

Η απρεμιλάστη μετά το πρώτο csDMARD στο θεραπευτικό αλγόριθμο της Ψωριασικής Αρθρίτιδας



Δημήτρης Τσερώνης
Ρευματολόγος
Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ,
Συνεργάτης Δππκ, ΠΓΝ «Αττικόν»



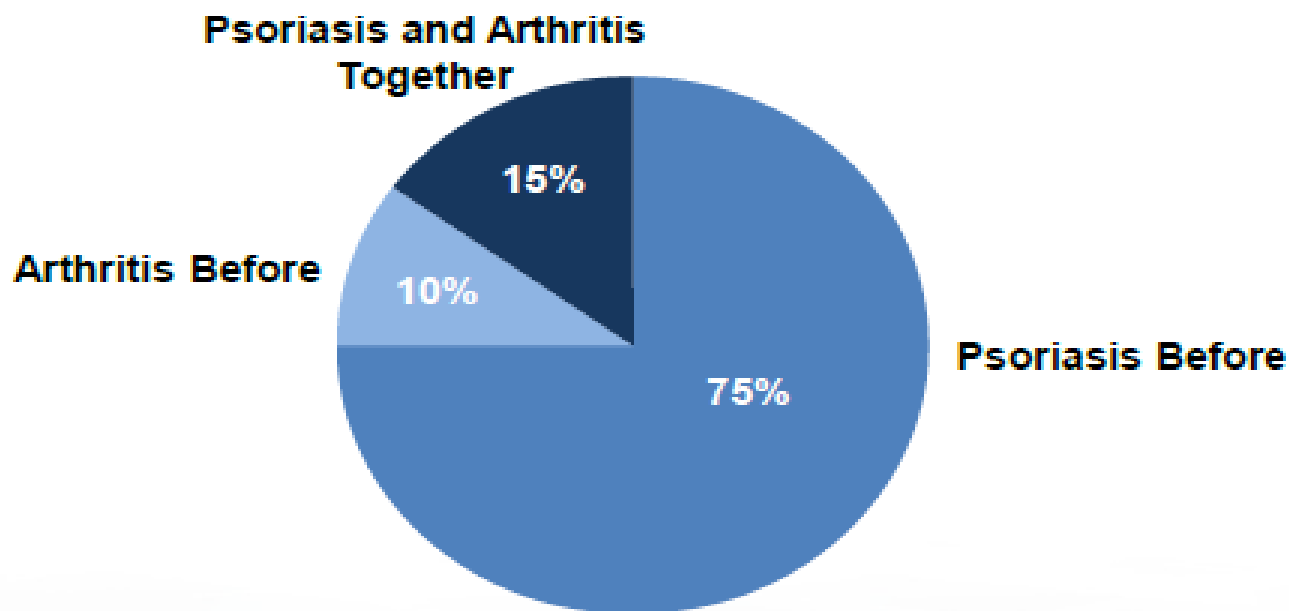
Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Genesis

περίγραμμα ομιλίας

- Από το δέρμα στην Άρθρωση
- Η διαχείριση του «ψωριασικού» ασθενή στην καθημερινή κλινική πράξη
- Δεδομένα σε ασθενείς με σχετικά πρώιμη ΨΑ και bDMARD-naïve ως μονοθεραπεία (ACTIVE study)
- Δεδομένα από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στο «Αττικόν»

Συσχέτιση δέρματος με αρθρώσεις....



ΨΑ στα 10-25% των ασθενών με ψωρίαση.



από το Δέρμα στην Άρθρωση...

Scalp psoriasis

HR 3.89
95% CI (2.18-6.94)



Nail psoriasis

HR 2.93
95% CI (1.68-5.12)



Perianal or intrabuttock area

HR 2.35
95% CI (1.32-4.19)



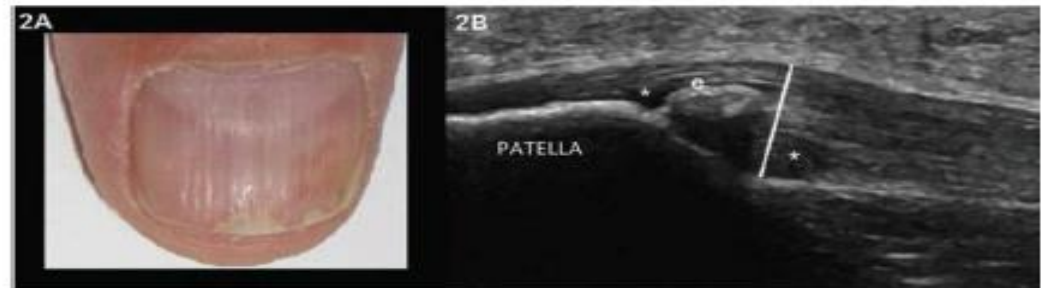
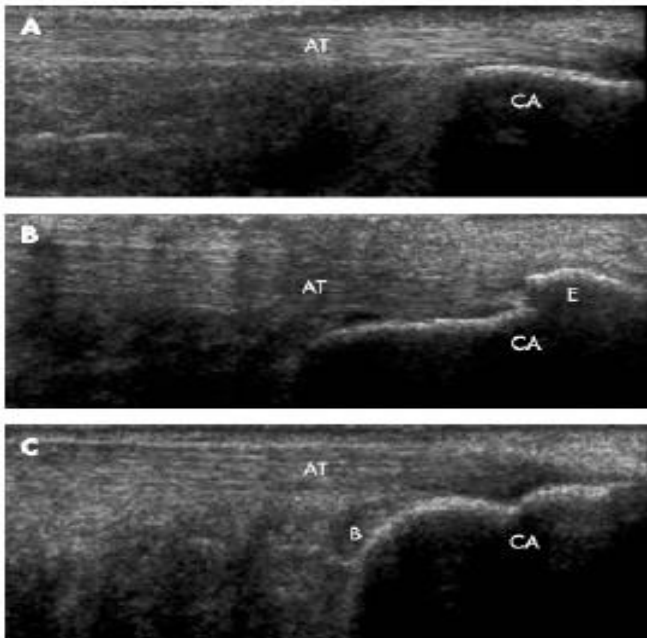
CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Συσχέτιση ονυχικής προσβολής με ενθεσοπαθεια.

Enthesopathy and nail psoriasis

ARD

Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails

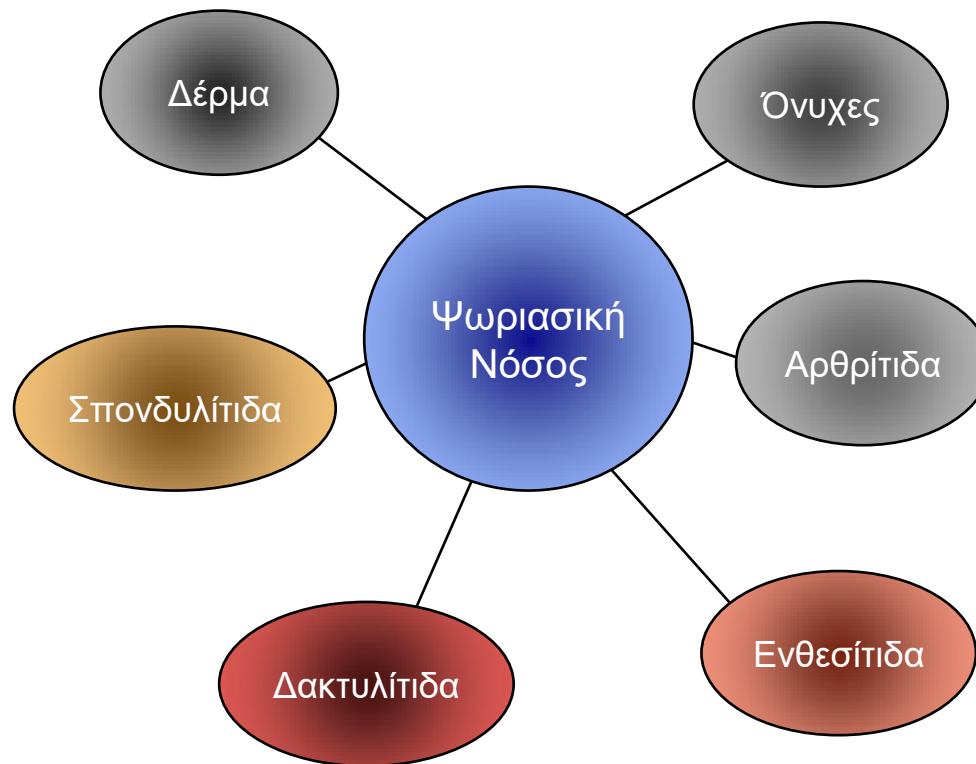


- Nail psoriasis is strongly related with subclinical enthesopathy in early stages
- Enthesopathy is one of the early findings of PsA

Ash Z et al. Ann Rheum Dis 2012;71:553-556
Tinazzi I et al. J Rheumatol 2011;38:2691-2
Gisondi P et al. Ann Rheum Dis 2008; 67:26-30

ο «ψωριασικός» ασθενής

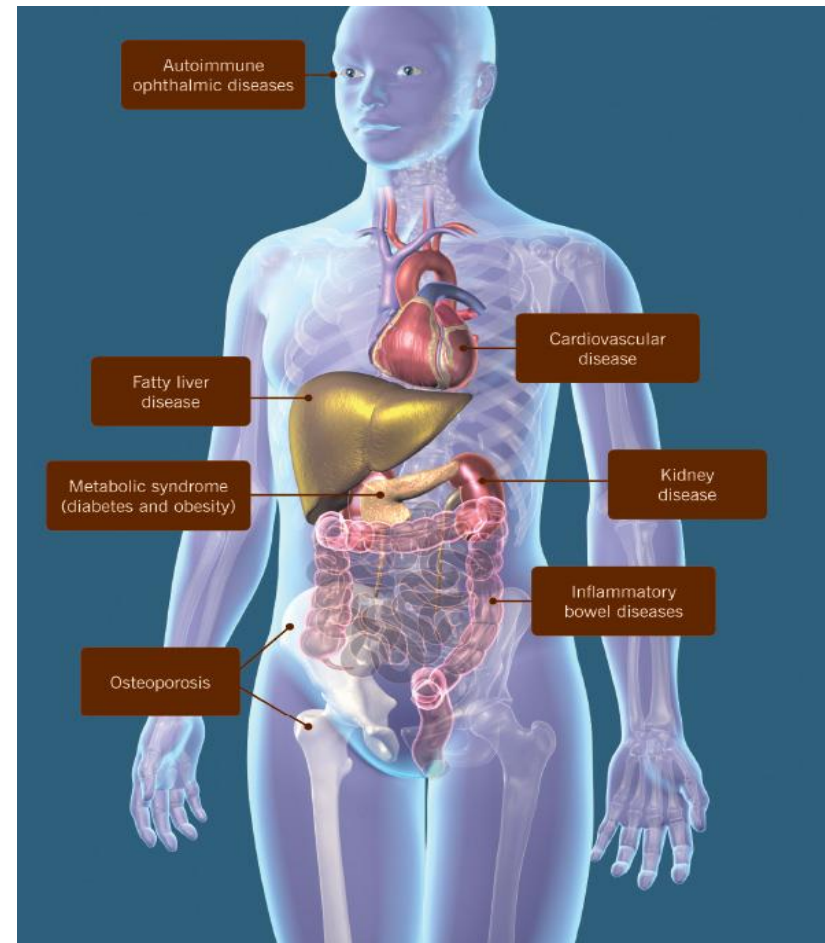
ετερογενής κλινικός φαινότυπος...



PsA and co-morbidities

Η ΨΑ σχετίζεται με συνοσηρότητες που αυξάνουν περαιτέρω το φορτίο νόσου

Νοσηρότητα
Καρδιαγγειακά νοσήματα
ΣΔ II
Παχυσαρκία
Υπέρταση
Κατάθλιψη
Υπερλιπιδαιμία
Λοιμώξεις
Αναπνευστικά νοσήματα



Grappa considerations for treatment of patients with Psoriatic Arthritis and concomitant comorbidities

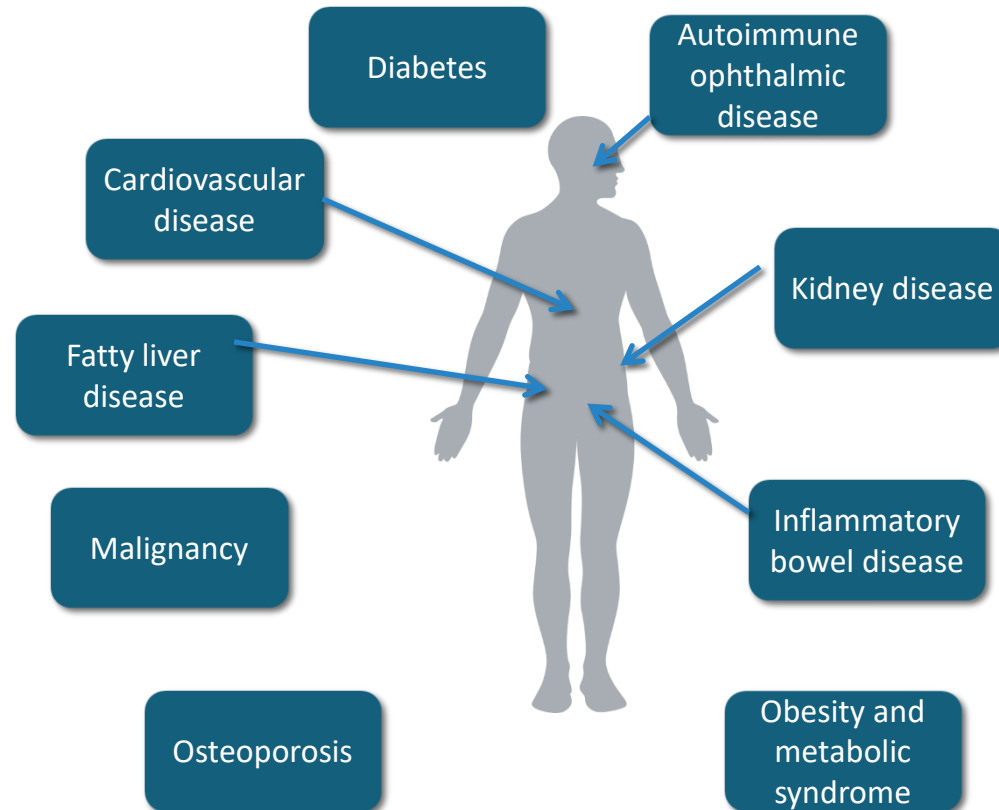


Table 11. Considerations for Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis and Concomitant Comorbidities

Comorbidity	Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs	Glucocorticoids	Hydroxychloroquine	Sulfasalazine	Methotrexate	Leflunomide	Cyclosporine		Etanercept	Adalimumab	Infliximab	Certolizumab	Golimumab	Ustekinumab	Apremilast
Cardiovascular Disease	C	?													
Congestive Heart Failure	C	C							C	C	C	C	C		
Obesity					C										
Metabolic Syndrome		C			C										
Diabetes		C			C										
Ulcerative Colitis	?			A			OL			A	A		A		
Crohn's Disease	?			A	OL					A	A	A			
Uveitis		p ^b							?	P	P				
Osteoporosis		C													
Malignancy									C	C	C	C	C	?	
Fatty Liver Disease	C			C	C	C									
Chronic Kidney Disease	C				C	?	SM								
Depression															?
Chronic Hepatitis B ^a	C				C	C			SM	SM	SM	SM	SM	?	
Chronic Hepatitis C ^a	C				C	C			±/P	?	?	?	?	?	
Human Immunodeficiency Virus									SM	SM	SM	SM	SM	?	

A = Approved for primary therapy of the comorbid condition

C = Reason for caution

OL = Off-label use for the therapy of the comorbid condition

P = Preferred therapy

SM = Requires special monitoring

? = Data insufficient but concerns have been raised

Blank box = No information available

^a When treating patients with chronic infections that can affect the liver, consider consultation with providers having expertise in the area.

^b Corticosteroids used as preferred therapy for uveitis are given as topical and/or intraocular injections in preference to oral steroids.

Το «φορτίο» της ΨΑ για τον ασθενή και την κοινωνία



Απώλεια λειτουργικότητας¹



Αυξημένο πόνο¹



Αυξημένη κατάθλιψη και άγχος^{2,3}



Αρνητική επίδραση στην εργασία και στην ικανότητα για εργασία^{4,5}



Υψηλά κόστη λόγω της απώλειας λειτουργικής ικανότητας και τη διαχείριση των νοσημάτων^{6,7}

1. Salaffi F et al. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:25. 2. Kotsis K et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1593-1601. 3. Jiang Y et al. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):503-510. 4. Tillett W et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):275-283. 5. Ward MM et al. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):497-503. 6. Ward MM. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):223-231. 7. Zhu B et al. *Clin Ther*. 2013;35(9):1376-1385.

Η ΨΑ σχετίζεται με σημαντική απώλεια παραγωγικότητας στην εργασία



39% των ασθενών
με ΨΑ που εργάζονται
αντιμετωπίζουν
δυσκολίες στην εργασία
τους¹

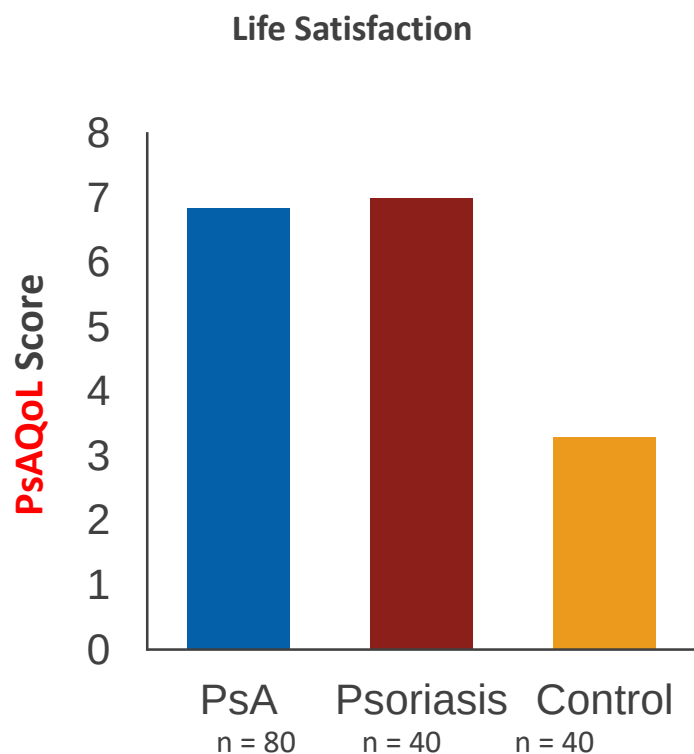


37-46%
των ασθενών με ΨΑ δεν
εργάζονται²

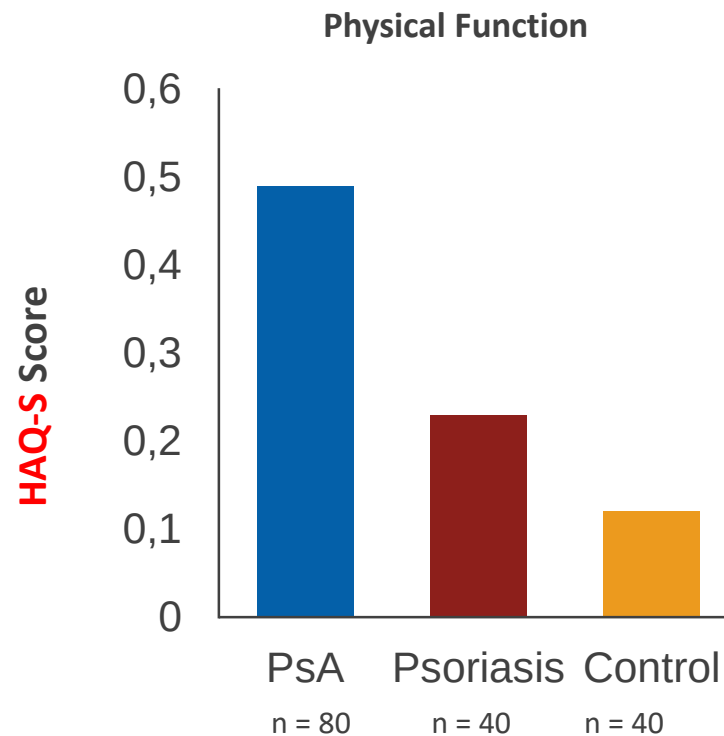
1. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-56. 2. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35(12):680-689.

PsO Vs PsA

PsA Exerts a Similar Impact on QoL Compared With Psoriasis, But Has Worse Effects on Physical Function

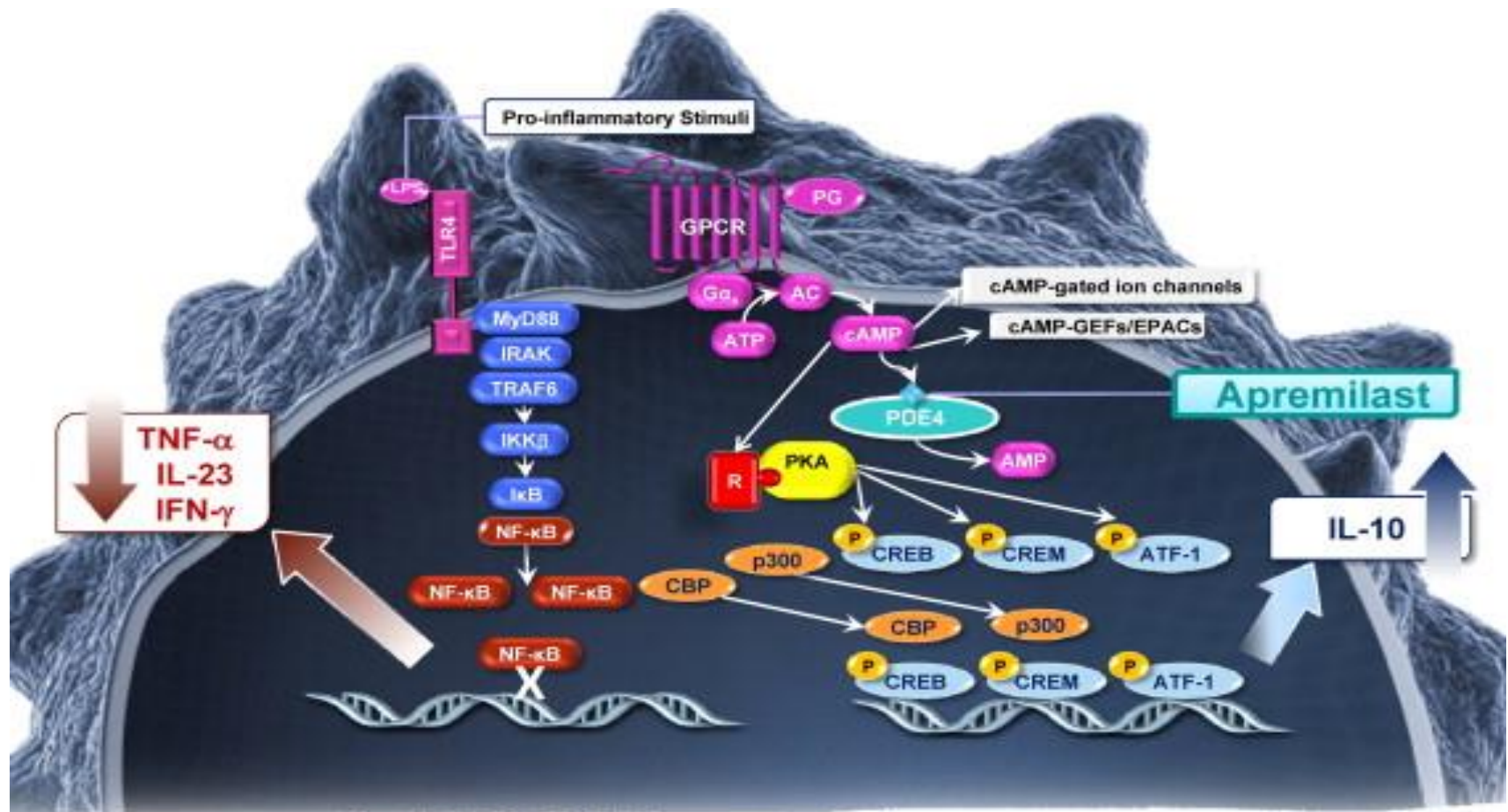


PsA vs. psoriasis not significant
PsA vs. control $P < 0.05$
Psoriasis vs. control $P < 0.05$



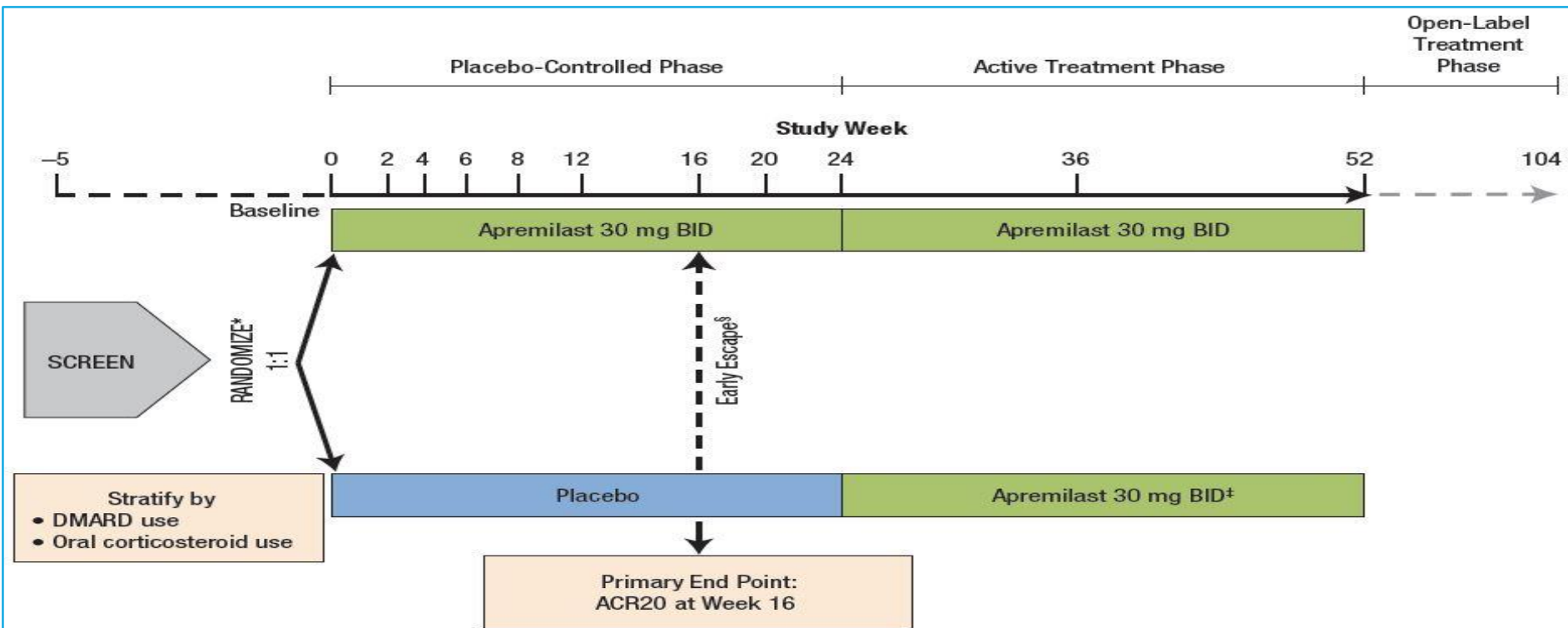
PsA vs. psoriasis $P < 0.05$
PsA vs. control $P < 0.05$
Psoriasis vs. control not significant

Μηχανισμός δράσης απρεμιλάστης



Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): πρώιμη και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα με μονοθεραπεία Apremilast σε μη-εκτεθειμένους σε βιολογικό παράγοντα ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα

Σχεδιασμός ACTIVE



*All doses were titrated over the first week of treatment.

[§]Patients whose SJC and TJC had not improved by $\geq 10\%$ at Week 16 were eligible to be switched to apremilast 30 mg BID (with dose titration) if they were initially randomized to placebo, based on investigator discretion; apremilast-treated patients remained on their assigned treatment.

[‡]At Week 24, all remaining placebo patients were switched to apremilast 30 mg BID (with dose titration) through Week 52.

Published online 17 January 2018

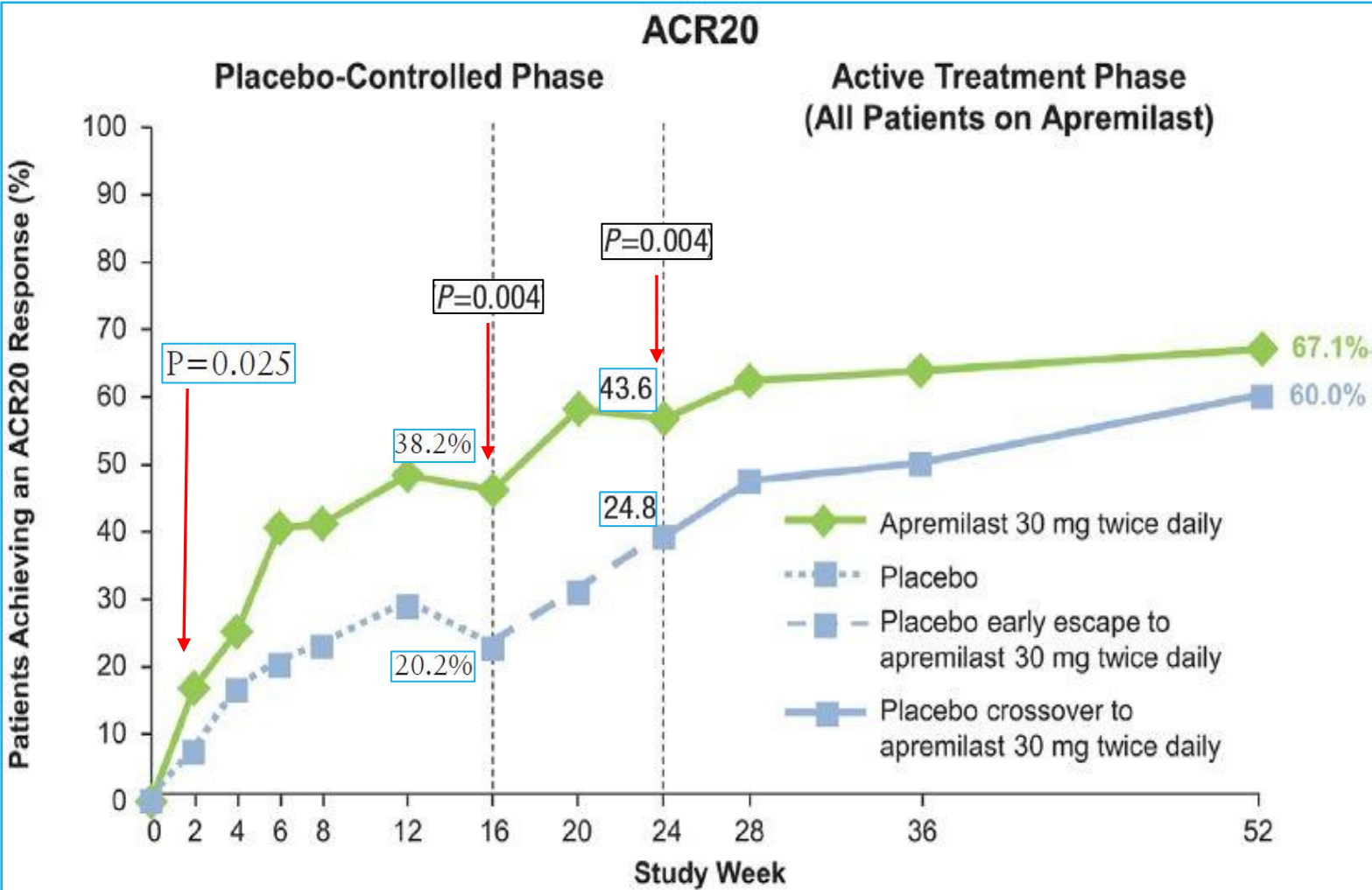
Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): πρώιμη και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα με μονοθεραπεία Apremilast σε μη-εκτεθειμένους σε βιολογικό παράγοντα ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Placebo n=109	Apremilast 30 mg twice daily n=110
Age, mean (SD), years	48.0 (13.8)	50.7 (12.2)
Female, n (%)	65 (59.6)	58 (52.7)
White, n (%)	105 (96.3)	109 (99.1)
Region, n (%)		
North America	42 (38.5)	42 (38.2)
Europe	38 (34.9)	47 (42.7)
Rest of world	29 (26.6)	21 (19.1)
Weight, mean (SD), kg	90.1 (21.1)	92.6 (24.0)
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	31.8 (7.8)	32.0 (7.9)
PsA duration, mean (SD), years	3.6 (5.5)	4.0 (4.5)
SJC (0–76), mean (SD)	10.0 (5.9)	9.0 (4.9)
TJC (0–78), mean (SD)	18.4 (14.2)	17.2 (12.7)
High-sensitivity CRP, mg/dL, mean (SD)	1.25 (1.6)	1.44 (1.6)
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	30.3 (17.5)	33.1 (19.0)
Enthesitis*, n (%)	51 (46.8)	56 (50.9)
GEI score (0–6)†, mean (SD)	2.4 (1.6)	2.3 (1.3)
HAQ-DI score (0–3), mean (SD)	1.20 (0.59)	1.25 (0.61)
Use of PsA-related medications		
Prior use of csDMARDs, n (%)	78 (71.6)	74 (67.3)
Prior use of methotrexate, n (%)	66 (60.6)	61 (55.5)
Baseline corticosteroid use‡ (mean dose, 4.4 mg/day), n (%)	14 (12.8)	13 (11.8)
Baseline non-steroidal anti-inflammatory drug use, n (%)	74 (67.9)	76 (69.1)

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ACR20

Ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν ACR20, που παρατηρείται από τη 2^η εβδομάδα



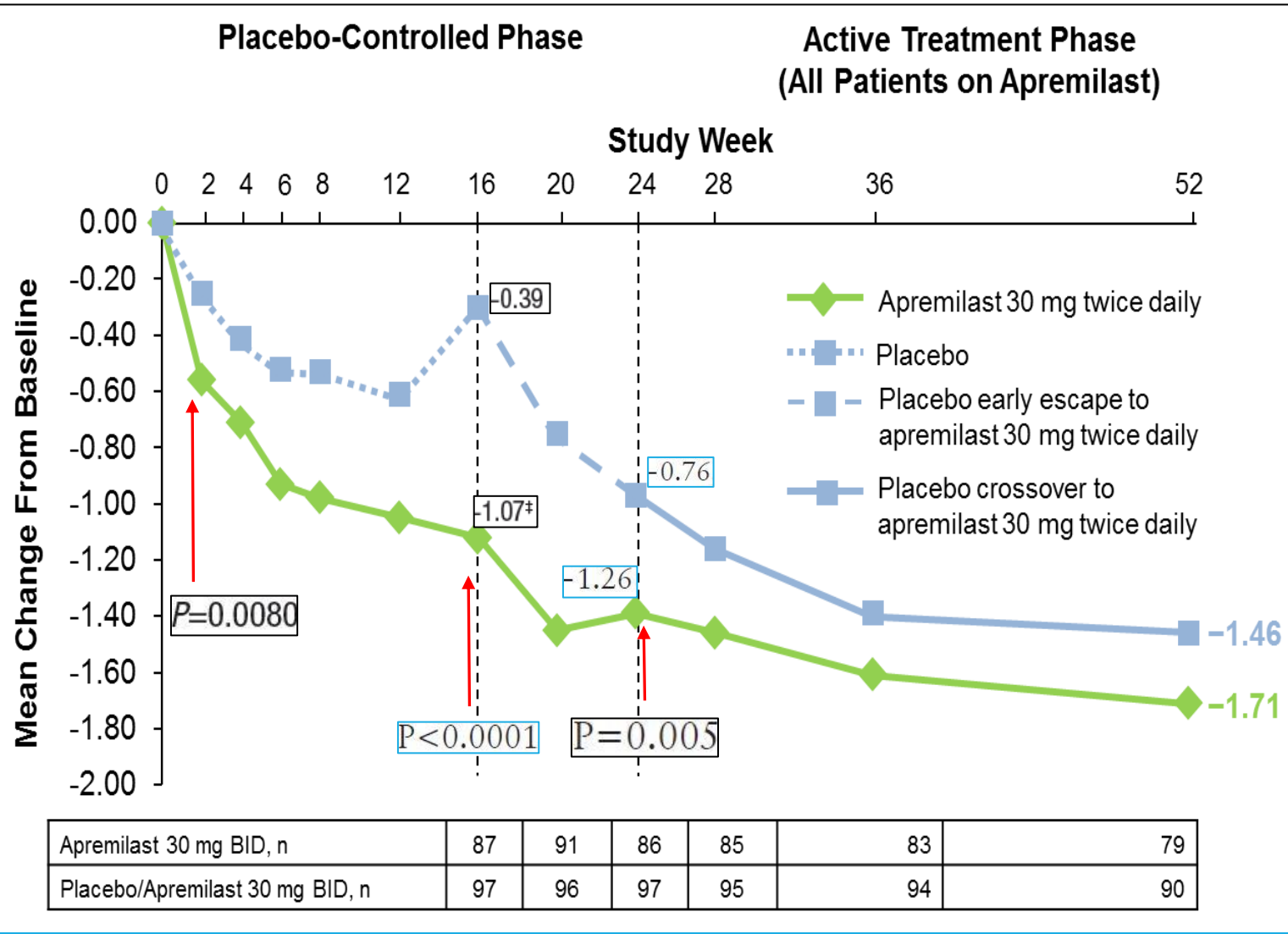
ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
APR-APR: 67,1% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν ανταπόκριση ACR20.

PCB-APR: 60% των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ACR20

Apremilast 30 mg BID, n/m	42/91	53/91	50/88	53/85	53/83	53/79
Placebo/Apremilast 30 mg BID, n/m	22/97	30/97	38/97	45/95	47/94	54/90

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ DAS-28

Μέση μείωση του δείκτη DAS-28, που παρατηρείται από τη 2^η εβδομάδα

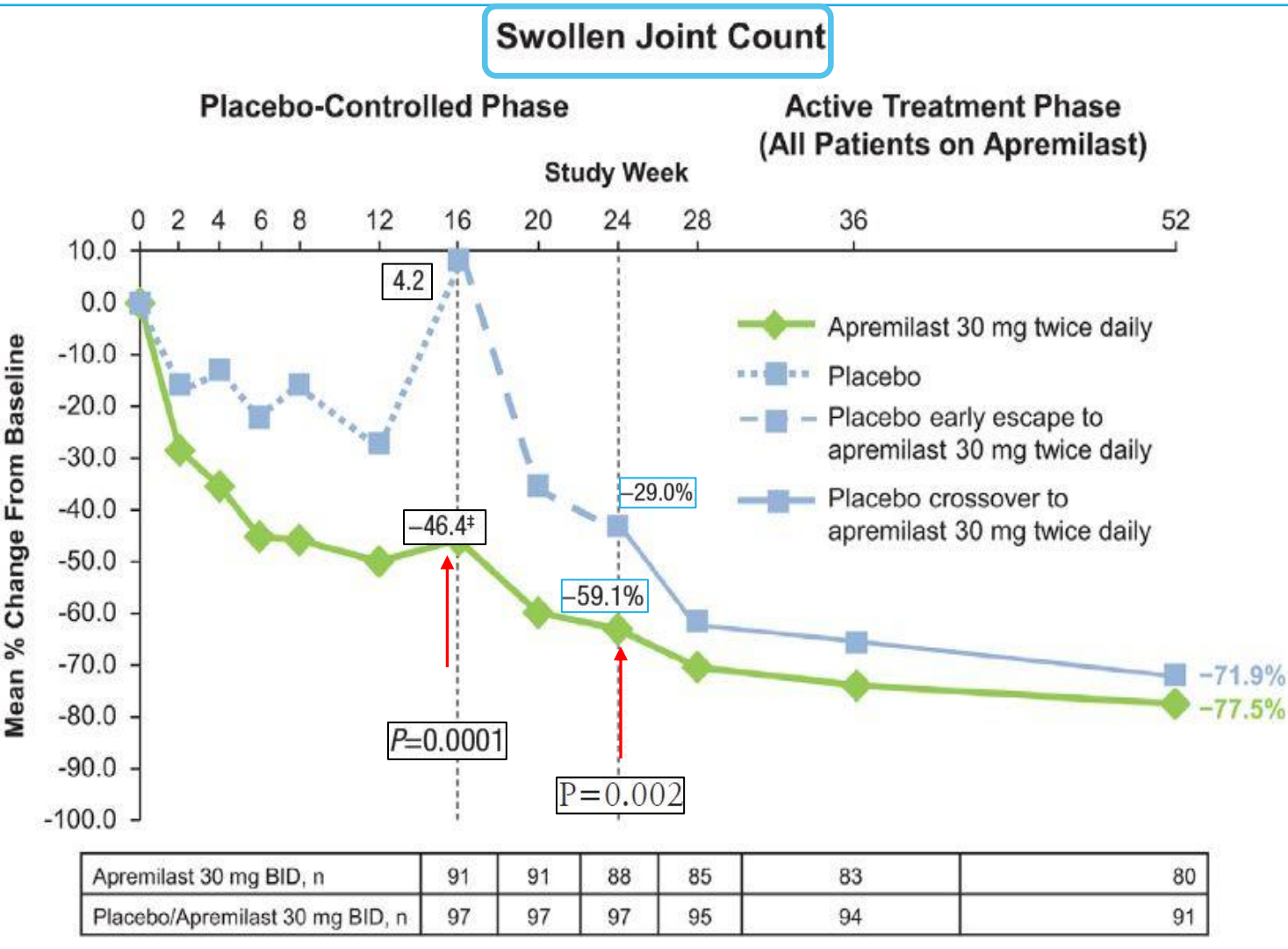


ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

APR-APR: η μέση μείωση του δείκτη DAS-28 είναι 1,71.

PCB-APR: η μέση μείωση του δείκτη DAS-28I είναι 1,46.

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ



ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

APR-APR: ο μέσος αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων μειώθηκε κατά 77,5%.

PCB-APR: ο μέσος αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων μειώθηκε κατά 71,9%,

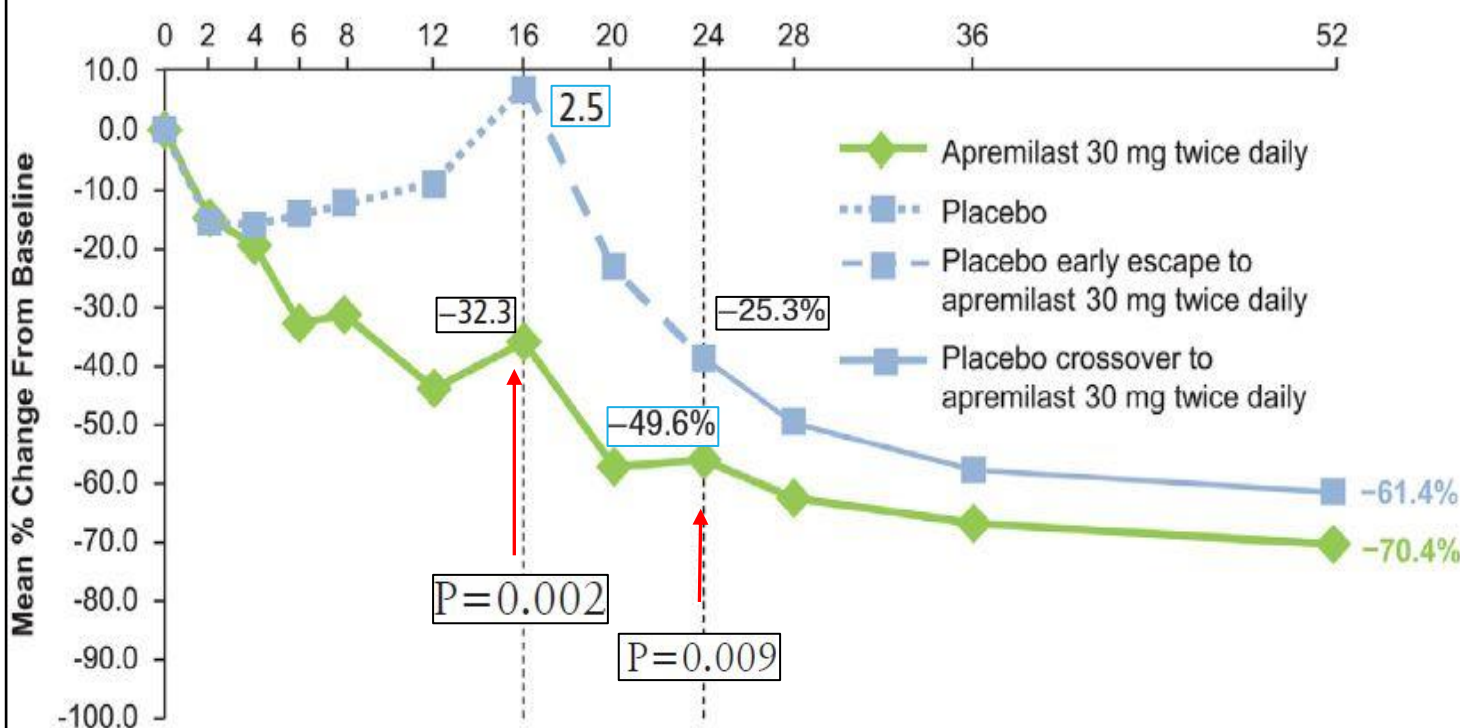
Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Tender Joint Count

Placebo-Controlled Phase

Active Treatment Phase
(All Patients on Apremilast)

Study Week



Apremilast 30 mg BID, n	91	91	88	85	83	80
Placebo/Apremilast 30 mg BID, n	97	97	97	95	94	91

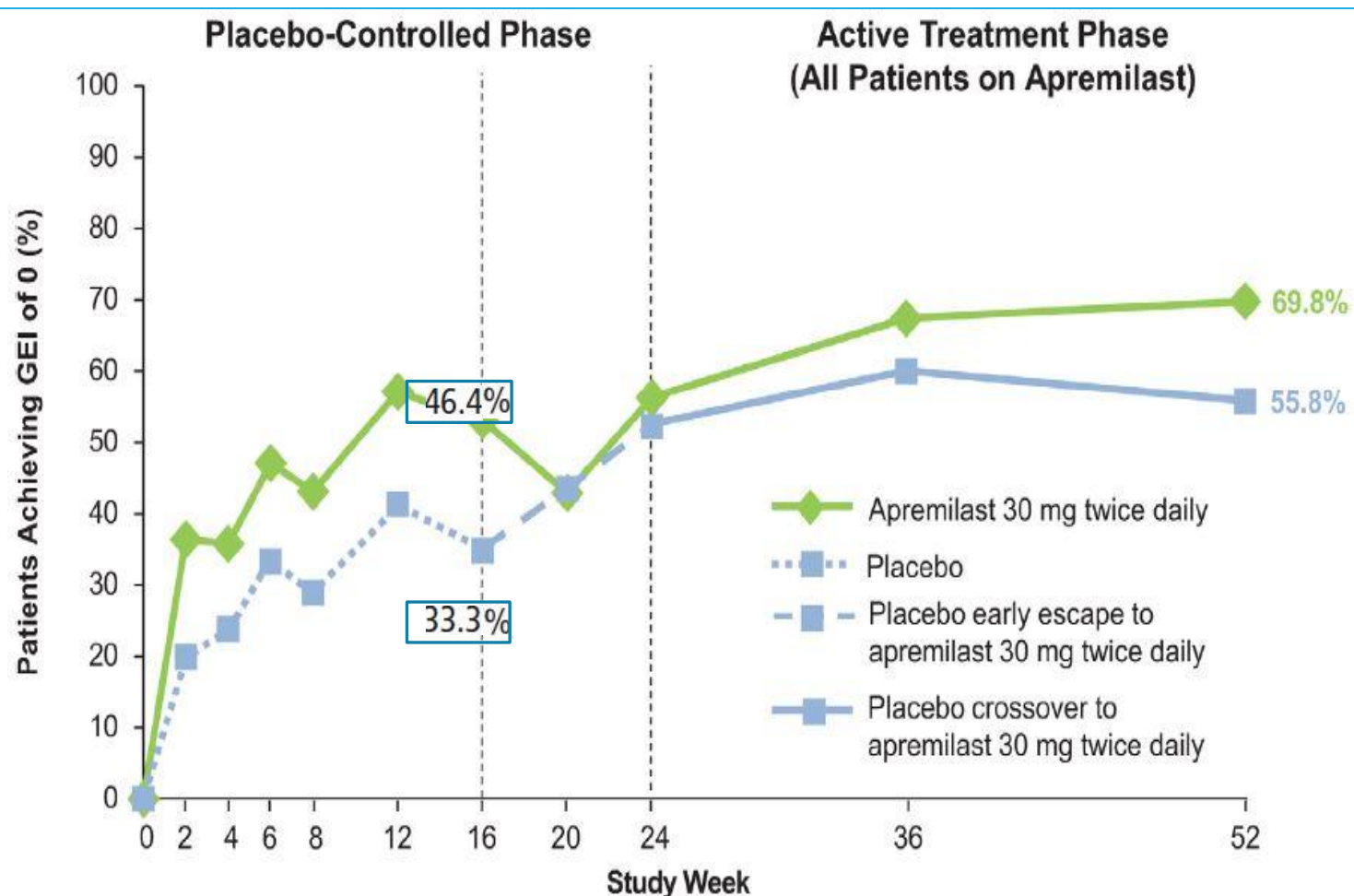
ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

APR-APR: ο μέσος αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων μειώθηκε κατά 70,4%.

PCB-APR: ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων μειώθηκε κατά 61,4%

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΑΠΟΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑΣ

ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΤΥΧΑΝ ΑΠΟΔΡΟΜΗ ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑΣ (GEI=0)



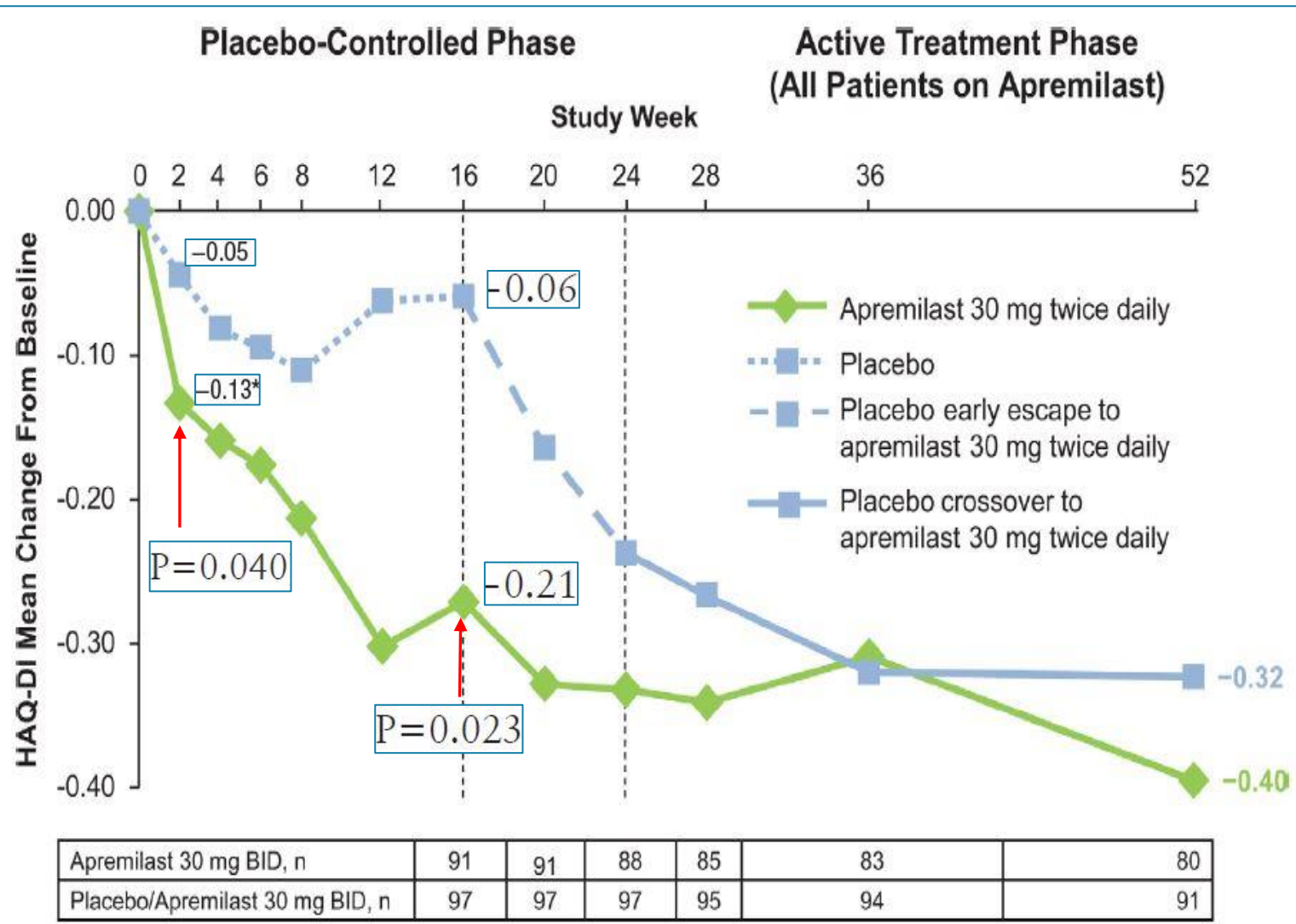
ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
APR-APR: 69,8% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν αποδρομή ενθεσίτιδας.

PCB-APR: 55,8% των ασθενών πέτυχαν αποδρομή ενθεσίτιδας.

Apremilast 30 mg BID, n/m	26/49	21/49	27/48	31/46	30/43
Placebo/Apremilast 30 mg BID, n/m	16/46	20/46	24/46	27/45	24/43

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ

Μέση μεταβολή του δείκτη HAQ-DI, που παρατηρείται από τη 2^η εβδομάδα



ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

APR-APR: η μέση μείωση του δείκτη HAQ-DI είναι 0,4.

PCB-APR: η μέση μείωση του δείκτη HAQ-DI είναι 0,32 στην εβδομάδα 52.

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): πρώιμη και παρατεταμένη αποτελεσματικότητα με μονοθεραπεία Apremilast σε μη-εκτεθειμένους σε βιολογικό παράγοντα ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα

Efficacy Outcomes at Week 16 in Patients With Prior csDMARD Use (69%)

	Efficacy Outcomes at Week 16			
	Patients with Prior csDMARD Use		Overall Population	
	Placebo (n=78)	Apremilast (n=74)	Placebo (n=109)	Apremilast (n=110)
ACR20 response*, n/m (%)	16/78 (20.5)	29/74 (39.2) [§]	22/109 (20.2)	42/110 (38.2)
SJC [†] , mean % change	3.1	-40.7	4.2	-46.4
TJC [†] , mean % change	5.4	-26.8 [§]	2.5	-32.3
GEI score (0-6) ^{†,‡} , mean change	-0.2	-1.5	-0.4	-1.5

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στο υποσύνολο των ασθενών εκτεθειμένων σε μεθοτρεξάτη (58%).

Μελέτη ACTIVE (phase IIIB): Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Table 3 Nature, incidence and severity of AEs

Patients, n (%)	Placebo-controlled phase (weeks 0–24*)		Cumulative apremilast exposure†
	Placebo n=109	Apremilast 30 mg twice daily n=109	Apremilast 30 mg twice daily n=206
Any AE	69 (63.3)	73 (67.0)	144 (69.9)
Any serious AE‡	5 (4.6)	3 (2.8)	10 (4.9)
Any AE leading to study drug withdrawal	5 (4.6)	10 (9.2)	17 (8.3)
Any AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
AEs with incidence ≥5% in any treatment group			
Diarrhoea§	12 (11.0)	16 (14.7)	33 (16.0)
Nausea	2 (1.8)	9 (8.3)	16 (7.8)
Nasopharyngitis	7 (6.4)	9 (8.3)	16 (7.8)
Headache	4 (3.7)	8 (7.3)	12 (5.8)
Hypertension	7 (6.4)	7 (6.4)	13 (6.3)
Upper respiratory tract infection	11 (10.1)	5 (4.6)	14 (6.8)
Select laboratory assessments, n/m (%)			
ALT >3 × ULN, U/L	1/108 (0.9)	1/108 (0.9)	4/205 (2.0)
Creatinine >1.7 × ULN, µmol/L	0/108 (0.0)	0/108 (0.0)	1/205 (0.5)
Haemoglobin value, <10.5 g/dL (male) or <8.5 g/dL (female)	2/108 (1.9)	0/109 (0.0)	2/205 (1.0)
Leucocytes <1.5, 10 ⁹ /L	0/108 (0.0)	0/109 (0.0)	0/205 (0.0)
Neutrophils <1.0, 10 ⁹ /L	1/108 (0.9)	1/109 (0.9)	1/205 (0.5)
Platelets <75, 10 ⁹ /L	1/107 (0.9)	0/109 (0.0)	0/204 (0.0)

Δεδομένα από την κοόρτη ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα στο «Αττικόν»



**Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας
Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»**

Αpremilast στην ψωριασική αρθρίτιδα ΠΓΝ «Αττικόν»

13 ασθενείς - Baseline χαρακτηριστικά	
Άρρεν φύλο, n(%)	8 (61.5)
Ηλικία στην έναρξη apremilast (ετη), μέση (SD)	62.5 (13.5)
Διάρκεια νόσου (έτη), διάμεση (εύρος)	1.7 (0-11)
Τύπος νόσου, n (%)	
• Περιφερική	12 (92.3)
• Αξονική	2 (15.4)
Ιστορικό Ca	4 (30.8)
Προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα, n (%)	4 (30.7)
Ευαίσθητες αρθρώσεις, διάμεσο (εύρος)	8 (0-24)
Διογκωμένες αρθρώσεις, διάμεσο (εύρος)	6 (0-20)
DAPSA, διάμεσο (εύρος)	27.5 (10-56)
Patient VAS, μέσο (SD)	46.9 (24.3)
Δακτυλίτιδα, n (%)	3 (23.1)
Ενθεσίτιδα, n (%)	2 (15.4)

Αpremilast στην ψωριασική αρθρίτιδα ΠΓΝ «Αττικών»

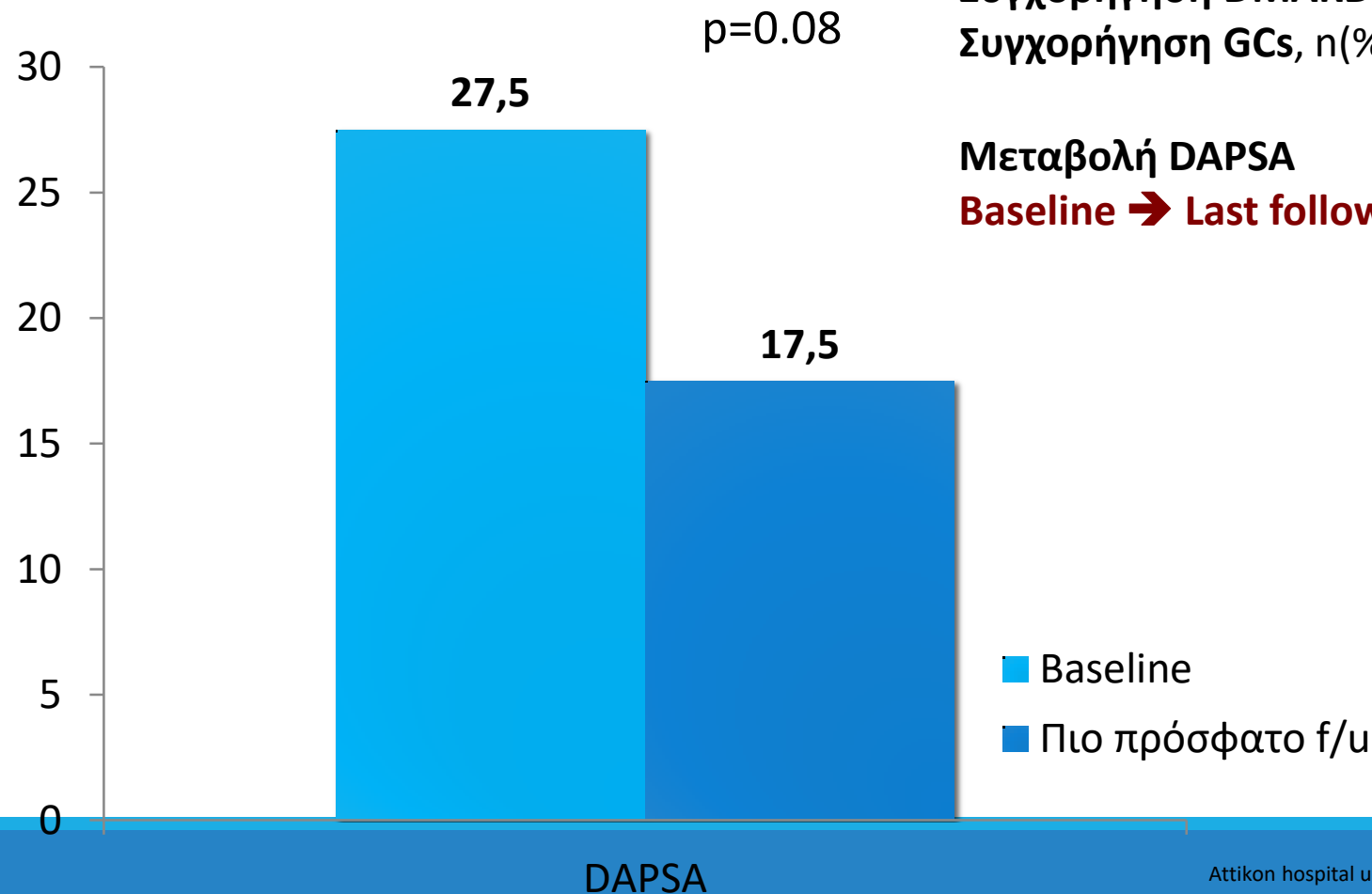
Follow-up, διάμεσο (εύρος): **4 μήνες** (1.0-11.2)

Συγχορήγηση DMARD, n(%): 8 (61.5)

Συγχορήγηση GCs, n(%): 6 (41.5)

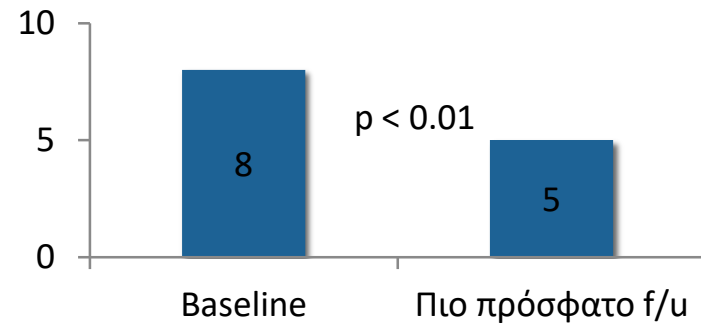
Μεταβολή DAPSA

Baseline → Last follow-up

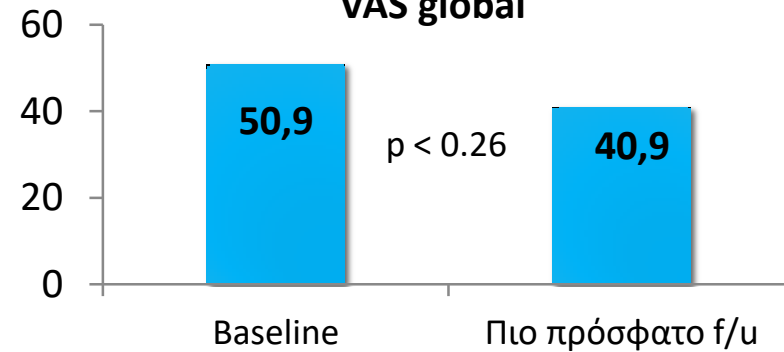


Αpremilast στην ψωριασική αρθρίτιδα ΠΓΝ «Αττικών»

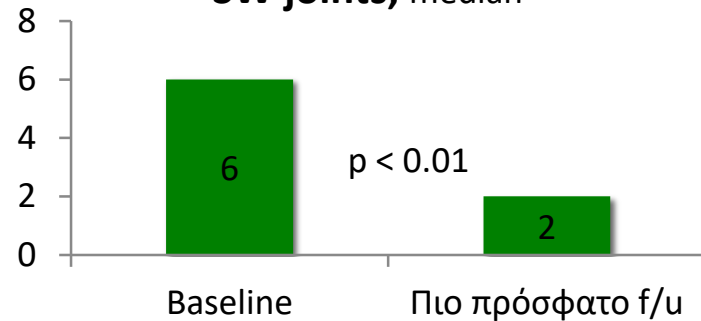
TD joint, median



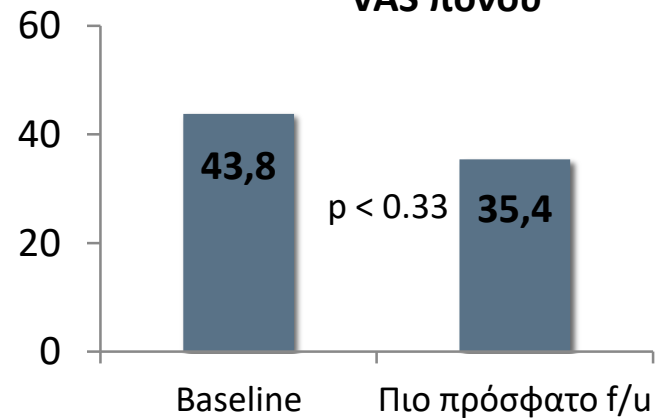
VAS global



SW joints, median



VAS πόνου



ACTIVE - Take home notes

- Αποτελεσματικότητα στις κύριες παραμέτρους της νόσου
- Σε ένα ποσοστό ασθενών βελτίωση από την 2 εβδομάδα
- Αποδρομή της ενθεσίτιδας στο 70% των ασθενών
- Επιβεβαιώνεται το προφίλ ασφάλειας του Apremilast όπως έχει καταγραφεί από τις κλινικές μελέτες



That's all Folks!

Thank you!