

Η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης-4 ως νέα θεραπευτική προσέγγιση της ψωρίασης

Ζωή Απάλλα, MD, PhD

Α' Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ

«ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΩΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ, ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

25-27 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2016, ΚΑΡΠΕΝΗΣΙ

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

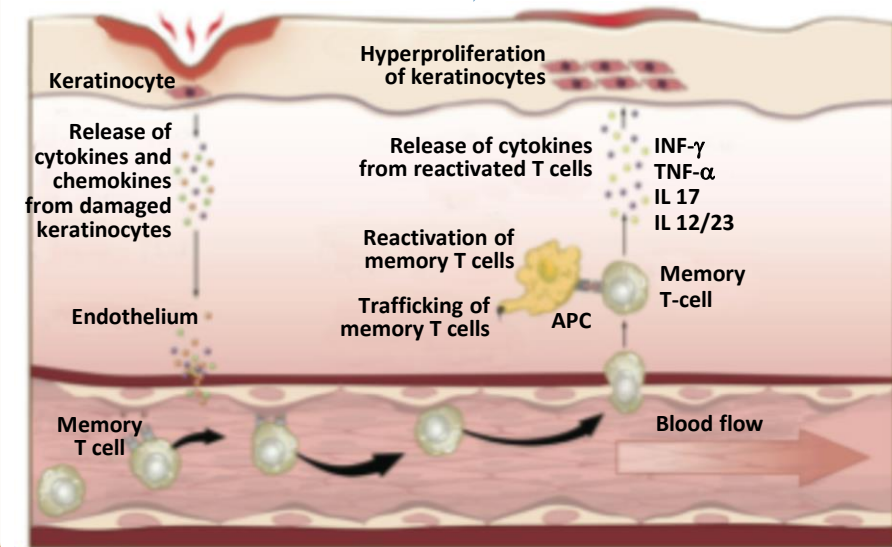
GENESIS PHARMA

Ο χρόνιος κύκλος της φλεγμονής στην ψωρίαση

Τα κερατινικά κύτταρα ενεργοποιούν την απελευθέρωση περισσότερων κυτταροκινών από τα δενδριτικά κύτταρα, μετακινώντας τα ουδετερόφιλα προς την επιδερμίδα και ενεργοποιώντας τους ινοβλάστες του δέρματος, **διαίωνίζοντας τη φλεγμονή**

Ενεργοποίηση των Τ κυττάρων από τα δενδριτικά κύτταρα, μέσω αντιγονοπαρουσίασης

Τραυματισμός δέρματος → Ψωρίαση κατά πλάκας

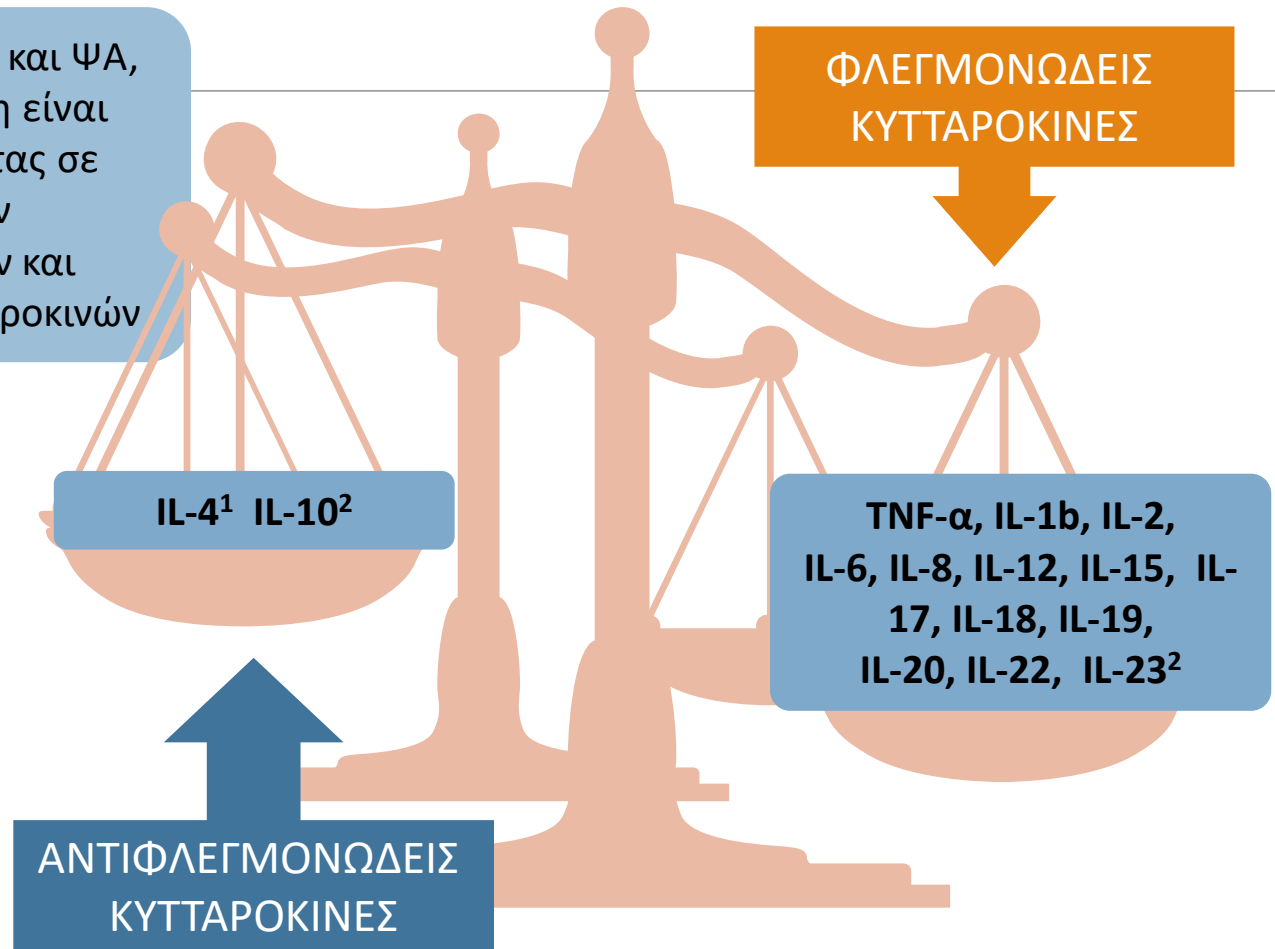


Αυτό πυροδοτεί τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας

Τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα κατευθύνονται προς το δέρμα όπου παράγουν πληθώρα κυτταροκινών, όπως π.χ. ιντερλευκίνες και TNF-α

Οι κυτταροκίνες στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα

Σε ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ, η ανοσολογική απάντηση είναι ανεξέλεγκτη, καταλήγοντας σε χρόνια ανισορροπία στην παραγωγή φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών

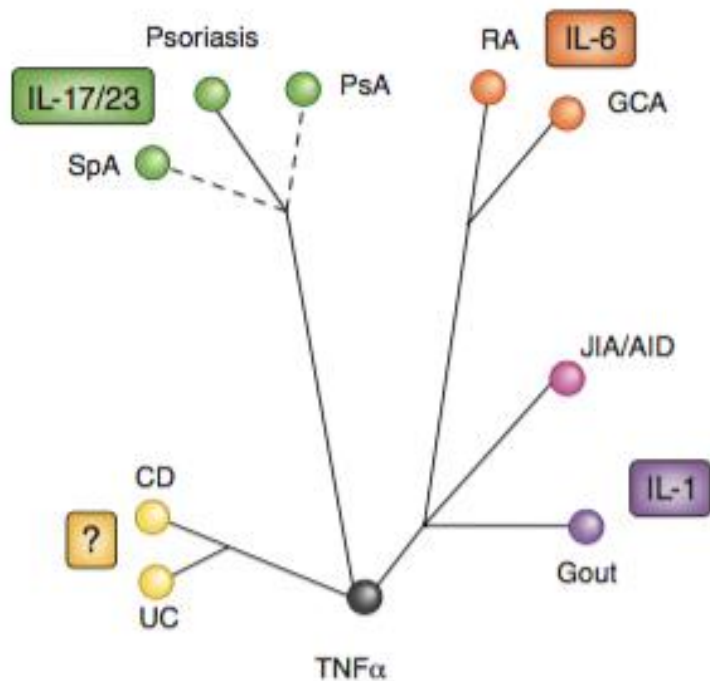


Ταξινόμηση με βάση το ρόλο ξεχωριστών κυτταροκινών και την απάντηση σε αντίστοιχες στοχευμένες θεραπείες

■ BEDSIDE TO BENCH

Toward a cytokine-based disease taxonomy

Georg Schett, Dirk Elewaut, Iain B McInnes, Jean-Michel Dayer & Markus F Neurath

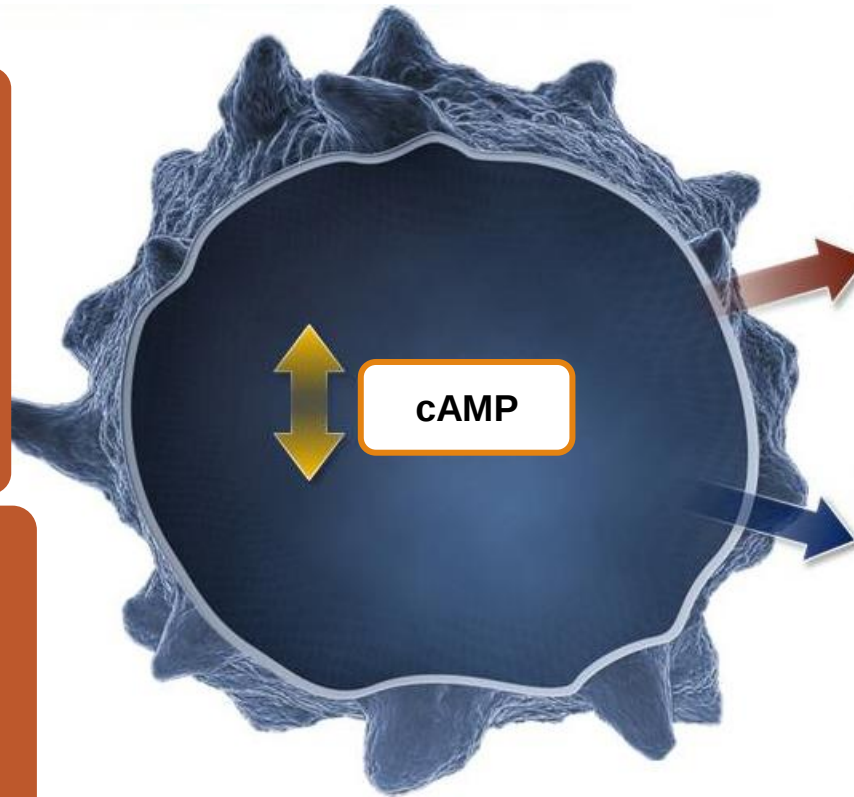


CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis					
Giant cell arthritis					
JIA/AID					
Gout					
Crohn's disease					
Ulcerative colitis					
Psoriasis					
Psoriatic arthritis					
Ankylosing spondylitis					
Multiple sclerosis					
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secucinumab*

Η έκφραση των κυτταροκινών επηρεάζεται και από ενδοκυττάριους παράγοντες, όπως η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP)

Η cAMP δρα ως ενδοκυτταρικός διαβιβαστής στέλνοντας σήματα ως απάντηση σε μηνύματα από το εξωκυττάριο περιβάλλον

Τα σήματα αυτά συμβάλλουν στη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης στο δέρμα, μέσω της παραγωγής ή της καταστολής μιας σειράς μεσολαβητών της φλεγμονής¹⁻⁵



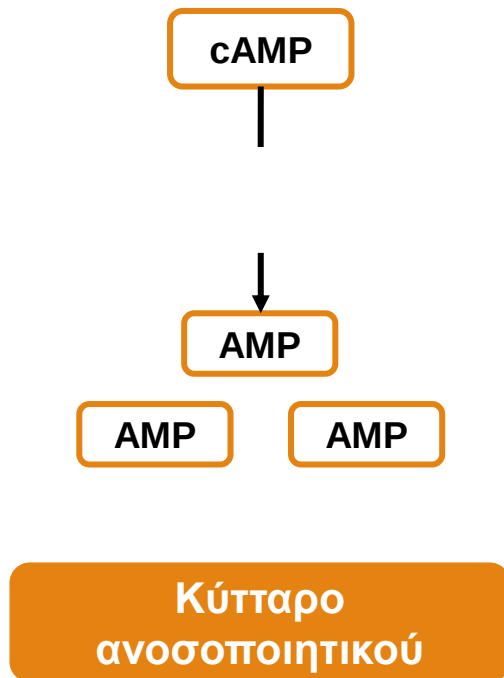
**Κύτταρο
ανοσοποιητικού***

PDE=phosphodiesterase; cAMP=cyclic adenosine monophosphate *Including dendritic cells and monocytes

1. Oger S et al. *J Immunol* 2005;174:8082-9; 2. Semmler J et al. *Immunology* 1993;78:520-5; 3. van der Pouw Kraan TC et al. *J Exp Med* 1995;181:775-9; 4. Serezani CH et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:127-32; 5. Luo M et al. *J Biol Chem* 2004;279:41512-20.

Η φωσφοδιεστεράση-4 αποδομεί (υδρολύει) την cAMP

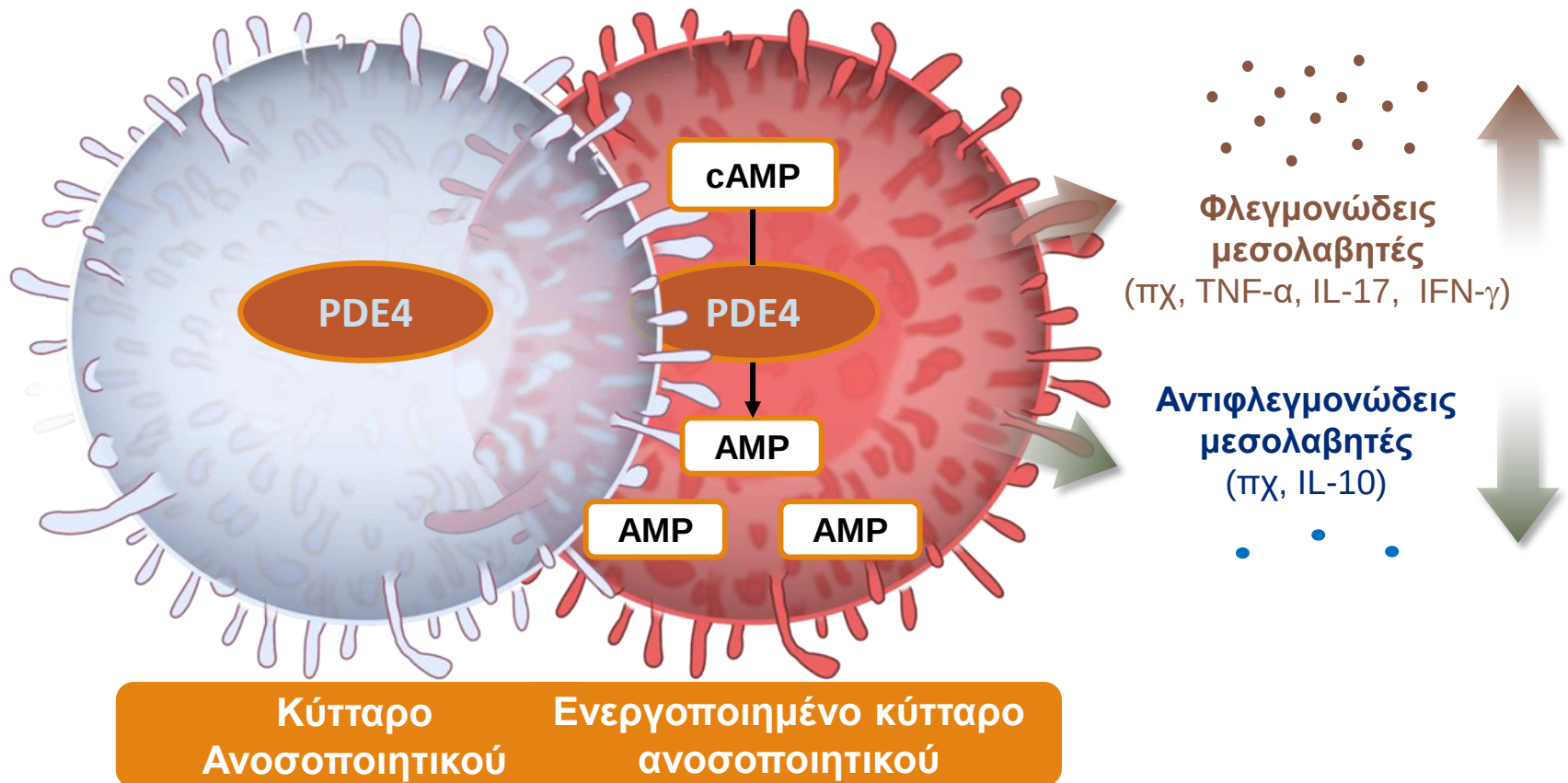
Η PDE4 είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο που επεμβαίνει στη διαδικασία της φλεγμονής μέσω της δράσης του στη cAMP



Η PDE4 δρα ενδοκυτταρικά αποδομώντας τη cAMP, στην ανενεργό της μορφή τη μονοφωσφορική αδενοσύνη AMP, στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος^{1,2}

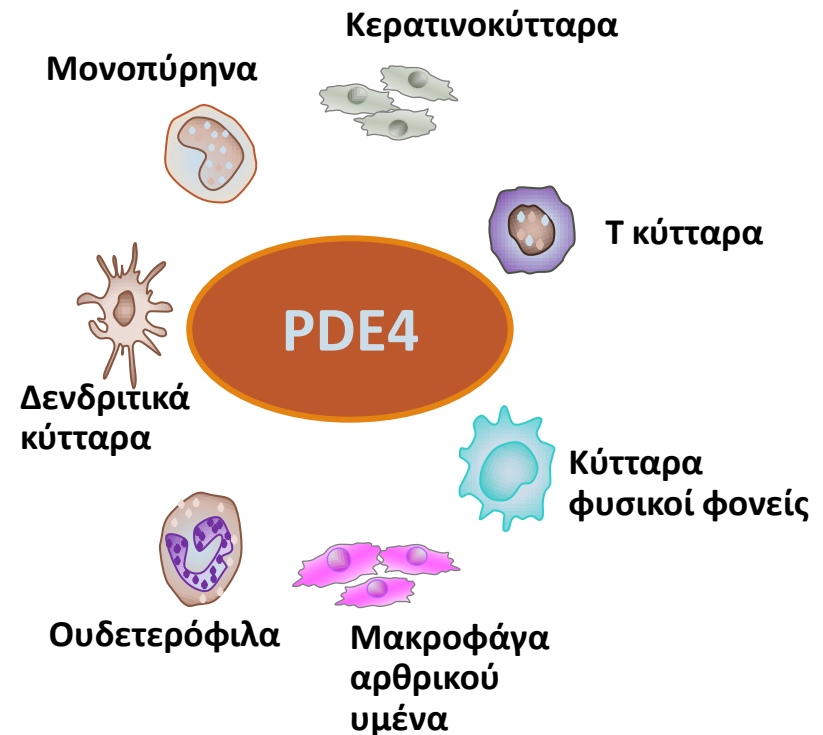
Μέσω της αποδόμησης της cAMP, η PDE4 επηρεάζει την παραγωγή των κυτταροκινών

Μέσω της αποδόμησης (υδρόλυσης) της cAMP, η PDE4 προάγει την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και μειώνει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών¹⁻⁴

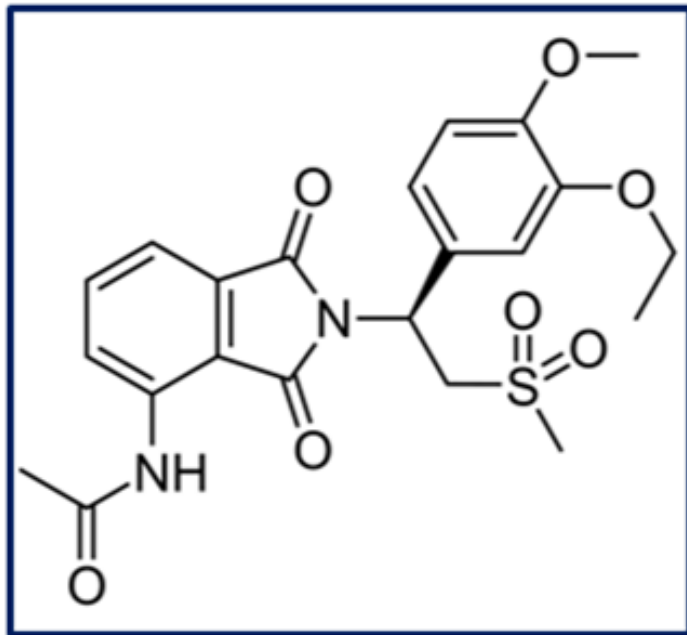


Η αναστολή της PDE4 αποτελεί ένα νέο και διαφορετικό δρόμο για τη ρύθμιση της φλεγμονής στην ψωρίαση και την ΨΑ

- Η PDE4 εκφράζεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και σε κύτταρα που δεν ανήκουν στο ανοσοποιητικό (κερατινοκύτταρα, χονδροκύτταρα)
- Η αναστολή της PDE4 αποτελεί ένα νέο δελεαστικό στόχο ρυθμίζει το δίκτυο των μεσολαβητών της φλεγμονής



Απρεμιλάστη: ο πρώτος αναστολέας της PDE4 με ένδειξη στην ψωρίαση και την ΨΑ

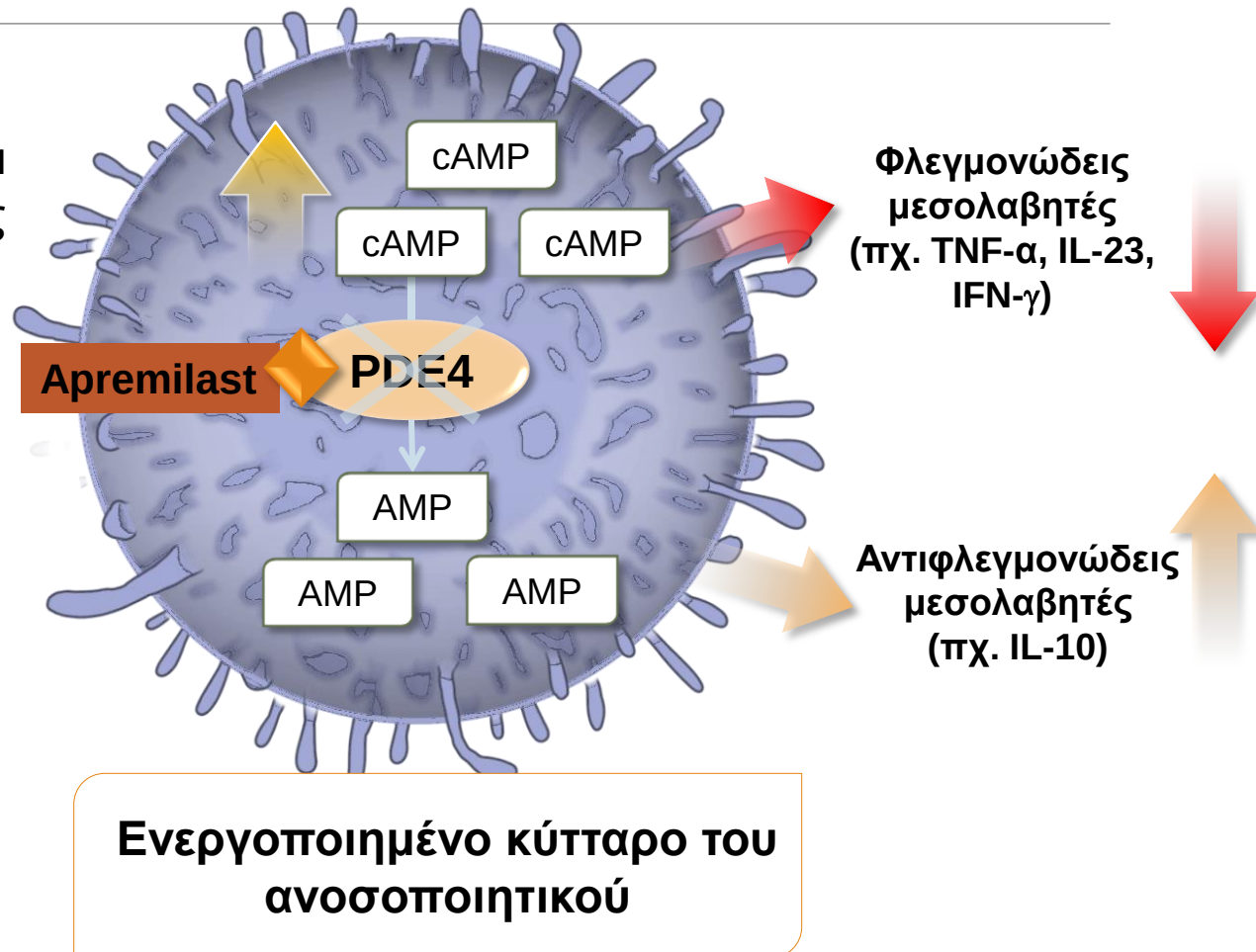


- Χαμηλού ΜΒ βάρους μόριο
- Στοχευμένη δράση στη PDE4
- Δρα σε:
 - Κύτταρα ανοσοποιητικού
 - Κερατινοκύτταρα
 - Κύτταρα αρθρικού υμένα

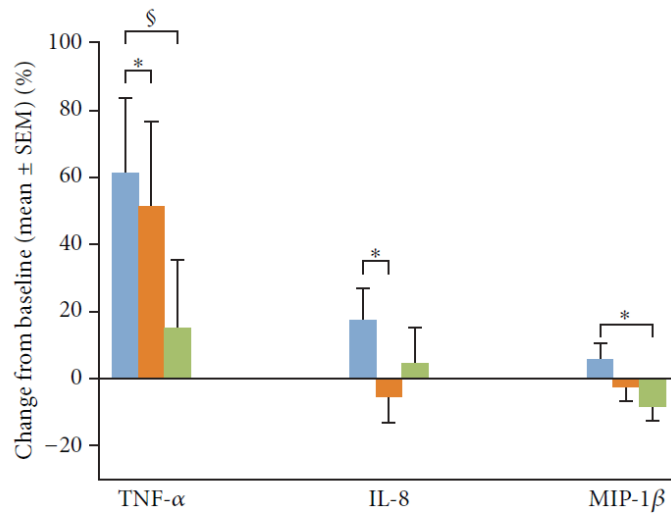
Η Απρεμιλάστη, μέσω της αναστολής της PDE4 ρυθμίζει την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής¹

Το Apremilast αναστέλλει ενδοκυτταρικά την PDE4 και αυξάνει τη συγκέντρωση της cAMP

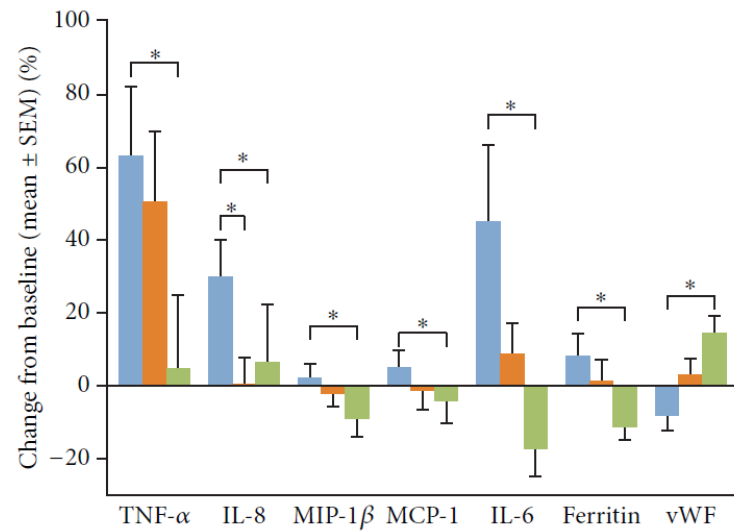
Συνεπώς ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση, εξισορροπώντας την έκφραση των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών



Η αναστολή της PDE4 ρυθμίζει την έκφραση των προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών

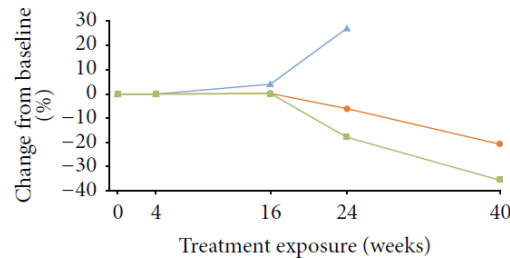


(a) Week 4 (observed data)

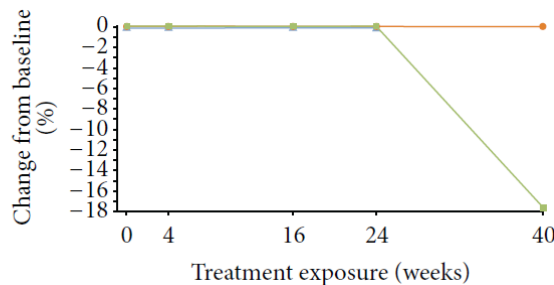


(c) Week 24 (LOCF)

Η αναστολή της PDE4 ρυθμίζει την έκφραση των προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών



(a) IL-17



(b) IL-23

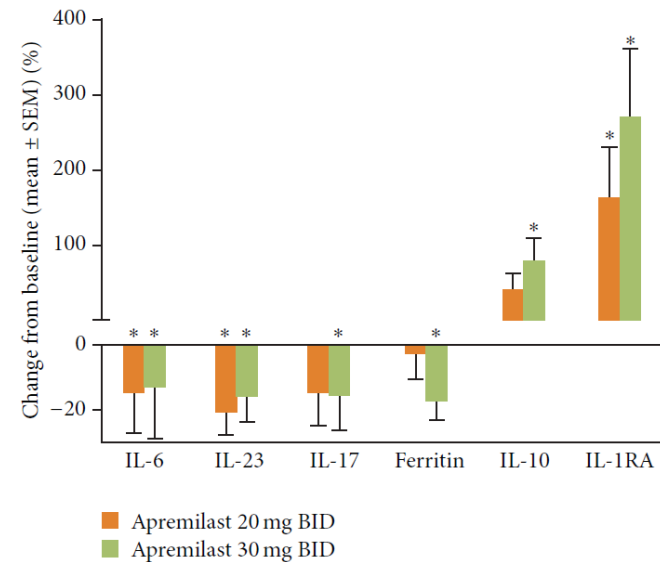
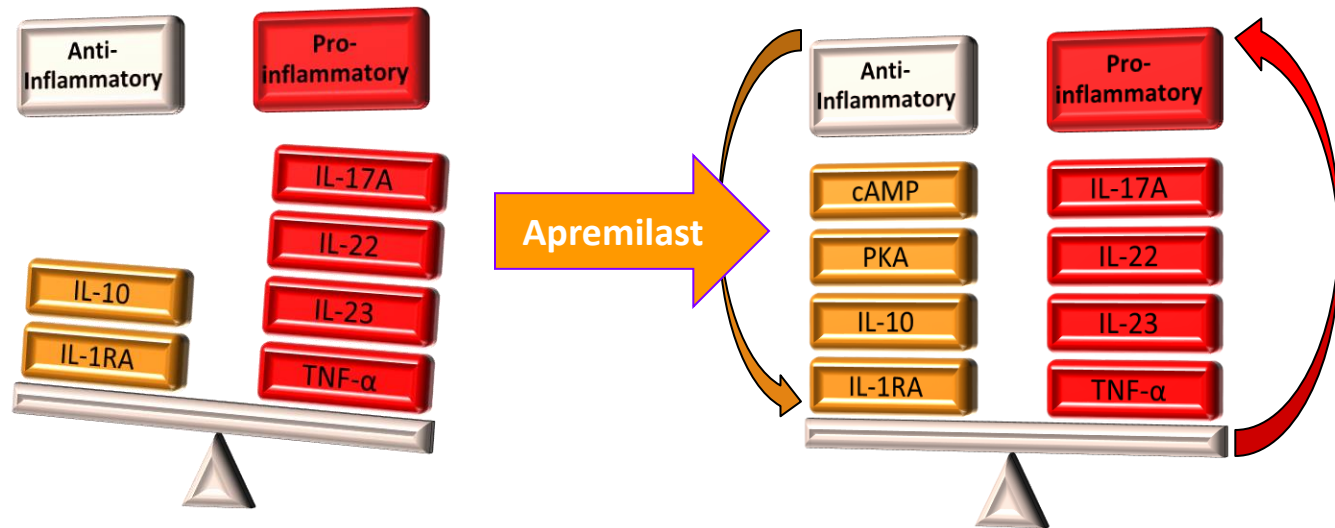


FIGURE 3: Mean percent change in biomarkers with apremilast 20 mg BID and apremilast 30 mg BID at Week 40; no patients were receiving placebo at this time point. * $P < 0.05$ Wilcoxon signed rank test (two-sided P value for testing the median of zero).

Η αναστολή της PDE4 ρυθμίζει την έκφραση των προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών



Θεραπευτικές ενδείξεις Απρεμιλάστης

Σε ποιους ασθενείς απευθύνεται η απρεμιλάστη

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση, άνω των 18 ετών οι οποίοι:

δεν έχουν ανταποκριθεί σε προηγούμενη κλασσική συστηματική θεραπεία*

έχουν εμφανίσει μη ανοχή στην κλασσική συστηματική θεραπεία

έχουν κάποια αντένδειξη στην κλασσική συστηματική θεραπεία



Ασθενείς με ενεργό ψωριασική Αρθρίτιδα, άνω των 18 ετών, οι οποίοι:

Έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα Τροποποιητικά της Νόσου Αντιρρευματικά Φάρμακα (DMARDs)

Έχουν εμφανίσει μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD

Στην ψωριασική αρθρίτιδα η απρεμιλάστη χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs



*κυκλοσπορίνη ή μεθοτρεξάτη ή ψωραλένιο και υπεριώδη ακτινοβολίας A (PUVA).

Απρεμιλάστη: Πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης III

ΨΩΡΙΑΣΗ



1257 ασθενείς

**Study PSOR-008
(ESTEEM 1):**

**Study PSOR-009
(ESTEEM 2):**



ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1493 ασθενείς

**Study PSA-002
(PALACE 1)**

**Study PSA-003
(PALACE 2)**

**Study PSA-004
(PALACE 3)**

The Efficacy and Safety trials Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) phase III programme

Ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση:
2 πολυκεντρικές μελέτες με τον ίδιο σχεδιασμό
100+ κέντρα σε 12 χώρες

Κλινικά προγράμματα
ESTEEM

ESTEEM 1
(n=844)

ESTEEM 2
(n=413)

Πληθυσμός

844
ασθενείς

413
ασθενείς

Καταληκτικά σημεία

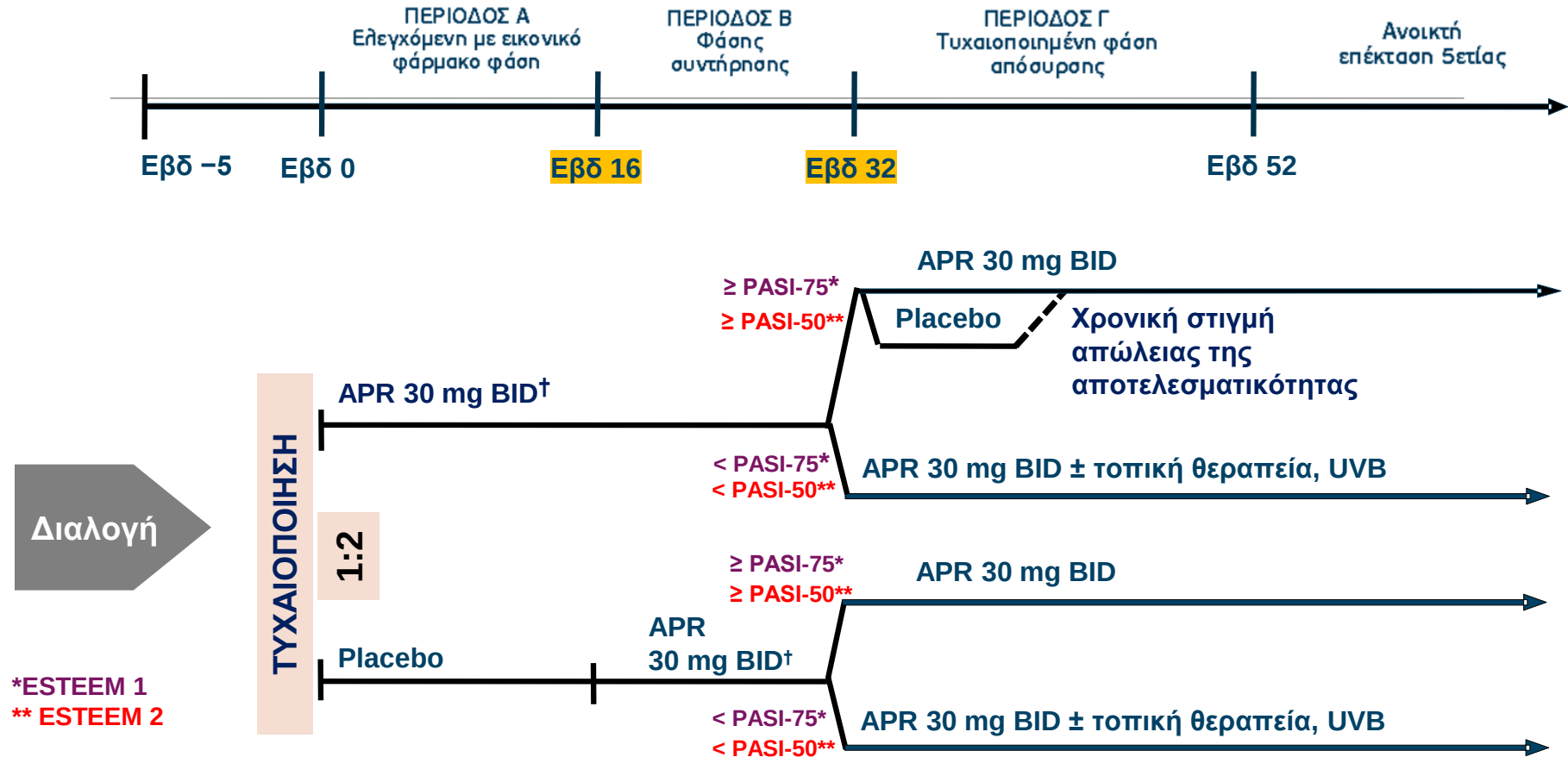
Κύριο καταληκτικό σημείο
• PASI-75 στις 16 εβδομάδες

Βασικό δευτερεύον σημείο
• sPGA 0 (πλήρης κάθαρση) ή
1 (σχεδόν πλήρης κάθαρση)
με μείωση κατά τουλάχιστον
2 έως τη 16^η εβδομάδα

Άλλα δευτερεύοντα σημεία
NAPSI, PPPGA, ScPGA,
Κνησμός, DLQI

PASI=psoriasis Area Severity Index; sPGA= Static Physicians Global Assessment ; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index; PPPGA=Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment ; ScPGA=Scalp Physician's Global Assessment; VAS=Visual Analogue Scale

Σχεδιασμός των κλινικών μελετών ESTEEM



[†]Doses of apremilast were titrated during the first week of administration and at Week 16 when placebo patients were switched to apremilast.

[‡]Patients re-started apremilast at the time of loss of effect vs. baseline (loss of PASI-75 for ESTEEM 1 and loss of PASI-50 for ESTEEM 2) but not later than Week 52

[§]Patients initially on placebo or randomized to apremilast 30 mg BID who did not attain a PASI-75 in ESTEEM 1 or a PASI-50 in ESTEEM 2 were able to add topicals and/or UVB at Week 32 at the discretion of the investigator

BID=twice daily; UVB=ultraviolet light therapy; PASI=Psoriasis Area Severity Index

Δημογραφικά στοιχεία ασθενών & Χαρακτηριστικά της ψωρίασης στις ESTEEM

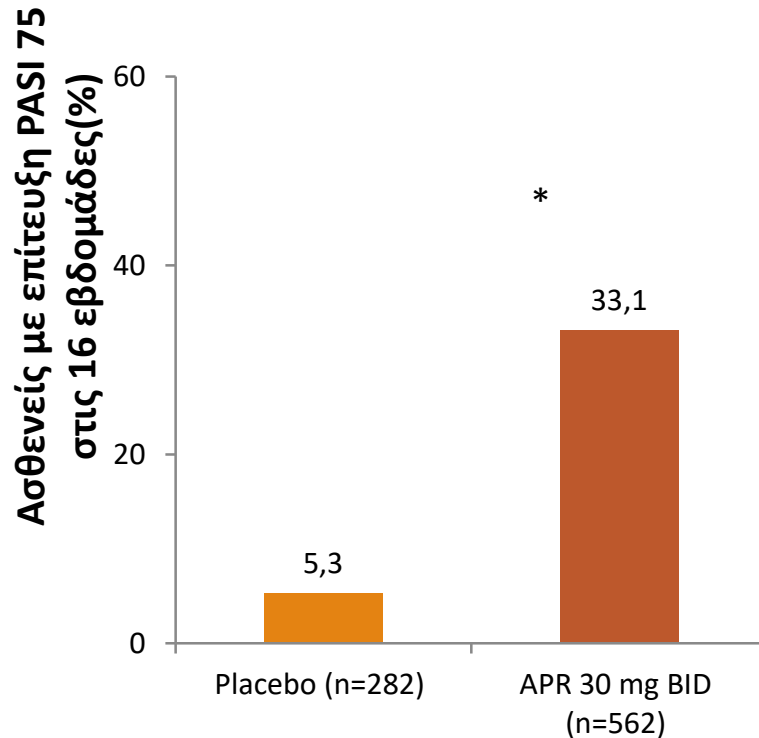
	Placebo 419	APR 836
Μέση ηλικία (έτη)	46,2	45,6
Άνδρες, n (%)	294 (70,2)	555 (66,4)
BMI, μέση τιμή, kg/m ²	31,1	31,1
Διάρκεια της ψωρίασης, μέση τιμή, έτη	18,7	19,2
PASI, μέση τιμή	19,6	18,8
PASI >20, n (%)	136 (32,5)	239 (28,6)
BSA, μέση τιμή, %	26,1	24,8
BSA >20, n (%)	229 (54,7)	409 (48,9)
sPGA=4 (σοβαρή), n(%)	138 (32,9)	236 (28,2)
ScPGA ≥3, n (%)	282 (67,3)	550 (65,8)
NAPSI, μέση τιμή	4,3	4,2
Προηγούμενη συστηματική θεραπεία (συμβατική ή βιολογική) n (%)	223 (53,2)	458 (54,8)
Προηγούμενη συστηματική συμβατική θεραπεία, n (%)	155 (37,0)	318 (38)
Προηγούμενη συστηματική βιολογική θεραπεία, n (%)	124 (29,6)	254 (30,4)

Neil J. Korman, et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled 16-Week Efficacy in Patient Subgroups (ESTEEM 1 and 2 Presented at: the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 20-24, 2015; San Francisco, CA.)

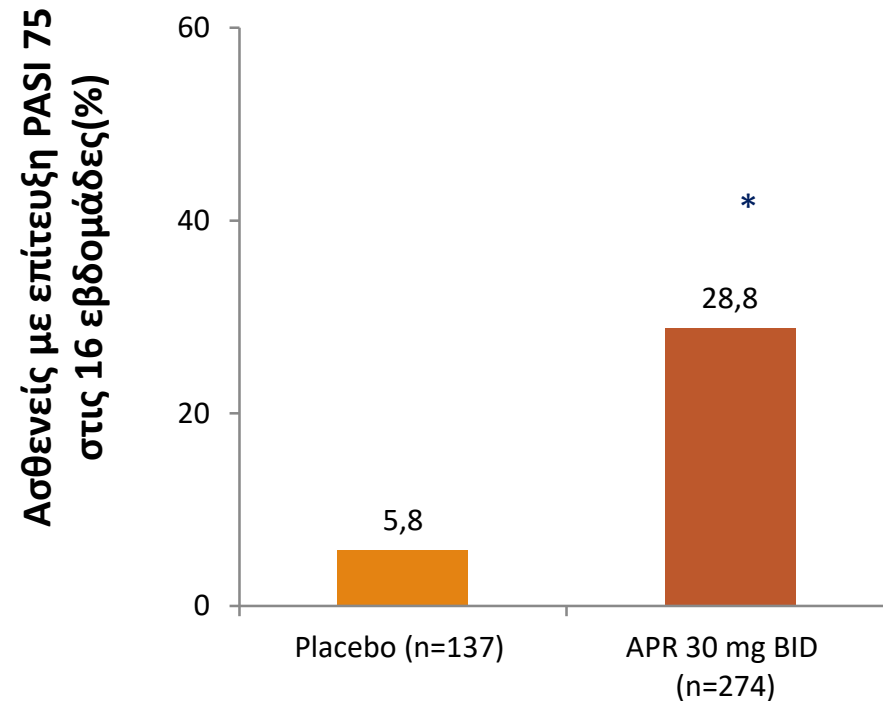
Επίτευξη PASI -75 στις 16 εβδομάδες

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε απρεμιλάστη 30 mg BID πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (PASI-75) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο^{1,2}

ESTEEM 1¹



ESTEEM 2²



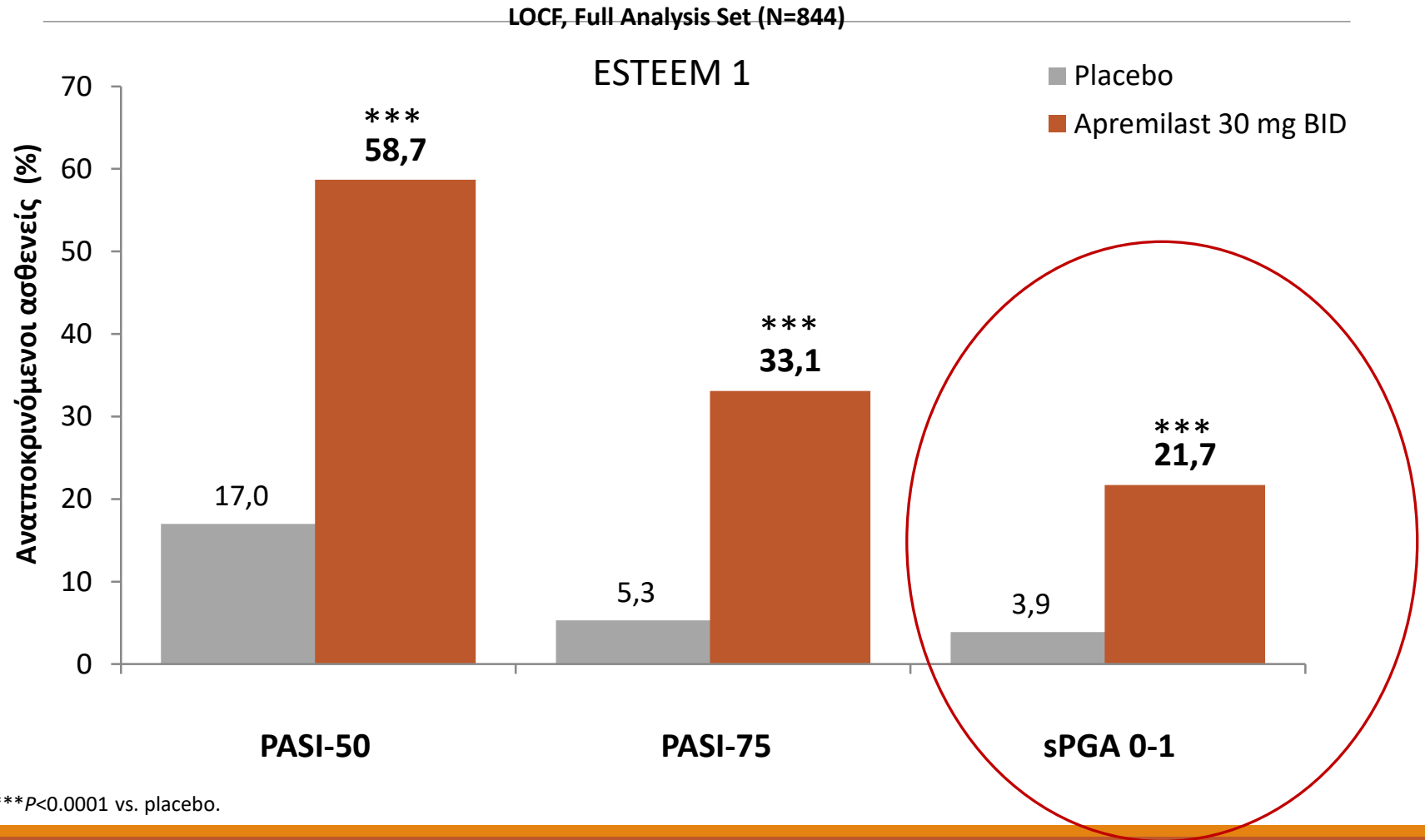
Full analysis set, LOCF, n=844

*p<0.0001 vs. placebo. sPGA score of clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-point reduction from baseline

BID=twice daily; PASI=Psoriasis Area Severity Index; sPGA= Static Physician Global Assessment; LOCF=last observation carried forward

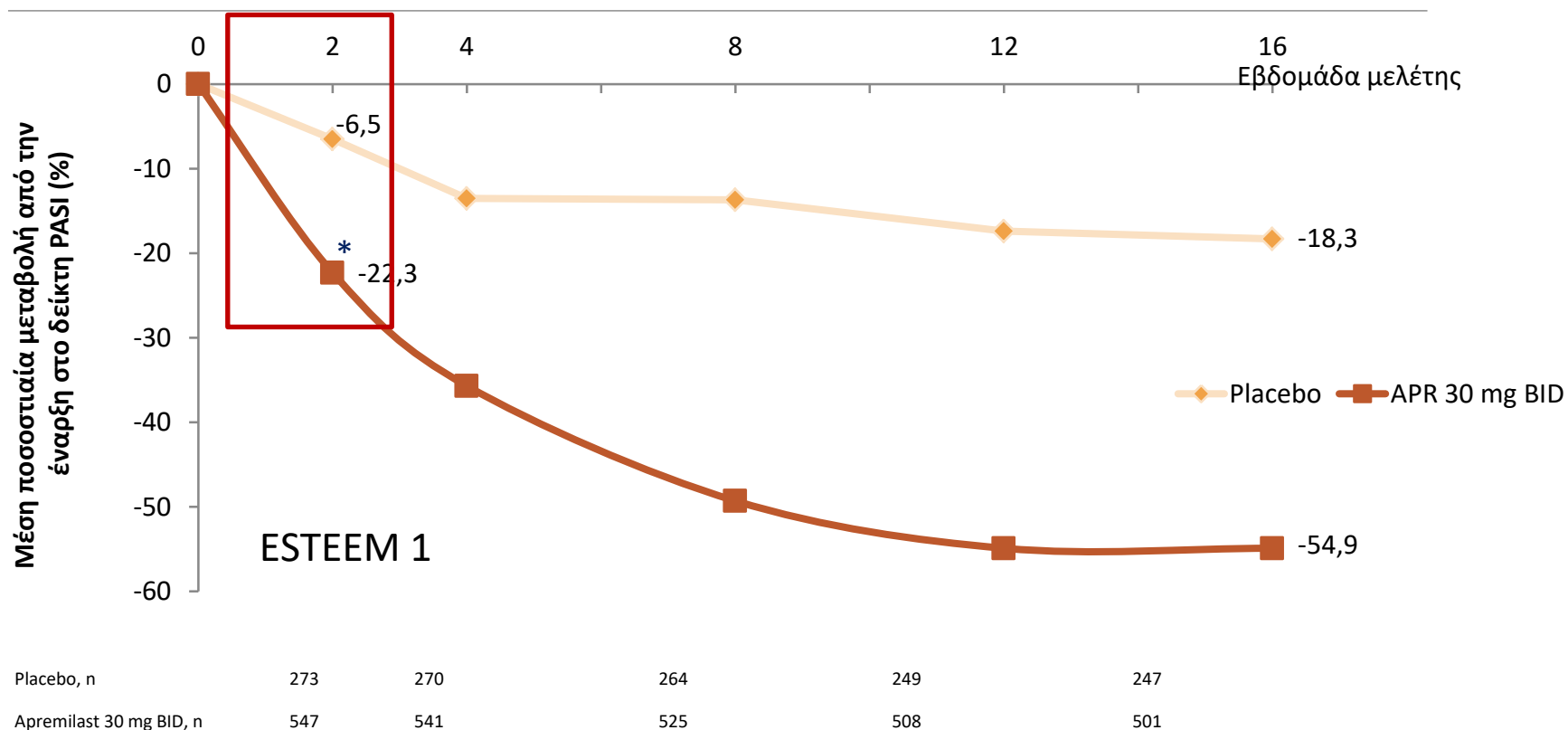
1. Papp K, et al. J Am Acad Dermatol (2015) 73;1: 37-49
2. Paul C et al. Br J Dermatol (2015)173:1387–1399

Πρωτεύον και κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 16



Η αποτελεσματικότητα για την απρεμιλάστη καταγράφηκε από τη 2^η εβδομάδα

Σημαντικά μεγαλύτερη ποσοστιαία μείωση του PASI καταγράφηκε στην ομάδα APR 30 mg BID συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου από τη 2^η εβδομάδα (22.3% vs. 6.5%) - ESTEEM 1



Full analysis set.

Mean PASI score (0–72) at baseline: 19.4 (placebo) and 18.7 (apremilast 30 mg BID).

*p<0.0001 vs. placebo; PASI=Psoriasis Area Severity Index; BID=twice daily

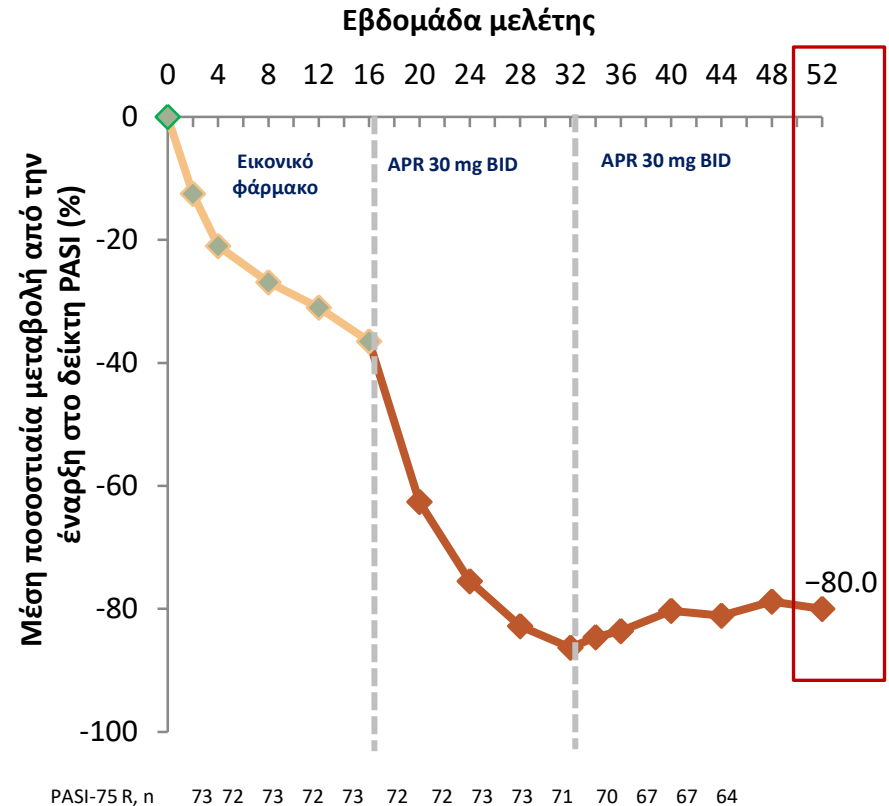
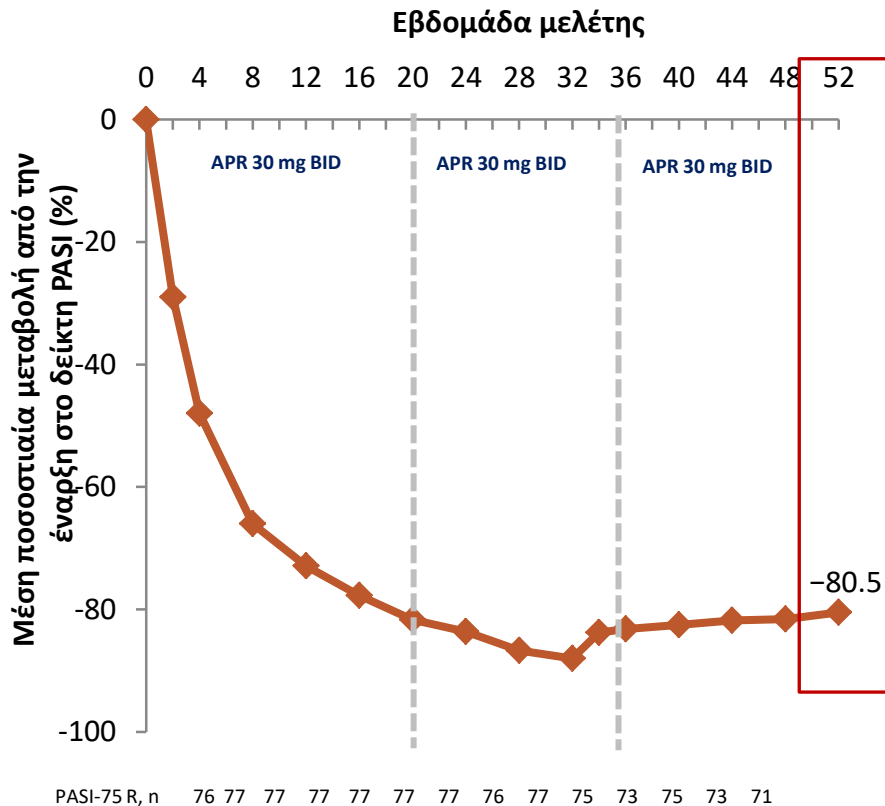
Note: the sample size at a post-baseline study week is based on subjects with a baseline value and a post-baseline value in the study week

Reich K et al. Presented at the 71st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, 1–5 March 2013, Miami Beach, Florida (oral presentation)

Η αποτελεσματικότητα της απρεμιλάστης διατηρήθηκε στις 52 εβδομάδες

Ασθενείς με PASI -75 στις 32 εβδομάδες, που είχαν εξ' αρχής λάβει APR 30 mg BID και επανατυχαιοποιήθηκαν σε APR διατήρησαν την αποτελεσματικότητα έως τις 52 εβδομάδες^{1,2}

Ασθενείς με PASI -75 στις 32 εβδομάδες, αρχικά σε placebo (0-16), και επανατυχαιοποιήθηκαν σε APR διατήρησαν την αποτελεσματικότητα έως τις 52 εβδομάδες^{1,2}



PASI=Psoriasis Area Severity Index; BID=twice daily ; R=responder .

1. Papp K et al. J Am Acad Dermatol 2015;73(1):37-49; 2. Papp K et al. Poster presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, 21-25 March 2014, Denver, CO (8359)

Η απρεμιλάστη βελτίωσε σημαντικά την ψωρίαση σε δύσκολες ως προς τη θεραπεία περιοχές: Ψωρίαση παλαμών – πελμάτων **16 εβδομάδες**



Fig 3. Effect of apremilast 30 mg twice daily in a patient with palmoplantar psoriasis at baseline (Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment [PPPGA] score = 3) (A) and week 16 (PPPGA score = 0) (B).

- Σημαντική βελτίωση στην ψωρίαση παλαμών-πελμάτων (ESTEEM 2)
- **65%** των ασθενών με βαθμολογία PPPGA ≥ 3 πέτυχε βαθμολογία PPPGA 0 ή 1 τη **16^η** εβδομάδα

Η απρεμιλάστη βελτίωσε σημαντικά την ψωρίαση σε
δύσκολες ως προς τη θεραπεία περιοχές:
Ψωρίαση ονύχων **52 εβδομάδες**

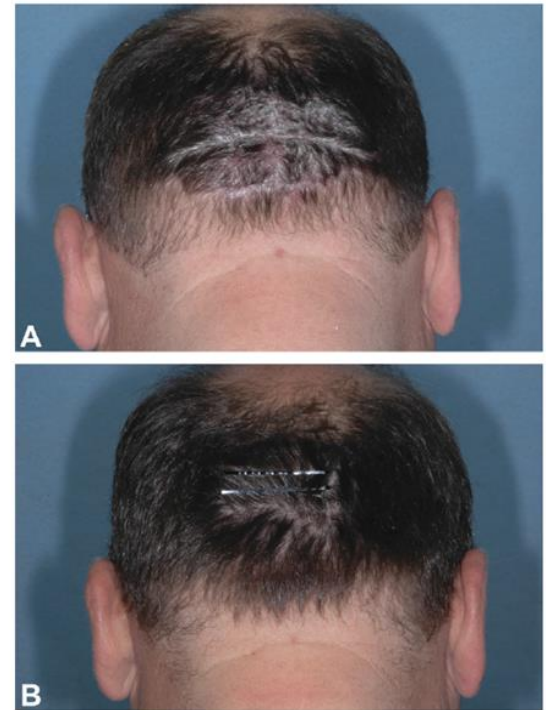


Η βελτίωση στην απόκριση NAPSI-50 διατηρήθηκε γενικά έως και την **εβδομάδα 52** στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε apremilast 30 mg BID (**68,6%**)

Η απρεμιλάστη βελτίωσε σημαντικά την ψωρίαση σε
δύσκολες ως προς τη θεραπεία περιοχές:
Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής **52 εβδομάδες**

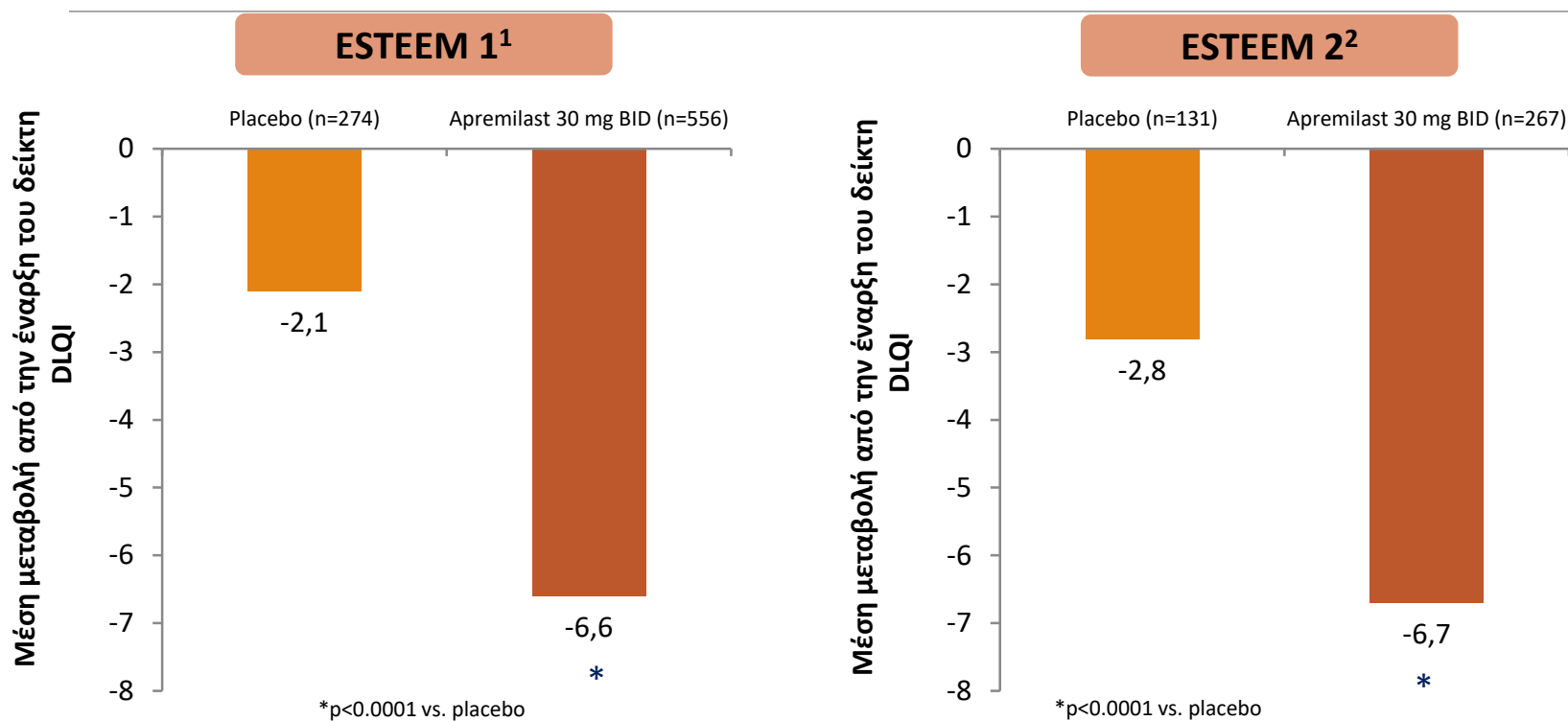
Ψωρίαση τριχωτού κεφαλής

- Σημαντική βελτίωση στην ψωρίαση τριχωτού κεφαλής (ESTEEM 2)
- Στις **52 εβδομάδες**, ScPGA 0-1 στο **62,5% των ασθενών**



A: ScPGA = 5 (έναρξη)
B: ScPGA = 0 (εβδ. 16)

Η απρεμιλάστη βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής **16 εβδομάδες**



Έναρξη: DLQI : 12.2 (placebo) και 12.7 (apremilast 30 mg BID) στην ESTEEM 1; 12.8 (placebo) και 12.5 (apremilast 30 mg BID) στην ESTEEM 2.

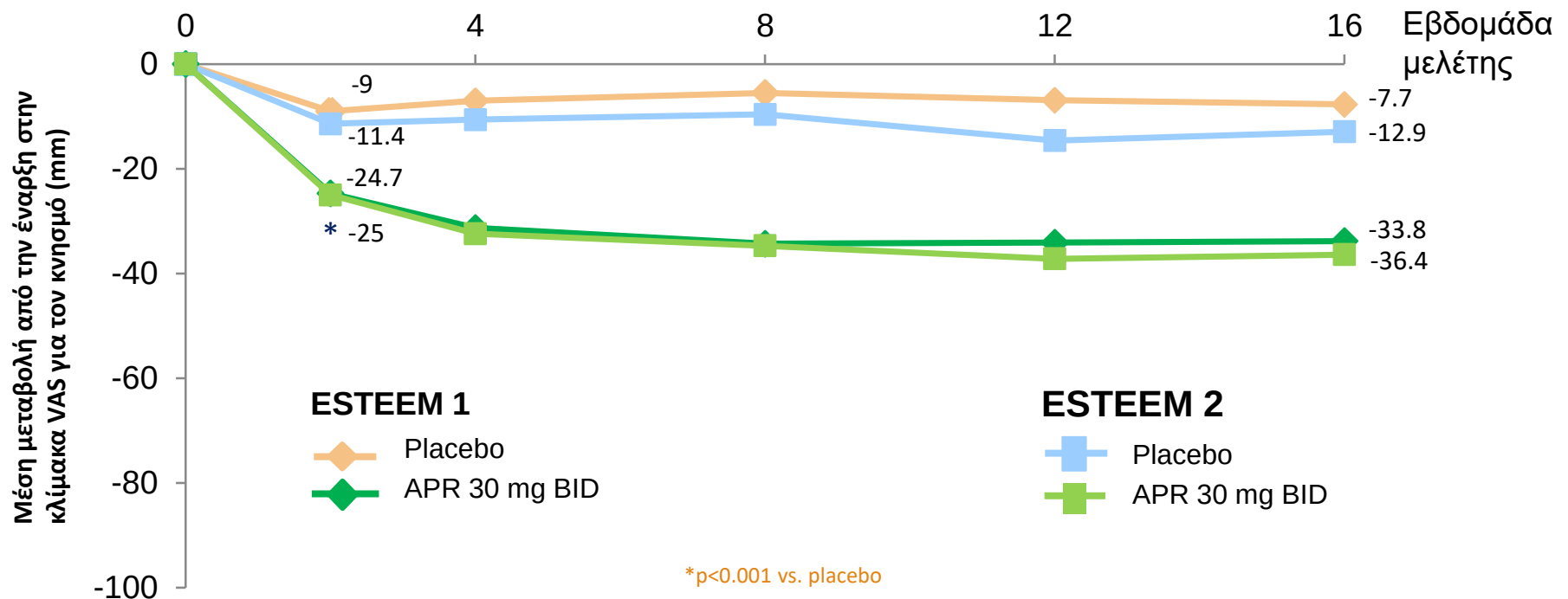
DLQI =Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής Quality of Life Dermatology Life Quality Index;

1. Papp K et al. Poster presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, 21–25 March 2014, Denver, CO (8359)

2. Gooderham M et al. Poster presented at the 23rd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 8–12 October 2014, Amsterdam, the Netherlands (1688)

Η απρεμιλάστη βελτίωσε γρήγορα το σύμπτωμα του κνησμού

Τα αποτελέσματα αντιπροσωπεύουν μείωση ~50% από την έναρξη ως προς την ένταση του κνησμού



Απρεμιλάστη - Προφίλ ασφάλειας



Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας χωρίς αυξημένη επίπτωση σοβαρών ΑΕ

- Περισσότεροι από 3.100 ασθενείς με ψωρίαση & ψωριασική αρθρίτιδα ήταν ο πληθυσμός στον οποίο αξιολογήθηκε η ασφάλεια της απρεμιλάστης
- Δεν υπήρξε αυξημένη επίπτωση σε:
 - ✓ Καρδιαγγειακά συμβάματα
 - ✓ Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις
 - ✓ Κακοήθειες
 - ✓ Φυματίωση (νέα περιστατικά/ αναζωπύρωση)
- Η μακροχρόνια έκθεση στην απρεμιλάστη δεν κατέδειξε προβληματισμούς για την ασφάλεια

Ούτε βραχυπρόθεσμα
(vs. placebo)
Ούτε μακροπρόθεσμα

1. Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-1026

2. Mease PJ, *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).

3. Kavanaugh A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).

4. Chiricozzi A, et al. *Expert Review of Clinical Immunology* 2016;12 (3):237-249

Ποιες είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΕ με απρεμιλάστη

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΕ ήταν οι διαταραχές του ΓΕΣ:

- **Διάρροια (15,7%)**
- **Ναυτία (13,9%)**
- Είναι ήπιας ως μέτριας σοβαρότητας
- Συνήθως εμφανίζονται τις 2 πρώτες εβδομάδες θεραπείας και υποχωρούν εντός 4 εβδομάδων

Απρεμιλάστη & Μειωμένο ΣΒ

Στις κλινικές μελέτες του apremilast παρατηρήθηκε απώλεια βάρους μεταξύ 5-10% σε περίπου 15% των ασθενών.

Στο 6% των ασθενών παρατηρήθηκε απώλεια βάρους >10%

Κανένας από τους παραπάνω ασθενείς δεν είχε εμφανείς κλινικές συνέπειες που να προέκυψαν από την απώλεια βάρους

Μέση απώλεια βάρους σε ασθενείς υπό αγωγή έως & 52 εβδομάδες: 2kgr

Η απώλεια βάρους δε συνδέθηκε με τις ΑΕ από το γαστρεντερικό σύστημα



Συμπερασματικά

ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗ: ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

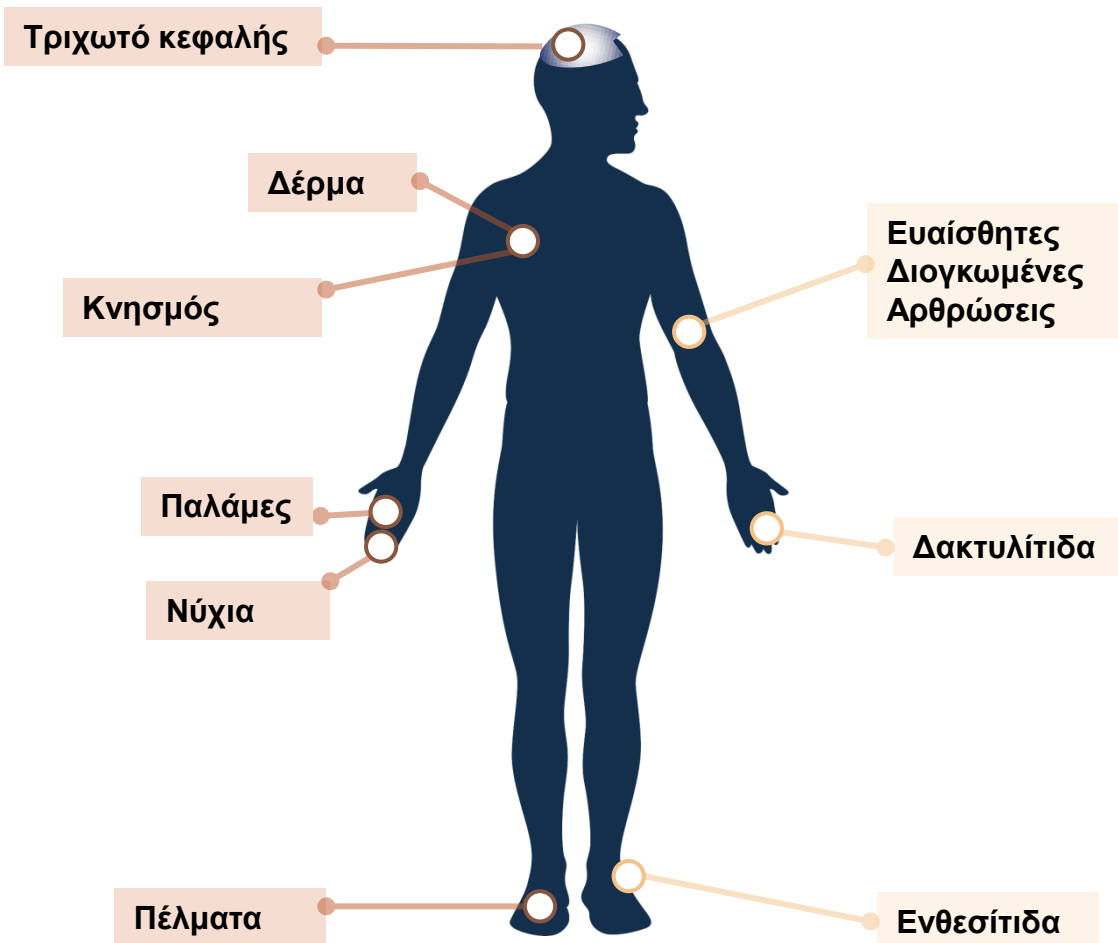
- Ενδοκυττάρια δράση
- Η απρεμιλάστη δρα σε ένα ευρύ δίκτυο μεσολαβητών της φλεγμονής που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης και της ΨΑ
- Η απρεμιλάστη επαναφέρει την ισορροπία στην έκφραση των κυτταροκινών, χωρίς να οδηγεί σε πλήρη καταστολή μιας συγκεκριμένης οδού



Αποτελεσματικότητα σε ευρύ φάσμα εκδηλώσεων της ψωρίασης και της ΨΑ

Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας

Η Απρεμιλάστη μειώνει σημαντικά τα πολλαπλά κλινικά συμπτώματα της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας



Thank you!

**Smile If You Love
Someone With**



Psoriasis