
**«Η απρεμιλάστη στην καθημερινή διαχείριση των
ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα»**

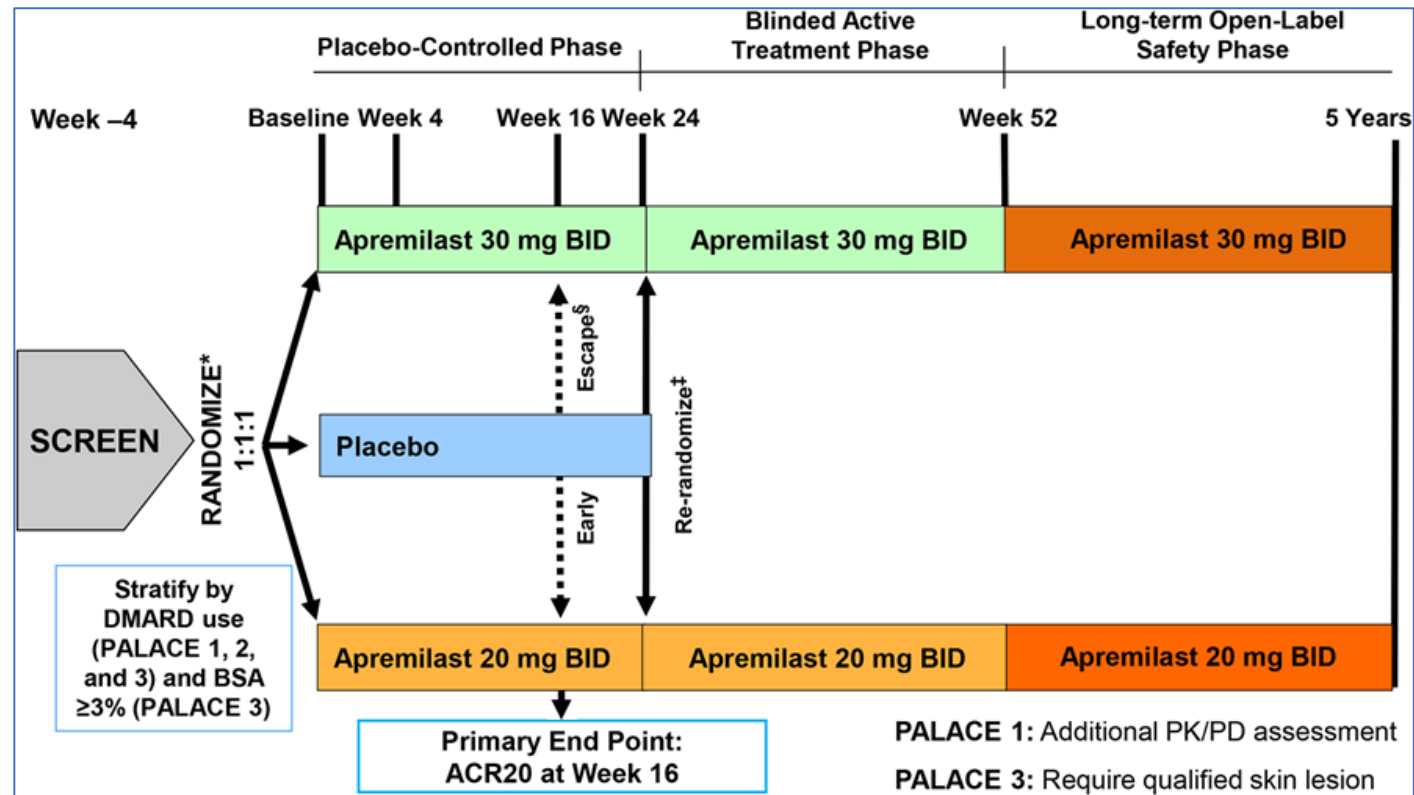
Δημήτριος Ζησόπουλος

Ρευματολόγος
Ρευματολογική Κλινική
424 ΓΣΝΕ
Θεσσαλονίκη

Conflict of interest

- Genesis Pharma

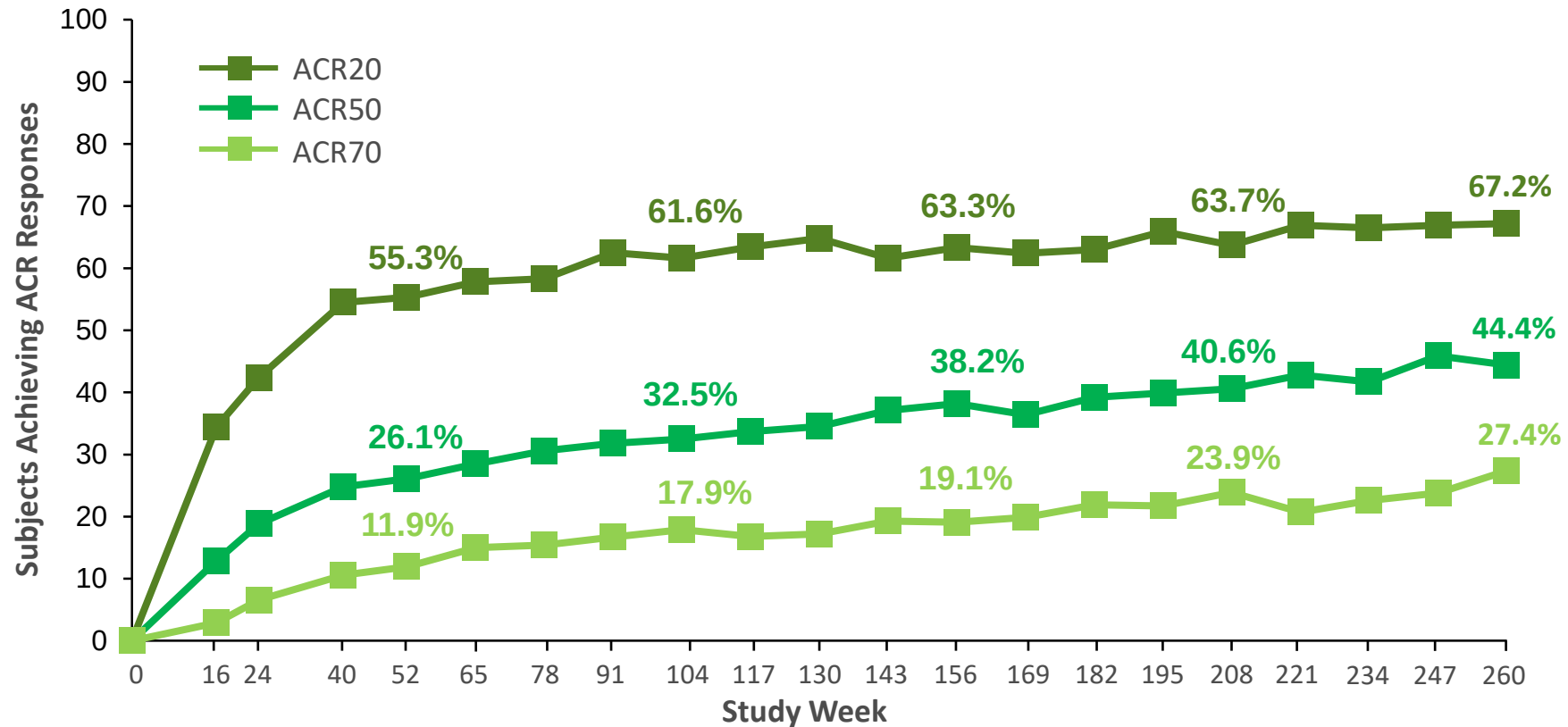
Μελέτες PALACE 1-3: 5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA



Five-Year Efficacy and Safety of Apremilast Treatment in Subjects With PsA: A Pooled Analysis of the 3 Phase III Studies (Abstract 686)

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

ACR ανταποκρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν Apremilast 30 mg BID για 260 εβδομάδες

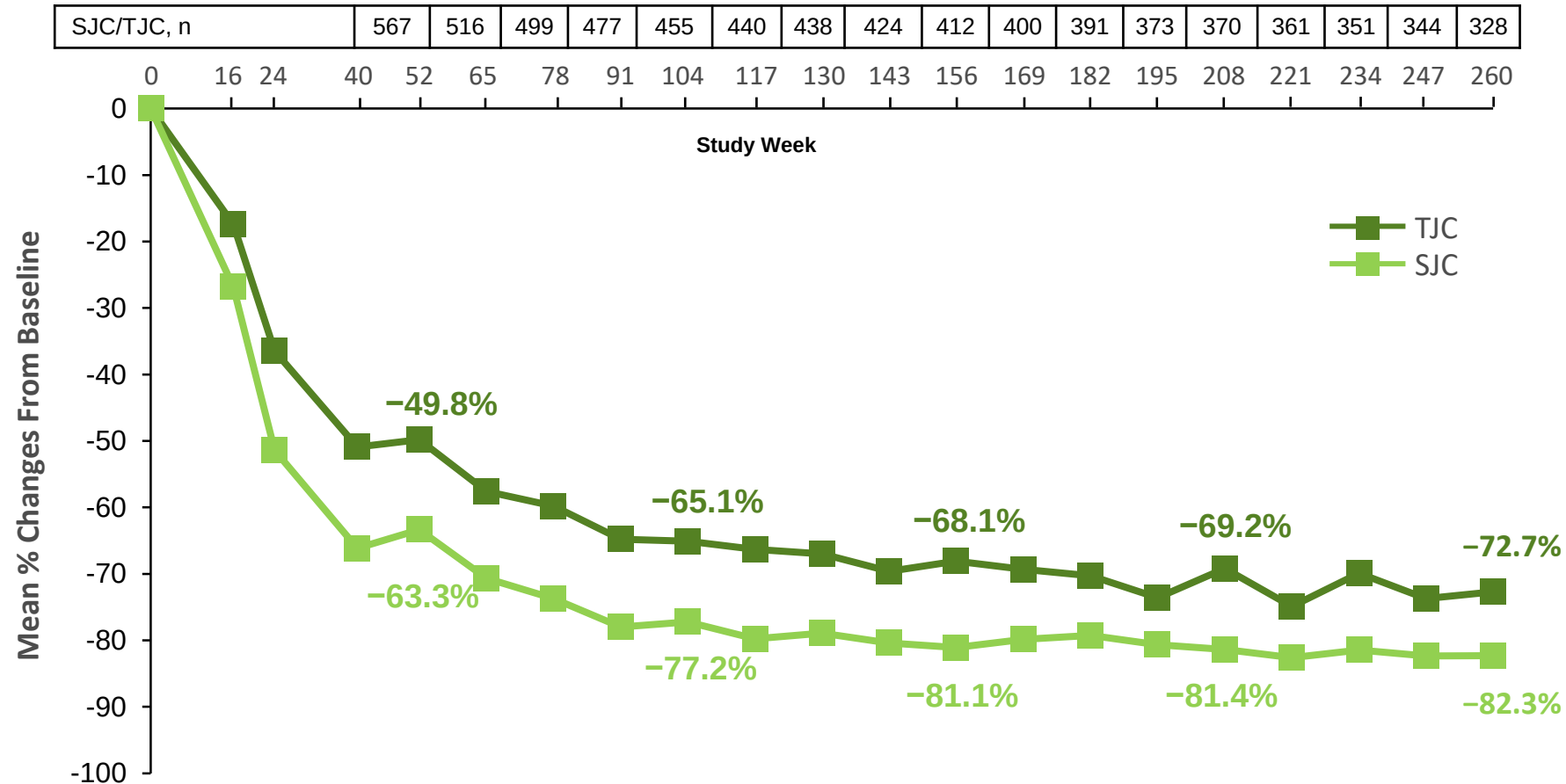


ACR20, n	561	509	492	469	450	435	429	419	406	394	384	367	364	357	343	335	320
ACR50, n	563	515	496	472	452	433	429	418	408	396	388	373	367	355	343	338	324
ACR70, n	564	519	499	473	452	441	435	420	408	397	388	373	368	357	349	340	325

Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at the time point; it may vary slightly for each outcome.

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

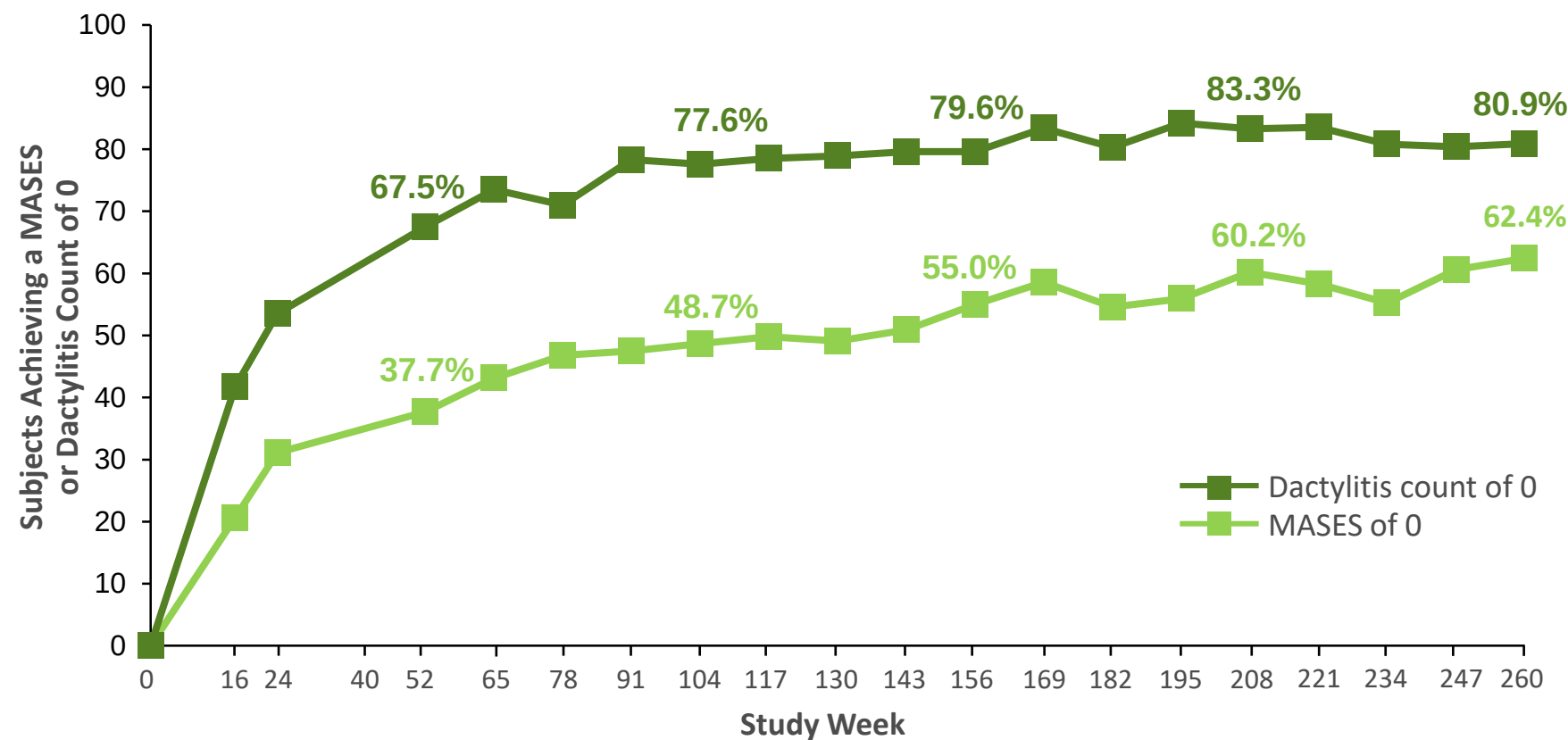
Μέση ποσοστιαία μεταβολή του SJC και TJC σε ασθενείς που έλαβαν Apremilast 30 mg BID για 260 εβδομάδες



Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at the time point.

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

Ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Apremilast 30 mg BID για 260 εβδομάδες και πέτυχαν πλήρη αποδρομή της ενθεσίτιδας (MASES = 0) ή της δακτυλίτιδας (Dactylitis Count = 0)

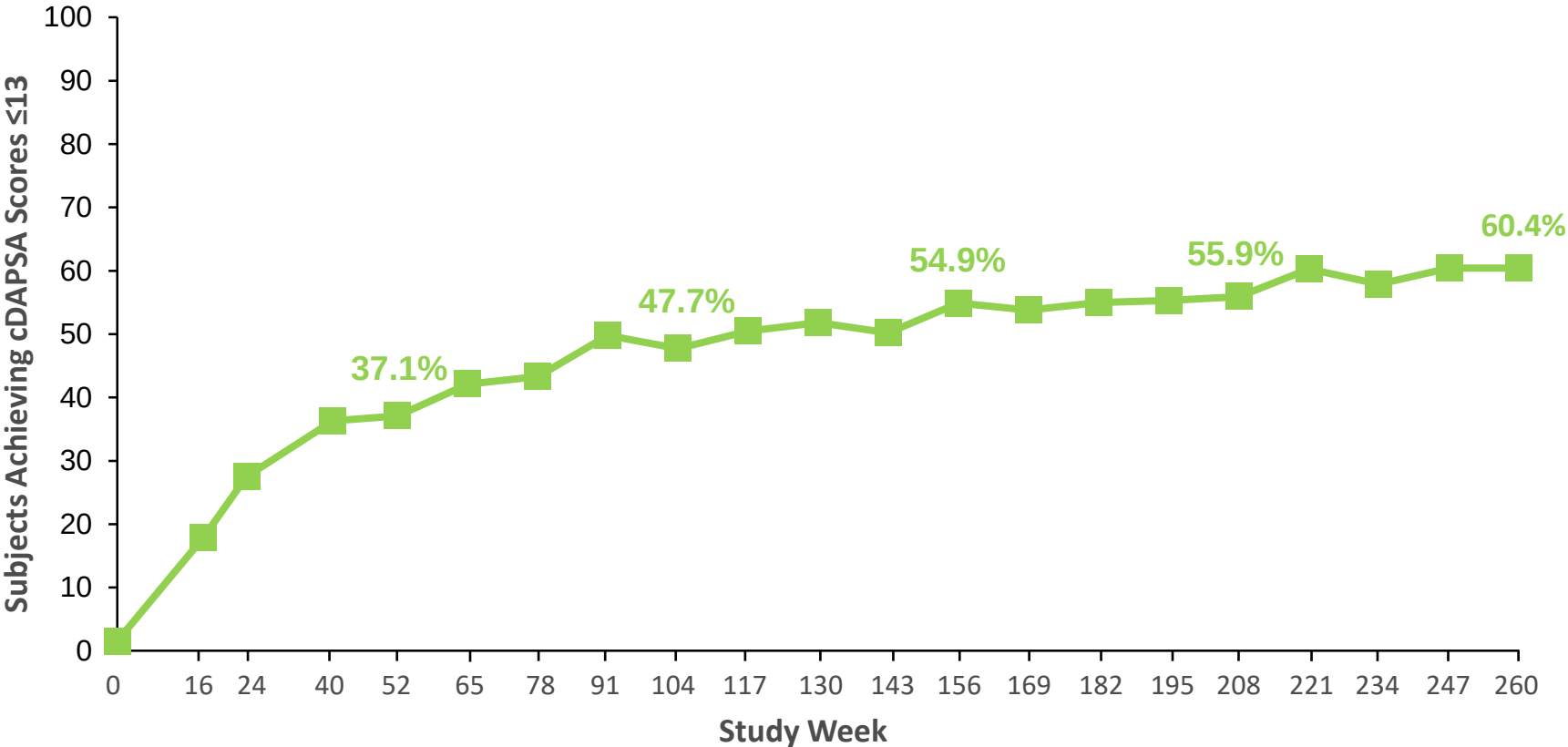


MASES=0, n	377	341	329	314	302	293	293	283	278	268	260	247	246	240	232	226	218
Dactylitis count=0, n	249	226	221	207	201	195	194	186	181	175	173	165	162	158	151	148	141

Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with either MASES ≥1 or dactylitis count ≥1 at baseline and with evaluable data at the time point.

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

Ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Apremilast 30 mg BID για 260 εβδομάδες και πέτυχαν ήπια ενεργότητα της νόσου ή πλήρη ύφεση (cDAPSA Score ≤13)

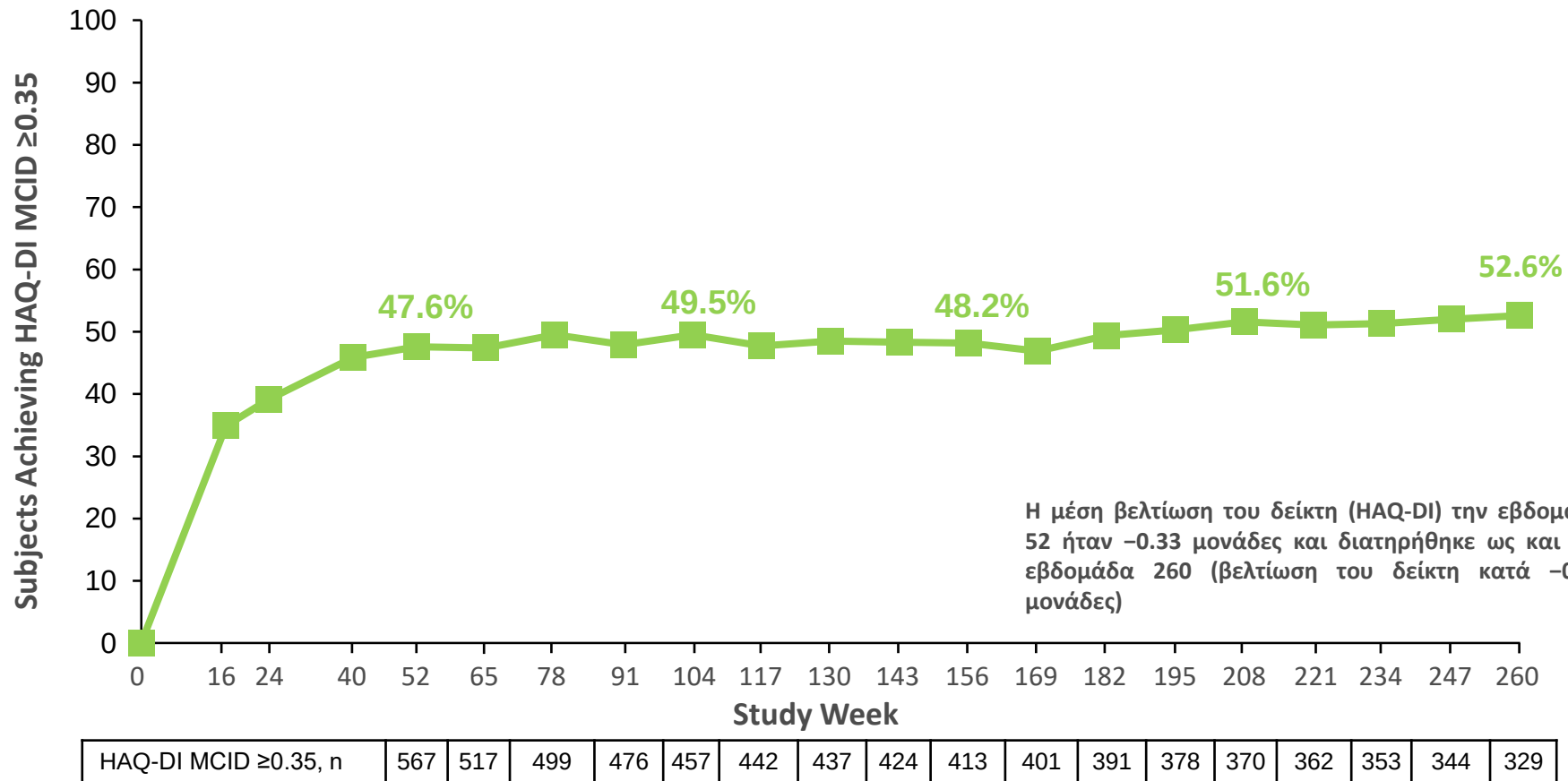


cDAPSA ≤13, n	563	515	499	476	455	440	438	424	412	400	391	371	370	360	349	341	328
---------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at the time point.

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

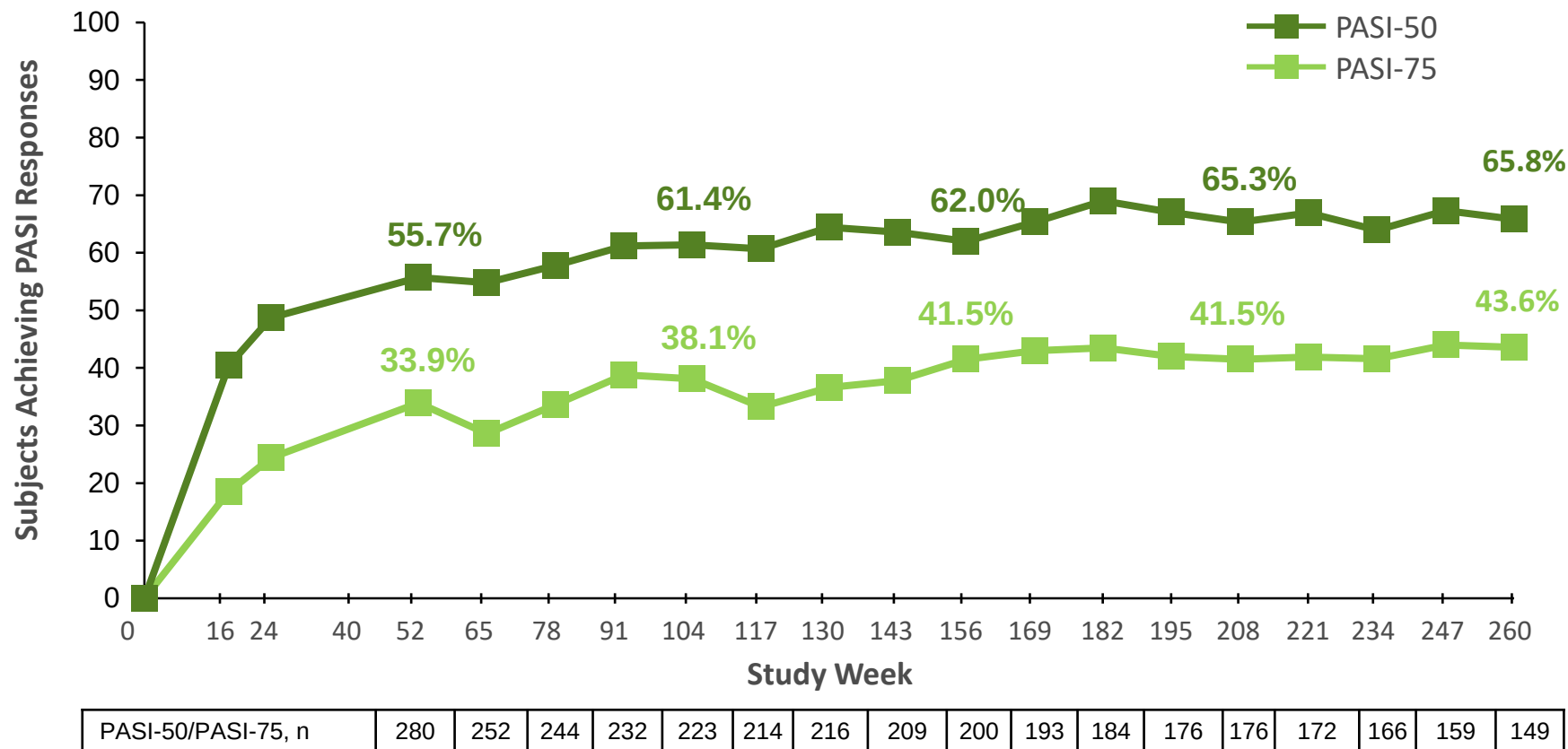
Ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Apremilast 30 mg BID για 260 εβδομάδες με βελτίωση στο HAQ-DI μεγαλύτερη από ≥ 0.35



Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at the time point.

5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας της Απρεμιλάστης σε ασθενείς με PsA

Ανταποκρίσεις PASI-50 and PASI-75 κατά τη διάρκεια 260 εβδομάδων, σε ασθενείς που έλαβαν Apremilast 30mg BID και BSA ≥3% στο Baseline



Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with evaluable data at that time point.

Η θεραπεία με Απρεμιλάστη οδηγεί σε ευρεία και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα στις βασικές κλινικές εκδηλώσεις της Ψωριασικής Αρθρίτιδας

POOLED ANALYSIS PALACE 1-3¹

Ευαίσθητες & Διογκωμένες αρθρώσεις

Παρατεταμένη αποτελεσματικότητα στις ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις (5 έτη – POOLED PALACE 1-3)¹

- **82%** βελτίωση στις διογκωμένες αρθρώσεις
- **73%** βελτίωση στις ευαίσθητες αρθρώσεις

Ψωρίαση Ονύχων

70.7% (ESTEEM 1) των ασθενών που είχαν πετύχει ανταπόκριση PASI-75 την 32^η εβδομάδα, κατάφεραν NAPSI-50 την εβδομάδα 52²

Ενθεσίτιδα

❑ Οι βελτιώσεις στην ενθεσίτιδα διατηρήθηκαν μακροπρόθεσμα^{1,3}

- **65%** μέση μείωση στο δείκτη MASES (3 έτη)³
- **62%** των ασθενών διατήρησε την πλήρη αποδρομή της ενθεσίτιδας (5 έτη – POOLED PALACE 1-3)¹

Ψωρίαση Δέρματος

Οι βελτιώσεις στο δείκτη PASI διατηρήθηκαν έως τα 5 έτη στους ασθενείς με BSA $\geq 3\%$ στο Baseline (POOLED PALACE 1-3)¹

- 66% ανταπόκριση κατά PASI-50
- 44% ανταπόκριση κατά PASI-75

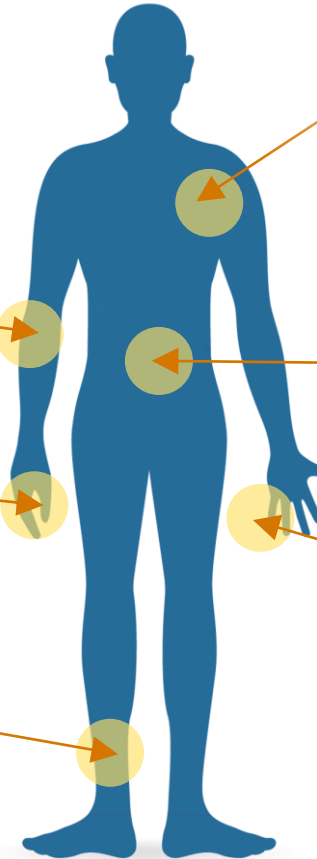
Αξονική Προσβολή

- Σημαντικές μειώσεις στην ερώτηση 2 του δείκτη **BASDAI** (που αναφέρεται στον πόνο στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο) και μείωση στον δείκτη BASDAI κατά **1.64** μονάδες την **24^η εβδομάδα**⁴
- Η παραπάνω βελτίωση διατηρήθηκε μακροπρόθεσμα, με την μείωση στον δείκτη BASDAI να φτάνει τις **2.19** μονάδες την **εβδομάδα 156**⁴

Δακτυλίτιδα

❑ Οι βελτιώσεις στην δακτυλίτιδα διατηρήθηκαν μακροπρόθεσμα^{1,3}

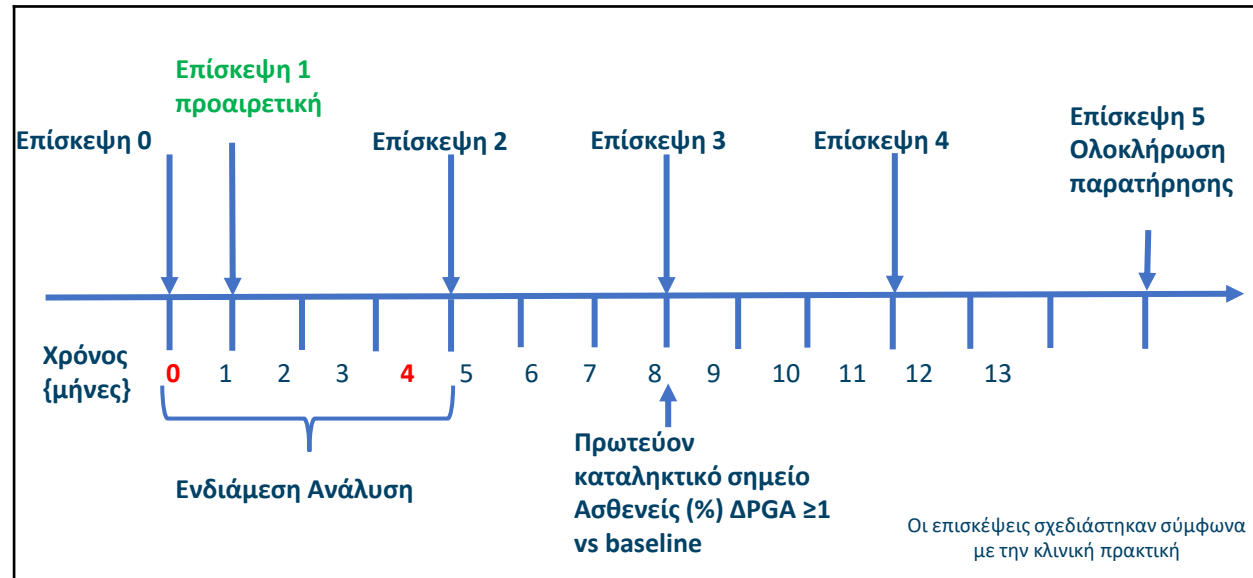
- **84%** μέση μείωση στη μέτρηση της δακτυλίτιδας (3 έτη)
- **81%** των ασθενών με πλήρη αποδρομή της δακτυλίτιδας¹ (5 έτη – POOLED PALACE 1-3)¹



BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index.

1. Kavanaugh A, et al Ann Rheum Dis, 2018;77(suppl2):THU0294 2): Abstract SAT0436; 2. Rich P, et al. J Am Acad Dermatol 2016;74:134–42; 3. Gladman DD, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl 2): Abstract SAT0448; 4. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl 2): Abstract FRI0512.

Μελέτη Lapis-PsA: πολυκεντρική, προοπτική, μη-παρεμβατική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα στη Γερμανία [ενδιάμεση ανάλυση επίσκεψης 2¹ (n=202) και 3² (n=331)]



- Ενήλικες ασθενείς με διαγνωσμένη ενεργό, μέτρια έως σοβαρή PsA (στόχος αριθμού ένταξης ασθενών: N=500, 100 κέντρα)
- Η ένταξη των ασθενών ήταν σύμφωνα με την ένδειξη του Apremilast
- Οι επισκέψεις σχεδιάστηκαν σύμφωνα με την κλινική πρακτική

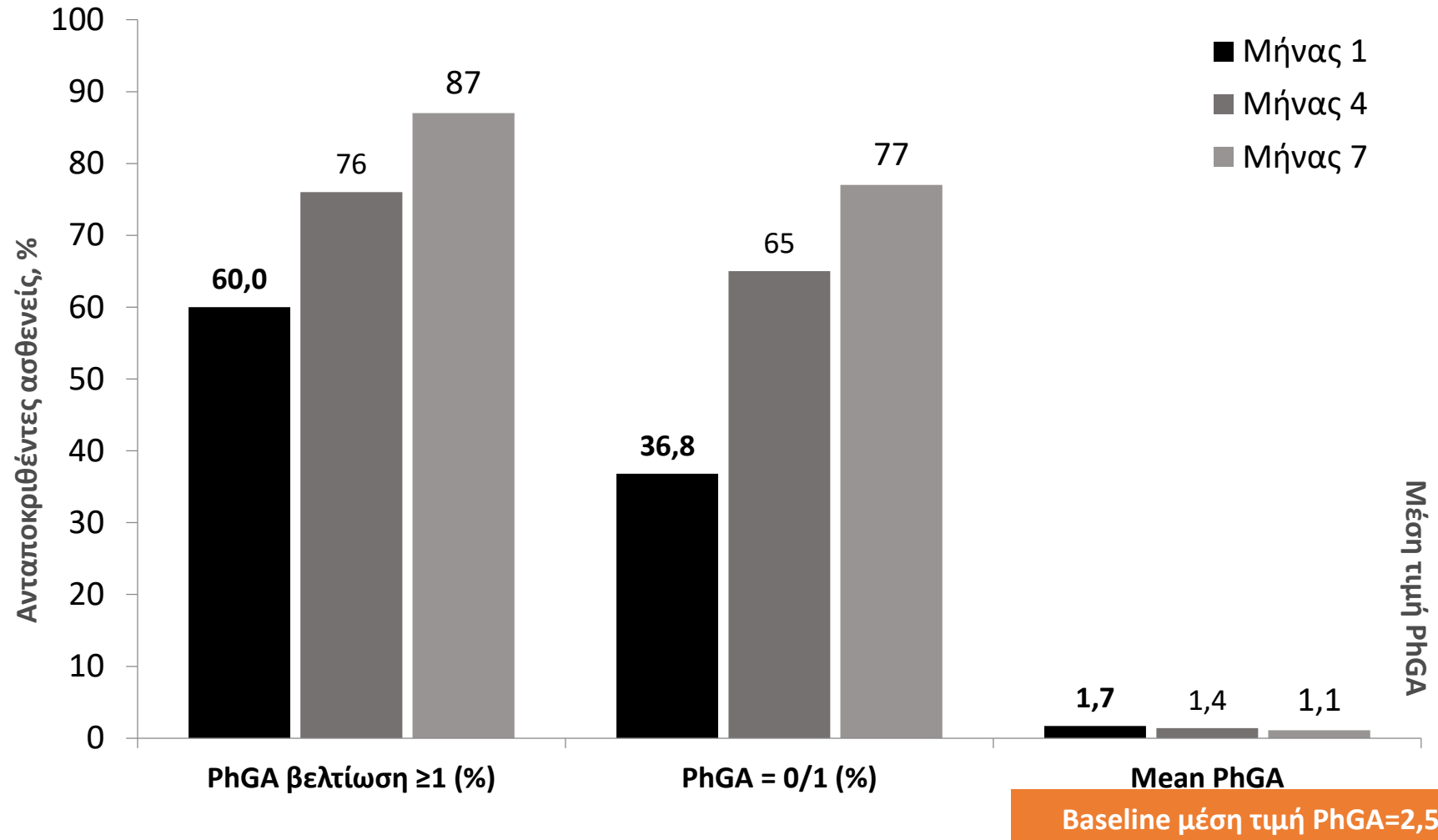
LAPIS-PsA: Real-World Effectiveness and Safety of Apremilast in German Patients With Psoriatic Arthritis: Analysis of an Ongoing Multicentre, Prospective, Non-interventional Study¹

LAPIS-PSA: PsA Impact of Disease Questionnaire Scores Are Correlated With Disease Activity, as Measured by cDAPSA in Patients With PsA²

1. Ann Rheum Dis, volume 77, supplement Suppl 2, year 2018, page A1590

2. Orbai AM et al. PsA Impact of Disease Questionnaire Scores Are Correlated With Disease Activity, as Measured by cDAPSA in Patients With PsA. Presented at: the 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, <https://acrabstracts.org/abstract/psa-impact-of-disease-questionnaire-scores-are-correlated-with-disease-activity-as-measured-by-cdapsa-in-patients-with-psa/> as accessed 02/04/2019

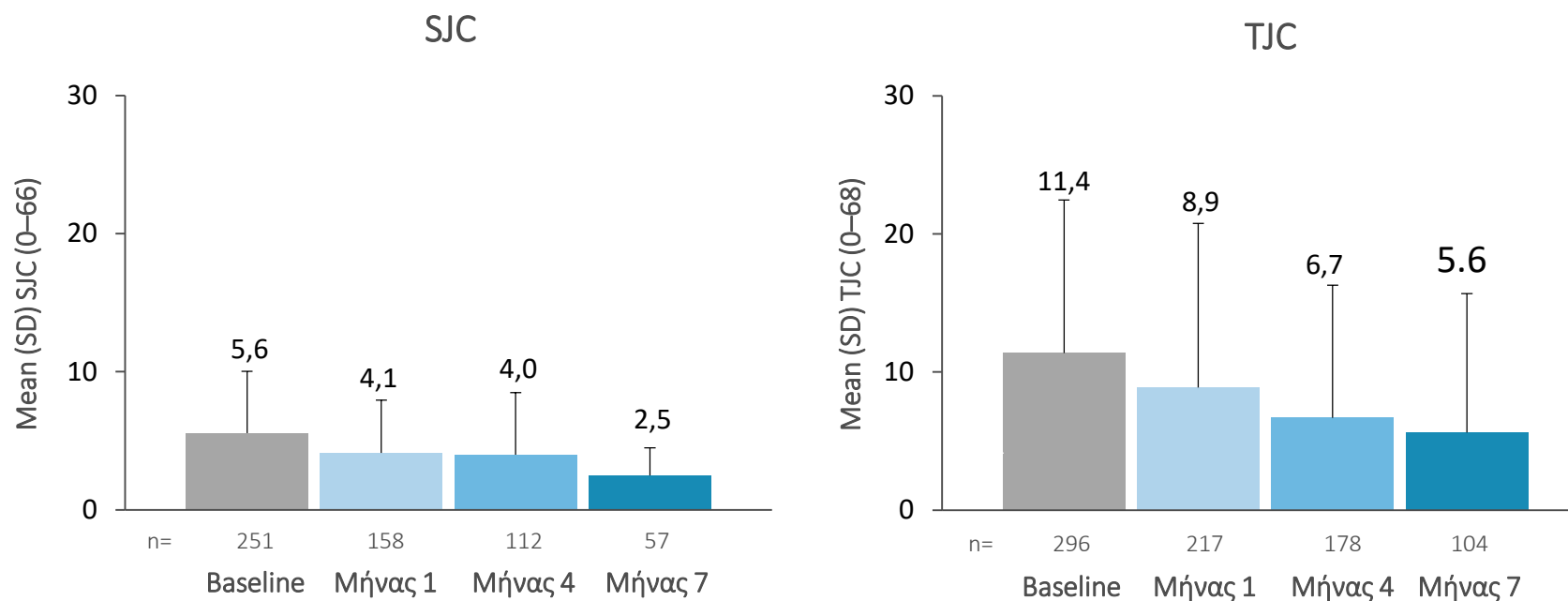
Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βελτίωση του PhGA κατά τουλάχιστον 1 μονάδα, επίτευξη PhGA=0 (κανείς από τους ασθενείς δεν είχε PhGA=0 στο baseline), και μέση τιμή του PhGA, τους μήνες 1, 4 και 7



Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Apremilast στην PsA, στην καθημερινή κλινική πρακτική

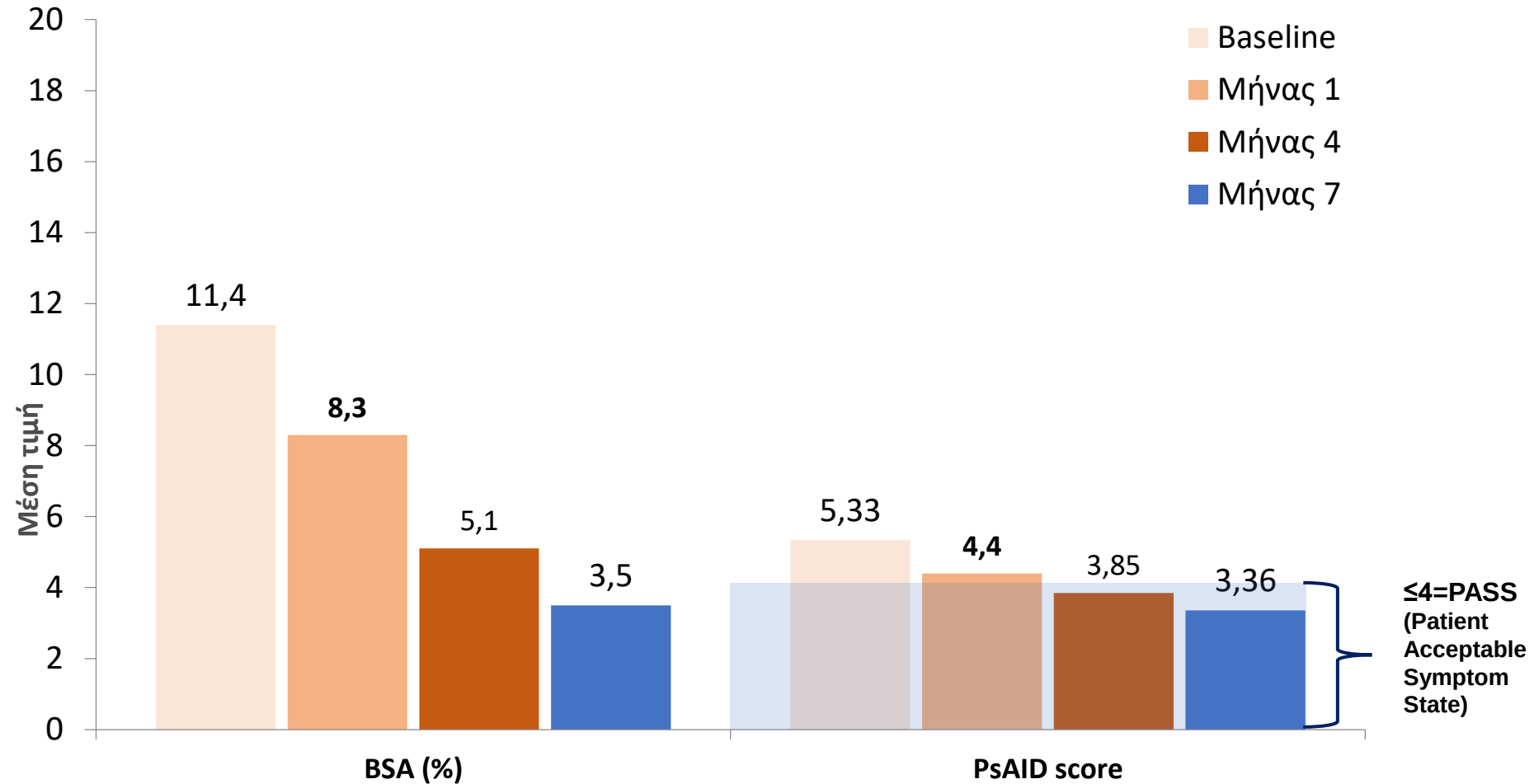


- Η θεραπεία με απρεμιλάστη οδήγησε σε συνεχείς βελτιώσεις των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων
- Κατά μέσο όρο, ο μέσος αριθμός των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων μειώθηκε κατά το ήμισυ έως την επίσκεψη 3

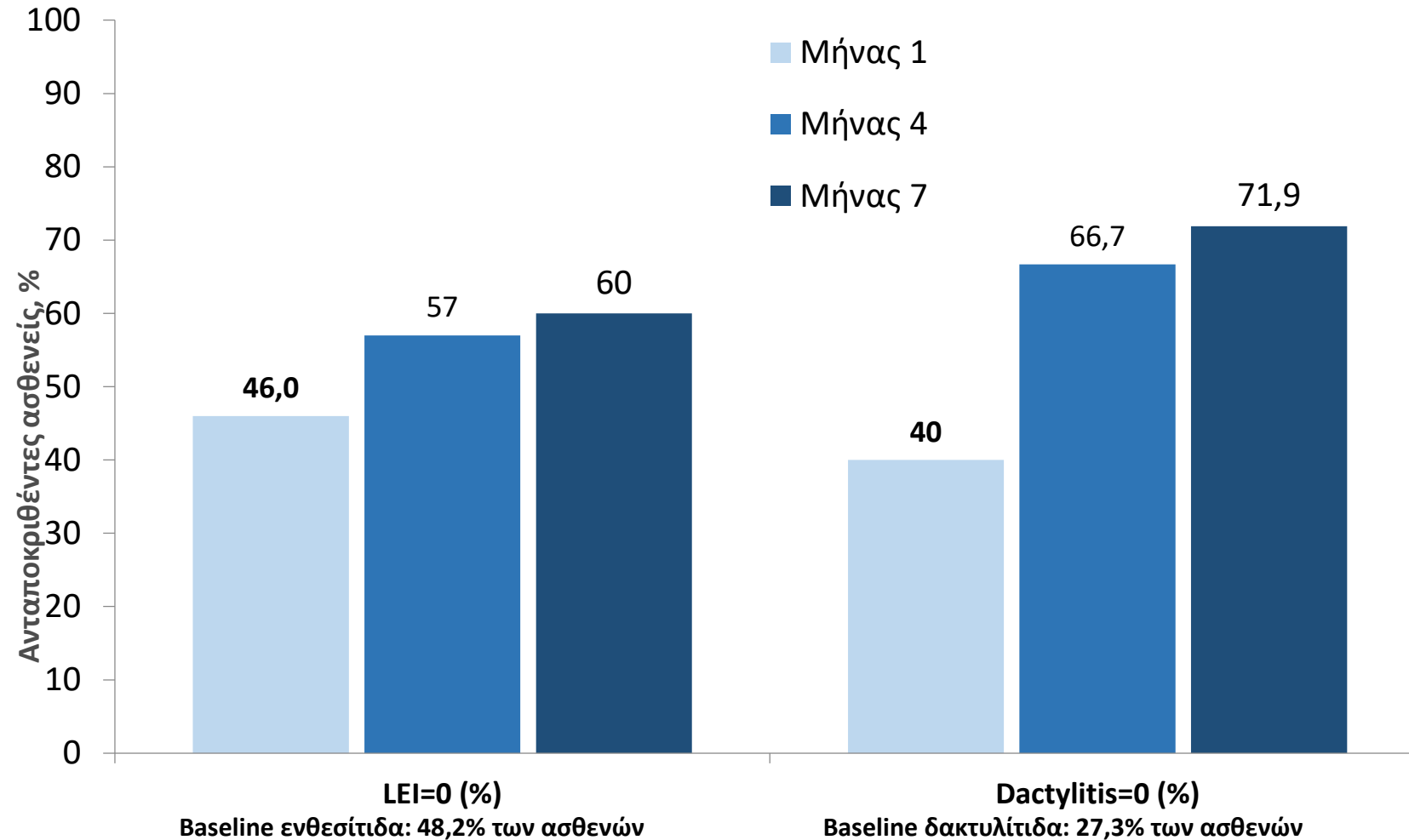


Visit 1: ≥ 1 month; Visit 2: ≥ 4 months; Visit 3: ≥ 7 months. Data as observed. Includes patients with data for the given assessment available at each visit.

Ανταπόκριση στην έκταση της προσβεβλημένης περιοχής και στην επίπτωση της ψωριασικής αρθρίτιδας
(PsAID $\leq$ 4 → αποδεκτή από τον ασθενή βαρύτητα των συμπτωμάτων)



Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη αποδρομή της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας, τους μήνες 1, 4, 7



Letters to the Editor

Rheumatology 2018;57:578–580

doi:10.1093/rheumatology/kex454

Advance Access publication 20 December 2017

**Apremilast for the treatment of active psoriatic
arthritis: a single-centre real-life experience**

Πληθυσμός μελέτης (αναδρομική καταγραφή δεδομένων ασθενών)

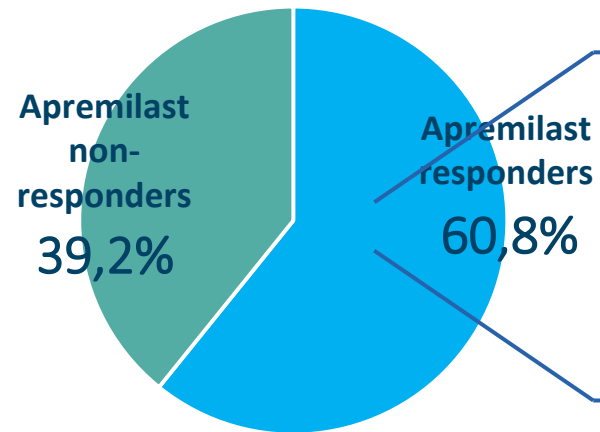
Κύρια δημογραφικά χαρακτηριστικά	Abignano, et al. ⁴
Patients, n ^a	71
Location	UK
Age, mean years (SD)	51 (13.2)
Female, %	53.5
Body weight, mean, kg	–

Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου	Abignano, et al. ⁴
PsA disease duration, mean (SD), years	7.7 (6.4)
PGA score, VAS ^c	–
Nail involvement	44.4
Enthesitis, %	60.3 ^d
Dactylitis, %	
TJC, mean (SD), [median (range)]	[7 (0–40)]
SJC, mean (SD), [median (range)]	[3 (0–40)]

Προηγούμενες και συνακόλουθες θεραπείες	Abignano, et al. ⁴
Biologic-naïve, n (%)	31 (43.7)
Previous bDMARDs, n (%)	40 (56.3)
Baseline cDMARD use, n (%)	23 (33.4)
Baseline bDMARD use, n (%)	10 (14.1)

^a Patients receiving apremilast 30 mg twice daily; ^b Interim analysis population; ^c All PGA VAS data converted to 0–4-point scale where necessary; ^d The presence of dactylitis/enthesitis is presented as a combined percentage; ^e A minimum of three SJC and three TJC was an inclusion criteria for RCTs; ^f For RCTs, prior TNF blocker efficacy failures were limited to ≤ 10%. bDMARD, biological DMARD; cDMARD, conventional DMARD; DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs; PGA, Physician's Global Assessment; SD, standard deviation; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; TNF, tumour necrosis factor; VAS, visual analogue scale. 1. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1020–1026; 2. Cutolo M, et al. J Rheumatol 2016;43:1724-1734; 3. Edwards CJ, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1065–1073. [4/5. See notes for RWE citations].

Η διάρκεια της νόσου και η προηγούμενη έκθεση σε βιολογικό παράγοντα φαίνεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία με apremilast



Τα πορίσματα υπονοούν αυξημένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πρόσφατη νόσο, υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με Apremilast θα πρέπει να μεταφερθεί πιο πρώιμα στο θεραπευτικό αλγόριθμο

Πορίσματα

Σημαντική βελτίωση στον TJC ($P = 0.004$)*

Σημαντική βελτίωση στον SJC ($P = 0.003$)*

Σημαντική μείωση στα επίπεδα CRP ($P = 0.04$)*

Χαρακτηριστικά

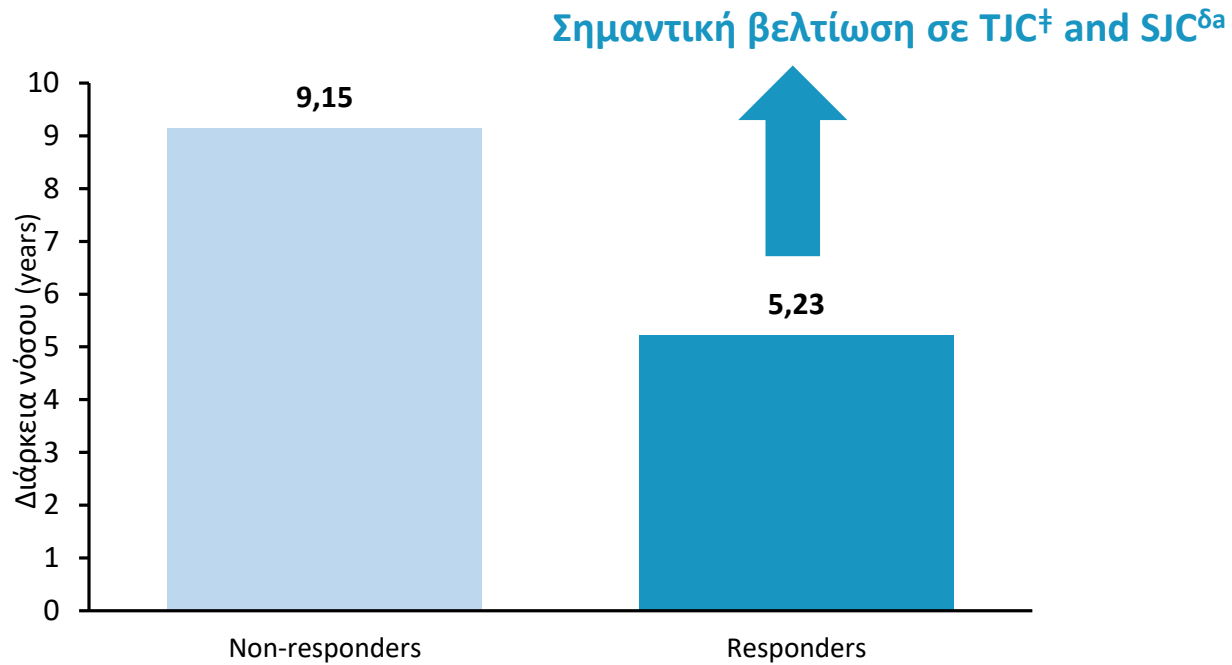
Μικρότερη διάρκεια νόσου από τους μη-ανταποκριθέντες

Χαμηλότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες

Χαμηλότερη έκθεση σε cDMARDs

* $P = 0.0055$; $^{\dagger} P = 0.016$; $^{\ddagger} P = 0.004$; $^{\delta} P = 0.003$. a Among patients with joint counts at baseline and follow-up ($n = 22$). bDMARD, biological DMARD; cDMARD, conventional DMARD; DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs; NS, not significant; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count

Η διάρκεια της νόσου και η προηγούμενη έκθεση σε βιολογικό παράγοντα φαίνεται να επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία με apremilast



* $P = 0.0055$; [†] $P = 0.016$; [‡] $P = 0.004$; ^δ $P = 0.003$. ^a Among patients with joint counts at baseline and follow-up ($n = 22$). bDMARD, biological DMARD; cDMARD, conventional DMARD; DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs; NS, not significant; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count

5ετή δεδομένα ασφάλειας της Απρεμιλάστη (PALACE 1-3)

Σύνοψη των ΑΕς στα διαστήματα: εβδομάδες 0 ως ≤52, >52 ως ≤104, >104 ως ≤156, >156 ως ≤208, >208 ως ≤260 θεραπείας με Απρεμιλάστη

	Περίοδος έκθεσης στην Απρεμιλάστη*				
	Εβδομάδες 0 to ≤52	Εβδομάδες >52 to ≤104	Εβδομάδες >104 to ≤156	Εβδομάδες >156 to ≤208	Εβδομάδες >208 to ≤260
	Apremilast 30 mg BID	Apremilast 30 mg BID	Apremilast 30 mg BID	Apremilast 30 mg BID	Apremilast 30 mg BID
	n=721	n=520	n=443	n=401	n=364
Ασθενείς, n (%)					
≥1 ΑΕ	524 (72.7)	316 (60.8)	287 (64.8)	238 (59.4)	179 (49.2)
≥1 SAE	47 (6.5)	35 (6.7)	40 (9.0)	27 (6.7)	21 (5.8)
≥1 σοβαρή λοίμωξη	6 (0.8)	5 (1.0)	4 (0.9)	4 (1.0)	7 (1.9)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή θεραπείας	56 (7.8)	13 (2.5)	7 (1.6)	8 (2.0)	5 (1.4)
Θάνατοι	0 (0.0)	1 [‡] (0.2)	0 (0.0)	2 ^{, #} (0.5)	1 ^{**} (0.3)
ΑΕς σε ≥5% των ασθενών, n (%), σε κάθε σκέλος, σε κάθε φάση της μελέτης					
Διάρροια	112 (15.5)	20 (3.8)	12 (2.7)	5 (1.2)	2 (0.5)
Ναυτία	108 (15.0)	11 (2.1)	10 (2.3)	3 (0.7)	1 (0.3)
Κεφαλαλγία	75 (10.4)	17 (3.3)	12 (2.7)	8 (2.0)	2 (0.5)
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	60 (8.3)	27 (5.2)	24 (5.4)	22 (5.5)	21 (5.8)
ΡΙνοφαρυγγίτιδα	41 (5.7)	31 (6.0)	20 (4.5)	27 (6.7)	24 (6.6)

Includes all subjects who received apremilast during the time interval relative to the start of apremilast treatment. [§]Multiorgan failure not suspected to be treatment-related. [‡]Motor vehicle accident on Study Day 489. ^{||}Cerebrovascular accident on Day 1,330 in a 69-year-old man, considered unrelated to study drug; subject had history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and cerebrovascular accident. [#]Stroke on Day 1,224 in a 58-year-old woman, considered unrelated to study drug; subject had a history of chronic ischemic heart disease, hypertension, alcoholism, and atrial fibrillation. ^{}Heart failure on Day 1,462 in a 70-year-old man, considered unrelated to study drug; subject had a history of ischemic heart disease, arrhythmia, and heart failure. ^{**}Necrotizing fasciitis of the anterior abdominal wall, refractory hypotensive shock, and acute renal failure considered not related to apremilast by investigator; subject had a history of diabetes mellitus.

3ετή δεδομένα εργαστηριακών παραμέτρων (pooled analysis ESTEEM & PALACE)

	Cumulative Events* APR-Exposure Period [§]					
	ESTEEM 1 & 2 0 to ≥156 Weeks		PALACE 1-3 0 to ≥156 Weeks		Pooled ESTEEM & PALACE 0 to ≥156 Weeks n=1,905; Patient-Years=3,527.5	
	n/m (%)	EAIR/100 Patient-Years	n/m (%)	EAIR/100 Patient-Years	n/m (%)	EAIR/100 Patient-Years
ALT >3 × ULN, U/L	13/1,168 (1.1)	0.7	13/713 (1.8)	0.8	26/1,881 (1.4)	0.7
AST >3 × ULN, U/L	18/1,167 (1.5)	1.0	10/713 (1.4)	0.6	28/1,880 (1.5)	0.8
Creatinine >1.7 × ULN, μmol/L	10/1,168 (0.9)	0.5	2/713 (0.3)	0.1	12/1,881 (0.6)	0.3
Total bilirubin >1.8 × ULN, μmol/L	7/1,168 (0.6)	0.4	2/713 (0.3)	0.1	9/1,881 (0.5)	0.3
Hemoglobin A1C >9%	11/1,130 (1.0)	0.6	5/491 (1.0)	0.4	16/1,621 (1.0)	0.5
Total cholesterol >7.8 mmol/L	27/1,131 (2.4)	1.4	37/713 (5.2)	2.4	64/1,844 (3.5)	1.9
Neutrophils <1.0 × 10 ⁹ /L	4/1,165 (0.3)	0.2	8/713 (1.1)	0.5	12/1,878 (0.6)	0.3
Lymphocytes <0.8 × 10 ⁹ /L	43/1,165 (3.7)	2.3	47/713 (6.6)	3.0	90/1,878 (4.8)	2.6
Leukocytes <1.5 × 10 ⁹ /L	0/1,166 (0.0)	0.0	0/713 (0.0)	0.0	0/1,879 (0.0)	0.0
Platelets <75 × 10 ⁹ /L	0/1,166 (0.0)	0.0	1/713 (0.1)	0.1	1/1,879 (0.1)	0.0

- Αιματολογικές – εργαστηριακές παράμετροι: σπάνιες, παροδικές και επιλύσιμες με τη συνέχιση της θεραπείας
- Η μακροπρόθεσμη έκθεση στην Απρεμιλάστη δεν οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών

Lapis-PsA: Επισκόπηση προφίλ ασφαλείας

	LAPIS-PsA Εβδομάδες 0-16 ¹		PALACE 1-3 Εβδομάδες 0-24 ²
	Apremilast 30 mg BID N=128		Apremilast 30 mg BID N=721
Ασθενείς, n (%)			
≥ 1 ΑΕ	35 (27,3)		476 (66,0)
≥ 1 SAE	4 (3,1)		35 (4,9)
ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας	16 (12,5)		51 (7,1)
Θάνατοι	0		0
Πιο συχνές ΑΕs (≥5% των ασθενών), n (%)			
Διάρροια	11 (8,6)	Διάρροια	109 (15,1)
Ναυτία	3 (2,3)	Ναυτία	94 (13,0)
URTI	3 (2,3)	URTI	72 (10,0)
Κεφαλαλγία	3 (2,3)	Κεφαλαλγία	54 (7,5)

URTI: upper respiratory tract infection

• Η συνολική επίπτωση των ΑΕs είναι χαμηλότερη από τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

1. Wollenhaupt et al. 45th Congress of the German Society of Rheumatology 2017 [Poster SpA.04]
2. Mease PJ et al. EULAR 2014, "SAT0408 Long-Term Safety and Tolerability of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Safety Analysis of Three Phase 3, Randomized, Controlled Trials", Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:742-743

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❑ Η καθημερινή κλινική πράξη ενισχύει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της θεραπείας με απρεμιλάστη στις βασικές εκδηλώσεις της Ψωριασικής Αρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης και της Ψωρίασης Δέρματος και Ονύχων, που καταγράφηκαν στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης
- ❑ Το προφίλ ασφάλειας της απρεμιλάστης στην καθημερινή κλινική πράξη ήταν σε συνέπεια με αυτό των κλινικών μελετών φάσης III
- ❑ Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα θα αποκομίσουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος
- ❑ Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών προτιμά την θεραπεία με απρεμιλάστη συγκριτικά με άλλες κλασικές θεραπείες

ΘΑΥΜΑΤΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ ΜΟΝΟ Η ΕΦΟΡΙΑ

