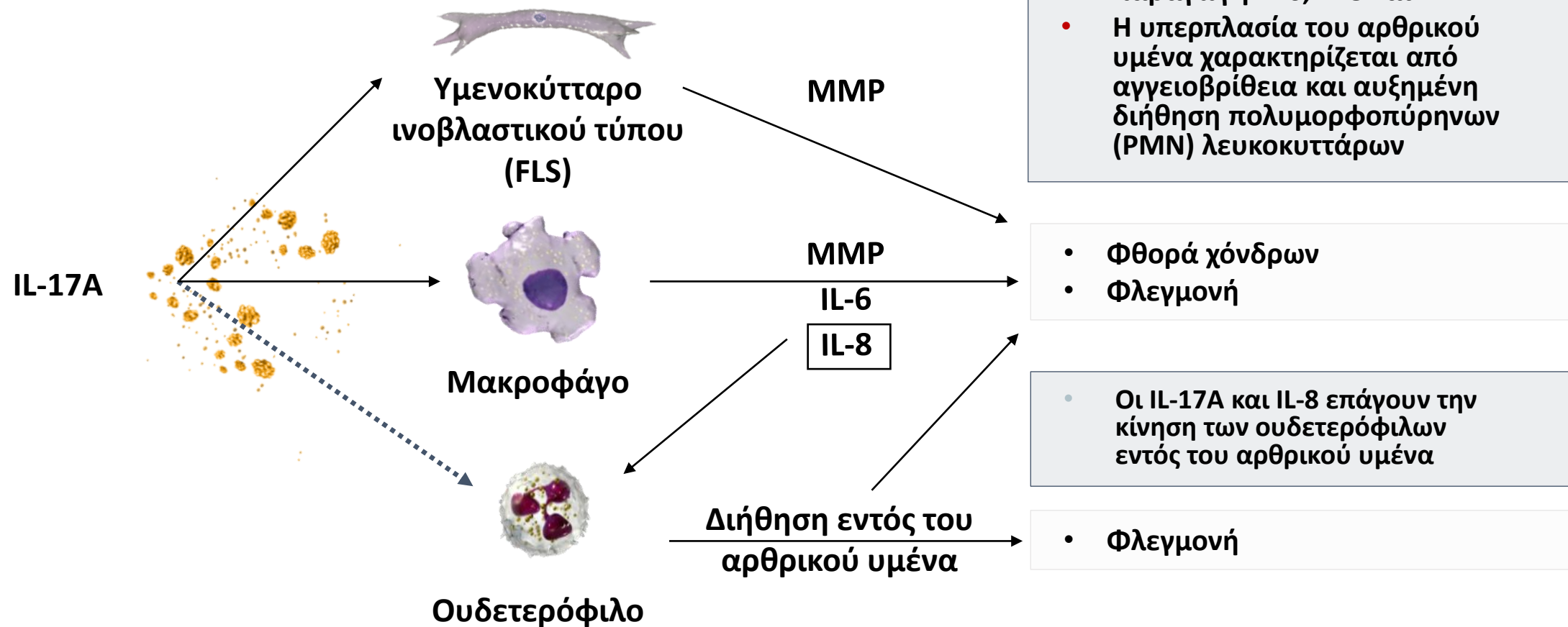
Σημείωση: Τα κόκκινα διακεκομμένα βέλη υποδεικνύουν έμμεση δράση.

CD: Σύμπλεγμα Αντιγόνων Διαφοροποίησης, IL: Ιντερλευκίνη, T-Κύτταρο NK: T-Κύτταρο Φυσικός Φονέας, Th: Βοηθητικό T-κύτταρο.

1. Raychaudhuri SK, et al. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1019-1023. 2. Schön MP. *Exp Dermatol*. 2014;23:804-806. 3. Saxena A, et al. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1465-1466. 4. Taams LS, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:453-466.

5. Raychaudhuri SP, et al. *Mol Cell Biochem*. 2012;359:419-429. 6. Barin JG, et al. *Eur J Immunol*. 2012;42:726-736. 7. Dubin PJ, Kolls JK. *Immunity*. 2009;30:9-11.

Ο Ρόλος της IL-17A στην Υμενίτιδα

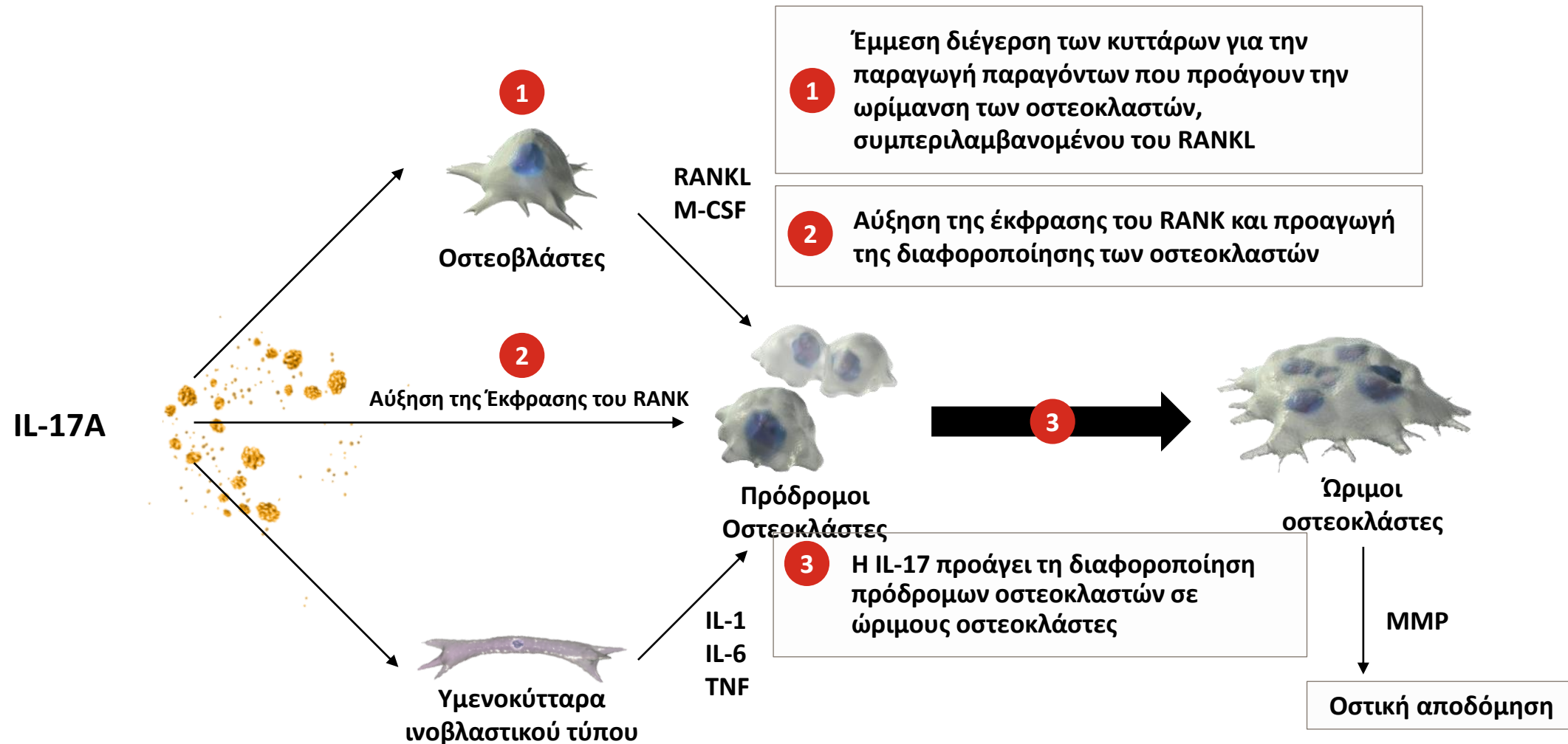


Σημείωση: Τα κόκκινα διακεκομμένα βέλη υποδεικνύουν έμμεση δράση.

IL: Ιντερλευκίνη, FLS: Υμενοκύτταρο ινοβλαστικού τύπου, MMP: Μεταλλοπρωτεϊνάση Θεμέλιας Ουσίας.

1. De Vlam K, et al. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:627-634. 2. Suzuki E, et al. *Autoimmun Rev.* 2014;13:496-502. 3. Raychaudhuri SK, et al. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1019-1023. 4. Kennedy A, et al. *Front Immunol.* 2011;2:52. 5. Taams LS, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:453-466. 6. Saxena A, et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1465-1466. 7. Raychaudhuri SP, et al. *Mol Cell Biochem.* 2012;359:419-429. 8. Schön MP. *Exp Dermatol.* 2014;23:804-806. 9. Yamamoto T. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:630620.

Ο Ρόλος της IL-17A στην Παθολογική Οστική Ανακατασκευή



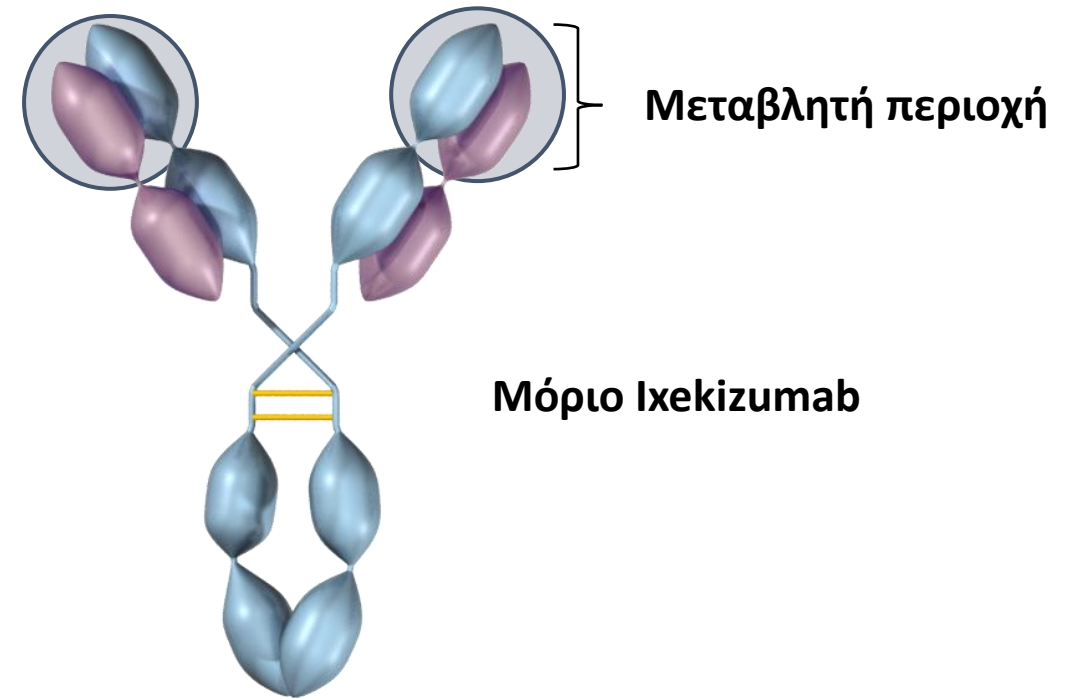
FLS: Υμενοκύτταρο ινοβλαστικού τύπου, IL: Ιντερλευκίνη, M-CSF: Παράγοντας Διέγερσης Αποικιών Μακροφάγων, MMP: Μεταλλοπρωτεϊνάση Θεμέλιας Ουσίας, RANK: Συνδέτης Ενεργοποιητή Υποδοχέα Πυρηνικού Παράγοντα κB, RANKL: Συνδέτης RANK, TNF: Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου.

1. Osta B, et al. *Front Immunol.* 2014;5:48. 2. Suzuki E, et al. *Autoimmun Rev.* 2014;13:496-502. 3. Lee Y. *BMB Rep.* 2013;46:479-483. 4. Raychaudhuri SK, et al. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1019-1023. 5. Onishi RM, Gaffen SL. *Immunology.* 2010;129:311-321.

6. Caetano-Lopes J, et al. *Autoimmun Rev.* 2009;8:250-255.

Βασικά Χαρακτηριστικά του Ixekizumab

- Το ixekizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που στοχεύει την IL-17A με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης¹
- Η αναστολή της IL-17A μπορεί να προλάβει αποτελεσματικά τη φλεγμονή των αρθρώσεων και της ενθεσίτιδας, την αποδόμηση χόνδρων και οστών και, ενδεχομένως, την έκτοπη οστεοποίηση⁴⁻¹⁵



Χρόνος ημίσειας ζωής = 13 ημέρες²

Συγγένεια πρόσδεσης = 1,8 pM (<3 pM)^{2,3,α}

■ Ελαφρά αλυσίδα
■ Βαριά αλυσίδα

Προσαρμογή της εικόνας από The Immune System. 3rd ed. Garland Science 2009.

^αΗ τιμή 1,8 pM για τη συγγένεια πρόσδεσης έχει ληφθεί από το έγγραφο USPI του Taltz. Η ΠΧτΠ του Taltz αναφέρει αυτή τη συγγένεια ως <3 pM.^{2,3}

1. Krueger JG, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:145-154. 2. Taltz US Prescribing Information. 3. Liu L, et al. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50. 4. Raychaudhuri SK, et al. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1019-1023. 5. Taams LS, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:453-466. 6. Raychaudhuri SP, et al. *Mol Cell Biochem*. 2012;359:419-429. 7. De Vlam K, et al. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:627-634. 8. Mease P, et al. *EMJ Rheumatol*. 2015;2:55-64. 9. Kehl AS, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:312-322. 10. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:51. 11. Suzuki E, et al. *Autoimmun Rev*. 2014;13:496-502. 12. Osta B, et al. *Front Immunol*. 2014;5:48. 13. Lee Y. *BMB Rep*. 2013;46:479-483. 14. Onishi RM, Gaffen SL. *Immunology*. 2010;129:311-321. 15. Caetano-Lopes J, et al. *Autoimmun Rev*. 2009;8:250-255.

Γενική Θεώρηση Κλινικών Δοκιμών του Ixekizumab στην ΨΑ

SPIRIT^{P1}



Ασθενείς: με ενεργό ΨΑ που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικά φάρμακα
N=417

- Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
- Διπλά τυφλή
- 24 εβδομάδες, επέκταση έως και 3 έτη



Δοσολογία

IXE 80 mg Q2W (δόση έναρξης 160 mg),
IXE 80 mg Q4W (δόση έναρξης 160 mg),
ADA 40 mg Q2W, ή εικονικό φάρμακο
54% με συγχωρηγούμενη MTX



Κύρια έκβαση

ACR20 την Εβδομάδα 24

Σκέλος αναφοράς ADA
Δεδομένα ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου

SPIRIT^{P2}



Ασθενείς: TNFi-IR με ενεργό ΨΑ
N=363

- Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
- Διπλά τυφλή
- 24 εβδομάδες, επέκταση έως και 3 έτη



Δοσολογία

IXE 80 mg Q2W (δόση έναρξης 160 mg),
IXE 80 mg Q4W (δόση έναρξης 160 mg), ή
εικονικό φάρμακο
41% με συγχωρηγούμενη MTX



Κύρια έκβαση

ACR20 την Εβδομάδα 24

1^η δοκιμή σε πληθυσμό TNFi-IR ασθενών

SPIRIT^{H2H}



Ασθενείς: με ενεργό ΨΑ και ψωρίαση κατά πλάκας (BSA $\geq 3\%$) που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικά φάρμακα
N=566

- Τυχαιοποιημένη, παραλλήλων ομάδων
- Ανοιχτού σχεδιασμού^α
- Δοκιμή 52 εβδομάδων έναντι ADA



Δοσολογία^β

IXE 80 mg Q4W (δόση έναρξης 160 mg), ή ADA 40 mg Q2W
Με συγχωρηγούμενο cDMARD
Η δοσολογία της επισήμανσης βασίζεται στη βαρύτητα της PsO



Κύρια εκκρίση

Ανωτερότητα έναντι της ADA την εβδομάδα 24, ποσοστό (%) ασθενών που επιτυγχάνουν ταυτόχρονα ανταπόκριση ACR50 και PASI 100



Μελέτη H2H στην ΨΑ

^αΤυφλοποιημένη αξιολόγηση για εκβάσεις αρθρώσεων, ενθεσίτιδας, δακτυλίτιδας και ψωρίασης.

^βΑσθενείς με PsO και BSA $>10\%$ λάμβαναν τις δόσεις της επισήμανσης για τη μέτρια έως σοβαρή PsO.

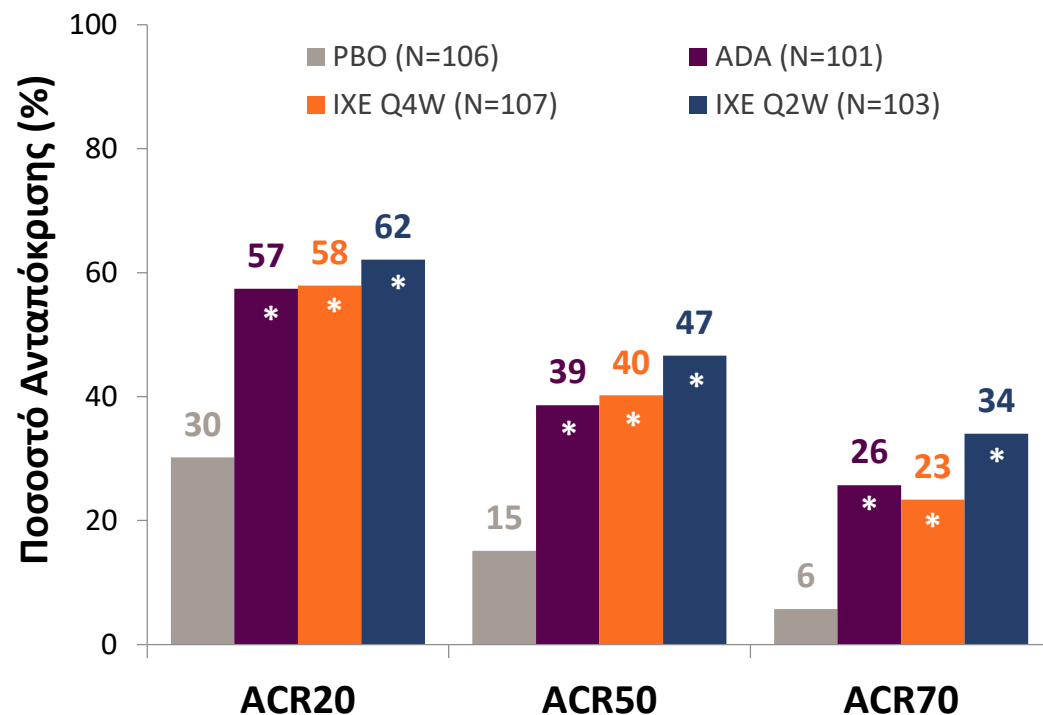
ACR20/50: Ποσοστό ανταπόκρισης 20%/50% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλμουμάμπη, BSA: Εμβαδόν Επιφάνειας Σώματος, cDMARD: συμβατικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, IXE: Ixekizumab, IXE Q2W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 2 Εβδομάδες, IXE Q4W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 4 Εβδομάδες, MTX: Μεθοτρεξάτη, PASI 100: Βελτίωση κατά 100% στον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα, PsO: Ψωρίαση, TNFi-IR: Ανεπαρκώς Ανταποκριθείς σε Αναστολέα Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. 2. Nash P, et al. *Lancet.* 2017;389:2317-2327. 3. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131.

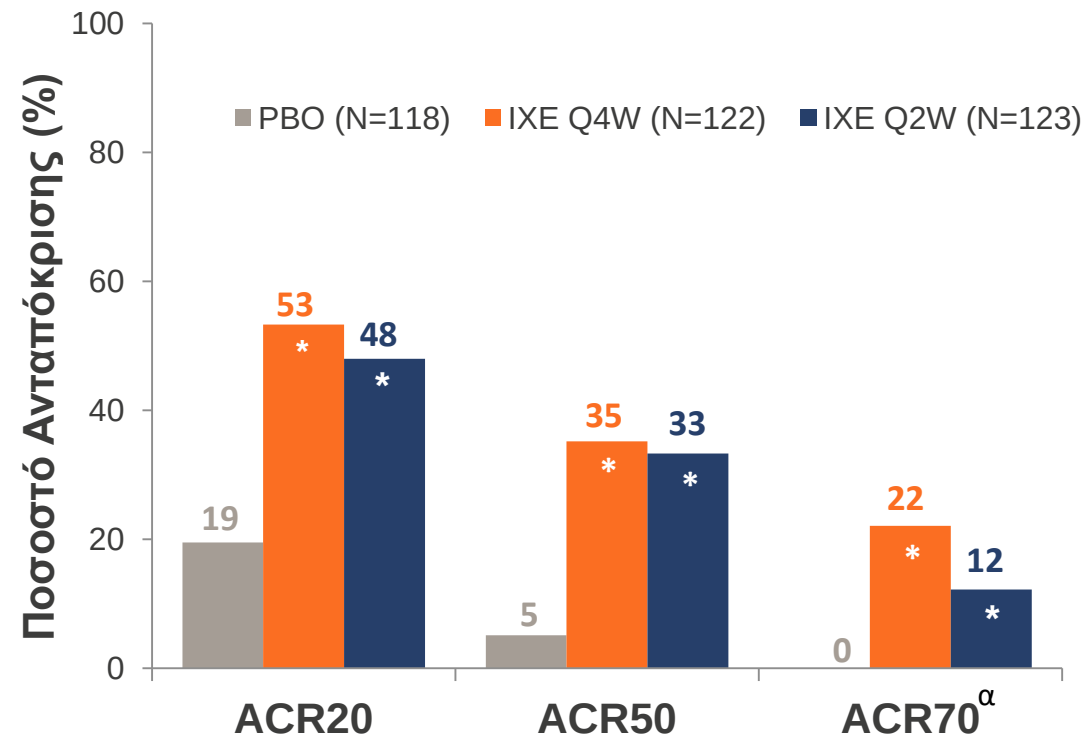
Ανταπόκριση ACR20/50/70 την Εβδομάδα 24, NRI

Περίοδος Διπλά Τυφλής Θεραπείας, Πληθυσμός ITT

SPIRIT P1



SPIRIT P2



Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το ixekizumab πέτυχαν ανταπόκριση ACR έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο^{1,2}

Ψωριασική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη δόση για το ixekizumab είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες στη συνέχεια.

*p<0,001 έναντι του PBO.

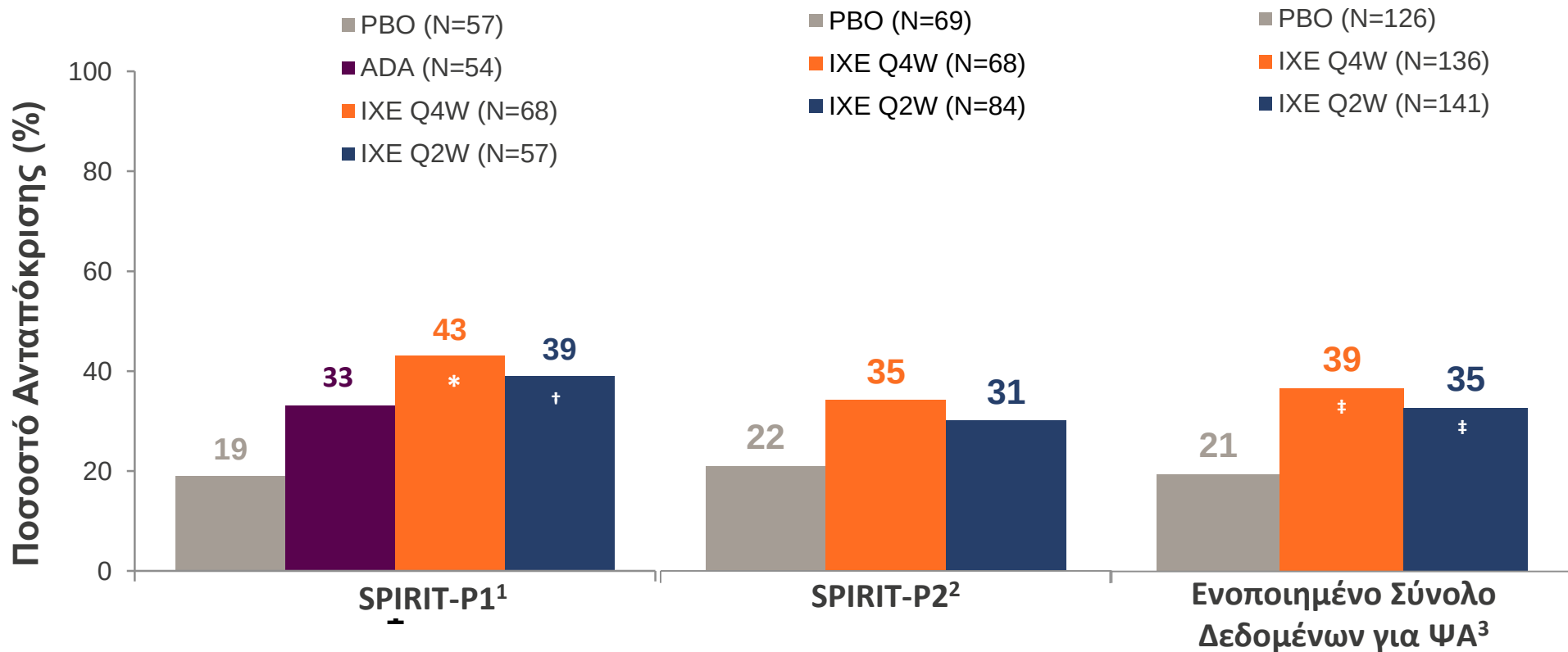
^aΗ τιμή p έχει προκύψει με τη χρήση της δοκιμασίας ακριβείας του Fisher.

Σημείωση: Η ADA αντιπροσωπεύει έναν δραστικό παράγοντα αναφοράς. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για τον έλεγχο της ισοδυναμίας ή της μη κατωτερότητας των ομάδων δραστηκής θεραπείας μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων του IXE έναντι της ADA.

ACR: Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ACR20/50/70: Ποσοστό Ανταπόκρισης 20%/50%/70% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλμουμάμνη, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, IXE Q2W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 2 Εβδομάδες, IXE Q4W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 4 Εβδομάδες, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PBO: Εικονικό φάρμακο. 1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. 2. Nash P, et al. *Lancet.* 2017;389:2317-2327.

Υποχώρηση Ενθεσίτιδας (LEI=0) την Εβδομάδα 24, NRI

Περίοδος Διπλά Τυφλής Θεραπείας, Πληθυσμός ITT / Ασθενείς με LEI >0 κατά την Έναρξη της Μελέτης



>30% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με το ixekizumab εμφάνισαν υποχώρηση της ενθεσίτιδας^{1,3}

Ψωριασική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη δόση για το ixekizumab είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες στη συνέχεια.

*p≤0,01 έναντι PBO, †p≤0,025 έναντι PBO, ‡p<0,05 έναντι PBO με τη χρήση ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης.

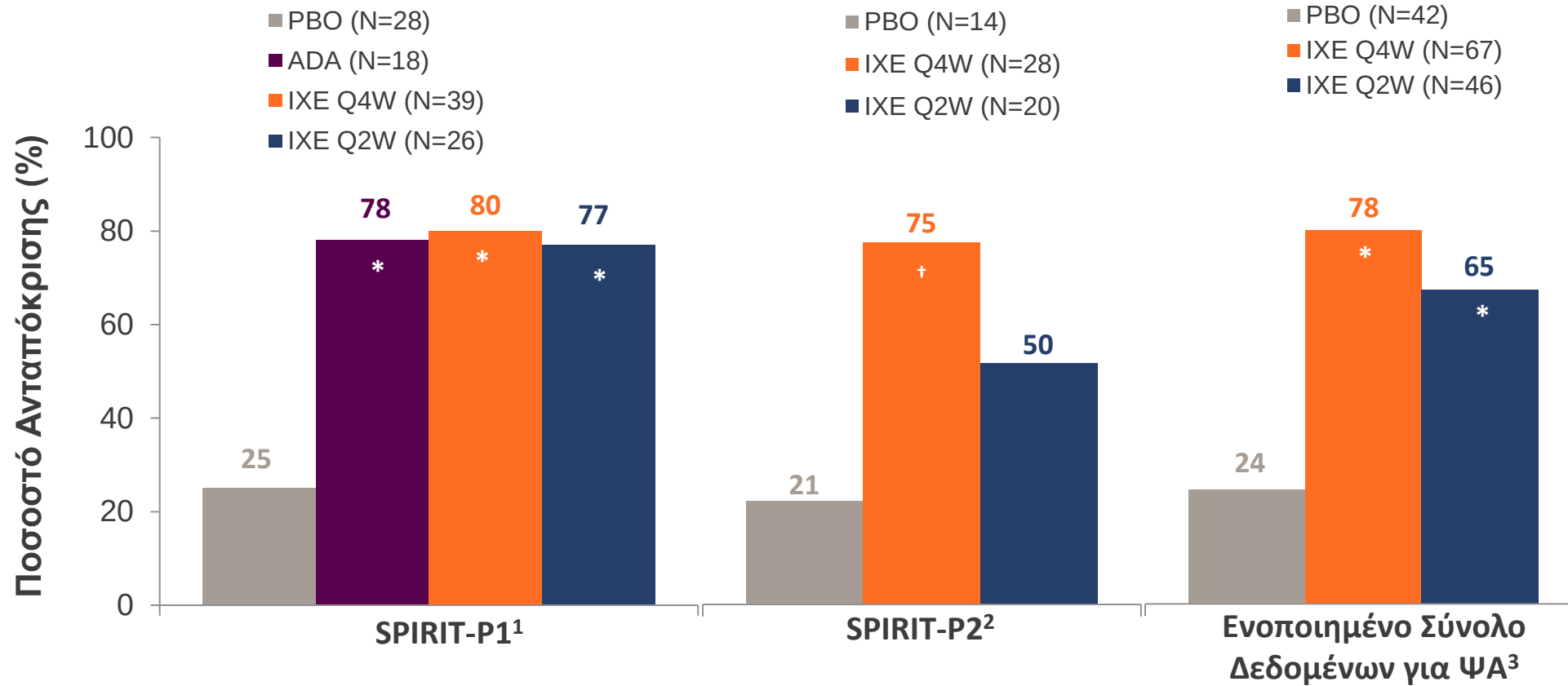
Δεδομένα από post-hoc ανάλυση της μελέτης SPIRIT-P1. Σημείωση: Η ADA αντιπροσωπεύει έναν δραστικό παράγοντα αναφοράς. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για τον έλεγχο της ισοδυναμίας ή της μη κατωτερότητας των ομάδων δραστικής θεραπείας μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων του IXE έναντι της ADA.

ADA: Αδαλιμουμάμπη, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, IXE Q2W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 2 Εβδομάδες, IXE Q4W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 4 Εβδομάδες, LEI: Δείκτης Ενθεσίτιδας Leeds, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PBO: Εικονικό Φάρμακο, ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. 2. Nash P, et al. *Lancet.* 2017;389:2317-2327. 3. Gladman DD, et al. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:38.

Υποχώρηση Δακτυλίτιδας (LDI-B=0) την Εβδομάδα 24, NRI

Περίοδος Διπλά Τυφλής Θεραπείας, Πληθυσμός ITT / Ασθενείς με LDI -B >0 κατά την Έναρξη της Μελέτης



Περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ixekizumab εμφάνισαν υποχώρηση της δακτυλίτιδας και στις δύο μελέτες, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο¹⁻³

*p<0,001 έναντι PBO, †p<0,005 έναντι PBO (η τιμή p για IXE Q4W έναντι PBO στη δοκιμή SPIRIT-P2 προέκυψε με τη χρήση της δοκιμασίας ακριβείας του Fisher).

Σημείωση: Η ADA αντιπροσωπεύει έναν δραστικό παράγοντα αναφοράς. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για τον έλεγχο της ισοδυναμίας ή της μη κατωτερότητας των ομάδων δραστηκής θεραπείας μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων του IXE έναντι της ADA.

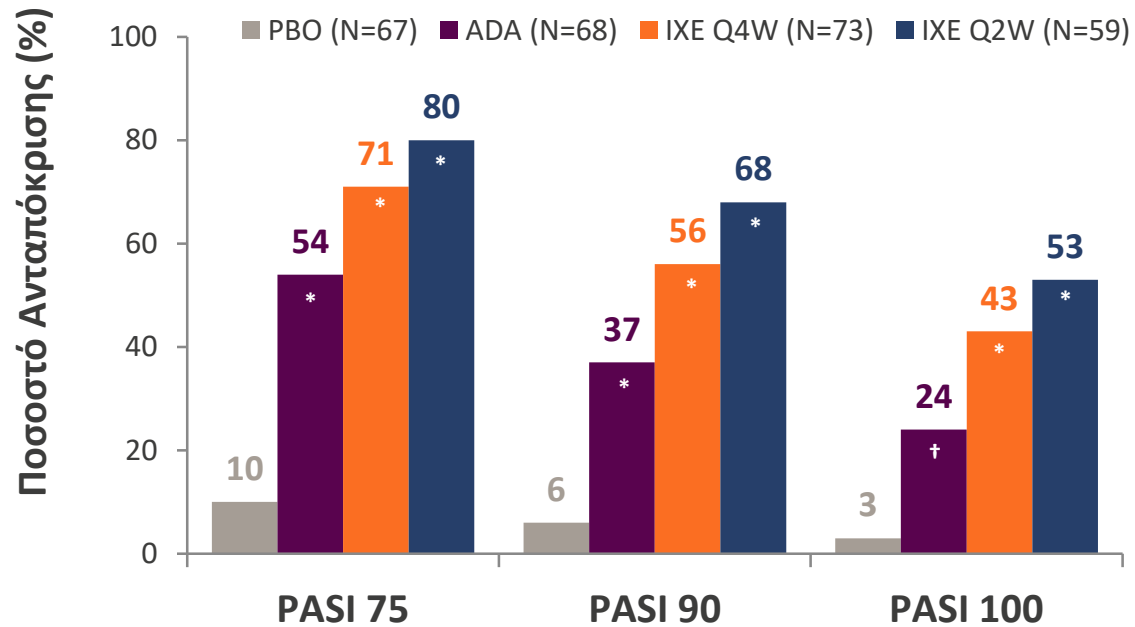
ADA: Αδαλιμουμάπη, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, IXE Q2W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 2 Εβδομάδες, IXE Q4W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 4 Εβδομάδες, LDI-B: Δείκτης Ενθεσίτιδας Leeds - Βασικός, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PBO: Εικονικό Φάρμακο, ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. 2. Nash P, et al. *Lancet.* 2017;389:2317-2327. 3. Gladman DD, et al. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:38.

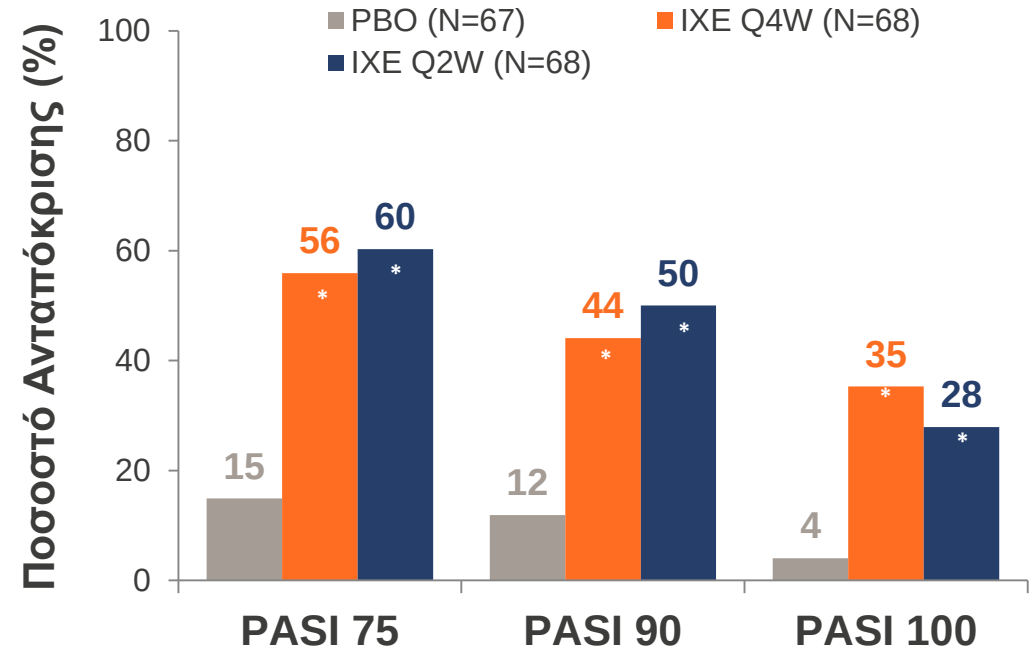
Ανταπόκριση PASI την Εβδομάδα 24, NRI

Περίοδος Διπλά Τυφλής Θεραπείας, Πληθυσμός ITT /
Ασθενείς με Ψωρίαση σε $\geq 3\%$ του BSA κατά την Έναρξη της Μελέτης

SPIRIT^{P1}



SPIRIT^{P2}



Περίπου το 30% έως 50% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ixekizumab εμφάνισαν πλήρη υποχώρηση της ψωρίασης κατά πλάκας την Εβδομάδα 24^{1,2}

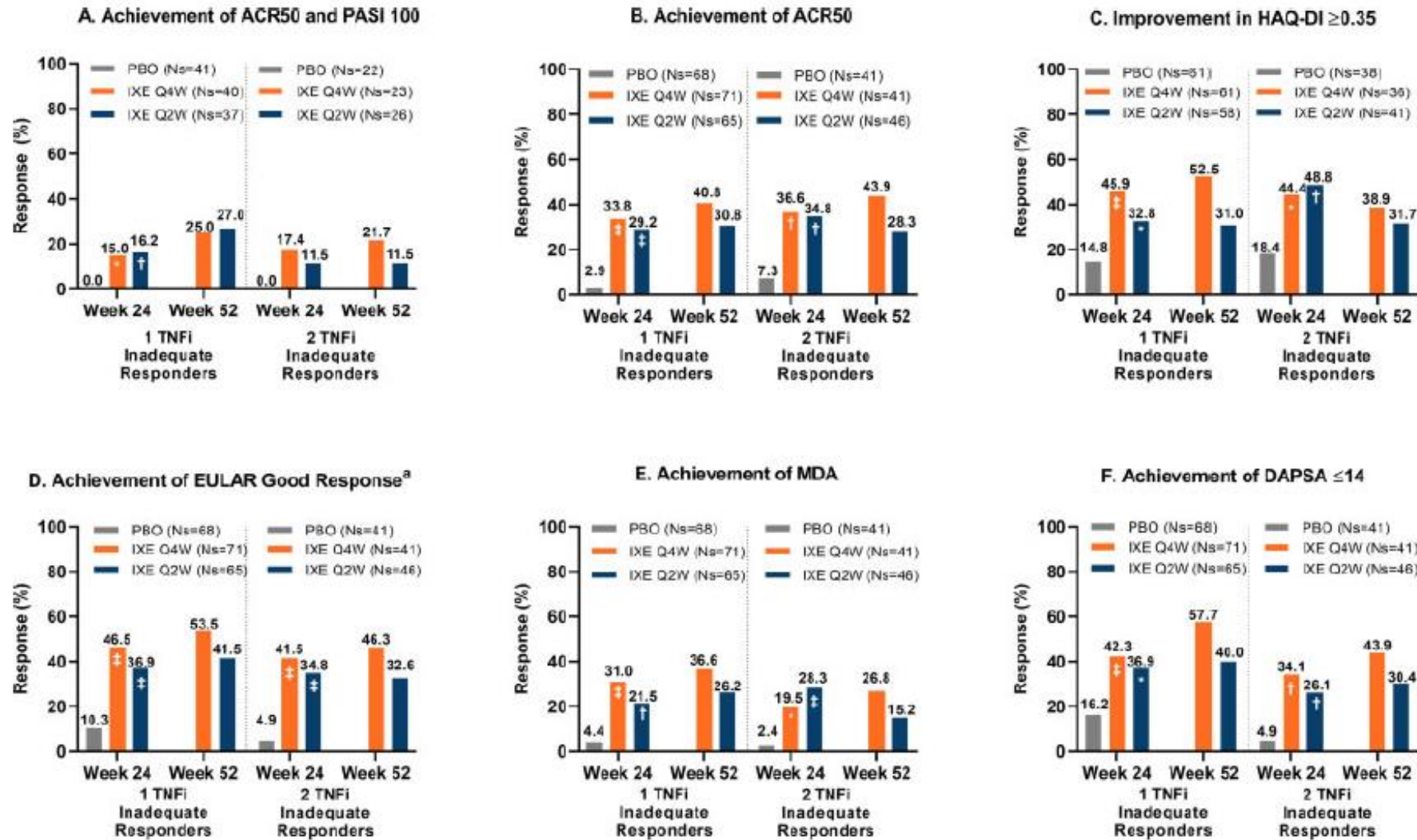
Ψωριασική αρθρίτιδα: Η συνιστώμενη δόση για το ixekizumab είναι 160 mg μέσω υποδόριας ένεσης (δύο ενέσεις των 80 mg) την Εβδομάδα 0, ακολουθούμενη από 80 mg (μία ένεση) κάθε 4 εβδομάδες στη συνέχεια.

*p<0,001 έναντι PBO, †p<0,01 έναντι PBO.

Σημείωση: Η ADA αντιπροσωπεύει έναν δραστικό παράγοντα αναφοράς. Η μελέτη δεν είχε ισχύ για τον έλεγχο της ισοδυναμίας ή της μη κατωτερότητας των ομάδων δραστικής θεραπείας μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων του IXE έναντι της ADA. ADA: Αδαλιμουμάπη, BSA: Εμβαδόν Επιφάνειας Σώματος, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, IXE Q2W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 2 Εβδομάδες, IXE Q4W: 80 mg Ixekizumab Κάθε 4 Εβδομάδες, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PASI 75/90/100: Βελτίωση κατά 75%/90%/100% στα Κριτήρια Ανταπόκρισης του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, PBO: Εικονικό Φάρμακο, PsO: Ψωρίαση.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:79-87. 2. Nash P, et al. *Lancet*. 2017;389:2317-2327.

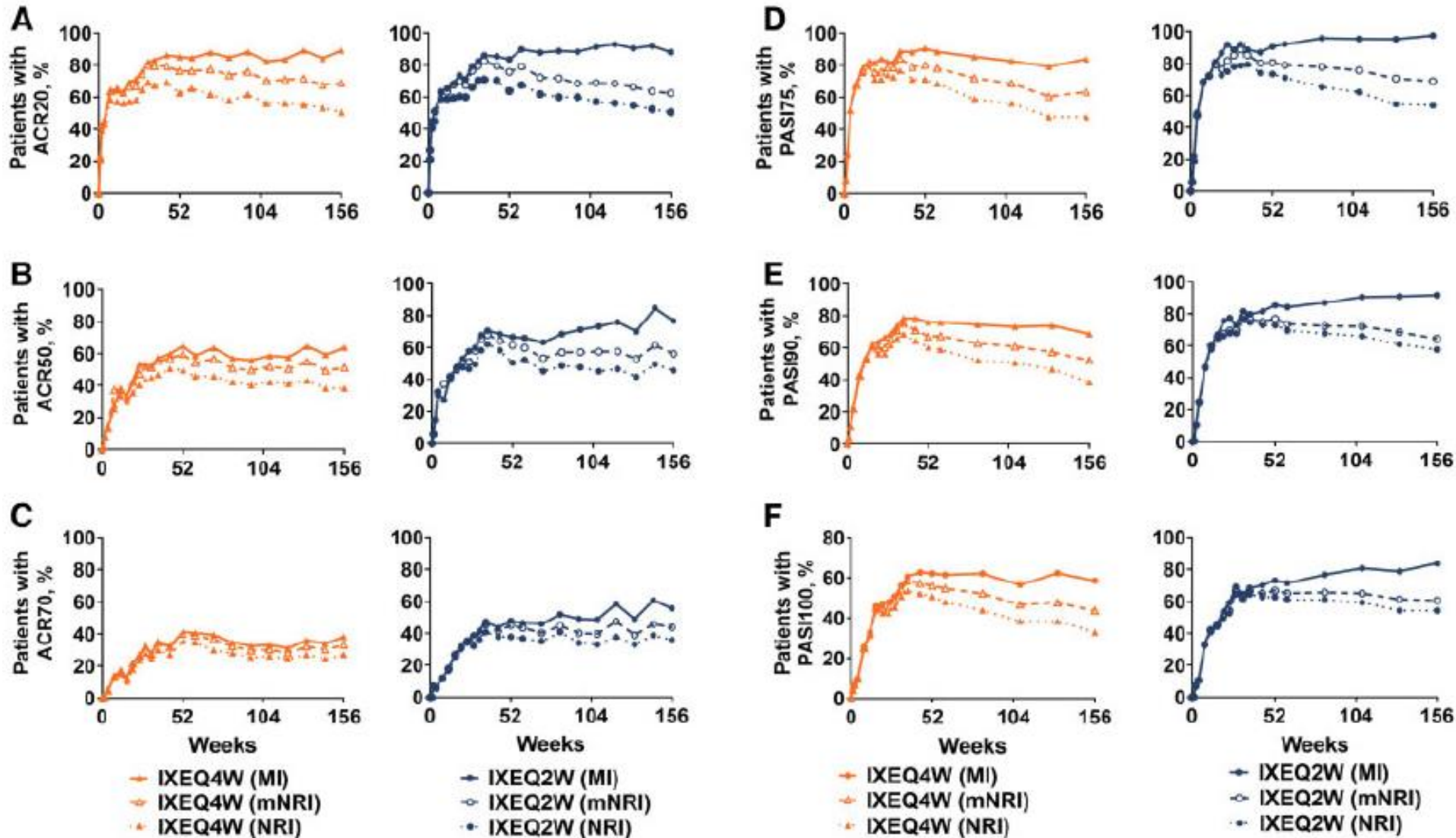
Improvement from ixekizumab treatment in patients with psoriatic arthritis who have had an inadequate response to one or two TNF inhibitors



Rheumatology key messages

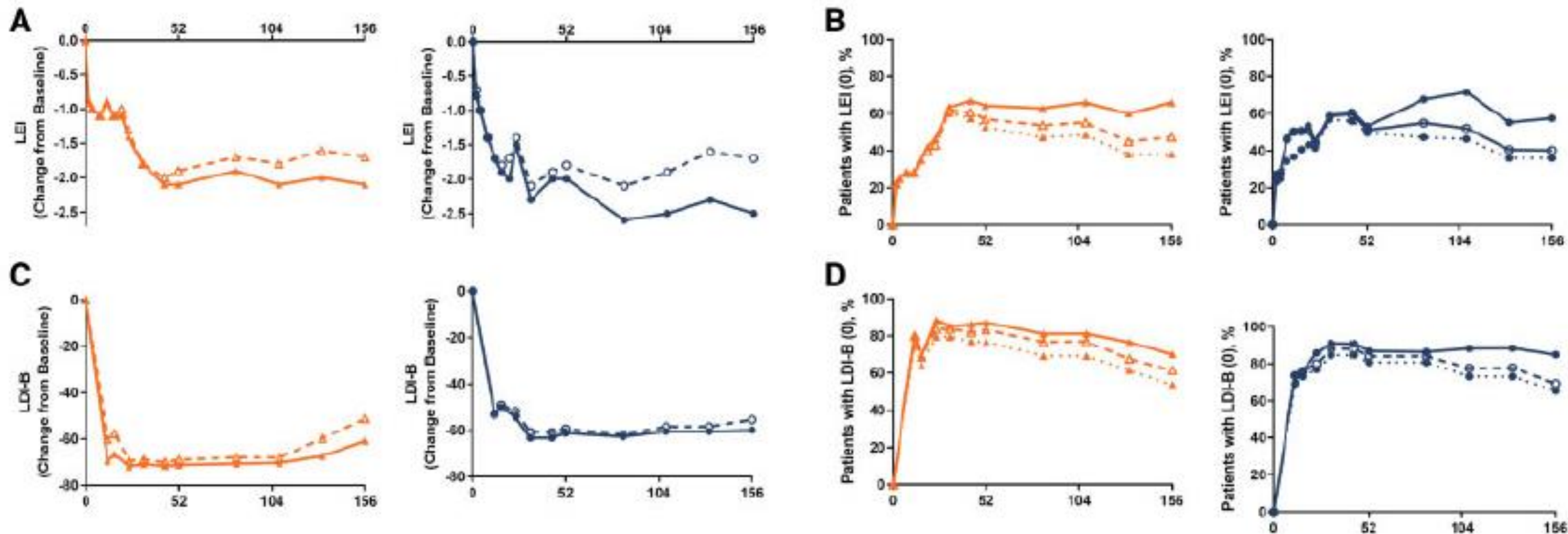
- Patients with PsA with failed response to TNFi present a specific challenge to rheumatologists.
- Ixekizumab is effective for patients with PsA who have failed response to a TNFi.

Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1)



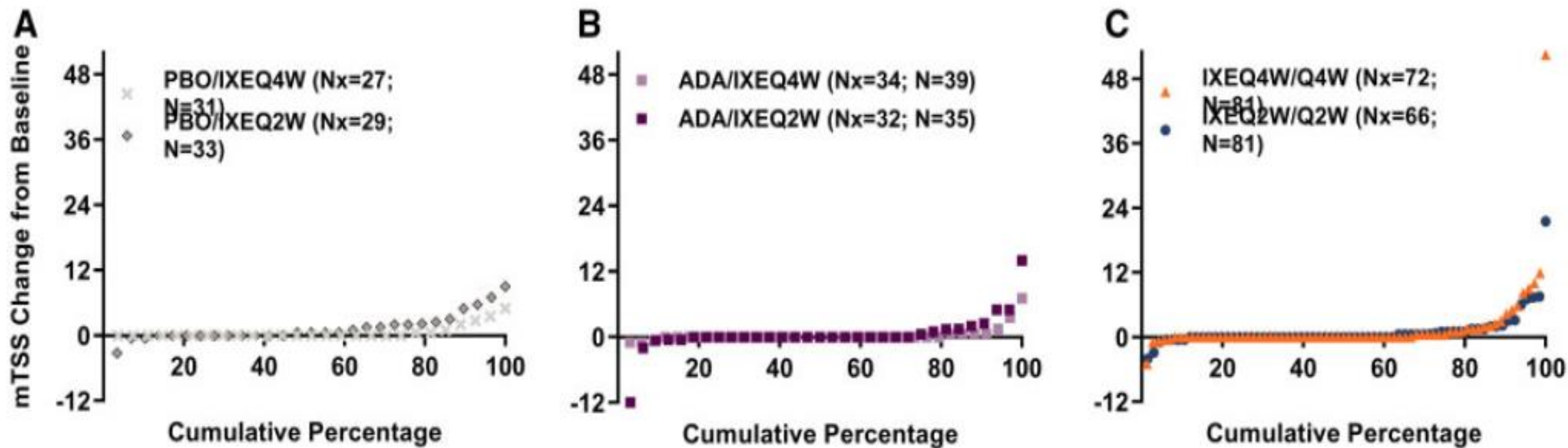
ACR and PASI responses

Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1)



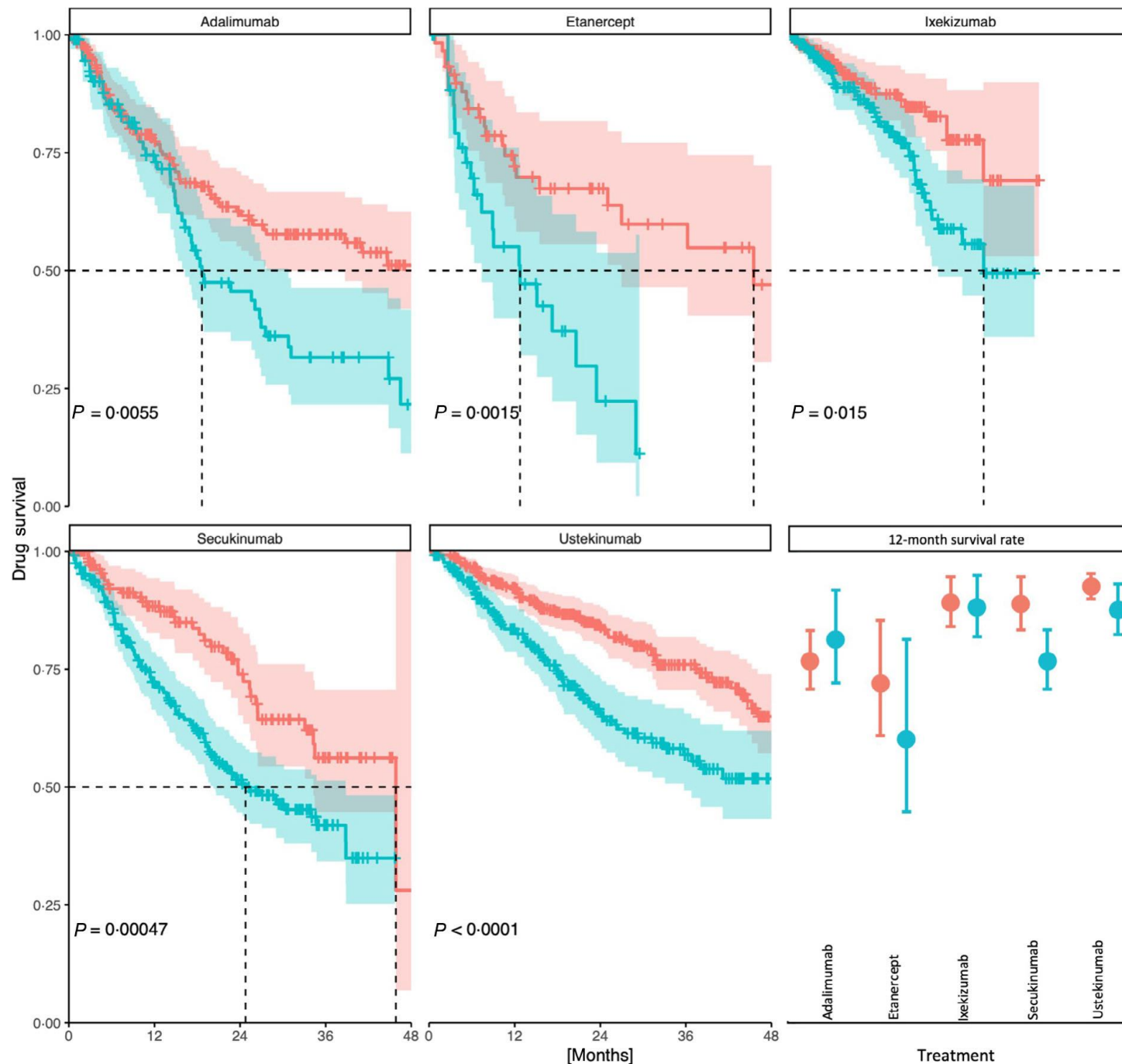
Enthesitis, dactylitis

Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1)



Cumulative probability plots for mTSS change from baseline to week 156

Previous biologic therapy No Yes



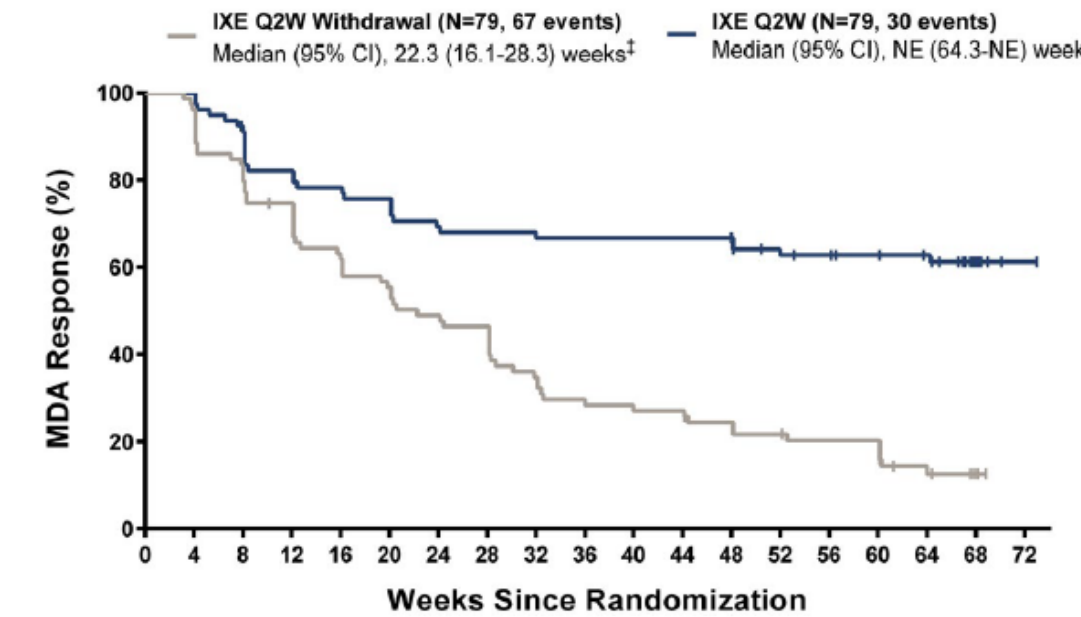
Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis

Patients registered in the Austrian Psoriasis Registry (PsoRA) who were treated with biologics between 1 January 2015 and 30 November 2019

Drug survival rates regarding previous biologic treatment. Relative drug survival rates (95% confidence intervals) of a specific biologic with regard to treatment cycles ($n = 1848$) comparing naive and non-naive patients using Kaplan-Meier estimates and log-rank tests. Respective P values are plotted in the graphs. Note the relative drug survival rate at 12 months for patients entering a cycle naively was 76.7% for adalimumab, 72.1% for etanercept, 89.1% for ixekizumab, 88.8% for secukinumab and 92.5% for ustekinumab, respectively

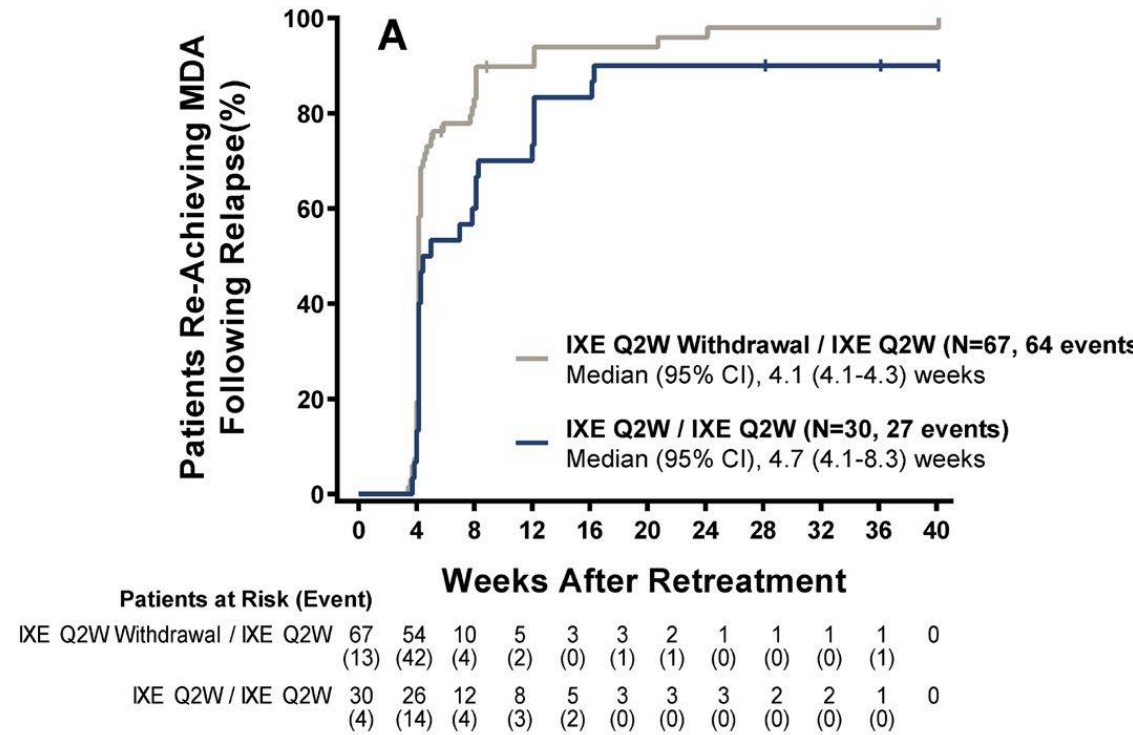
Withdrawing Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieved Minimal Disease Activity: Results From a Randomized, Double-Blind Withdrawal Study

Laura C. Coates,¹ Sreekumar G. Pillai,² Hasan Tahir,³ Ivo Valter,⁴ Vinod Chandran,⁵ Hideto Kameda,⁶ Masato Okada,⁷ Lisa Kerr,² Denise Alves,² So Young Park,² David H. Adams,² Gaia Gallo,² Matthew M. Hufford,² Maja Hojnik,² Philip J. Mease,⁸ and Arthur Kavanaugh,⁹ for the SPIRIT-P3 Study Group



Time to relapse (loss of MDA) in the randomized withdrawal intent-to- treat population

Διακοπή του ixekizumab λόγω ύφεσης της ΨΑ και επαναχορήγηση επί υποτροπής

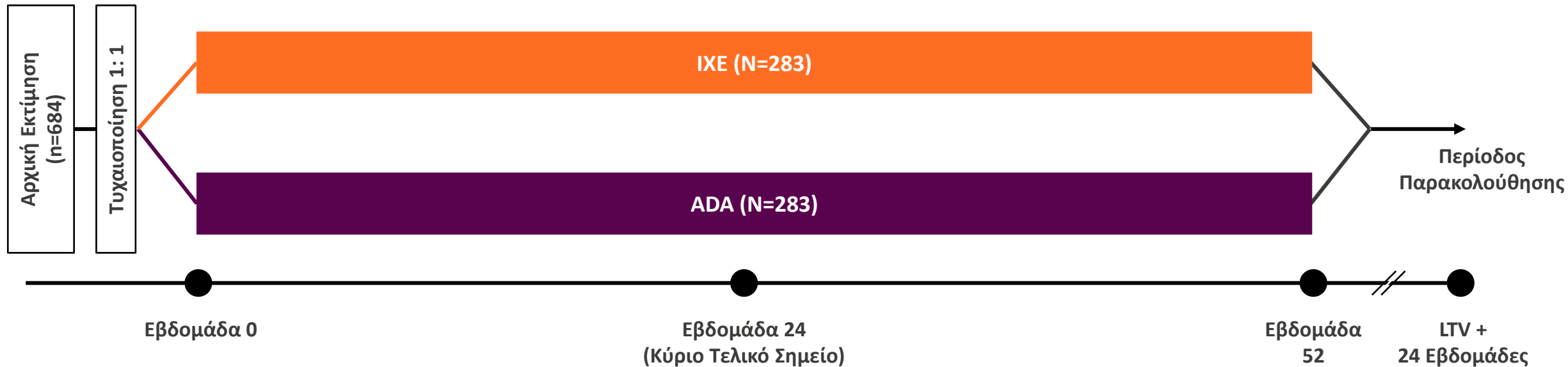


Time to reachievement of MDA following relapse

Ο Ρόλος του Ixekizumab στη Θεραπεία της ΨΑ: Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια στη Μελέτη SPIRIT-H2H Έως την Εβδομάδα 24

SPiRiT-H2H: Σχεδιασμός Μελέτης¹

- Μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, τυφλοποιημένη ως προς τον αξιολογητή
- Ασθενείς με ενεργό ΨΑ και ψωρίαση (BSA $\geq 3\%$) που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικά φάρμακα
- Επιτρεπόταν η δοσολογία της εγκεκριμένης επισήμανσης για ΨΑ και PsO, καθώς και η χρήση συγχορηγούμενων cDMARD
- Κύριο τελικό σημείο: Ταυτόχρονη επίτευξη ACR50 και PASI 100
- Φαρμακοτεχνική μορφή ADA χωρίς κίτρινο άλας χρησιμοποιείται σε όλες τις χώρες

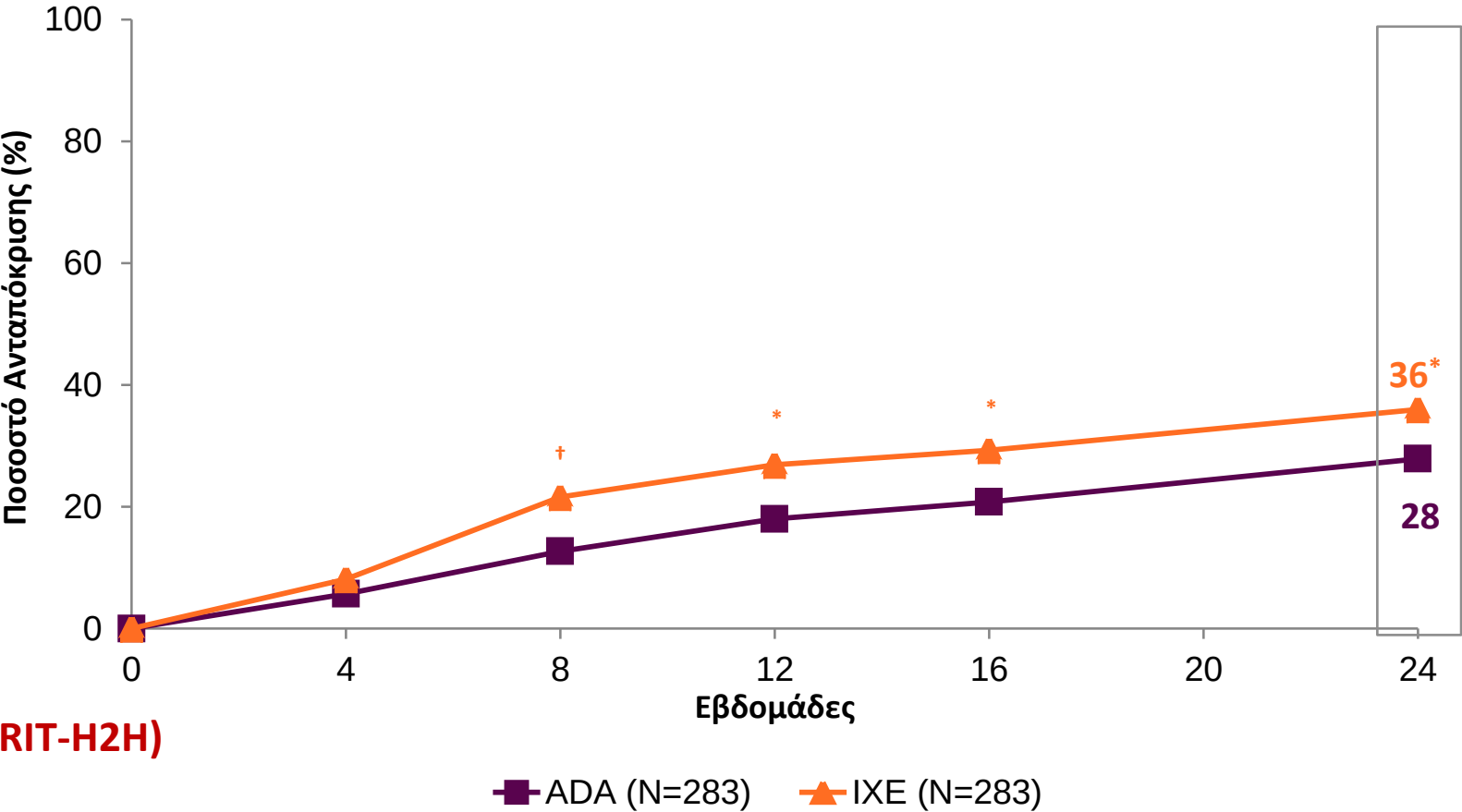


Εννέα ασθενείς με ενεργό PsO και BSA $\geq 3\%$ αξιολογήθηκαν ως PASI=0 κατά την έναρξη της μελέτης, μία ιατρική ασυνέπεια που επιλύθηκε με τη χρήση ιατρικής κρίσης.² Οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν ανταποκριθέντες PASI 100 εάν ίσχυε PASI=0 και BSA=0 στις επισκέψεις μετά την έναρξη της μελέτης.

ACR50: Ποσοστό ανταπόκρισης 50% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, BSA: Εμβαδόν Επιφάνειας Σώματος, cDMARD: συμβατικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ΙΧΕ: Ixekizumab, PASI: Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, PASI 100: Βελτίωση κατά 100% στα Κριτήρια Ανταπόκρισης του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα, PsO: Ψωρίαση.
1. Mease PJ, et al. Presented at: EULAR 2019. Abstract LB0005. 2. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:123-131.

Εκατοστιαία Αναλογία Ασθενών που Πέτυχαν Ταυτόχρονα Ανταπόκριση ACR50 και PASI 100 ανά Εβδομάδα Θεραπείας

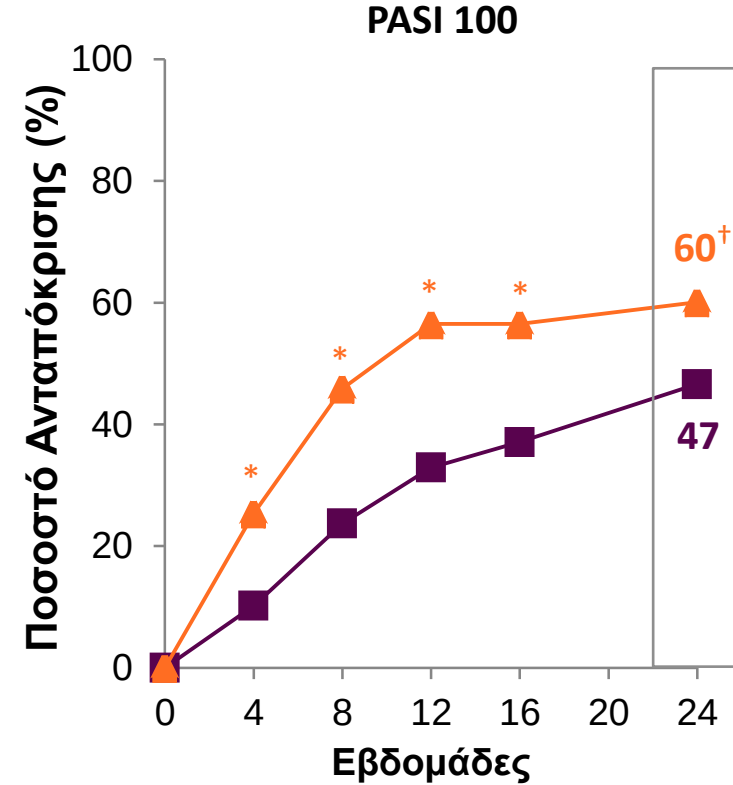
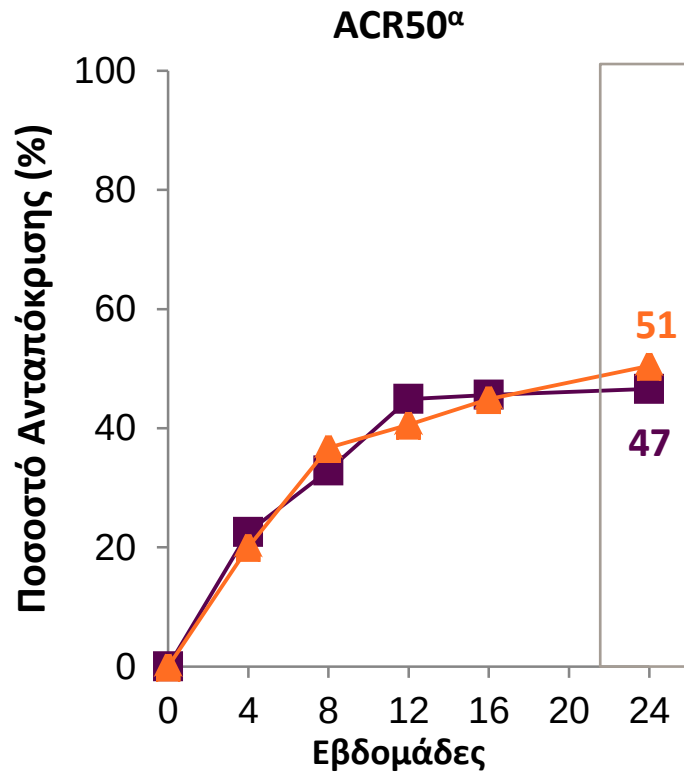
Κύριο τελικό σημείο: Αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ixekizumab και πέτυχαν ταυτόχρονα ανταπόκριση ACR50 και PASI 100 την Εβδομάδα 24



Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

[†]p<0,01 έναντι ADA, ^{*}p<0,05 έναντι ADA.
ACR50: Ποσοστό ανταπόκρισης 50% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PASI: Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης.
1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131.

Ανταπόκριση ACR50 και PASI 100 ανά Εβδομάδα Θεραπείας Έως και την Εβδομάδα 24



Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

■ ADA (N=283)

▲ IXE (N=283)

*p<0,001 έναντι ADA, †p<0,01 έναντι ADA.

p=0,338 για IXE έναντι ADA για ACR50 την Εβδομάδα 24.

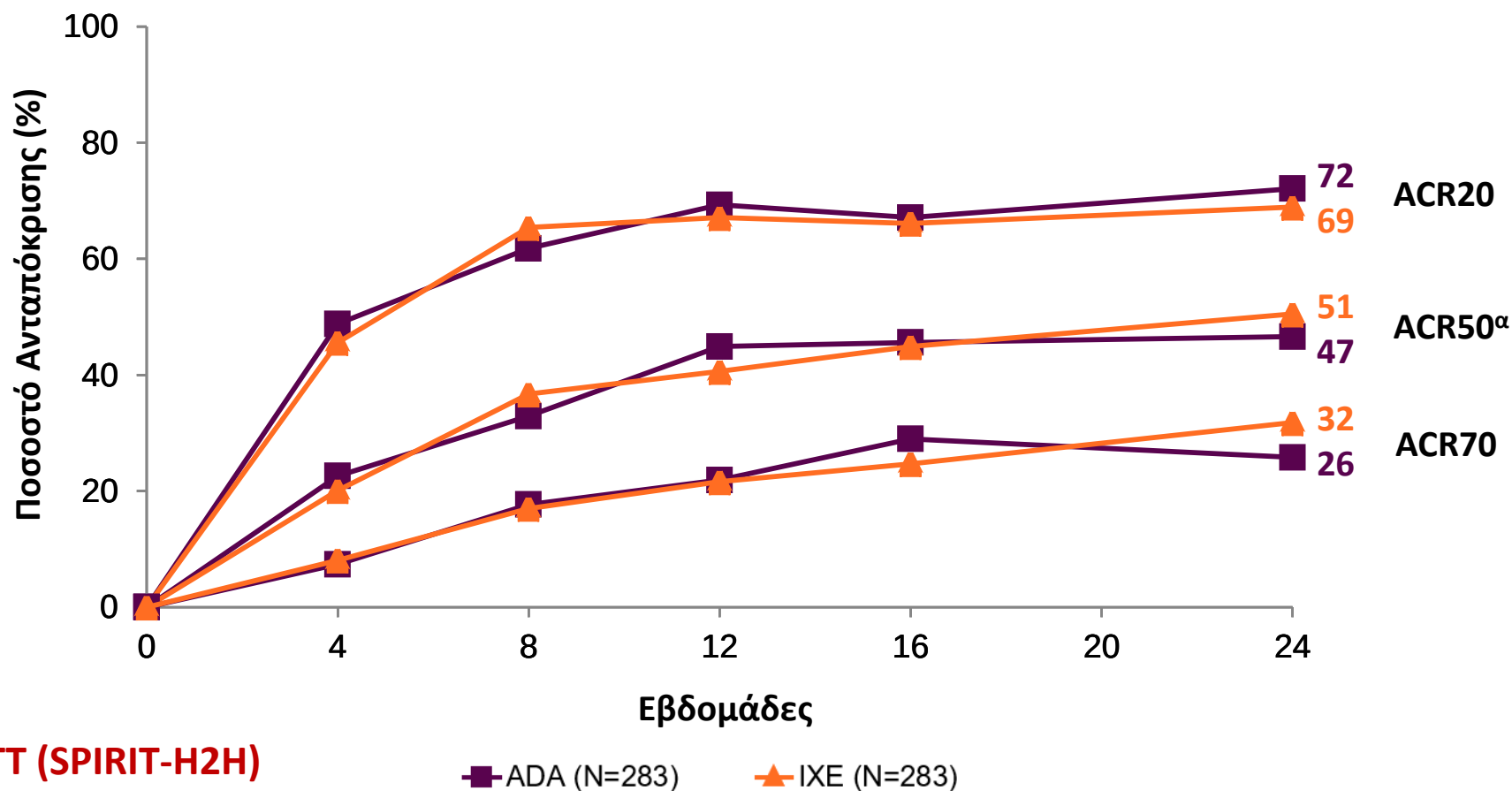
^aΜία προσέγγιση σταθερού ορίου για τον έλεγχο μη κατωτερότητας, όπου το IXE θα κρινόταν μη κατώτερο της ADA εάν το κάτω φράγμα του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά των αναλογιών των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ACR50 ενώ λάμβαναν IXE μείον τους ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση ACR50 ενώ λάμβαναν ADA ήταν μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο όριο του -12,0%.

ACR50: Ποσοστό ανταπόκρισης 50% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PASI100: Βελτίωση κατά 100% στα Κριτήρια Ανταπόκρισης του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131.

Ανταπόκριση ACR20/50/70 ανά Εβδομάδα Θεραπείας

Μείζον δευτερεύον τελικό σημείο: Αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ixekizumab και πέτυχαν ανταπόκριση ACR50 την Εβδομάδα 24



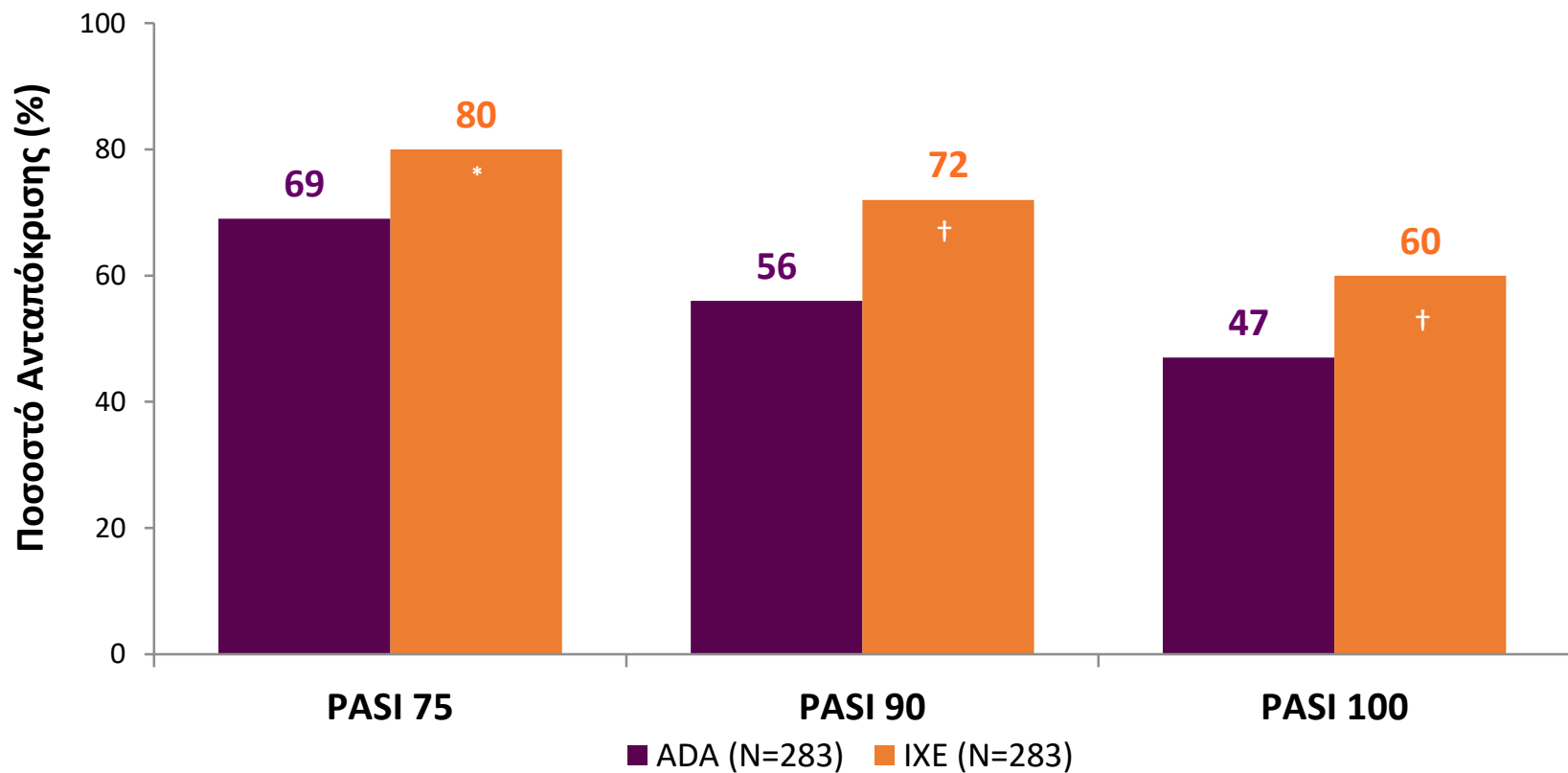
Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

p=0,403 για IXE έναντι ADA την Εβδομάδα 24 για ACR20, p=0,338 για IXE έναντι ADA την Εβδομάδα 24 για ACR50, p=0,111 για IXE έναντι ADA την Εβδομάδα 24 για ACR70.

^aΜία προσέγγιση σταθερού ορίου για τον έλεγχο μη κατωτερότητας, όπου το IXE θα κρινόταν μη κατώτερο της ADA εάν το κάτω φράγμα του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά των αναλογιών των ασθενών που παρουσίασαν ανταπόκριση ACR50 ενώ λάμβαναν ADA ήταν μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο όριο του -12,0%. ACR20/50/70: Ποσοστό Ανταπόκρισης ≥20%/50%/70% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, csDMARD: συμβατικά συνθετικά Τροποποιητικά της Νόσου Αντιρρευματικά Φάρμακα, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος.

1. Mease PJ, et al. Presented at: EULAR 2019. Abstract LB0005.

Ανταπόκριση PASI την Εβδομάδα 24



Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

Έναρξη Δοκιμής: 7,7 (7,3), 7,9 (8,7)

*p<0,01 έναντι ADA, †p≤0,001 έναντι ADA.

Οι ασθενείς λάμβαναν μικτή δοσολογία με βάση τη βαρύτητα της ψωρίασης.

Οι τιμές αναφοράς παρέχονται ως μέση τιμή (SD).

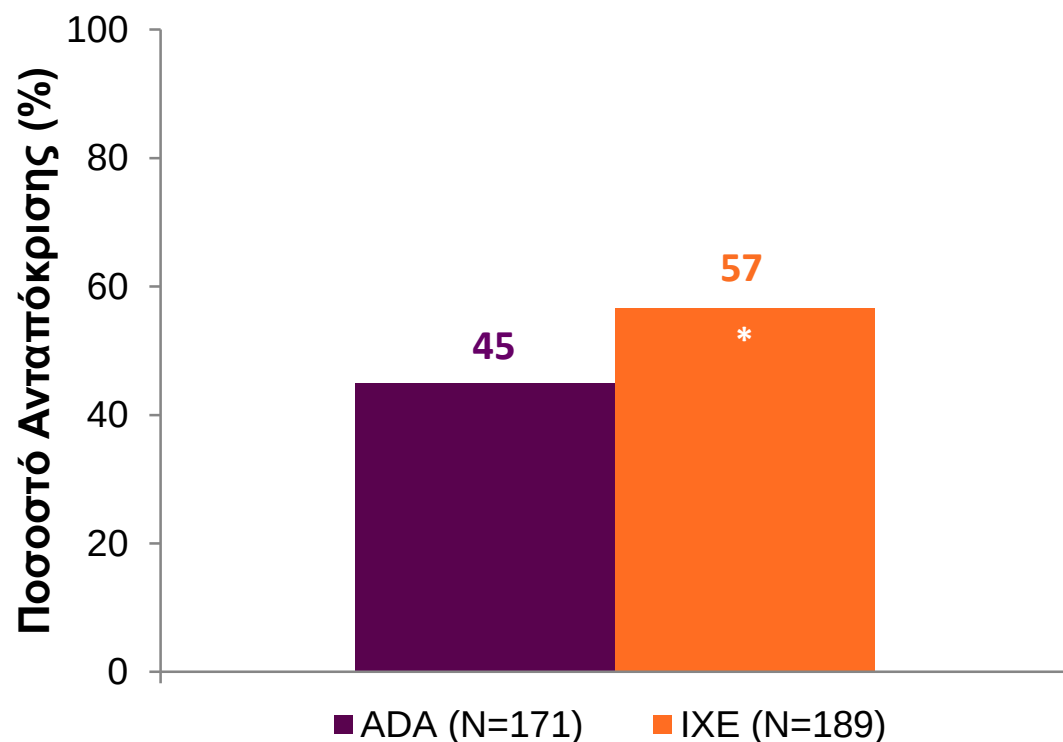
ADA: Αδαλιμουμάμπη, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, PASI: Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, PASI 75/90/100: Βελτίωση κατά 75%/90%/100% στον Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης, SD: Τυπική Απόκλιση.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131.

Υποχώρηση Ενθεσίτιδας την Εβδομάδα 24

SPARCC Ενθεσίτιδας=0

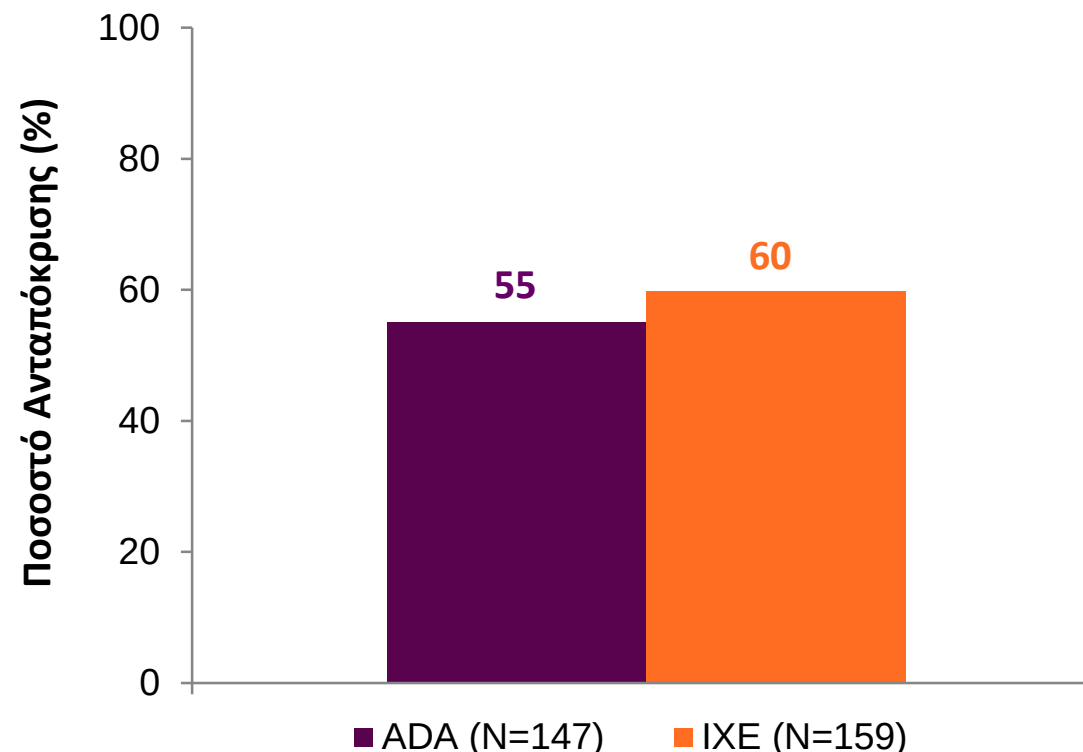
(Σε ασθενείς με βαθμολογία SPARCC ενθεσίτιδας >0 κατά την έναρξη της μελέτης^{α)})



Έναρξη Δοκιμής: 5,7 (3,8), 4,9 (3,5)

LEI=0

(Σε ασθενείς με βαθμολογία LEI >0 κατά την έναρξη της μελέτης^{β)})



Έναρξη Δοκιμής: 2,7 (1,5), 2,5 (1,4)

*p<0,05 έναντι ADA. Τιμή p=0,432 για IXE έναντι ADA την Εβδομάδα 24 για LEI=0.

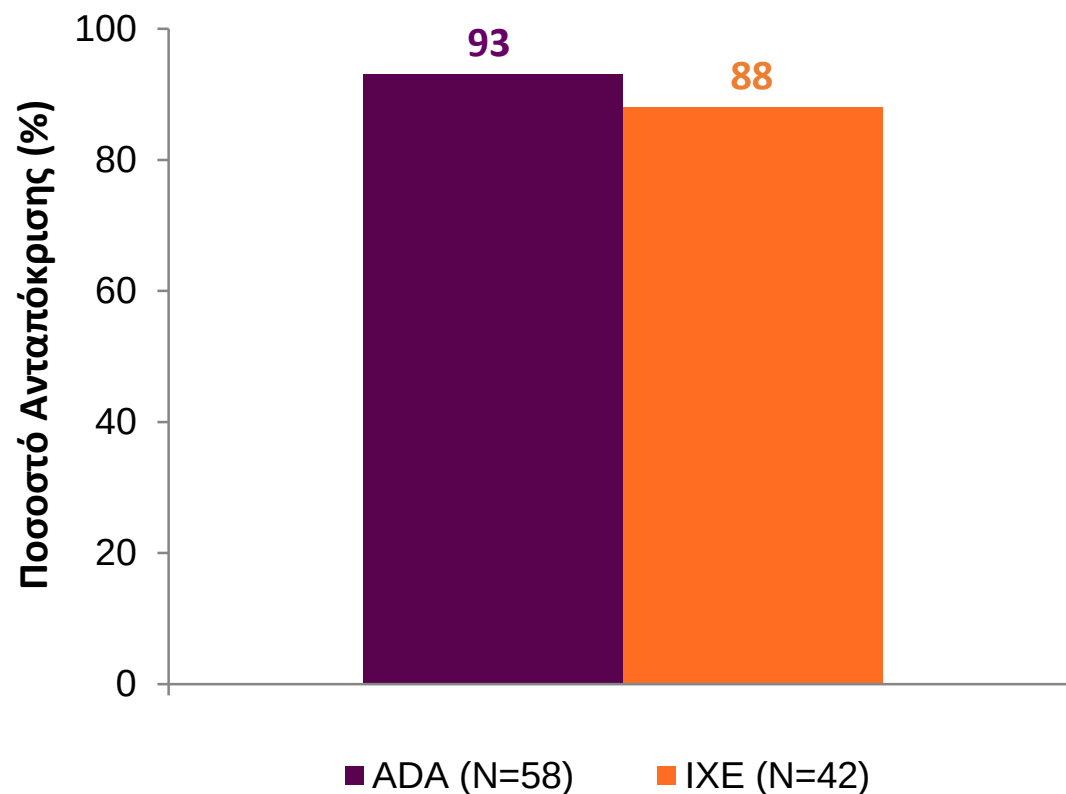
^αΟ δείκτης SPARCC αξιολογεί την παρουσία ή την απουσία ευαισθησίας σε 16 θέσεις του σώματος². ^βΟ δείκτης LEI αξιολογεί την παρουσία ή την απουσία ευαισθησίας σε 6 θέσεις του σώματος³.

Οι τιμές αναφοράς παρέχονται ως μέση τιμή (SD).

ADA: Αδαλιμουμάμπη, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, LEI: Δείκτης Ενθεσίτιδας Leeds, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος, SPARCC: Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131. 2. Maksymowych WP, et al. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:948-953. 3. Healy PJ, Heliwell PS. *Arthritis Care Res.* 2008;59:686-691.

Ανταπόκριση Υποχώρησης της Δακτυλίτιδας (LDI-B=0) την Εβδομάδα 24



Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

Έναρξη Δοκιμής: 55,8 (128,4), 40,1 (42,4)

p=0,658 για IXE έναντι ADA.

Οι τιμές αναφοράς παρέχονται ως μέση τιμή (SD).

ADA: Αδαλμουμάμπη, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, LDI-B: Δείκτης Ενθεσίτιδας Leeds - Βασικός, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131.

Γενική Θεώρηση της Ασφάλειας κατά την Ενδιάμεση DBL¹

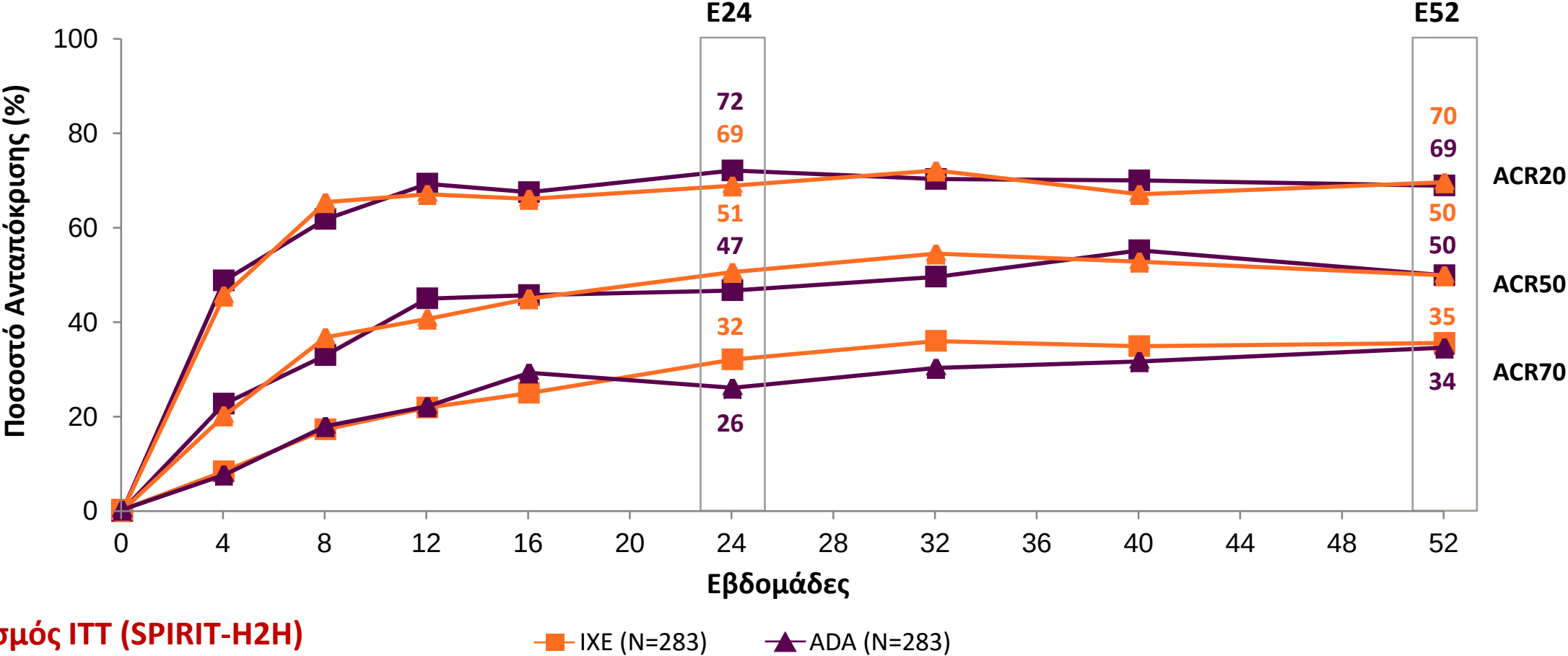
Πληθυσμός Ασφάλειας (SPIRIT-H2H)

	ADA N=283 n (%)	IXE N=283 n (%)
TEAE	173 (61,1)	197 (69,6)
Ήπιο	87 (30,7)	97 (34,3)
Μέτρια	71 (25,1)	91 (32,2)
Σοβαρή	15 (5,3)	9 (3,2)
ΣΑΕ	24 (8,5)	10 (3,5)
Θάνατοι	0	0
Διακοπή λόγω ΑΕ	13 (4,6)	7 (2,5)

Σημείωση: Τα δεδομένα για την ασφάλεια αναλύθηκαν στον πληθυσμό ασφάλειας κατά τον χρόνο του κλειδώματος της βάσης δεδομένων (7 Δεκεμβρίου 2018). Από τους 566 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, n=70 ολοκλήρωσαν τη μελέτη, n=52 διέκοψαν τη θεραπεία και n=444 συνέχιζαν στην περίοδο θεραπείας ανοιχτού σχεδιασμού κατά τον χρόνο του κλειδώματος των βάσεων δεδομένων).

Ανταπόκριση ACR20/50/70 ανά Εβδομάδα Θεραπείας

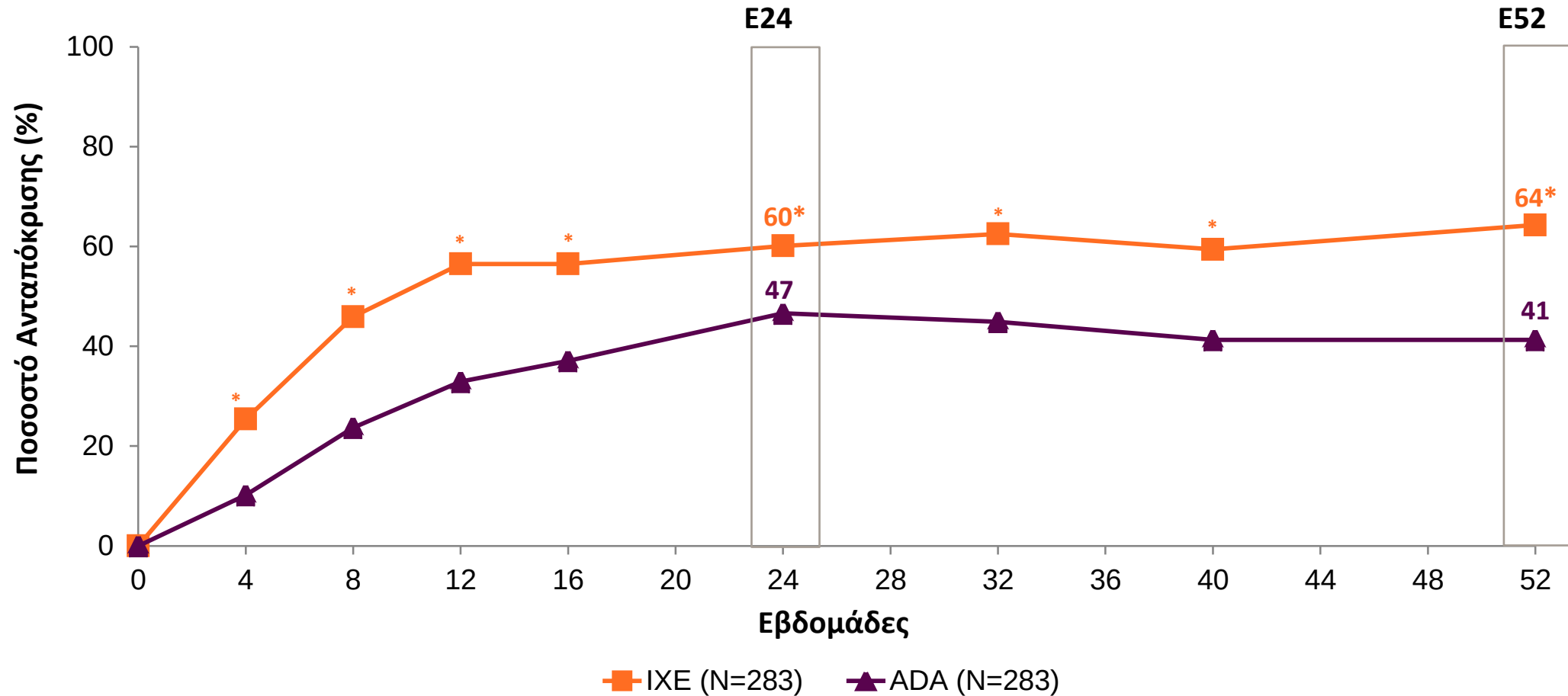
Μείζον δευτερεύον τελικό σημείο: Αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ixekizumab και πέτυχαν ανταπόκριση ACR50 την Εβδομάδα 24



Σημείωση: Χρησιμοποιήθηκε NRI για την απόδοση τιμής για όλα τα ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία ως μη ανταποκριθέντων.
ACR20/50/70: Ποσοστό Ανταπόκρισης ≥20%/50%/70% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, H2H: Μελέτη Άμεσης Σύγκρισης, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος.
1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131. 2. Smolen J, et al. *Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019.* Late breaker presentation L20.

Ανταπόκριση PASI 100 ανά Εβδομάδα Θεραπείας

Μείζον δευτερεύον τελικό σημείο: Αναλογία ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ixekizumab και πέτυχαν ανταπόκριση PASI100 την Εβδομάδα 24



*p<0,001 έναντι του ADA.

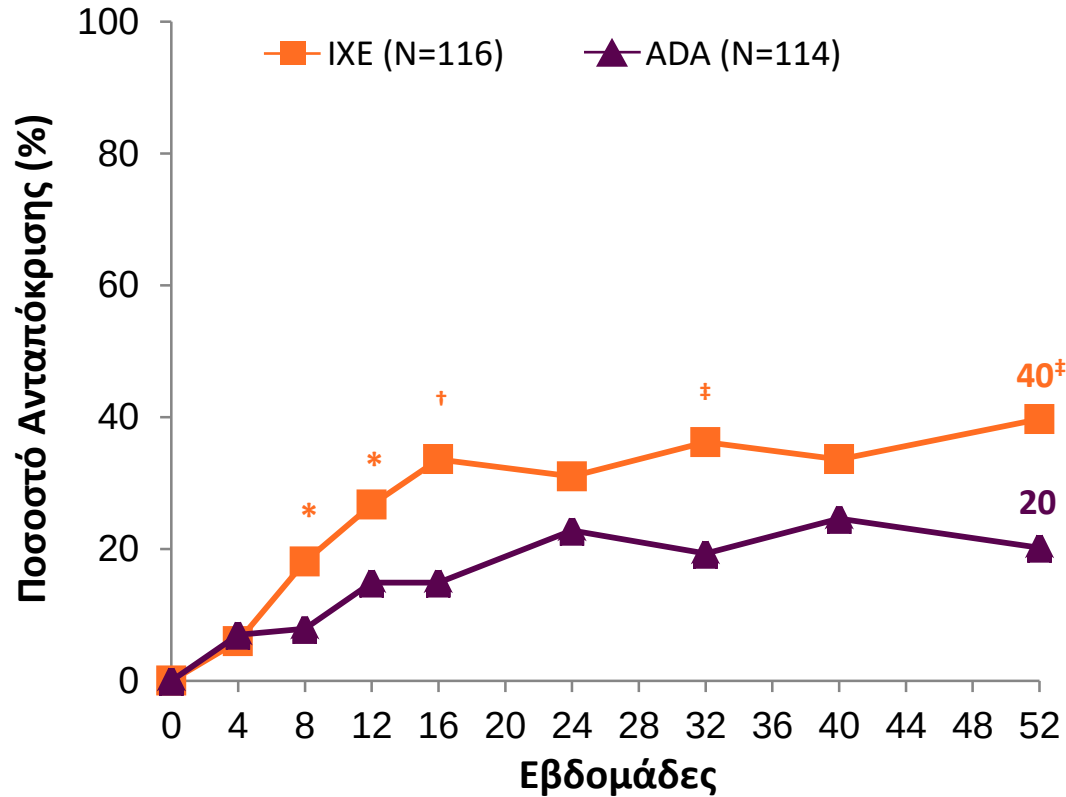
Σημείωση: Χρησιμοποιήθηκε NRI για την απόδοση τιμής για όλα τα ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία ως μη ανταποκριθέντων.

1. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:123-131. 2. Smolen J, et al. *Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019.* Late breaker presentation L20.

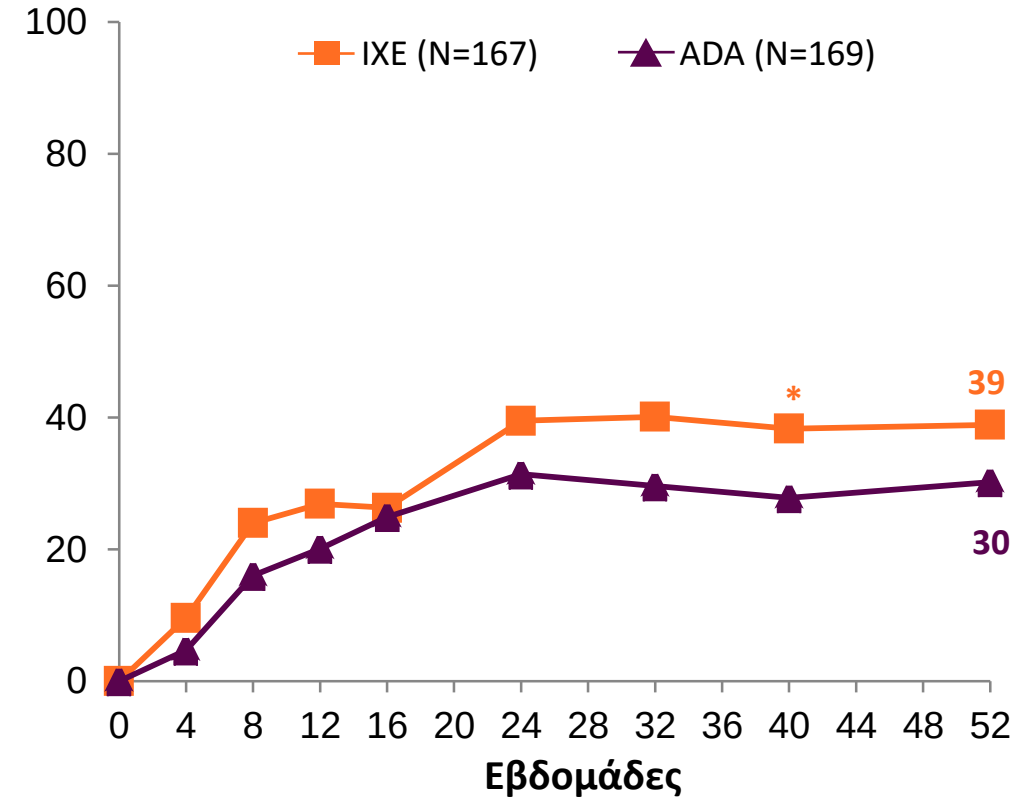
Πληθυσμός Αποτελεσματικότητας:
Αναλύσεις Υποπληθυσμών
SPIRIT-H2H (Ψωριασική Αρθρίτιδα, Ασθενείς που Δεν Είχαν Λάβει Προηγούμενη
Θεραπεία με bDMARD)

Ταυτόχρονη Ανταπόκριση ACR50 και PASI 100 Έως και την Εβδομάδα 52 με Βάση τη Χρήση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης, NRI Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

Χωρίς Συγχορήγηση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης (οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν άλλα csDMARD)



Με Συγχορήγηση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης (οι ασθενείς θα μπορούσαν να λαμβάνουν άλλα csDMARD)



Σημείωση: Οι ασθενείς σε οποιονδήποτε από τους δύο υποπληθυσμούς μπορούσαν να λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία με csDMARD^α εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης

Ασθενείς που λάμβαναν συγχορηγούμενη θεραπεία με csDMARD εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης, n (%) = 30 (11%) για ADA και 26 (9,2%) για IXE²

*p<0,05 έναντι ADA, †p<0,001 έναντι ADA, ‡p<0,01 έναντι ADA. Τιμή p για IXE έναντι ADA την Εβδομάδα 52 στην ομάδα συγχορηγούμενης MTX =0,108. Τιμή p της αλληλεπίδρασης υποομάδας-θεραπείας την Εβδομάδα 16 = 0,019- σε όλα τα άλλα χρονικά σημεία: NS. Στον έλεγχο αλληλεπίδρασης, μία τιμή p <0,1 θεωρείται στατιστικά σημαντική.

^αΣουλφασαζίνη, λεφλουονομίδη, κυκλοσπορίνη. Σημείωση: Χρησιμοποιήθηκε NRI για την απόδοση τιμής για όλα τα ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία ως μη ανταποκριθέντων.

ACR: Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, BSA: Εμβαδόν Επιφάνειας Σώματος, csDMARD: Συμβατικό Συνθετικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, MTX: Μεθοτρεξάτη,

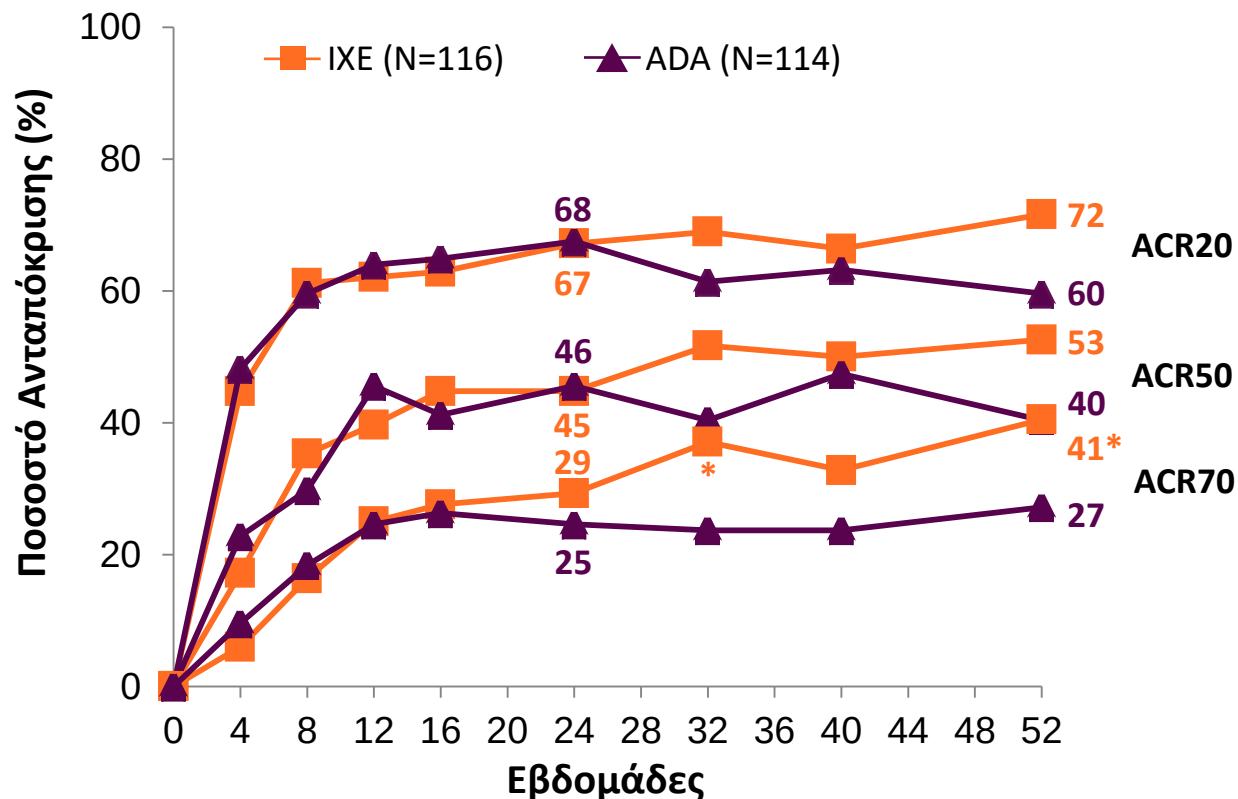
NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος,

NS: Μη Σημαντική, PASI: Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης. 1. Smolen J, et al. Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019. Late breaker presentation L20. 2. Data on file, Eli Lilly and Company.

Ποσοστό Ανταπόκρισης ACR20/50/70 ανά Εβδομάδα Θεραπείας Έως και την Εβδομάδα 52 με Βάση τη Χρήση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης

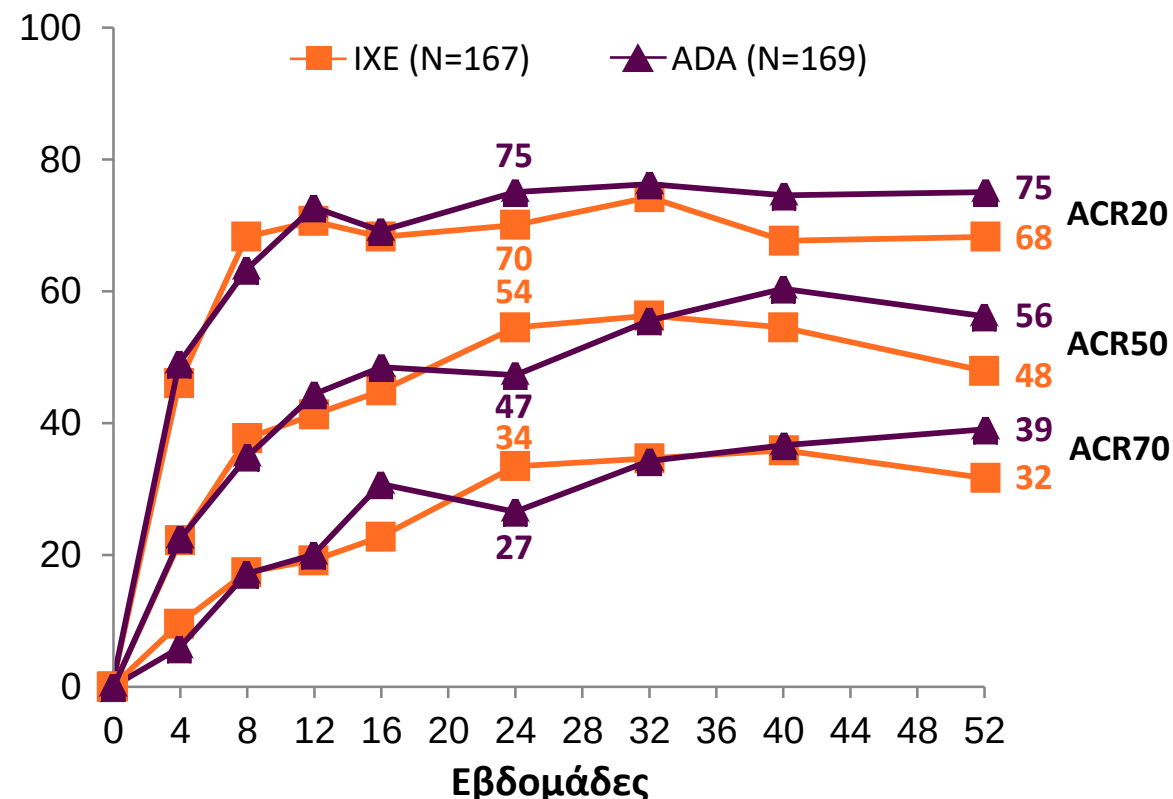
Χωρίς Συγχορήγηση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης

(οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν άλλα csDMARD)



Με Συγχορήγηση MTX κατά την Έναρξη της Μελέτης

(οι ασθενείς θα μπορούσαν να λαμβάνουν άλλα csDMARD)



Σημείωση: Οι ασθενείς σε οποιονδήποτε από τους δύο υποπληθυσμούς μπορούσαν να λαμβάνουν συγχορηγούμενη θεραπεία με csDMARD^α

εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης

Ασθενείς που λάμβαναν συγχορηγούμενη θεραπεία με csDMARD εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης, n (%) = 30 (11%) για ADA και 26 (9,2%) για IXE²

*p<0,05 έναντι του ADA. Τιμή p της αλληλεπίδρασης υποομάδας-θεραπείας την Εβδομάδα 16 = 0,019: σε όλα τα άλλα χρονικά σημεία: NS. Στον έλεγχο αλληλεπίδρασης, μία τιμή p <0,1 θεωρείται στατιστικά σημαντική. Σημείωση: Χρησιμοποιήθηκε NRI για την απόδοση τιμής για όλα τα ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία ως μη ανταποκριθέντων.

^αΣουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, κυκλοσπορίνη. ACR: Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιουμάμπη, csDMARD: Συμβατικό Συνθετικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, ITT: Πρόθεση-προς-Θεραπεία, IXE: Ixekizumab, MTX: Μεθοτρεξάτη, NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος. NS: Μη Σημαντική. 1. Smolen J, et al. Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019. Late breaker presentation L20. 2. Data on file, Eli Lilly and Company.

Εκβάσεις Ασφάλειας

Εκβάσεις Ασφάλειας Έως και την Εβδομάδα 52

Πληθυσμός Ασφάλειας (SPIRIT-H2H)

	ADA N=283, PY=255,0 n (%)	IXE N=283, PY=241,28 n (%)
Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας	194 (69)	209 (74)
Έπια ^α	85 (30)	95 (34)
Μέτρια ^α	89 (31)	105 (37)
Σοβαρά ^α	20 (7,1)	9 (3,2)
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	35 (12)	12 (4,2)
Θάνατοι	0	0
Διακοπή λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας^γ	21 (7,4)	12 (4,2)

^αΟι ασθενείς με πολλαπλές εμφανίσεις του ίδιου συμβάντος προσμετρούνται στον υψηλότερο βαθμό βαρύτητας. ^βΗ σχέση του TEAE με τη θεραπεία της μελέτης κρίνεται από τον ερευνητή. ^γΣυμπεριλαμβανομένου του θανάτου.
 Σημείωση: Οι ασθενείς με πολλαπλές εμφανίσεις συμβάντων αυτών των κατηγοριών προσμετρούνται μία φορά για κάθε κατηγορία. Οι ασθενείς μπορούν να προσμετρηθούν σε περισσότερες από μία κατηγορίες.
 1. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-217372 (Ahead of print). 2. Data on file, Eli Lilly and Company.

Ανεπιθύμητες ενέργειες Ειδικού Ενδιαφέροντος Έως και την Εβδομάδα 52

Πληθυσμός Ασφάλειας (SPIRIT-H2H)

	ADA N=283, PY=255,0 n (%)	IXE N=283, PY=241,28 n (%)
Λοιμώξεις	111 (39)	119 (42)
Σοβαρές λοιμώξεις	8 (2,8)	5 (1,8)
Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης^α	10 (3,5)	30 (11)
Αλλεργικές αντιδράσεις / υπερευαισθησία	13 (4,6)	10 (3,5)
Αναφυλαξία	0	0
Μη αναφυλακτικές	13 (4,6)	10 (3,5)
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (κριθείσα)	0	1 (0,4) ^β
Ελκώδης κολίτιδα	0	1 (0,4) ^γ
Νόσος του Crohn (κριθείσα)	0	1 (0,4) ^δ
Εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά επεισόδια	7 (2,5)	5 (1,8)
MACE	2 (0,7)	0
Κακοήθη νοσήματα	4 (1,4)	0
Κατάθλιψη	9 (3,2)	5 (1,8)
Κυτταροπενίες	12 (4,2)	9 (3,2)

^αΌρος υψηλού επιπέδου του MedDRA. ^βΤα κριτήρια EPIMAD για την κρίση της υποπτευόμενης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ορίζουν τις «πιθανές» και τις «οριστικές» ταξινομήσεις ως επιβεβαιωμένα περιστατικά. Μόνο 1 περιστατικό πληρούσε τα κριτήρια EPIMAD της επιβεβαιωμένης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.^{2,3} ^γΈνας ασθενής παρουσίασε ένα συμβάν που αναφέρθηκε ως κολίτιδα, το οποίο στάλθηκε για να κριθεί, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να πραγματοποιηθεί οριστική ταξινόμησή του. Ο ίδιος ασθενής παρουσίασε επίσης ένα συμβάν ελκώδους κολίτιδας, το οποίο κρίθηκε ως πιθανό περιστατικό ελκώδους κολίτιδας και οδήγησε στη διακοπή της συμμετοχής του ασθενούς στη μελέτη.² ^δΈνας άλλος ασθενής χωρίς προηγούμενο ιατρικό ιστορικό ΦΝΕ παρουσίασε ένα συμβάν που αναφέρθηκε ως κολίτιδα, το οποίο κρίθηκε ως πιθανό περιστατικό νόσου του Crohn και ήταν το μοναδικό περιστατικό που πληρούσε τα κριτήρια EPIMAD για επιβεβαιωμένη ΦΝΕ.² 1. Data on file, Eli Lilly and Company. 2. Mease PJ, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:123-131. 3. Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-217372 (Ahead of print).

Συμπεράσματα από την μελέτη SPIRIT-H2H

- Το ixekizumab ήταν ανώτερο του adalimumab στην ενεργό ΨΑ, όπως μετρήθηκε με βάση την ταυτόχρονη επίτευξη τόσο ανταπόκρισης ACR50 όσο και ανταπόκρισης PASI 100 την Εβδομάδα 24
- Η αποτελεσματικότητα του IXE ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως της χρήσης MTX. Επίσης, σε ασθενείς στους οποίους δεν έγινε χρήση MTX, υπήρξε μία τάση προς καλύτερη αποτελεσματικότητα του IXE σε σύγκριση με την ADA σε όλο το εύρος των κλινικών εκβάσεων
- Τα προφίλ ασφάλειας του ixekizumab και του adalimumab συνάδουν με τις εγκεκριμένες επισημάνσεις