



## Σε ποιους ασθενείς βελτιστοποιούμε το αποτέλεσμα με τους αναστολείς των IL-17 στις ΣΠΑ

Δημήτρης Τσερώνης  
Ρευματολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης  
Δ ΠΠΚ ,ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## Σύγκρουση συμφερόντων

**Παρούσα παρουσίαση :Τιμητική αμοιβή από Lilly για την συγκεκριμένη ομιλία**

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

UCB,, Lilly, Pfizer, Abbvie,  
GSK, boehringer Ingelheim, Demo

# Κλινική περίπτωση ασθενούς με Ψωριασική νόσο

- 35 ετών ♀ με ψωρίαση από 5 έτη και αρθραλγίες από 1 έτος
  - νοσηλεύτρια , παντρεμένη με 1 παιδί
  - ελεύθερο ατομικό ιστορικό
  - δεν καπνίζει , γυμνάζεται αρκετά
    - ψωρίαση τριχωτού κεφαλής, και ψωριασική ονυχία, κατά πλάκας ( γόνατα)
- **Φαρμακευτική αγωγή :**
  - Απρεμιλάστη 30 mg/BID
  - τοπικές αγωγές ( περιστασιακά)
- **Κλινική εκτίμηση :**
  - πολυαρθρίτιδα μικρών και μεγάλων αρθρώσεων ( RA- like)
  - ήπια ψωρίαση τριχωτού κεφαλής ( 1 «πλάκα» ) , pitting – 3 νύχια

« κατά την διάγνωση»



# Ο «συνήθης» ύποπτος με ΨΑ ... (~70%)

## % συχνότητα κλινικών εκδηλώσεων στην ΨΑ



**Αξονική Προσβολή**  
15–50%<sup>3</sup>



**Ψωρίαση**  
69–98%<sup>7,8\*</sup>



**Περιφερική Αρθρίτιδα**  
>90%<sup>4</sup>



**Ψωριασική ονυχία**  
44–83%<sup>8–10</sup>



**Δακτυλίτιδα**  
16–49%<sup>5</sup>



**ΙΦΝΕ**  
2–4%<sup>7,11</sup>



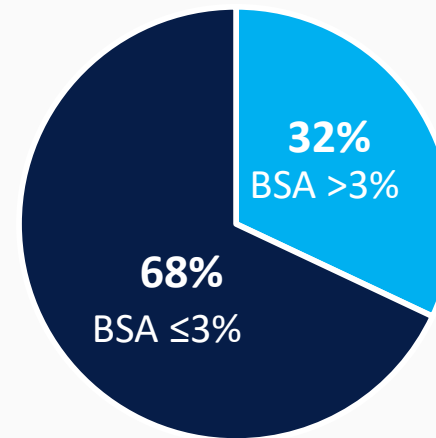
**Ενθεσίτιδα**  
35–52%<sup>6,7</sup>



**Ραγοειδίτιδα**  
1–25%<sup>12</sup>

## The Corrona/CorEvitas Psoriatic Arthritis/spondyloarthritis Registry data<sup>12</sup>

Σοβαρή προσβολή δέρματος (>3% BSA) παρούσα σε χαμηλό ποσοστό των ασθενών με ΨΑ<sup>12</sup>



### Μέση συμμετοχή δέρματος (BSA)

- Corrona PsA/SpA Registry (σύνολο ασθενών): 5.6%<sup>12</sup>
- Μελέτη LOOP:<sup>14</sup>  
Ρευματολογική εκτίμηση 6.6%  
Δερματολογική εκτίμηση 13.1%

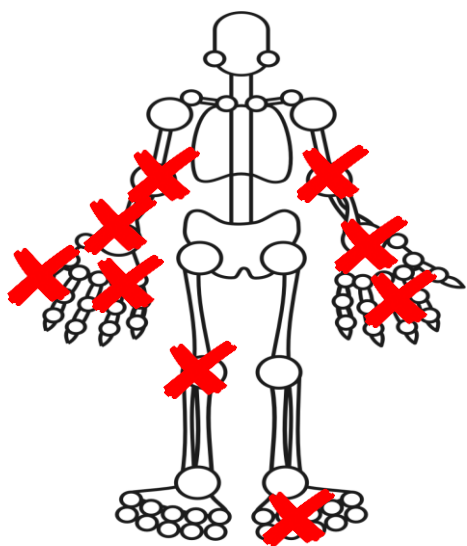
\*36% with BSA >3%<sup>13</sup>.

BSA, body surface area; IBD, inflammatory bowel disease; MSK, musculoskeletal; PsA, psoriatic arthritis; Pso, psoriasis; SpA, spondyloarthritis.

1. Gladman DD et al. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 2):iii14-ii17; 2. Pittam B et al. Rheumatology (Oxford) 2020;59:2199-2206;
3. Baraliakos X et al. Clin Exp Rheumatol 2015;33(Suppl. 93):S31-5; 4. Gladman DD et al. Q J Med 1987;62:127-141;
5. Kaeley GS et al. Semin Arthritis Rheum 2018;48:263-273; 6. Polachek A et al. Arthritis Care Res 2017;69:1685-1691;
7. Boehncke WH et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:2035-2043; 8. Ogdie A et al. Ann Rheum Dis 2010;70:222-223; 9. Williamson-Little J. Rheumatology 2004;43:700-704; 10. Mease RJ

# Διάγνωση- Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Ψωριασική Αρθρίτιδα (περιφερική προσβολή)



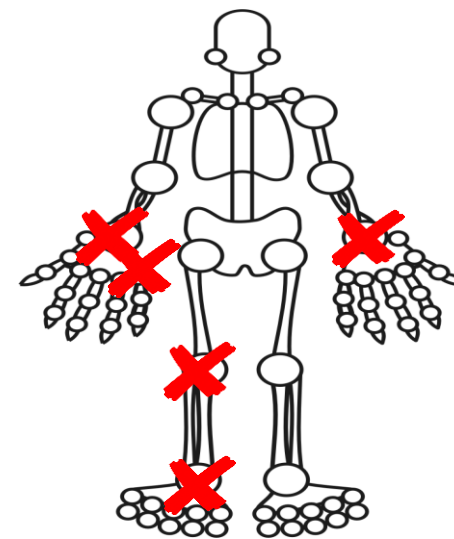
DAPSA: 35

BSA : 1

Υψηλή ενεργότητα νόσου

20mg MTX + Per os prednisone  
διατήρηση της απρεμιλάστης

7-8 μήνες μετά...



DAPSA: 24

BSA : 1

Μέτρια ενεργότητα νόσου

# Σύνοψη της κλινικής περίπτωσης

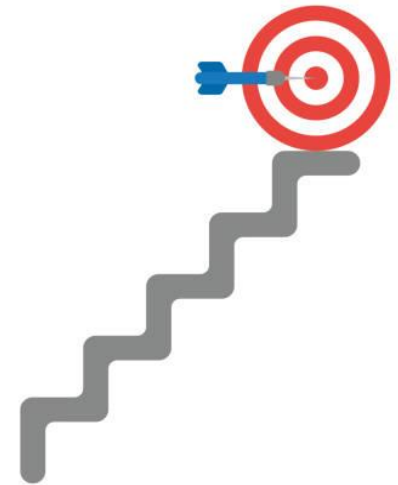


| ΨΑ – περιφερική     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| Ψωρίαση             | Αρθρίτιδα                      |
| Ψωριασική<br>ονυχία | Πρωινή<br>δυσκαμψία            |
| «καθαρό»<br>ζύμα    | Μείωση<br>λειτουργικότη<br>τας |

- «μερική» ανταπόκριση
- Υπολειπόμενη νόσος ( αρθρώσεις)

➤ Κλιμάκωση αγωγής

➤ Εκτός θεραπευτικών στόχων

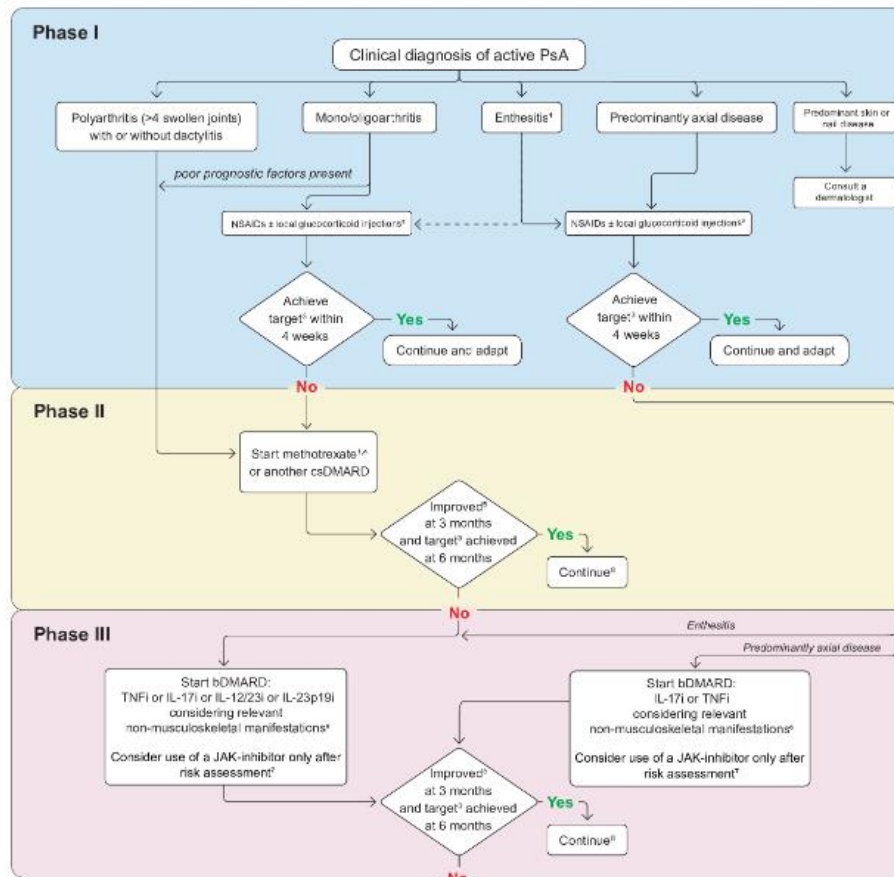


# Πώς πρέπει να προχωρήσουμε ;

eular

EUROPEAN ALLIANCE  
OF ASSOCIATIONS  
FOR RHEUMATOLOGY

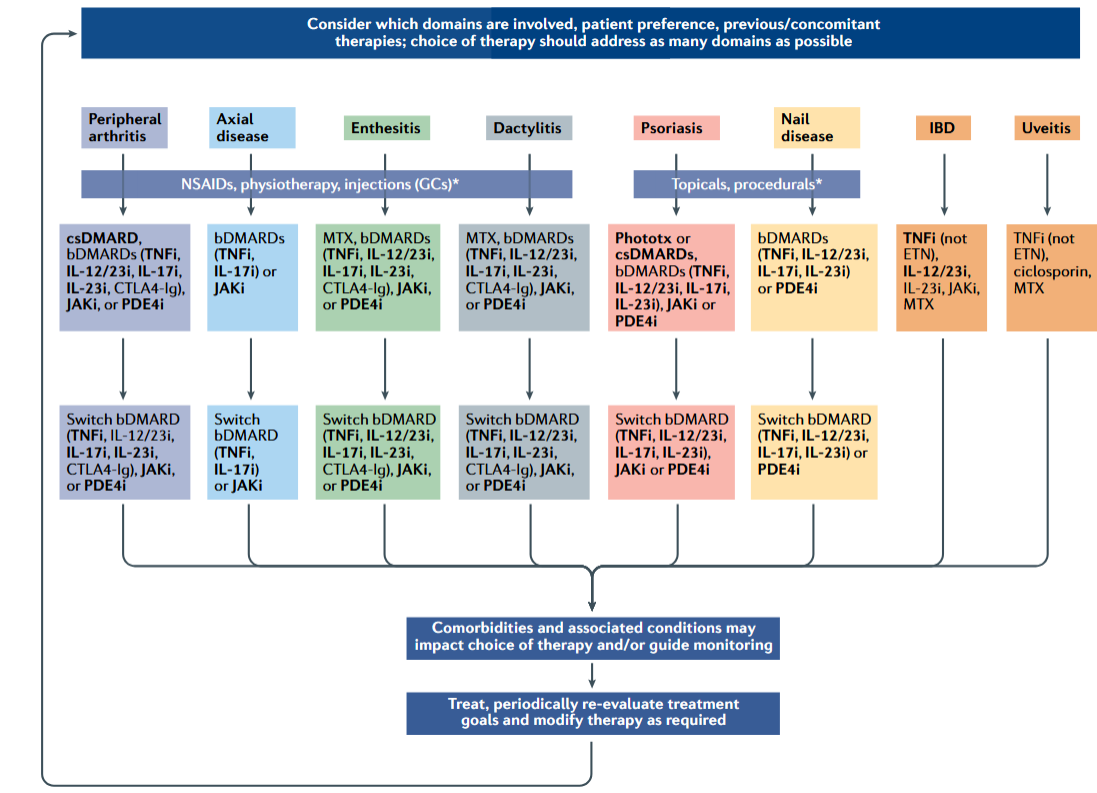
1



GRAPPA

GROUP FOR RESEARCH  
AND ASSESSMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

2



# Τι επιλέξαμε εμείς



## tsDMARDs

Αναστολείς PDE4i

Apremilast

Αναστολείς  
JAK

Tofacitinib  
Upadacitinib

## bDMARDs

Anti-  
TNF

(bs)Adalimumab  
Certolizumab pegol  
(bs)Etanercept  
Golimumab  
(bs)Infliximab

Anti-  
IL-12/23

Ustekinumab

Anti-  
IL-17

Ixekizumab  
Secukinumab

Anti-IL 17A-F

Bimekizumab

Anti-  
IL-23

Guselkumab  
Risankizumab

Αναστολέας  
συνδιέγερσης

Abatacept\*

Γιατί επιλέξαμε όμως Ixekizumab ;



# IXEKIZUMAB στην ΨΑ – Κλινικό πρόγραμμα

## SPIRIT<sup>P1</sup>



**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<sup>P2</sup>



**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<sup>η</sup> δοκιμή σε πληθυσμό TNFi-IR ασθενών**

## SPIRIT<sup>H2H</sup>



**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<sup>a</sup>
- Δοκιμή 52 εβδομάδων έναντι ADA



### Δοσολογία<sup>b</sup>

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 έκβαση

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



**Δοκιμή H2H στην ΨΑ**

<sup>a</sup>Τυφλοποιημένη αξιολόγηση για εκβάσεις αρθρώσεων, ενθεσίτιδας, δακτυλίτιδας και ψωρίασης.

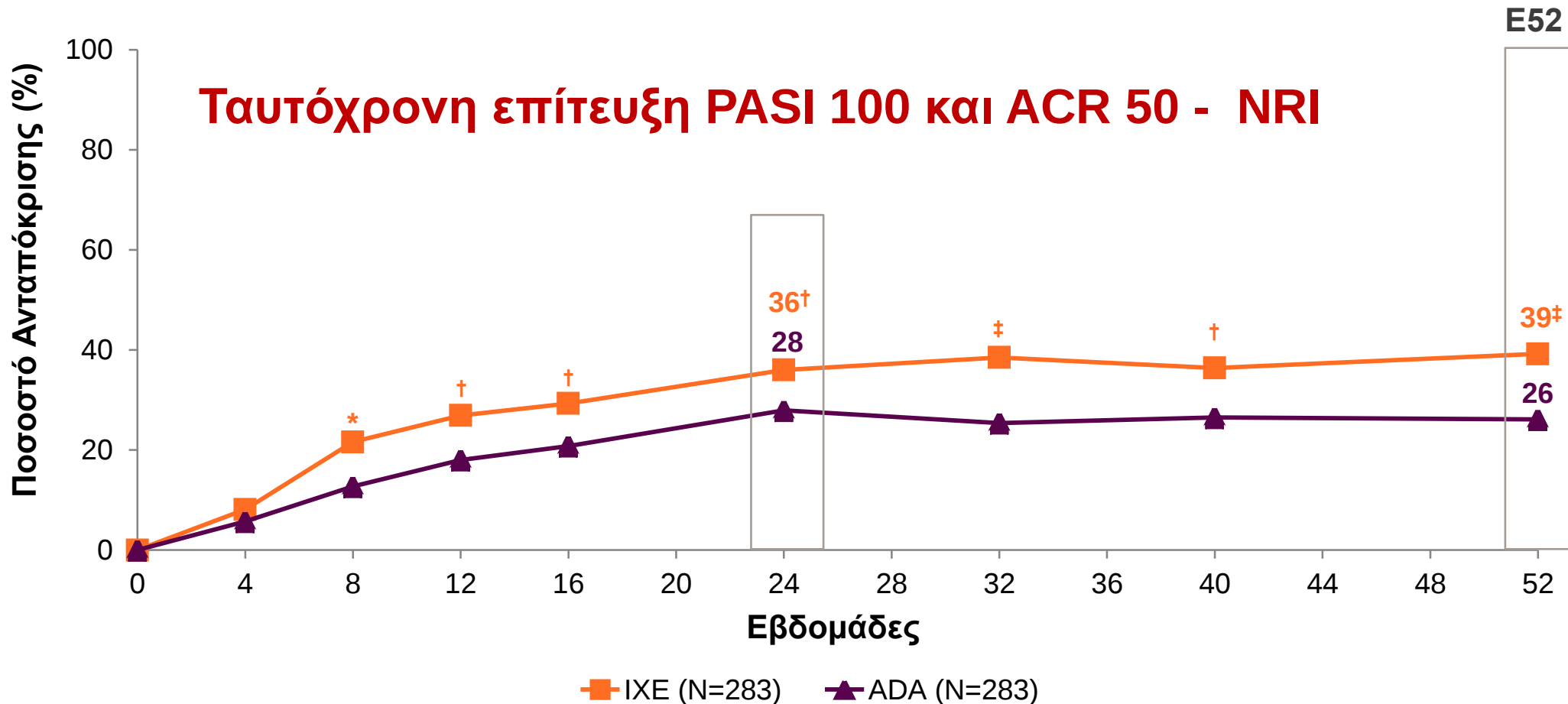
<sup>b</sup>Ασθενείς με PsO και BSA  $>10\%$  λάμβαναν τις δόσεις της επισήμανσης για τη μέτρια έως σοβαρή PsO.

ACR20/50: Ποσοστό ανταπόκρισης 20%/50% σύμφωνα με Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμη, 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 Ανταποκρινείς σε Αναστολέα Παράγοντα Νέκρωσης Υγκου.

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.

# Γιατί επιλέξαμε όμως Ixekizumab ;

- Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)  
-bionative



\*p<0,01 έναντι ADA, †p<0,05 έναντι ADA, ‡p<0,001 έναντι ADA.

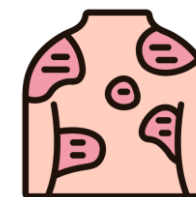
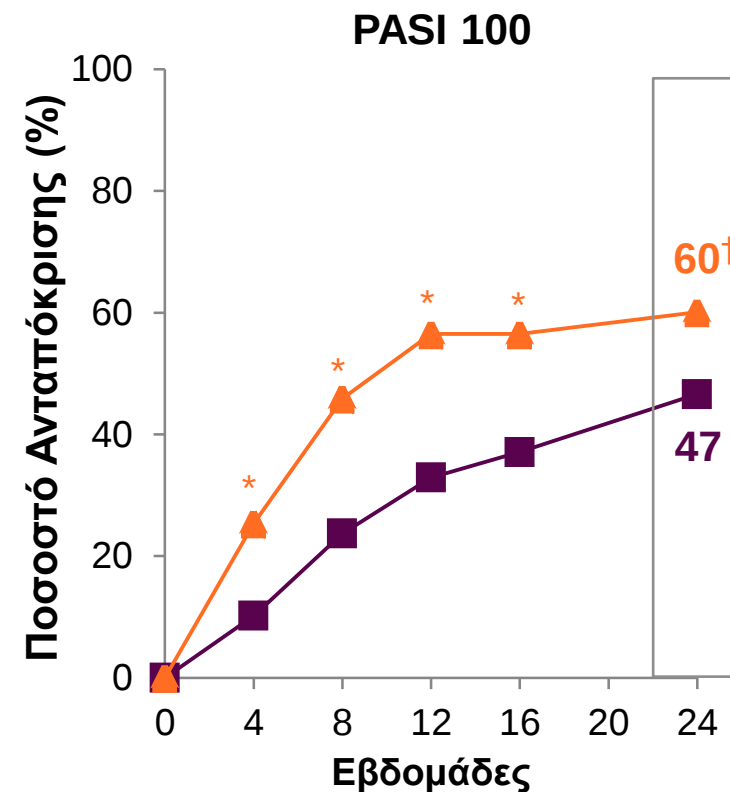
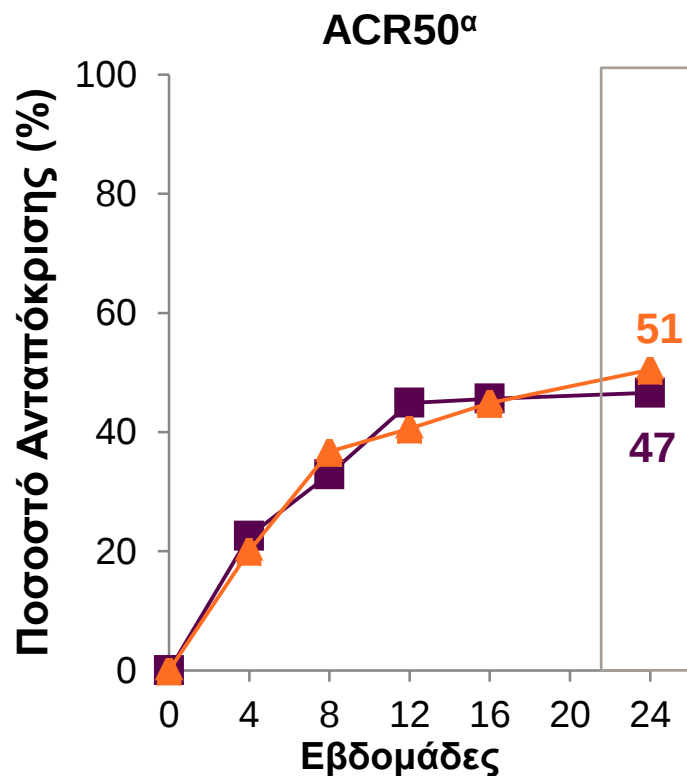
Σημείωση: Χρησιμοποιήθηκε NRI για την απόδοση τιμής για όλα τα ελλείποντα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία ως μη ανταποκριθέντων.

ACR: Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ADA: Αδαλιμουμάμπη, 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. 2. Smolen J, et al. *Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019.* Late breaker presentation L20.

# «παρόμοιο» στην άρθρωση, «καλύτερο» στο δέρμα

- Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)



\*p<0,001 έναντι ADA, <sup>†</sup>p<0,01 έναντι ADA.

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

<sup>a</sup>Μία 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.

- Πληθυσμός ITT (**SPiRiT-H2H**)

**Table 1.** Baseline demographics and disease characteristics of patients with PsA and moderate-to-severe PsO

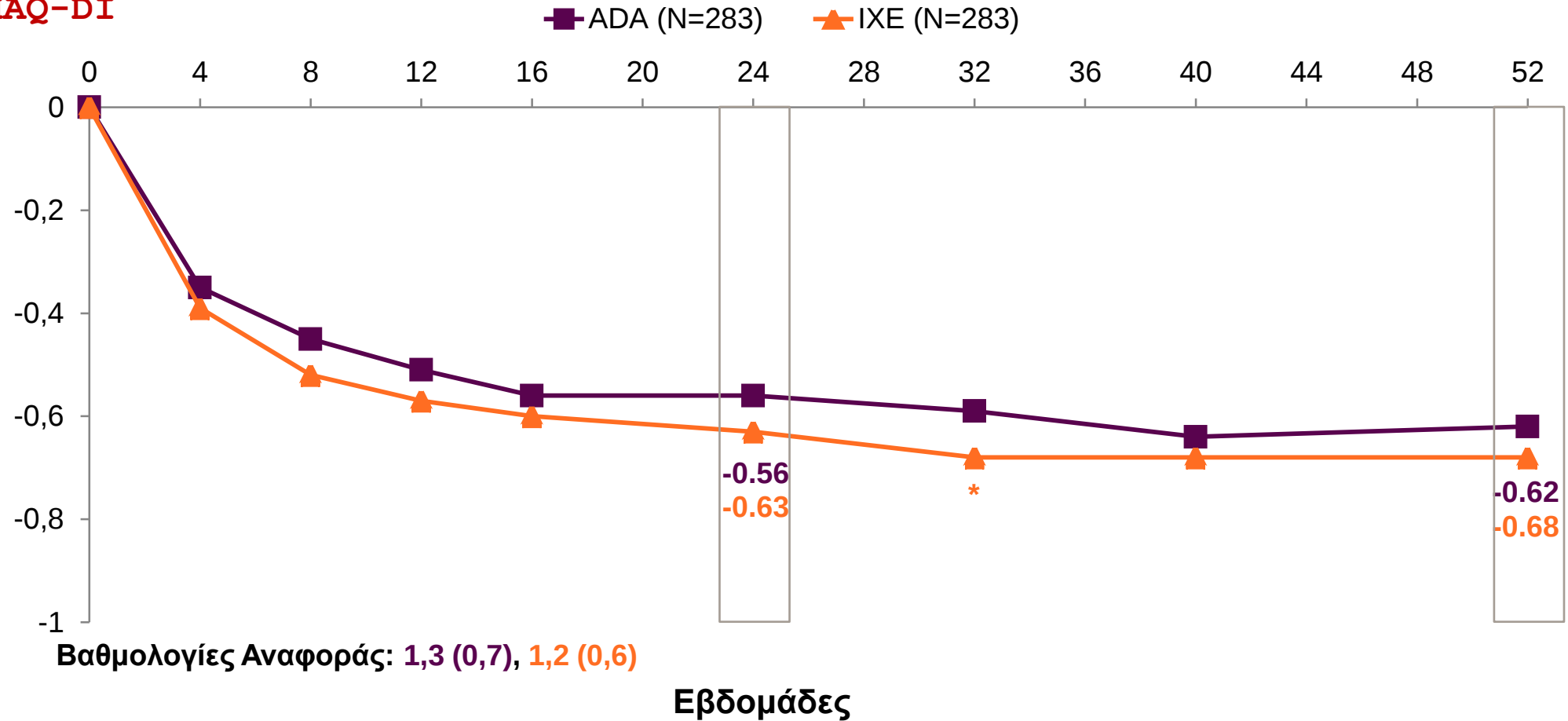
| Category                                         | IXE (n = 49) | ADA (n = 51) |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Age (years)                                      | 45.3 ± 11.5  | 46.3 ± 11.3  |
| Male, n (%)                                      | 30 (61.2)    | 33 (64.7)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                         | 29.5 ± 7.3   | 30.2 ± 8.7   |
| Duration of symptoms since PsO diagnosis (years) | 17.0 ± 10.5  | 15.0 ± 11.3  |
| Duration of symptoms since PsA diagnosis (years) | 7.0 ± 7.4    | 5.7 ± 6.2    |
| PASI                                             | 22.9 ± 10.5  | 20.5 ± 7.3   |
| sPGA                                             | 3.6 ± 0.7    | 3.6 ± 0.7    |
| Percentage BSA                                   | 41.2 ± 24.1  | 32.5 ± 19.3  |
| Fingernail NAPSI ≥ 1, n (%)                      | 37 (75.5)    | 41 (80.4)    |
| Fingernail NAPSI                                 | 26.1 ± 21.6  | 23.3 ± 18.5  |
| Fingernail NAPSI > 16, n (%)                     | 21 (42.9)    | 24 (47.1)    |
| Fingernail NAPSI > 40, n (%)                     | 10 (20.4)    | 7 (13.7)     |
| Itch NRS                                         | 6.5 ± 2.5    | 7.6 ± 1.8    |
| DLQI                                             | 16.9 ± 7.3   | 16.7 ± 6.4   |
| Tender joint count                               | 24.2 ± 15.7  | 23.9 ± 15.5  |
| Swollen joint count                              | 12.4 ± 9.7   | 13.0 ± 11.0  |
| CRP level (mg/L)                                 | 14.5 ± 21.7  | 17.6 ± 28.9  |
| Concomitant MTX use, n (%)                       | 25 (51.0)    | 28 (54.9)    |

DAPSA > 35

# Βελτίωση της λειτουργικότητας

- Πληθυσμός ITT (SPIRIT-H2H)

- HAQ-DI



\*p<0,05 έναντι ADA. Τιμή p για ADA έναντι IXE την Εβδομάδα 52 = 0,176.

Σημείωση: Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση μοντέλων μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM) για τις συνεχείς μεταβλητές αποτελεσματικότητας.

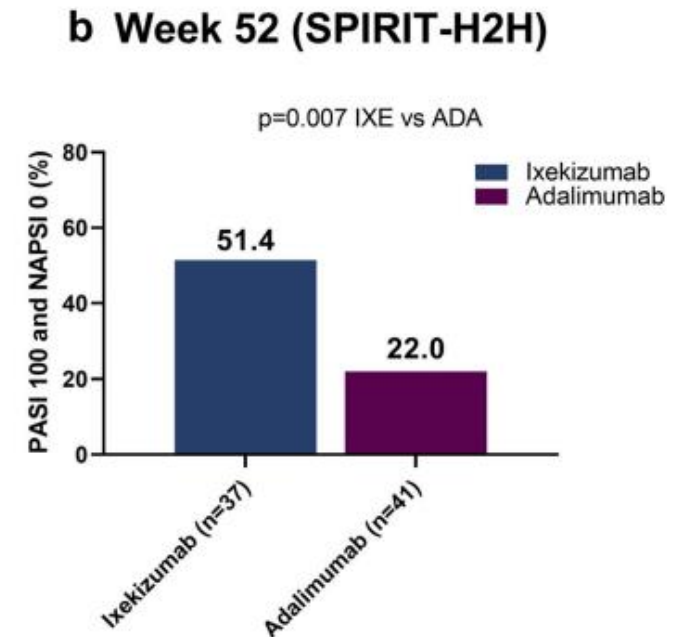
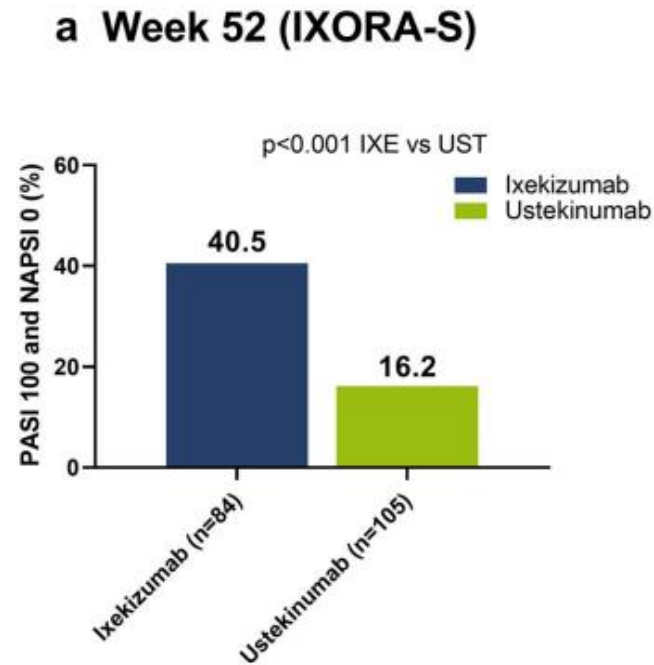
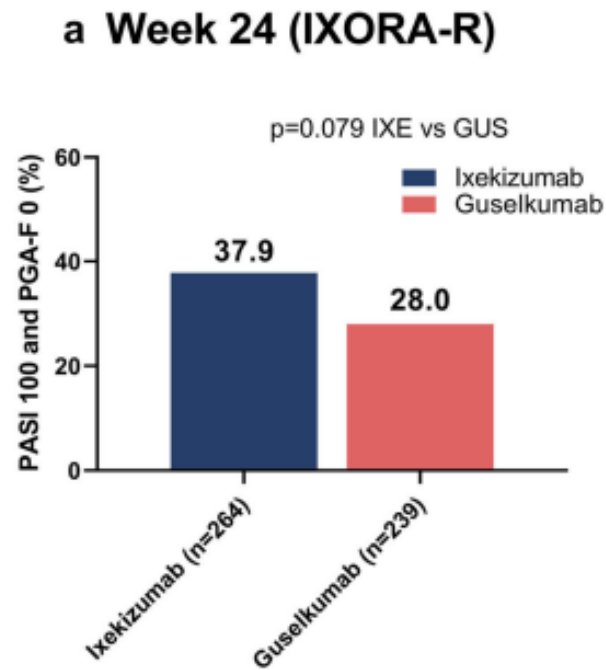
ADA: Αδαλιμουμάμπη, ITT: Πρόθεση-προς-θεραπεία, IXE: Ixekizumab, LSM: Μέση Τιμή Ελαχίστων Τετραγώνων, MMRM: Μοντέλα Μικτών Επιδράσεων για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις.

Smolen J, et al. Presented at the ACR/ARP Annual Meeting, 2019. Late breaker presentation L20.

# Ταυτόχρονη «κάθαρση» δέρματος και ονύχων

- post-hoc ανάλυση

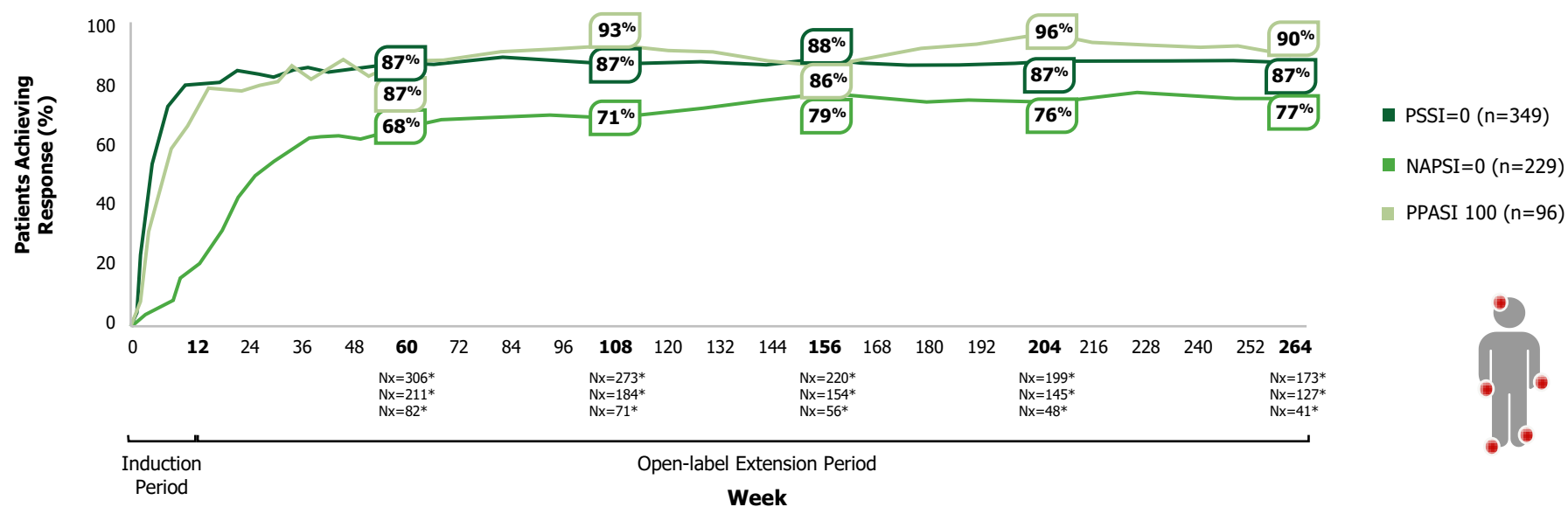
Οι ασθενείς υπό ixekizumab εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά ταυτόχρονης κάθαρσης του δέρματος και των ονύχων σε σύγκριση με βιολογικούς παράγοντες με διαφορετικό μηχανισμό δράσης στα πλαίσια 5 συγκριτικών (head-to-head) μελετών



# Διατήρηση της αποτελεσματικότητας στις ειδικές εντοπίσεις

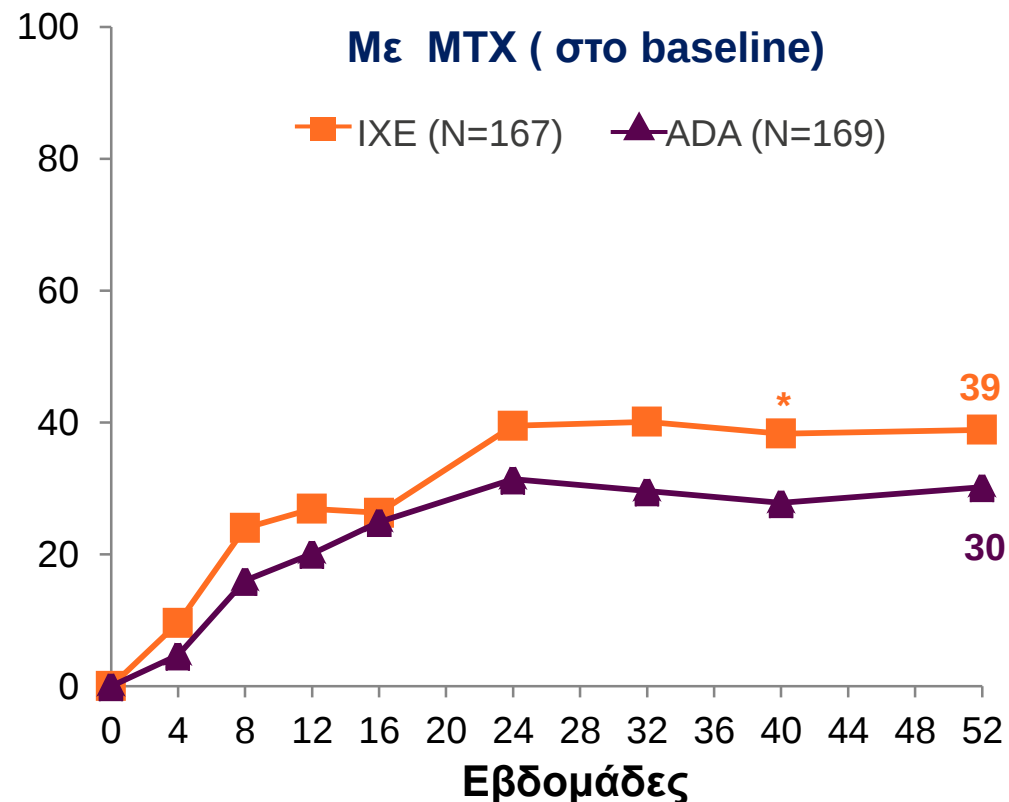
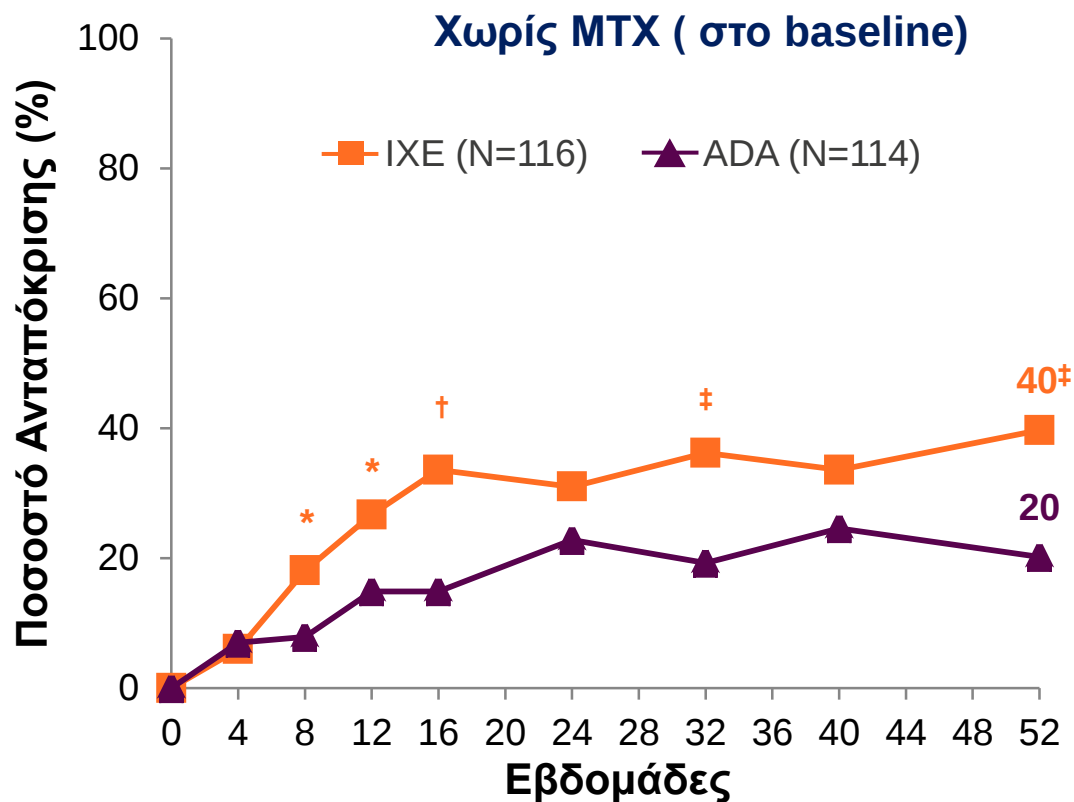
- 5 έτη

**UNCOVER-3: Complete clearance in scalp, nail and palmoplantar psoriasis through 5 years, observed**



# Θα μπορέσει ο ασθενής μας να κόψει την MTX ;

- Πληθυσμός ITT (**SPiRiT-H2H**)



**Σημείωση:** Οι ασθενείς σε οποιονδήποτε από τους δύο υποπληθυσμούς μπορούσαν να λαμβάνουν συγχρηγούμενη θεραπεία με csDMARD<sup>α</sup> εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης

Ασθενείς που λάμβαναν συγχρηγούμενη θεραπεία με csDMARD εκτός της MTX κατά την έναρξη της μελέτης, n (%) = 30 (11%) για ADA και 26 (9,2%) για IXE<sup>2</sup>

<sup>α</sup>Σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδα, 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: Αδαλιουμάμπη, BSA: Εμβαδόν Επιφάνειας Σώματος, csDMARD: Συμβατικό Συνθετικό Τροποποιητικό της Νόσου Αντιρρευματικό Φάρμακο, ITT: Πρόθεση-προς-θεραπεία, IXE: Ixekizumab, MTX: Μεθοτρεξάτη,

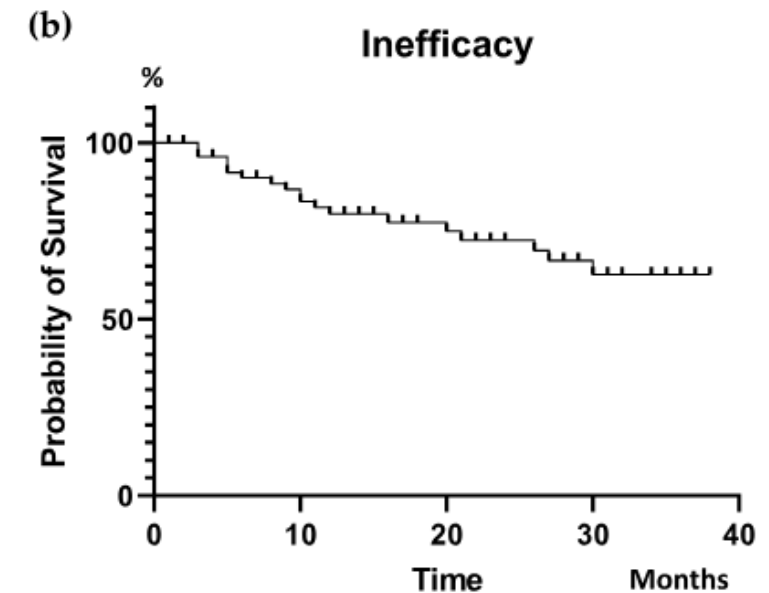
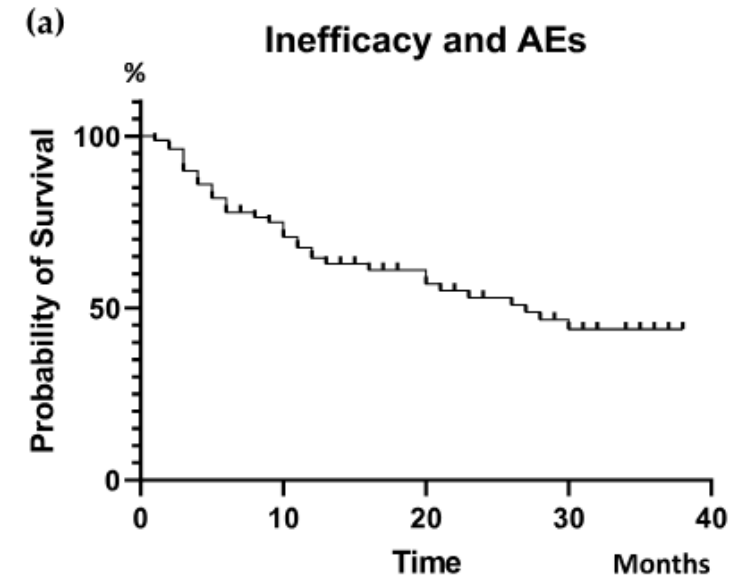
NRI: Απόδοση Χαρακτηρισμού Μη Ανταποκριθέντος,

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.

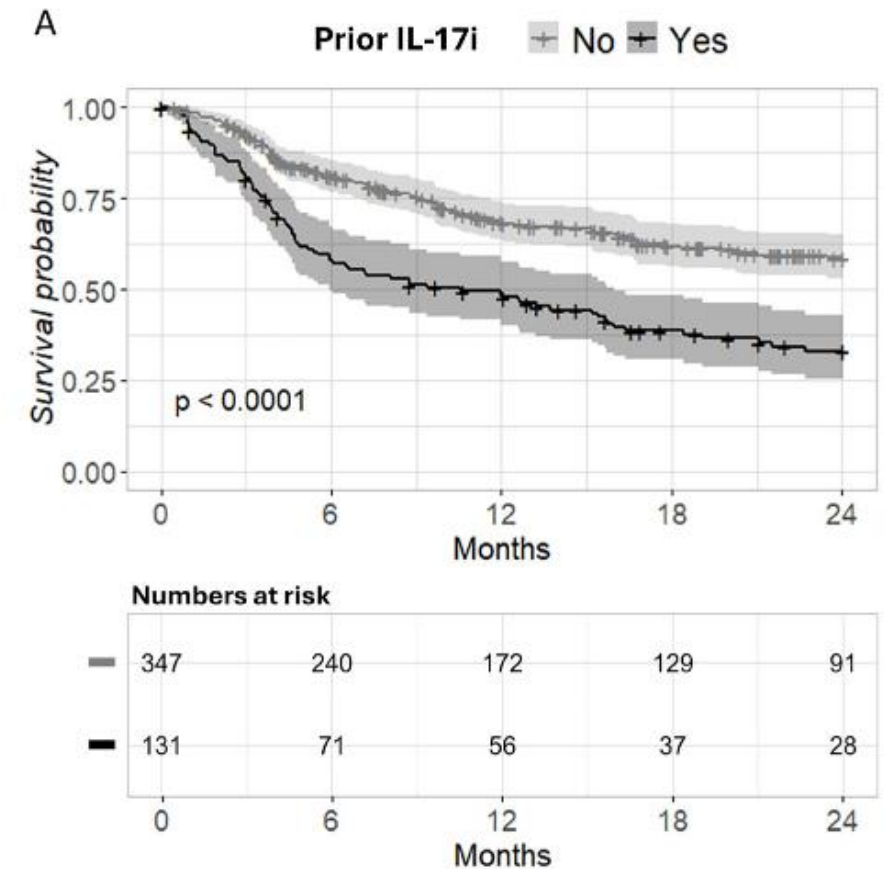
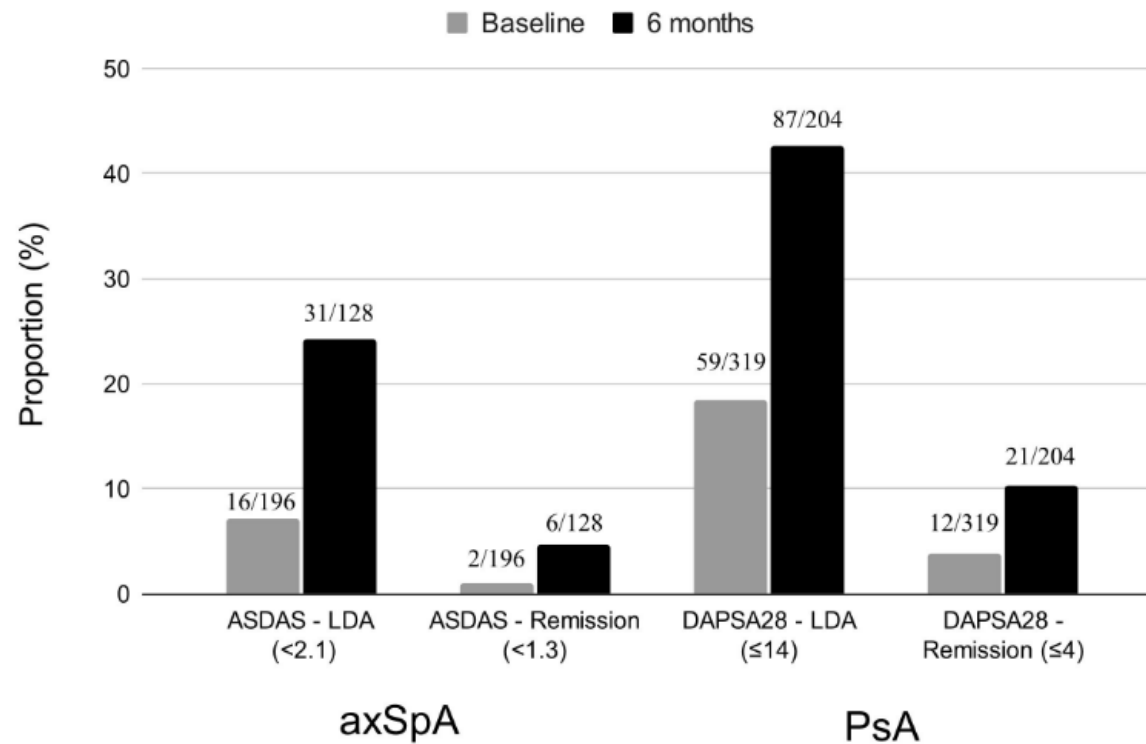
- Αναδρομική μελέτη ( RWD)
  - 80 ασθενείς ΨΑ- υπό Ixekizumab
  - 2019 έως 2023
  - 38 μήνες παρακολούθηση



- **62,6 %** παραμονή ( βάση αποτελεσματικότητας )
- **43,8 %** παραμονή ( αποτελεσματικότητα + ΑΕ)
- συννοσηρότητες , προηγούμενες θεραπείες, διάρκεια νόσου – **δεν μείωσαν** την παραμονή του Ixekizumab
- **Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας** ( χωρίς σοβαρές ΑΕ)

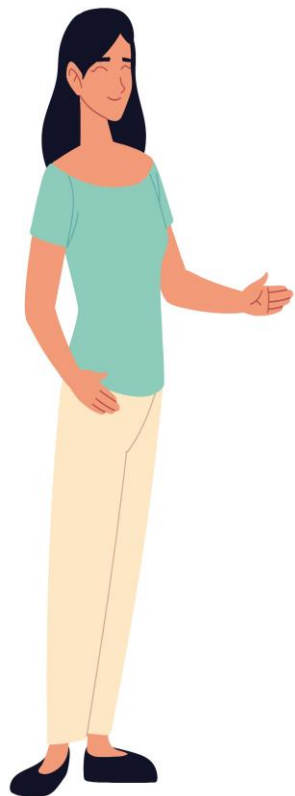


- n : 709 SpA
  - 478 PsA , 278 AxSpA
- έναρξη ΙΧΕ ( 2017-2024)
  - ~ 90% bio -experience



↑ επίτευξη και διατήρηση των θεραπευτικών στόχων , κάπνισμα , συγχορήγηση MTX δεν μείωσαν την παραμονή

## 6 μήνες μετά την χορήγηση του ΙΧΕ



- 20 mg MTX + ΙΧΕ , χωρίς κορτιζόνη



- ✓ σημαντική βελτίωση (ύφεση από τις αρθρώσεις)
- ✓ DAPSA : 7
- ✓ Καθαρισμός του τριχωτού
- ✓ Καθαρισμός των ονύχων
- ✓ Μείωση MTX σε 12,5 mg ( σκέψη για διακοπή)

**Επίτευξη του θεραπευτικού στόχου**

# Take home message!



- Το Ixekizumab αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή που καλύπτει συνολικά το φάσμα της ψωριασικής νόσου
- Δεδομένα του κλινικού προγράμματος αλλά και της καθημερινής κλινικής πράξης αποτυπώνουν την αποτελεσματικότητα του IXE και στην περιφερική ΨΑ

Υψηλή επιβίωση του IXE σε συνθήκες «πραγματικού κόσμου» ( η παραμονή του φαρμάκου δεν φαίνεται να επηρεάζεται από συννοσηρότητες , συγχορήγηση csDMARDs, διάρκεια νόσου)

- Το ixekizumab παρουσιάζει ένα ευνοϊκό & σταθερό, χωρίς νέα σήματα profil ασφάλειας

**Σας ευχαριστώ  
!**

Η άποψη σας είναι  
πολύτιμη

Επιστημονική Εκδήλωση ΣΠΑ -  
17ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ



...σας ευχαριστούμε!