



**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΕΠΕΜΥ**

“Κλινικά Διλήμματα στις Μυοσκελετικές Παθήσεις”



Στρογγυλό τραπέζι: «Επιτυχής θεραπευτική προσέγγιση με τα εκτός ένδειξης φάρμακα;»

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (MMF, Rituximab, Ustekinumab) και νόσος Behcet (Apremilast)

Αντώνης Φανουριάκης

Κλινική Ρευματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας

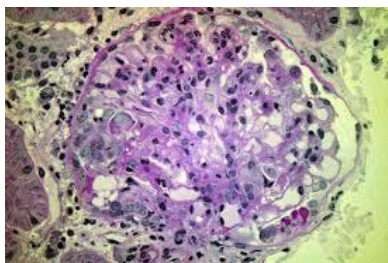


Κέρκυρα, 21/4/2019

Περιπτώσεις ασθενών

Ασθενής #1

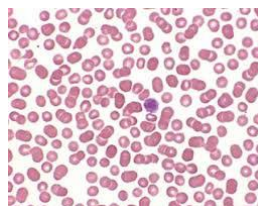
- Γυναίκα 35 ετών με γνωστό ΣΕΛ
 - Αιματοουρία
 - Κύλινδροι
 - UPr ~ 3 gr
- **Bx νεφρού:** Νεφρίτιδα τάξης III



- **Θεραπεία;**

Ασθενής #2

- Άνδρας 42 ετών - σοβαρή θρομβοπενία ως 1^η εκδήλωση ΣΕΛ (10.000/mm³)



- GC + IVIG → **Βελτίωση PLTs**
- Υποτροπή στο tapering των GC → AZA (ή CsA)
- Νέα υποτροπή στο tapering των GC
- **Θεραπεία;**

Ασθενής #3

- Γυναίκα 33 ετών - σοβαρή νεφρίτιδα ΣΕΛ
- Bx νεφρού x 3 (IV + V)
 - IV CYC – MMF - Belimumab
- Προοδευτική ανάπτυξη ESRD
- Προς αιμοκάθαρση
- Εμφάνιση καθολικού σχεδόν ψωριασιόμορφου εξανθήματος σε άκρα και κορμό

Περιπτώσεις ασθενών

Ασθενής #3

- Γυναίκα 33 ετών -
σοβαρή νεφρίτιδα ΣΕΛ
- Βx νεφρού x 3 (IV + V)
 - IV CYC – MMF -
Belimumab
- Προοδευτική
ανάπτυξη ESRD
- Προς αιμοκάθαρση
- Εμφάνιση καθολικού
σχεδόν
ψωριασιόμορφου
εξανθήματος σε άκρα
και κορμό
- **Θεραπεία;**



Περίγραμμα ομιλίας

- **Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στον ΣΕΛ**
 - ✓ *Mycophenolate mofetil*
 - Νεφρίτιδα ΣΕΛ
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ *Rituximab*
 - Νεφρίτιδα + Εξωνεφρική νόσος
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - ✓ *Ustekinumab*
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ Οι εκτός ένδειξης θεραπείες στις επικαιροποιημένες οδηγίες της EULAR για τον ΣΕΛ
- **Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στη νόσο Behcet**
 - ✓ Apremilast και στοματικά έλκη

Περίγραμμα ομιλίας

- **Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στον ΣΕΛ**
- ✓ *Mycophenolate mofetil*
 - Νεφρίτιδα ΣΕΛ
 - Εξωνεφρική νόσος
- ✓ *Rituximab*
 - Νεφρίτιδα + Εξωνεφρική νόσος
 - Προγνωστικοί παράγοντες
- ✓ *Ustekinumab*
 - Εξωνεφρική νόσος
- ✓ Οι εκτός ένδειξης θεραπείες στις επικαιροποιημένες οδηγίες της EULAR για τον ΣΕΛ
- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στη νόσο Behcet
- ✓ Apremilast και στοματικά έλκη

MMF και νεφρίτιδα ΣΕΛ

- Ισχυρά δεδομένα αποτελεσματικότητας ως αρχική αγωγή και αγωγή συντήρησης σε υπερπλαστική νεφρίτιδα (ISN/RPS III/IV)
 - 2012-2018: 10 μετα-αναλύσεις!!
- 1η επιλογή και σε νεφρίτιδα τάξης V (σε UPr > 3 gr/ημέρα), αν και με λιγότερα δεδομένα
- Αποτελεσματικό και σε σοβαρή νεφρίτιδα ($\uparrow$ SCr, μηνοειδείς σχηματισμοί κτλ) και σε νεφρίτιδα που δεν απαντά σε CYC

MMF και νεφρίτιδα ΣΕΛ

2018 Update of Cochrane systematic review/Key messages



67 μελέτες – 4791 ασθενείς

Item	MMF vs. IV CY	95% CI	TAC vs. MMF	95% CI	CNI + MMF vs. CY	95% CI
Μελέτες (Ασθενείς)	8 (828)		3 (273)		2 (402)	
Αποτελεσματικότητα, RR	1.17 για πλήρη ύφεση ESRD, θάνατος??	0.97-1.42	1.02 για πλήρη ύφεση ESRD, θάνατος??	0.83-1.26	2.38 για πλήρη ύφεση	1.07-5.30
Ασφάλεια, RR	Σοβαρή λοίμωξη : 1.02 Αλωπεκία: 0.29 Διάρροιες: 2.42 Ανεπάρκεια γονάδων: 0.36	0.67-1.54 0.19-0.46 1.64-3.58 0.06-2.18	Αβέβαια αποτελέσματα για σοβαρές λοιμώξεις, αλωπεκία, ΗΖC, λευκοπενία	NA	Αβέβαια αποτελέσματα για σοβαρές λοιμώξεις, αλωπεκία, διάρροιες, γοναδοτοξικότητα	NA

Το MMF έχει πιθανόν καλύτερη αποτελεσματικότητα από την CYC σε ασθενείς μαύρης φυλής

Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

3.4 Νεφρική νόσος

Recommendation	LoE	GoR
3.4.1 Early recognition of signs of renal involvement and - when present - performance of a diagnostic renal biopsy are essential to ensure optimal outcomes.	2b	B
3.4.2 Mycophenolate or low-dose IV cyclophosphamide are recommended as initial (induction) treatment, as they have the best efficacy/toxicity ratio.	1a	A
3.4.3 In patients at high risk for renal failure (reduced glomerular filtration rate, histologic presence of crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis), mycophenolate or high-dose IV cyclophosphamide can be used.	2b	B
3.4.4 For maintenance therapy, mycophenolate or azathioprine should be used.	1a	A

MMF και εξωνεφρικός ΣΕΛ

Ποιες κλινικές εκδηλώσεις (πλην νεφρίτιδας) απαντούν καλύτερα στο MMF;

Tselios, J Rheum, 2016 (retro, n=177)

Posalski, Lupus, 2016 (retro, n=75)

Best responses

- CNS
- Musculoskeletal
- Cardiopulmonary

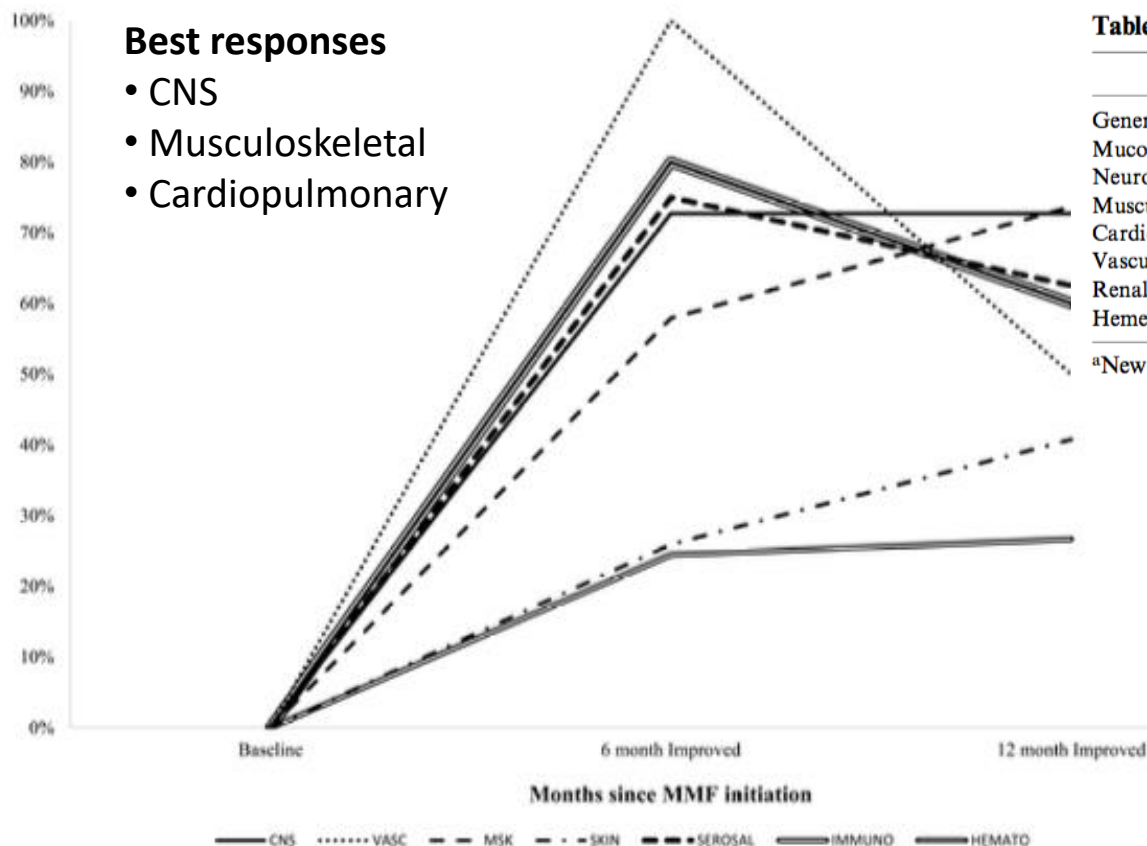


Table 3 Analysis by organ system

	Signs/Symptoms Pre-MMF	Improved with MMF
General	10/75 (13.3%)	9/10 (90%)
Mucocutaneous	23/75 (30.7%)	22/23 (95.7%)
Neuro	2/75 (2.7%)	2/2 (100%)
Musculoskeletal	17/75 (22.7%)	16/17 (94.1%)
Cardiopulmonary	6/75 (8%)	6/6 (100%)
Vasculitis	6/75 (8%)	6/6 (100%)
Renal	27/75 (36%)	27/27 (100%)
Heme	22/75 (29.3%)	20/22 (90.9%)

^aNew subjects developing signs/symptoms not present at initiation of MMF.

Καλύτερες απαντήσεις

- Βλεννογονοδερματικές
- Καρδιοαναπνευστικές
- Αγγειίτιδα
- ΚΝΣ

Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial

Josep Ordi-Ros,¹ Luis Sáez-Comet,² Mercedes Pérez-Conesa,²
Xavier Vidal,³ Francesca Mitjavila,⁴ Antoni Castro Salomó,⁵ Jordi Cuquet Pedragosa,⁶
Vera Ortiz-Santamaria,⁷ Montserrat Mauri Plana,⁸ Josefina Cortés-Hernández¹

Υπόβαθρο: Ποιό ανοσοτροποποιητικό φάρμακο είναι καλύτερο στον εξωνεφρικό ΣΕΛ;

Σκοπός: Σύγκριση MPA με AZA

Μέθοδος:

- Πολυκεντρική, μη τυφλή RCT 2 ετών
- **240 ασθενείς**
 - **120 MPS (target 1440 mg/d)**
 - **120 AZA (target 2 mg/Kg/d)**
- + Pz, HCQ
- **1ο παθές τελικό σημείο:** Ύφεση στους 3 και 24 μήνες (SLEDAI-2K και BILAG)

MMF και εξωνεφρικός ΣΕΛ

Baseline κλινικά/δημογραφικά στοιχεία

	AZA (n=120)	MPS (n=120)
Καυκάσιοι, %	100	99.2
Διάρκεια νόσου, μέση, έτη	5.1	6.2
Προηγούμενη νεφρίτιδα, %	9.2	10.9
SLEDAI-2K, μέση	9.5	9.9
PGA, μέση	1.9	1.9
Ημερήσια δόση Pz, μέση, mg/d	23.9	28.6
> 7.5 mg/g, %	85.8	81.6

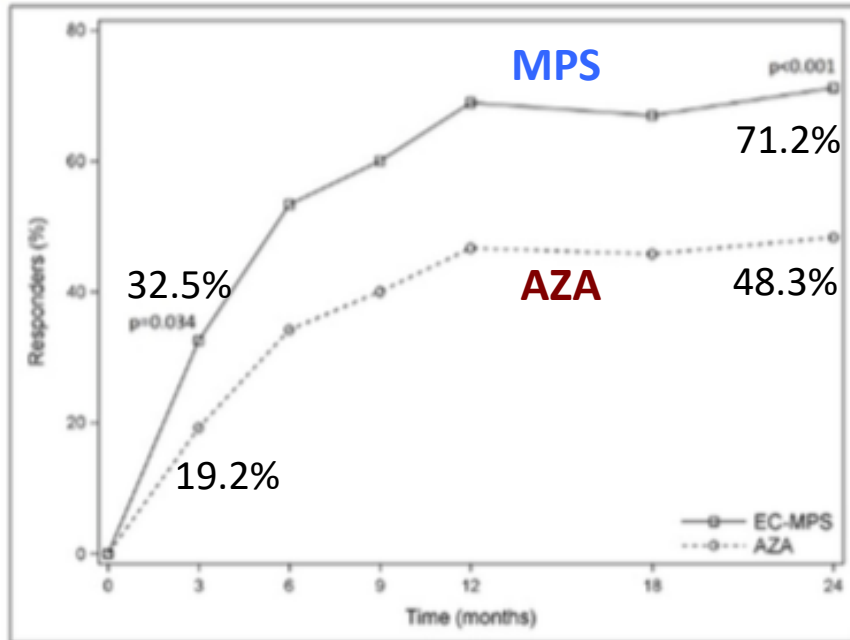
Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial

Josep Ordi-Ros,¹ Luis Sáez-Comet,² Mercedes Pérez-Conesa,²
Xavier Vidal,³ Francesca Mitjavila,⁴ Antoni Castro Salomó,⁵ Jordi Cuquet Pedragosa,⁶
Vera Ortiz-Santamaria,⁷ Montserrat Mauri Plana,⁸ Josefina Cortés-Hernández¹

- **1ο παθές τελικό σημείο:** cSLEDAI=0 στους 3 και 24 μήνες (SLEDAI-2K και BILAG)

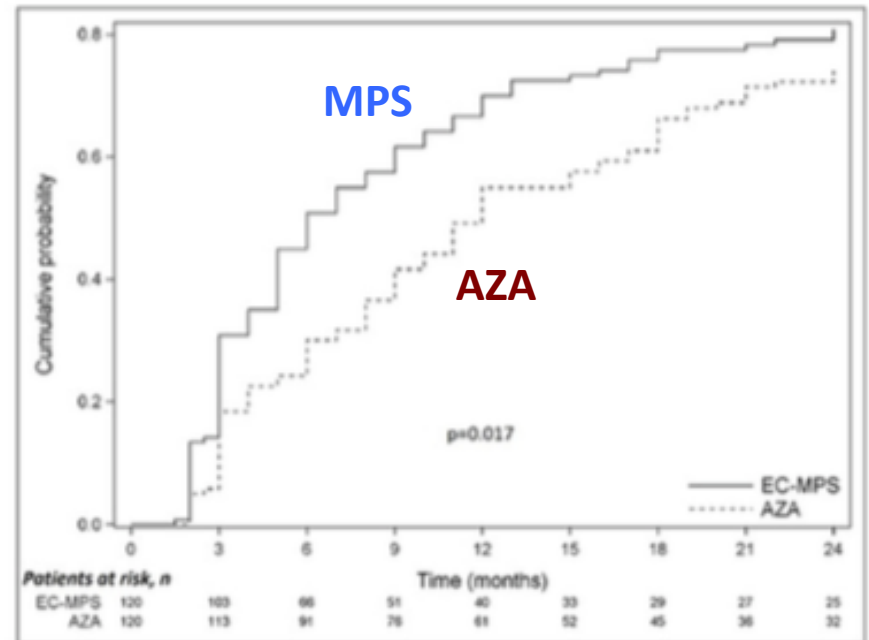
Αποτελέσματα:

A. % responders



Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με πλήρη κλινική απόκριση με MPS, ήδη από τους τρεις μήνες θεραπείας (>70% στο MPS)

B. Πιθανότητα απάντησης



Μεγαλύτερη πιθανότητα απάντησης με MPS

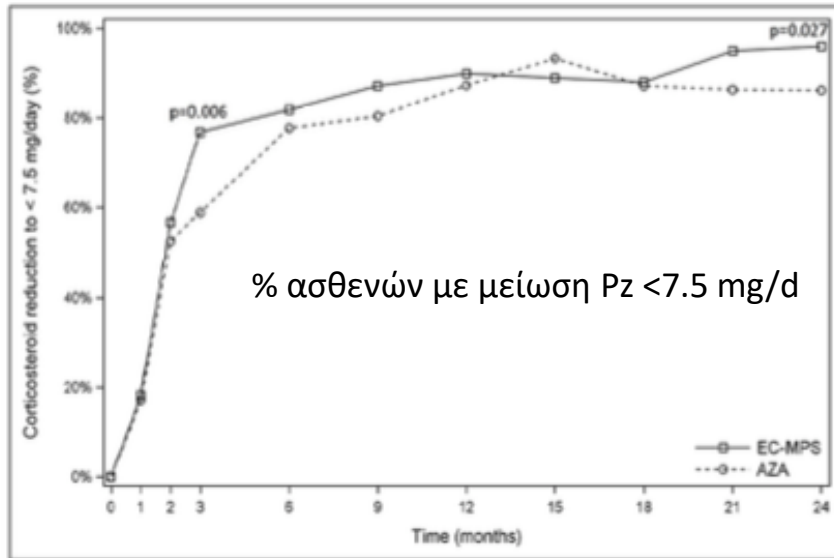
Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial

Josep Ordi-Ros,¹ Luis Sáez-Comet,² Mercedes Pérez-Conesa,²
Xavier Vidal,³ Francesca Mitjavila,⁴ Antoni Castro Salomó,⁵ Jordi Cuquet Pedragosa,⁶
Vera Ortiz-Santamaria,⁷ Montserrat Mauri Plana,⁸ Josefina Cortés-Hernández¹

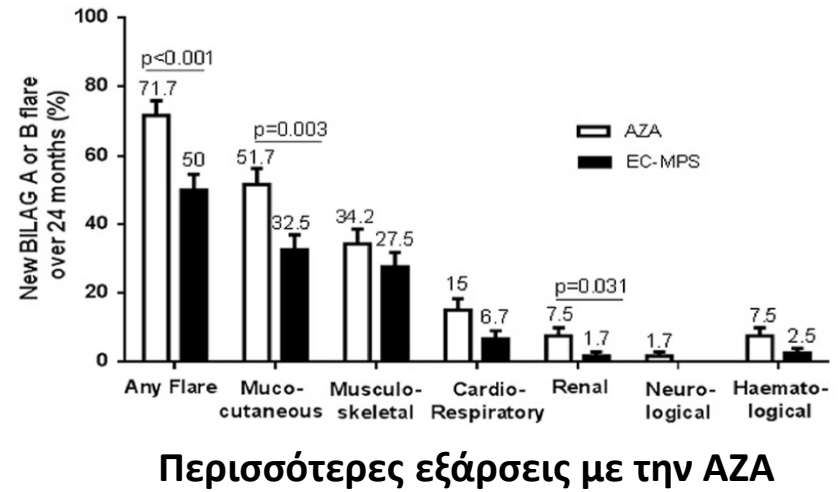
Αποτελέσματα:

Χρήση κορτικοειδών

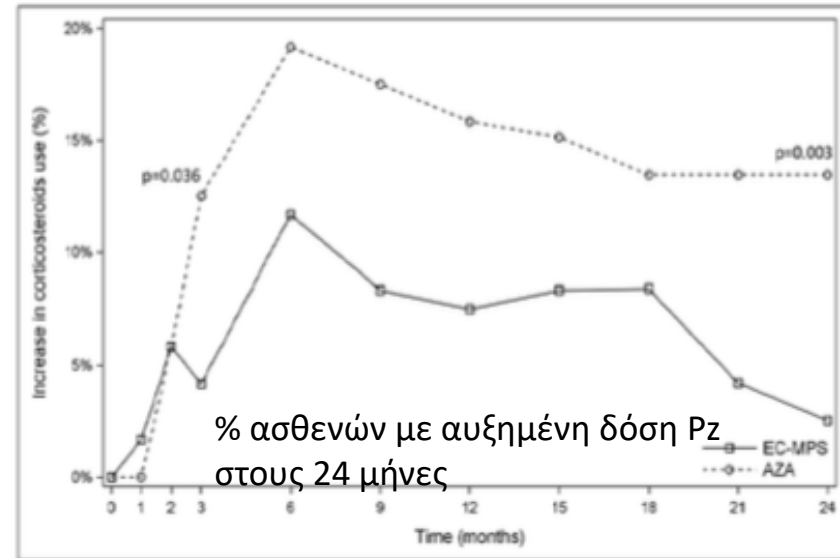
E.



F.



Περισσότερες εξάρσεις με την AZA



Ασφάλεια: Περισσότερες περιπτώσεις λευκοπενίας με AZA (p=0.02)

Συμπέρασμα: Το mycophenolate ανώτερο από την AZA στην πρόληψη εξάρσεων και τη θεραπεία του εξωνεφρικού ΣΕΛ

Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

2.3 Ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Recommendation	LoE	GoR
2.3.1 In patients not responding to HCQ (alone or in combination with glucocorticoids) or patients unable to reduce glucocorticoids below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as methotrexate azathioprine or mycophenolate should be considered.		
	1b	B
	2b	B
	2a	B
2.3.2 Immunomodulating/immunosuppressive agents can be included in the initial therapy in cases of organ-threatening disease.	2b	C
2.3.3 Cyclophosphamide can be used for severe organ- or life-threatening SLE as well as “rescue” therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents.	2b	C

Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

3.1 Δερματική νόσος

Recommendation	LoE	GoR
3.1.1 First-line treatment of skin disease in SLE includes topical agents (glucocorticoids, calcineurin inhibitors) antimalarials (HCQ, quinacrine) systemic glucocorticoids.		
	2b	B
	1a	A
	4	C
3.1.2 In non-responsive cases or cases requiring high-dose glucocorticoids, methotrexate, mycophenolate , or azathioprine can be added.		
	3a	B
	4	C
	4	C

Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

3.3 Αιματολογική νόσος

Recommendation	LoE	GoR
3.3.1 Acute treatment of lupus thrombocytopenia includes high-dose glucocorticoids (including pulses of intravenous methylprednisolone) and/or intravenous immunoglobulin.	4	C
3.3.2 For maintenance of response, IS/GC-sparing agents such as mycophenolate , azathioprine, or cyclosporine can be used.	2b	C
	4	C
3.3.3 Refractory cases can be treated with rituximab or cyclophosphamide.	3a	C
	4	C

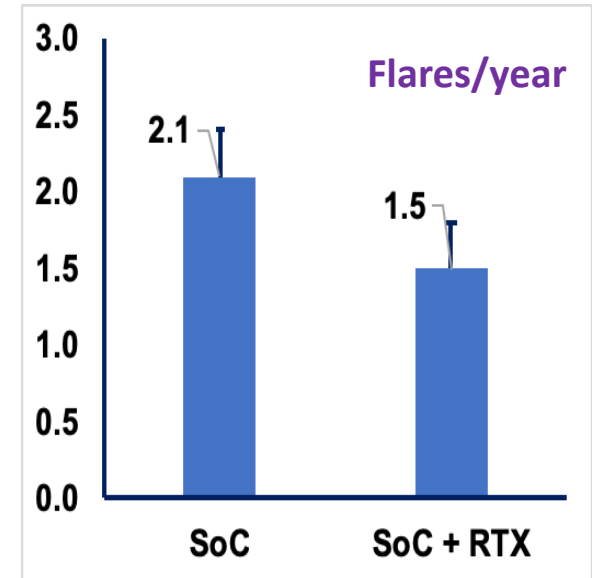
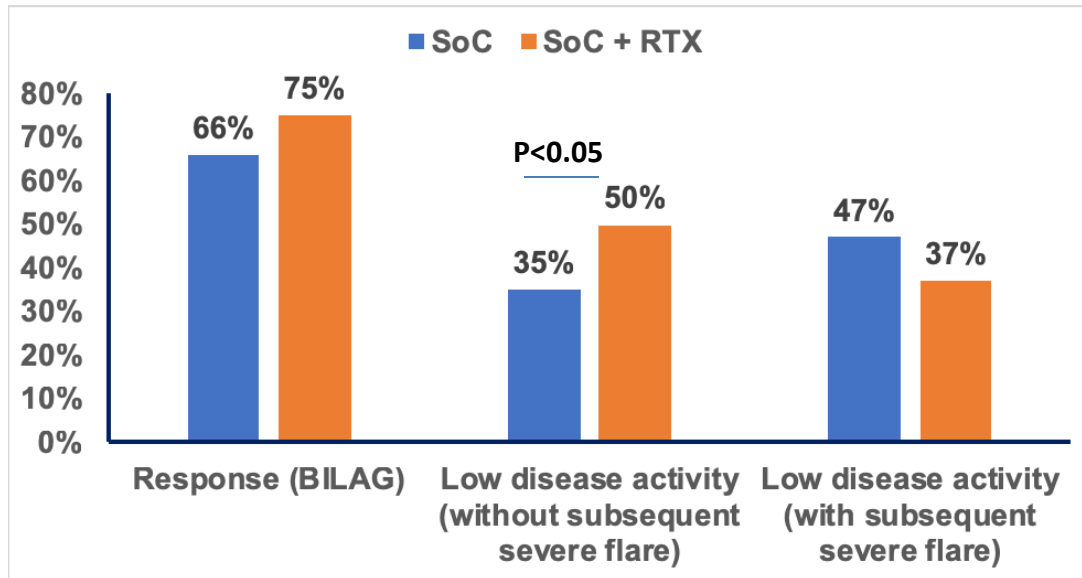
Περίγραμμα ομιλίας

- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στον ΣΕΛ
 - ✓ *Mycophenolate mofetil*
 - Νεφρίτιδα ΣΕΛ
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ *Rituximab*
 - Νεφρίτιδα + Εξωνεφρική νόσος
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - ✓ *Ustekinumab*
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ Οι εκτός ένδειξης θεραπείες στις επικαιροποιημένες οδηγίες της EULAR για τον ΣΕΛ
- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στη νόσο Behcet
 - ✓ Apremilast και στοματικά έλκη

Rituximab στο ΣΕΛ: αποτυχία στις κλινικές μελέτες, αλλά αποτελεσματικό στην πράξη

EXPLORER: 257 patients

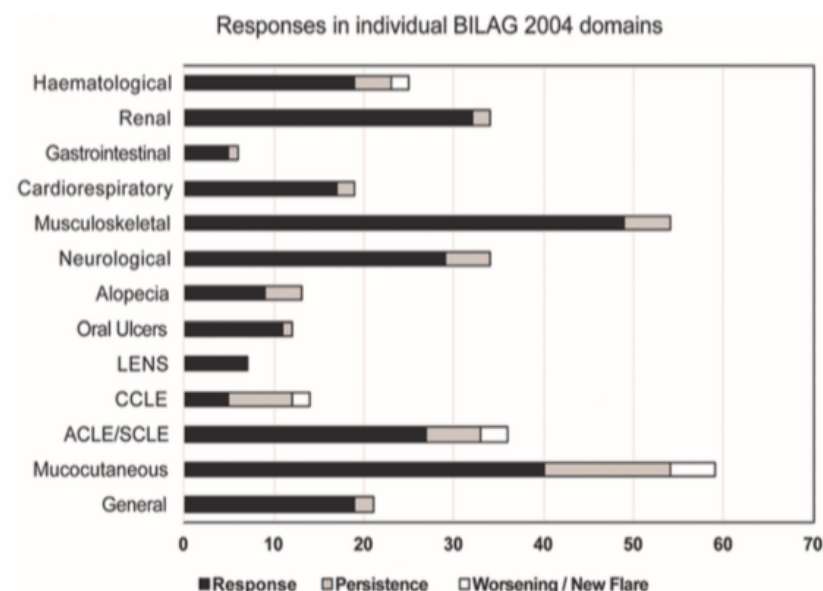
- RTX (1000 mg x2), repeated at 6 mo
- GC: 0.5 – 1 mg/day x2 mo, then tapered
- SoC: AZA, MMF or MTX



Rituximab (anti-CD20 mAb) σε ενεργό ανθεκτικό ΣΕΛ

- Κυρίως μετά από αστοχία σε πολλαπλές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένης της κυκλοφωσφαμίδης)
- Δεδομένα μη-τυχαιοποιημένα

	Κλινική ανταπόκριση (6 μήνες)
ΣΕΛ (γενικά)	CR: 46% Remission: 18% PR: 34% Αύξηση ενεργότητας: 15-20%
Νευροψυχιατρικός ΣΕΛ	CR: 90%
Αιματολογικός ΣΕΛ	CR: 61% (3 μήνες) PR: 26%
Νεφρίτιδα ΣΕΛ	CR: 51% PR: 34%



Md Yusof MY, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1829–36;
Cobo-Ibáñez T, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44: 175-85;
Serris A, et al. *Am J Hematol*. 2018; 93: 424-9;
McCarthy EM, et al. *Rheumatology*. 2018; 57: 470-9
Alshaitki F, et al. *Eur J Rheumatol*. 2018; 5: 118-126

Rituximab στο ΣΕΛ

Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

Ποιες είναι οι κυριότερες ενδείξεις;	✓ Σοβαρή αρθρίτιδα ('Rhusus') ✓ Ανθεκτική νεφρίτιδα ✓ Αγγειΐτιδα σπλάγχνων ✓ Νευρολογικός λύκος ✓ Θρομβοπενία/αιμολυτική αναιμία
Ποιοι παράγοντες προβλέπουν την ανταπόκριση στο rituximab	✓ Πολυαρθρίτιδα (↑ ανταπόκριση) ✓ Κυτταροπενίες (↑ ανταπόκριση) ✓ Anti-DNA+ (↑ ανταπόκριση) ✓ Βλεννογονοδερματική νόσος (↓/καθυστερημένη ανταπόκριση – ιδίως DLE) ✓ Νεφρίτιδα (↓/καθυστερημένη ανταπόκριση – ιδίως μικτή V + III/IV)

Rituximab στο ΣΕΛ

Απαντήσεις σε συχνά ερωτήματα

Μονοθεραπεία ή μαζί με ανοσοκατασταλτικό παράγοντα;	✓ Συγχορήγηση στις περισσότερες ανθεκτικές περιπτώσεις νόσου
Χορήγηση ανά 6μηνο ή 'κατ' επίσκληση';	✓ Επανάληψη τουλάχιστον ενός 2 ^{ου} κύκλου θεραπείας σε πλέον ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε μερική μόνο κλινική ανταπόκριση
Είναι χρήσιμη η παρακολούθηση των Β-κυττάρων στο περιφερικό αίμα;	✓ Πιθανώς, αλλά όχι ακόμα κοινή πρακτική

Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

2.4 Biologics

Recommendation	LoE	GoR
2.4.1 In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of hydroxychloroquine, glucocorticoids, other immunomodulating agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with belimumab should be considered.	1a	A
2.4.2 In organ-threatening disease refractory or with intolerance/contra-indications to standard immunosuppressive agents, rituximab can be considered.	2b	C

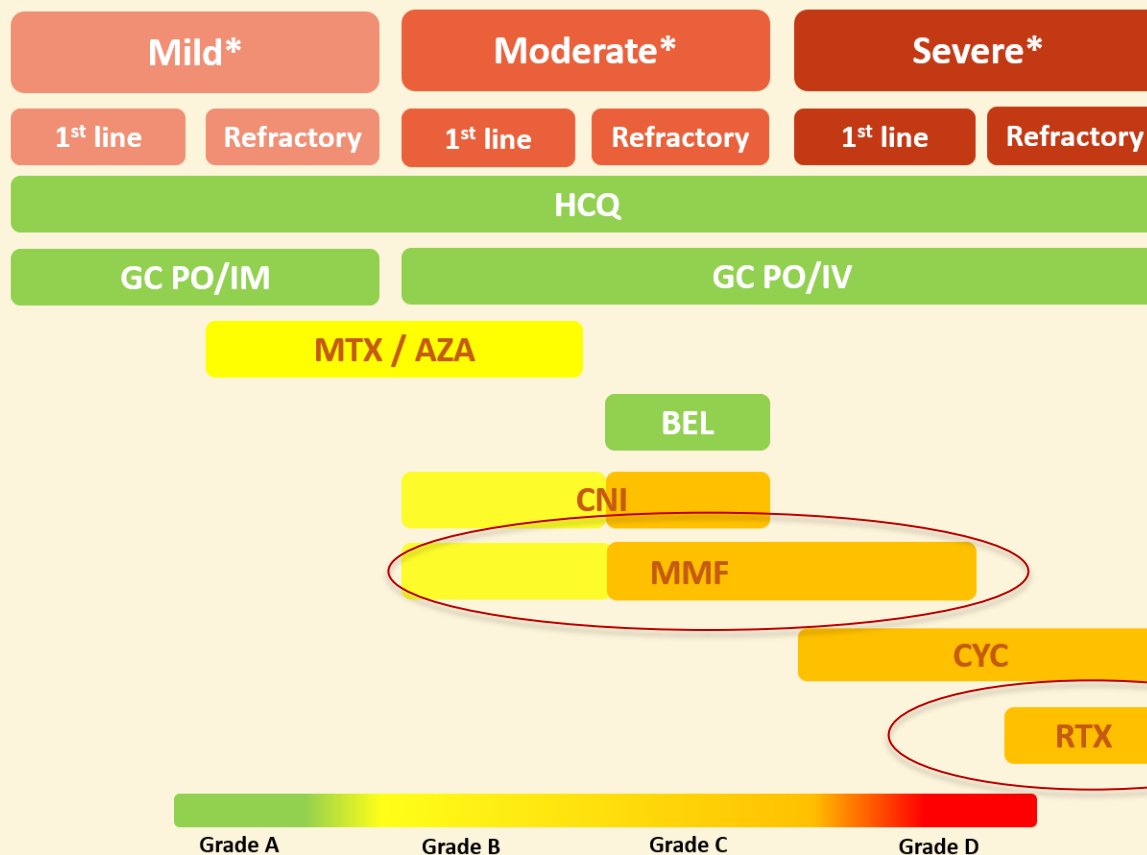
Επικαιροποίηση οδηγιών EULAR για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ

Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

Adjunct:

Sun protection
Vaccinations
Exercise
No smoking
Body weight
Blood pressure
Lipids
Glucose

Antiplatelets
anti-coagulants
(in aPL- positive patients)



Target:

Remission

SLEDAI = 0
HCQ no GC

or

Low disease activity

SLEDAI ≤ 4
HCQ
Pre ≤ 7.5 mg/d
Immunosuppressives
(in stable doses and well-tolerated)

Mild: constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10³/mm³; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation

Moderate: RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10³/mm³/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations

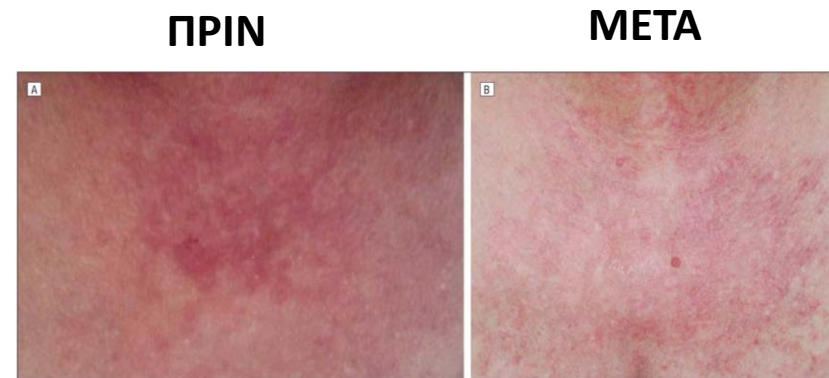
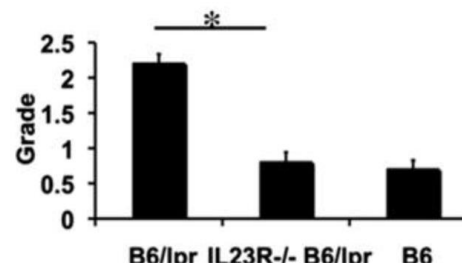
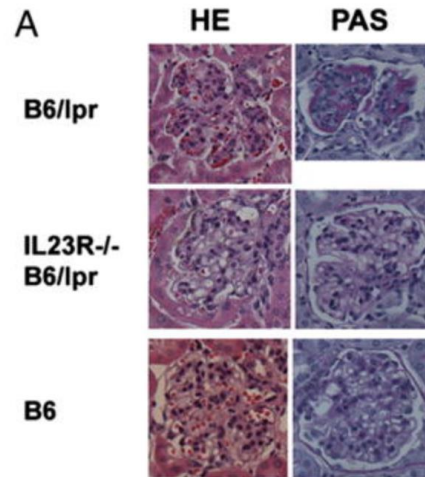
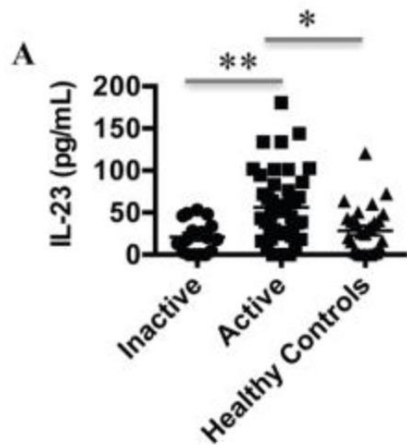
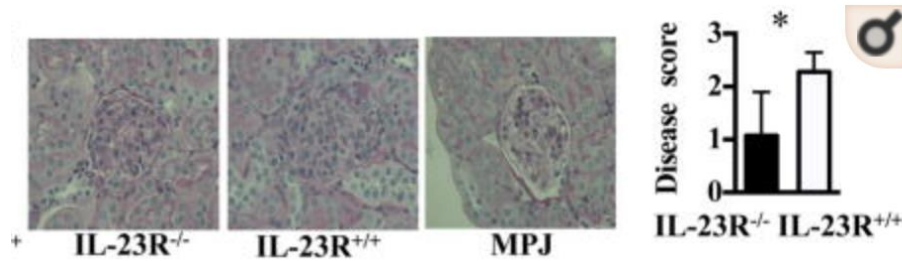
Severe: major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10³/mm³; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

Περίγραμμα ομιλίας

- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στον ΣΕΛ
 - ✓ *Mycophenolate mofetil*
 - Νεφρίτιδα ΣΕΛ
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ *Rituximab*
 - Νεφρίτιδα + Εξωνεφρική νόσος
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - ✓ *Ustekinumab*
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ Οι εκτός ένδειξης θεραπείες στις επικαιροποιημένες οδηγίες της EULAR για τον ΣΕΛ
- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στη νόσο Behcet
 - ✓ Apremilast και στοματικά έλκη

IL12/23 και ΣΕΛ

Προκαταρκτικά δεδομένα

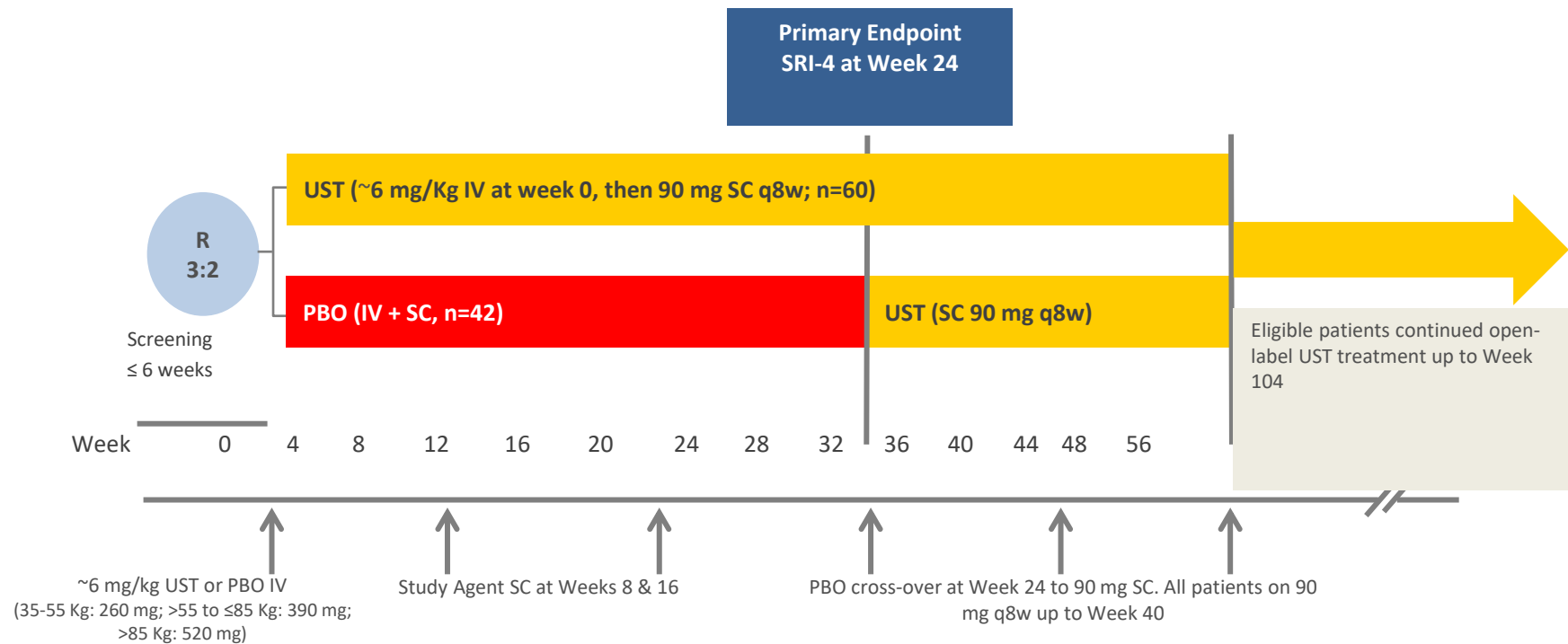


Ασθενής με SCLC (case report)

Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study

Ronald F van Vollenhoven, Bevra H Hahn, George C Tsokos, Carrie L Wagner, Peter Lipsky, Zahi Touma, Victoria P Werth, Robert M Gordon, Bei Zhou, Benjamin Hsu, Marc Chevrier, Manon Triebel, Jarrat L Jordan, Shawn Rose

Σχεδιασμός μελέτης



Major secondary endpoints at Week 24 included: change from BL in SLEDAI-2K, change from BL in PGA, and proportion of BICLA responders. Safety was monitored throughout the study as events occurred and at every visit q4w. AE and SAE are reported according to the actual treatment

R = Randomization ↑ = Study Agent Administration

SRI-4: SLEDAI-2K responder index 4; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; PGA: Physician's Global Assessment of disease activity; BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment; UST: ustekinumab; PBO: placebo; q8w: every 8 weeks; q4w: every 4 weeks; BL: baseline

Baseline κλινικά/δημογραφικά στοιχεία

Characteristic	PBO (n=42)	UST (n=60)
Age, mean years	42.9	40.0
Race: White/Black/Asian/Other, %	67/7/14/12	70/7/13/10
Disease duration, mean years	9.5	9.7
SLEDAI-2K, mean	11.4	10.6
≥1 BILAG domain A/≥2 BILAG domain B, %	52/38	45/47
History of lupus nephritis, %	17	15
Number of active joints, mean	7.8	6.8
CLASI activity score, mean	7.4	7.2
CLASI activity score ≥4, %	57	62
Type I interferon signature*: high/low, %	73/27	63/37

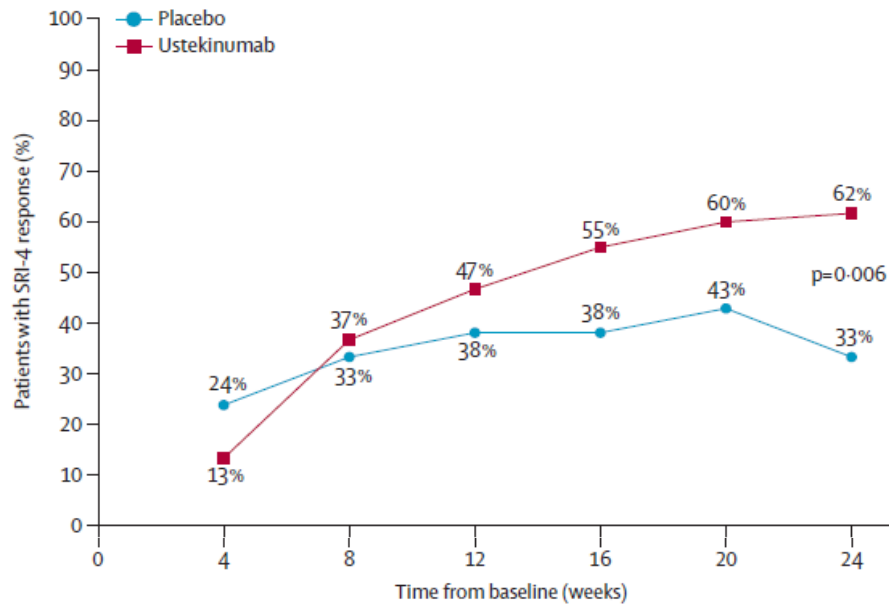
Baseline κλινικά/δημογραφικά στοιχεία

Characteristic	PBO (n=42)	UST (n=60)
Concomitant immunomodulatory and immunosuppressant medications		
Glucocorticoids (GC), %	81	85
Mean dose of GC, mg/day	10.5	9.3
Antimalarials	62	73
Mycophenolate mofetil	17	13
Azathioprine or 6-mercaptopurine	21	20
Methotrexate	14	20

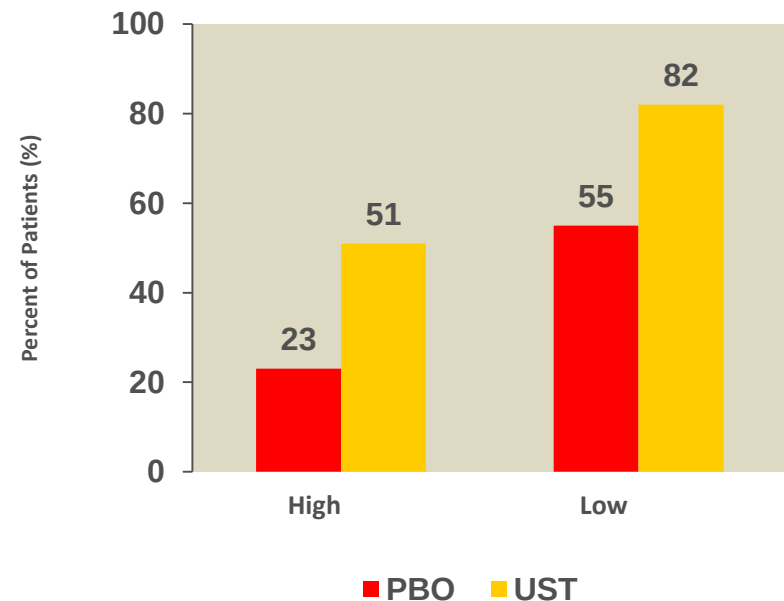
Αποτελέσματα

SRI-4 απάντηση και ανάλογα με τη σφραγίδα IFN

SRI-4

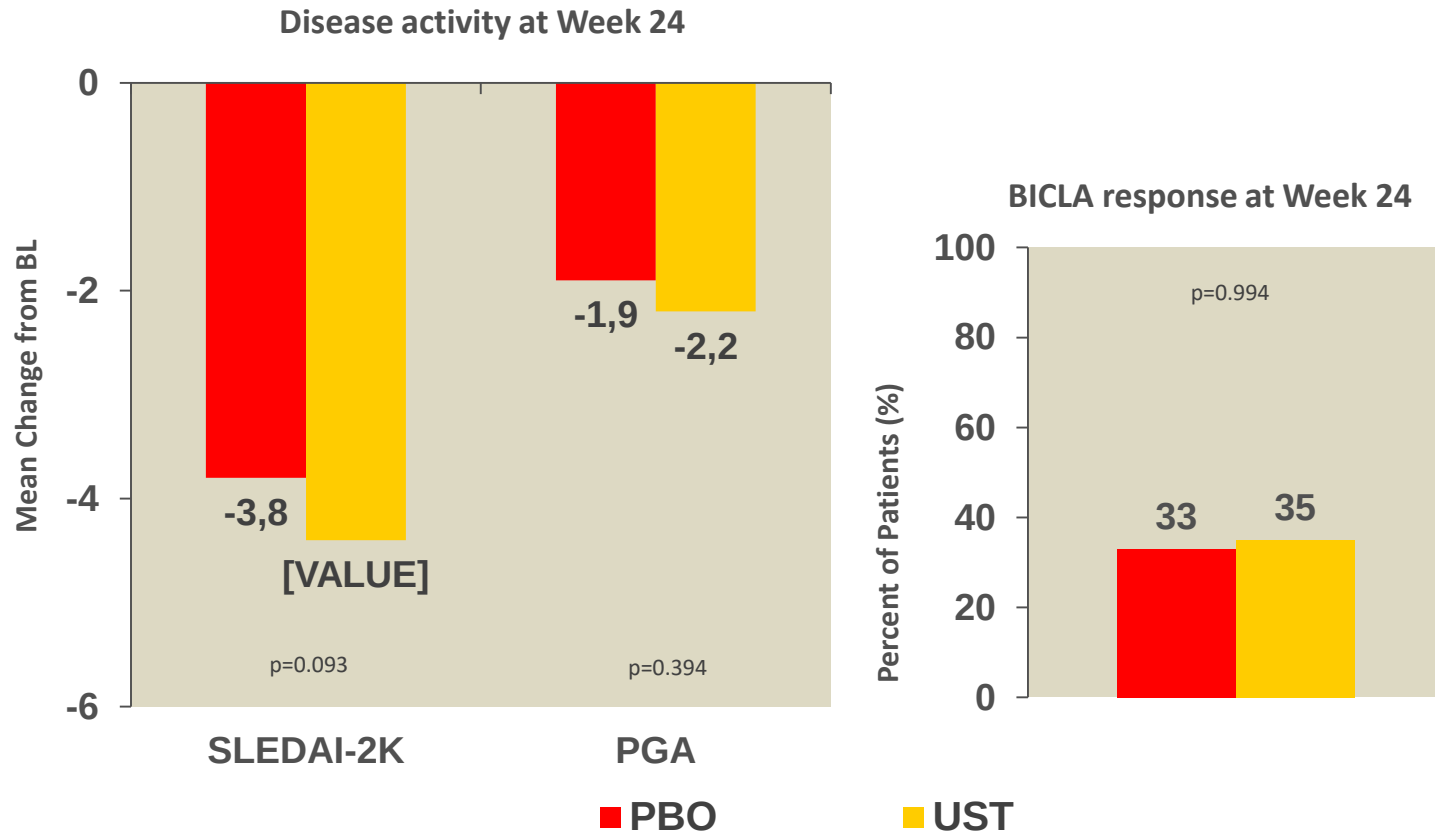


SRI-4 την εβδομάδα 24 ανάλογα με το status της IFN



SRI-4 response: Systemic Lupus Erythematosus Response Index-4, ≥ 4 point reduction in SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) score + no new domain scores in either BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A or BILAG B + no worsening ($<10\%$ increase) from BL in PGA (physician's global assessment of disease activity); IFN-I: type I interferon

2ογενή τελικά σημεία (εβδομάδα 24)



SLEDAI-2K: systemic lupus erythematosus disease activity index 2000; PGA: physician global assessment (VAS 0-10); BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment, requires patients to meet response criteria across 3 assessment tools and no treatment failure should be recorded: (1) BILAG improvement classified as (1a) all BL BILAG A scores improved to either BILAG B, C, or D; (1b) all BL BILAG B scores improved to either BILAG C, or D; (1c) no worsening in disease activity, defined as no new BILAG A scores and ≤ 1 new BILAG B score; (2) no worsening of total SLEDAI-2K from BL, change ≤ 0 ; (3) no significant deterioration (<10 mm increase) in a 100 mm visual analogue PGA scale

Ασφάλεια

	PBO (n=42)	UST (n=60)
Any adverse event, %	67	78
Infections, %	50	45
Most commonly reported AE*, %		
Upper respiratory tract infection	21	8
Urinary tract infection	12	10
Nasopharyngitis	7	10
Headache	12	7
Diarrhoea/Nausea	0/5	7/5
Worsening of systemic lupus erythematosus	5	5
Bronchitis	0	5
Pharyngitis/Pharyngotonsillitis	0/0	5/5
Pyrexia	2	5
Serious adverse event, %	10	8
Serious infections, %	0	3

AE: adverse event, patients with >1 of the same event were counted once for that event; *Events that occurred in ≥5% of patients in the UST group; PBO: placebo; UST: ustekinumab

ΠΡΙΝ



1 ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ USTEKINUMAB



Περίγραμμα ομιλίας

- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στον ΣΕΛ
 - ✓ *Mycophenolate mofetil*
 - Νεφρίτιδα ΣΕΛ
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ *Rituximab*
 - Νεφρίτιδα + Εξωνεφρική νόσος
 - Προγνωστικοί παράγοντες
 - ✓ *Ustekinumab*
 - Εξωνεφρική νόσος
 - ✓ Οι εκτός ένδειξης θεραπείες στις επικαιροποιημένες οδηγίες της EULAR για τον ΣΕΛ
- Οι θεραπείες «εκτός ένδειξης» (off-label) στη νόσο Behcet
 - ✓ Apremilast και στοματικά έλκη

Apremilast και νόσος Behcet

- Μελέτη φάσης II
- 111 ασθενείς με Behcet's
- Apremilast 30 mg bid vs. placebo για 12 εβδομάδες
- Πρωταρχικό τελικό σημείο: Αριθμός στοματικών ελκών την εβδομάδα 12
- 2ογενή τελικά σημεία: Πόνος από έλκη, γεννητικά έλκη, ενεργότητα νόσου, ποιότητα ζωής

Baseline κλινικά/δημογραφικά στοιχεία

	Apremilast (n=55)	Placebo (n=56)
Καυκάσιοι, %	96	98
Διάρκεια νόσου, μέση, έτη	4.9	5.7
Τουρκία, %	91	95
Έλκη, αριθμός/ασθενή	3.2	3.1
PGA, μέση	1.9	1.9
Πόνος, κλίμακα 100 mm	54.3	51.7

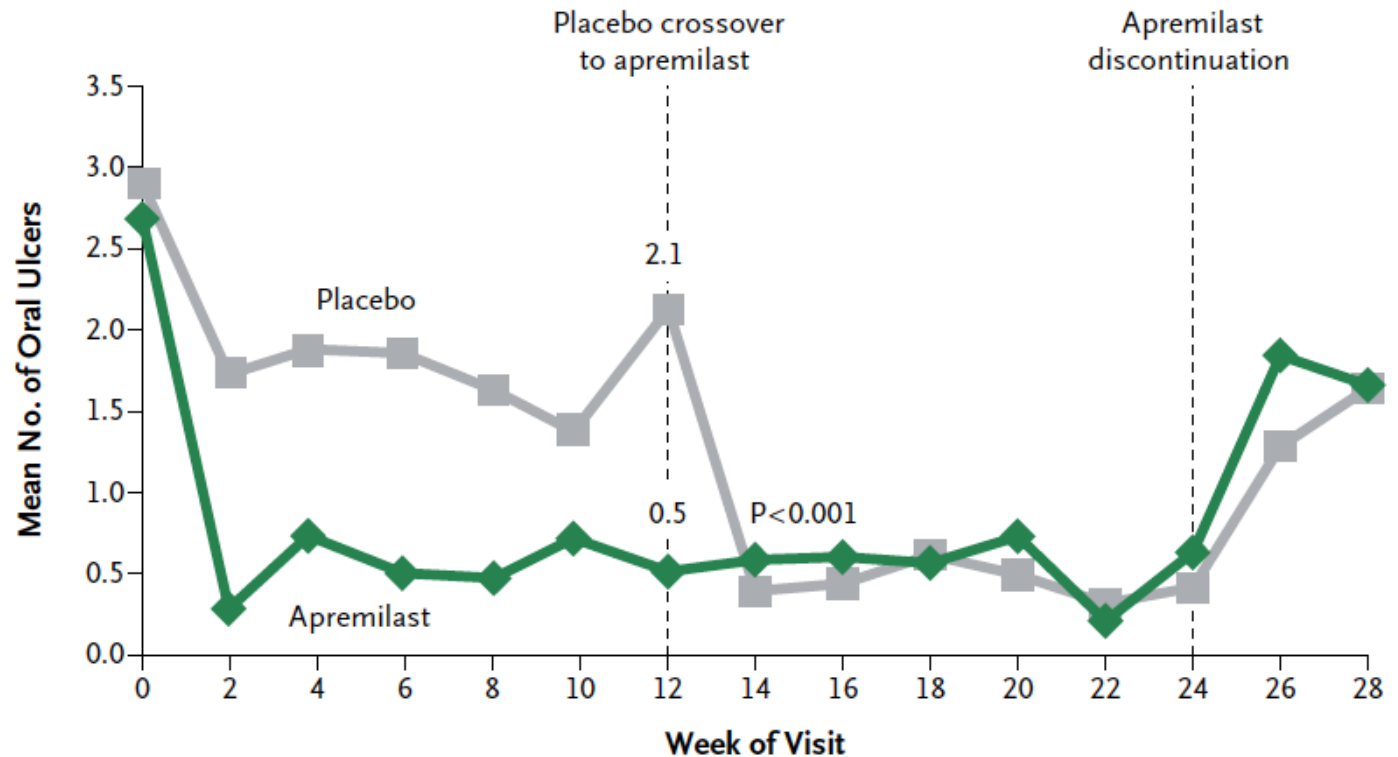
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Apremilast for Behçet's Syndrome — A Phase 2, Placebo-Controlled Study

Gulen Hatemi, M.D., Melike Melikoglu, M.D., Recep Tunc, M.D.,
Cengiz Korkmaz, M.D., Banu Turgut Ozturk, M.D., Cem Mat, M.D.,
Peter A. Merkel, M.D., Kenneth T. Calamia, M.D., Ziqi Liu, Ph.D.,
Lilia Pineda, M.D., Randall M. Stevens, M.D., Hasan Yazici, M.D., and
Yusuf Yazici, M.D.

Αριθμός ελκών στόματος



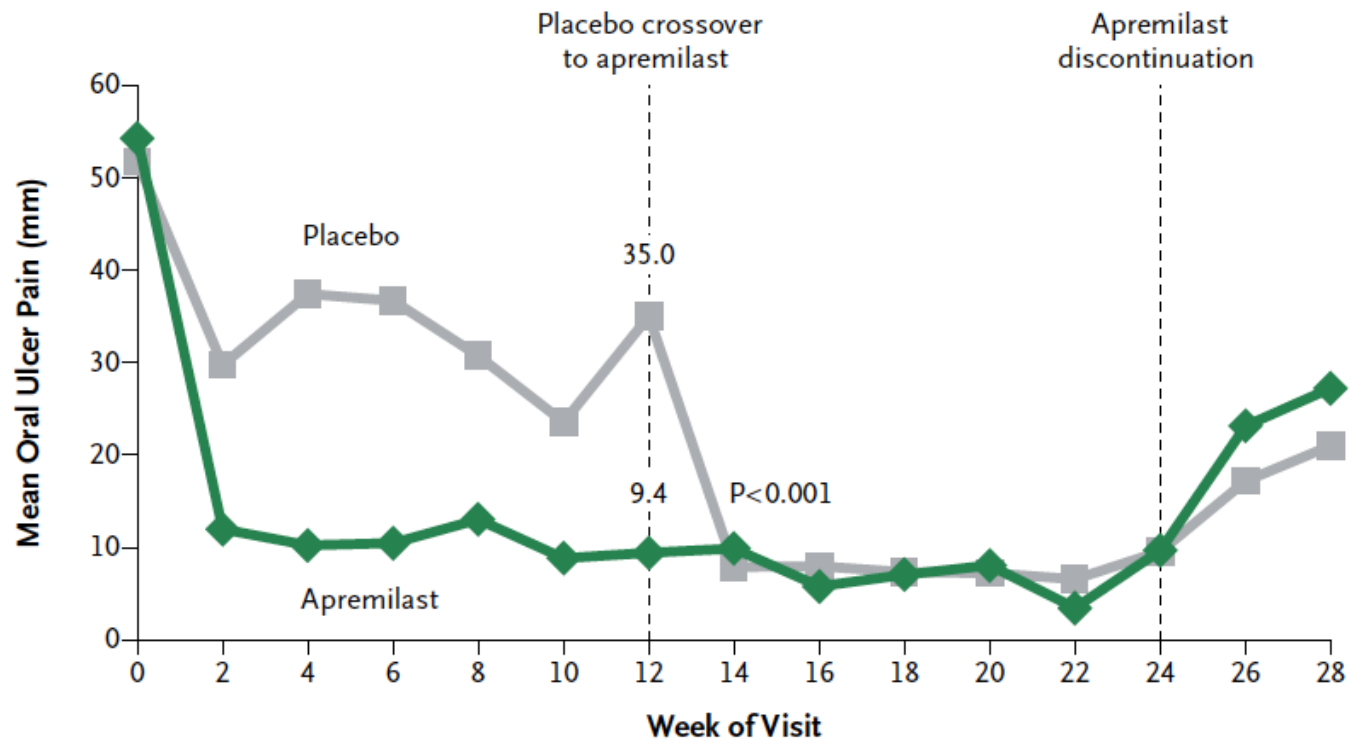
No. at Risk

Placebo	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
Apremilast, 30 mg	55	55	50	53	48	47	50	49	41	49	38	37	47	40	54

Mean No. of Oral Ulcers

Placebo	2.9	1.7	1.9	1.9	1.6	1.4	2.1	0.4	0.4	0.6	0.5	0.3	0.4	1.3	1.6
Apremilast, 30 mg	2.7	0.3	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.2	0.6	1.9	1.7

Πόνος λόγω ελκών στόματος



No. at Risk

Placebo	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
Apremilast, 30 mg	55	55	50	53	48	47	51	49	41	49	38	37	47	40	54

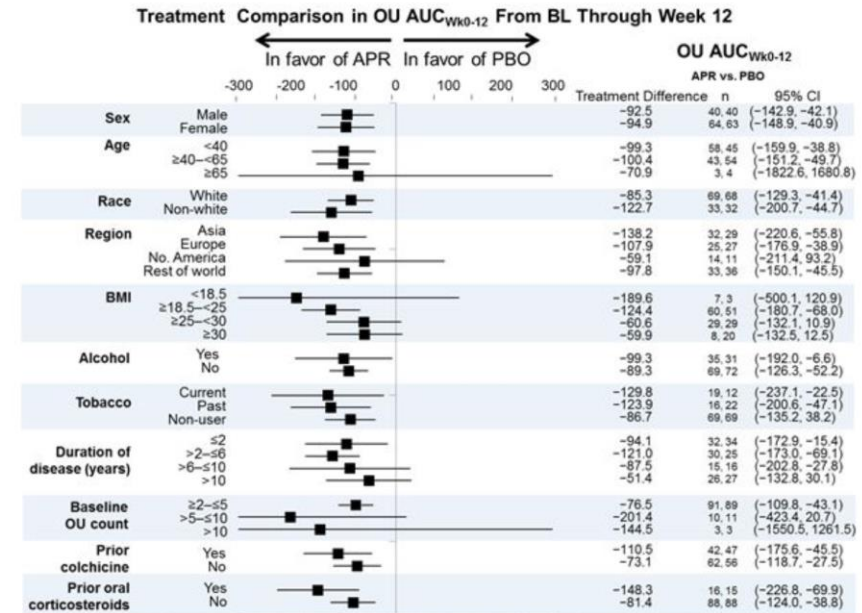
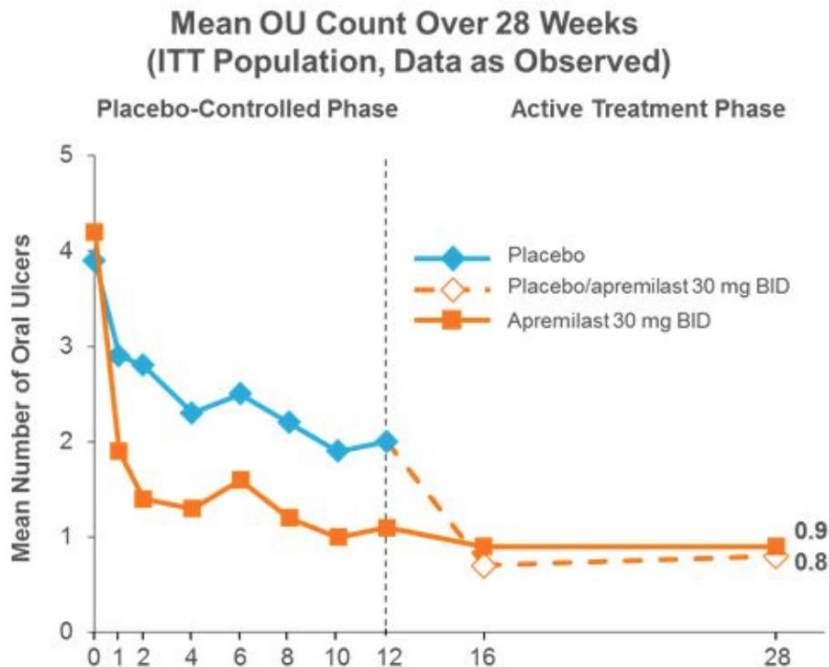
Mean Oral Ulcer Pain (VAS)

Placebo	51.7	29.8	37.4	36.7	30.7	23.5	35.0	7.9	7.9	7.3	7.2	6.6	9.6	17.2	21.0
Apremilast, 30 mg	54.3	12.0	10.2	10.5	13.0	8.8	9.4	9.9	5.8	7.1	8.1	3.4	9.7	23.2	27.2

Apramilast σε στοματικά έλκη σε νόσο Behcet

Προκαταρκτικά δεδομένα μελέτης φάσης III

- 207 ασθενείς
- 1:1 apramilast vs. PBO
- ≥ 3 έλκη στην τυχαιοποίηση ή ≥ 2 στο screening και χωρίς προσβολή μείζονος οργάνου στην τυχαιοποίηση



Includes data from the intent-to-treat population, with missing values accounted for using the multiple imputation method; n values show APR, PBO. Treatment difference is the difference in least-square mean OU AUC_{Wk0-12} between the APR and PBO groups for each subgroup; 2-sided 95% CIs are also presented. The x-axis ranges from -300 to +300; CIs that exceed those limits are not fully illustrated; large CIs occurred only in subgroups with numbers of patients ≤ 10 .

Συμπεράσματα

- **MMF**

- Θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε νεφρίτιδα ΣΕΛ (Υπερπλαστική και μεμβρανώδη)
- Βασική επιλογή σε εξωνεφρικό ΣΕΛ

- **RTX**

- Νεφρίτιδα ΣΕΛ που δεν απαντά σε 1^η θεραπεία
- RA-like αρθρίτιδα, ΚΝΣ
- Σοβαρές περιπτώσεις – “Rescue” Tx

- **Ustekinumab**

- Ανθεκτικός, εξωνεφρικός ΣΕΛ (δέρμα, αρθρώσεις)
- Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα

- **Apremilast σε Behcet’s**

- Αποτελεσματικό σε άφθες, αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα