



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ - (ΕΠΕΜΥ)

8^ο ΕΤΗΣΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
21-24 Απριλίου 2016 - ΧΑΝΙΑ - Ξενοδοχείο AVRA

Apremilast

Μια διαφορετική αντιμετώπιση της Ψωριασικής Αρθρίτιδας

Παναγιώτης Τρόντζας

Ρευματολόγος

Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ και ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

- Επιχορήγηση για αυτή την παρουσίαση: GENESIS PHARMA
- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Abbvie, UCB, BMS, Enorasis, Menarini, Novartis, Roche, Pfizer

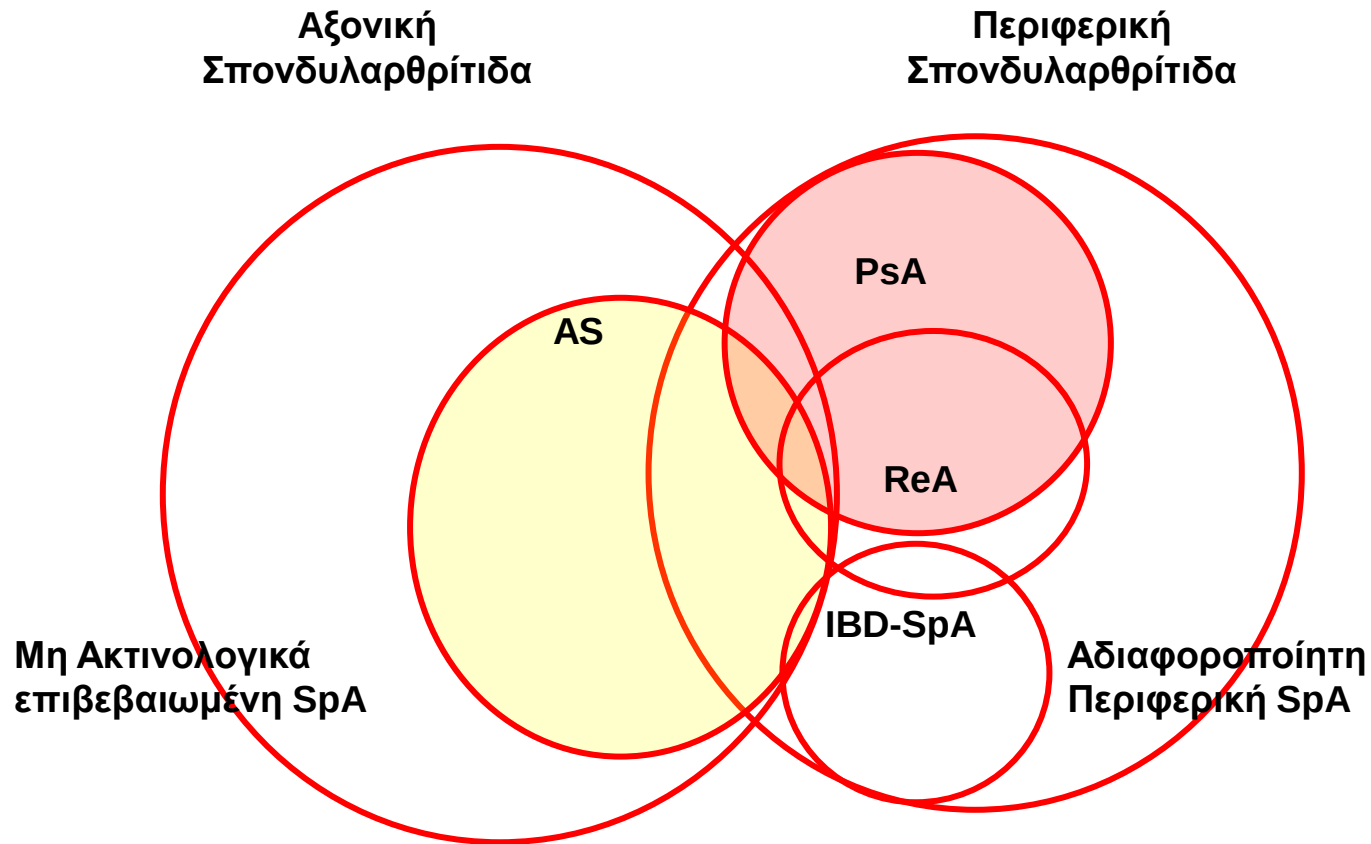
Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ - PsA)

Ετερογενής νόσος

Με σημεία και συμπτώματα που άλλοτε θυμίζουν:

- Σπονδυλαρθρίτιδα αλλά με ασθενή συσχέτιση (<50%) με το HLA-B27
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Άλλου τύπου ιδιότυπες αρθρικές εκδηλώσεις (DIP, mutilans)

Φάσμα των Σπονδυλαρθρίτιδων



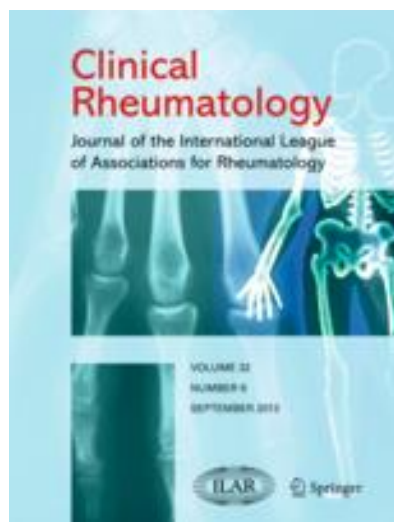
ΨΑ: Ταξινόμηση



ΨΑ: Επιδημιολογία

ΕΛΛΑΔΑ (ESORDIG study)

Επιπολασμός ΨΑ: 0,17%



Trontzas P, et al.

Clin Rheumatol 2005;24:583-9.

Clin Rheumatol (2005) 24: 583–589
DOI 10.1007/s10067-005-1106-9

ORIGINAL ARTICLE

P. Trontzas · A. Andrianakos · S. Miyakis
K. Pantelidou · E. Vafiadou
V. Garantziotou · C. Voudouris

Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study

Received: 5 November 2004 / Revised: 6 January 2005 / Accepted: 6 January 2005 / Published online: 29 April 2005
© Clinical Rheumatology 2005

Abstract The objective of this study was to determine the prevalence, clinical pattern, and management of seronegative spondyloarthropathies (SpA) in the general adult population of Greece. This population-based study was conducted on a target adult (≥ 19 -year-old) population of 14,233 subjects by rheumatologists who visited households in nine dispersed areas. An interview (standardized questionnaire) was conducted, clinical evaluation and laboratory investigation were done, and established diagnostic classification criteria were used. The age-adjusted and sex-adjusted prevalence (prevalence_{adj}) of SpA was 0.49% [95% confidence interval (CI): 0.38–0.60], with a male to female ratio of 5.5:1; the prevalence increased with age until the 59- to 68-year-old age group and declined thereafter. The prevalence_{adj} of ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) was 0.24% (95% CI: 0.16–0.32) and 0.17% (95% CI: 0.10–0.24), respectively. The mean age (years) at onset was younger in AS (25.83 ± 6.5) than in PsA (45.24 ± 12.94) ($p < 0.01$). Familial clustering was noticed in 5.3% of AS probands. Sacroiliitis was observed in 39.8% and asymmetrical oligoarthritis in 40.6% of PsA

patients. Fifty-nine percent of SpA patients had previously visited rheumatologists (91.3% diagnosed correctly vs 11.6% of those who visited other specialists, $p < 0.0005$); 56.5% of the former had taken disease-modifying antirheumatic drugs compared to none of the latter. The SpA in Greeks are as common as in other European Caucasians, with a high male preponderance. The PsA onset occurs at an older age than AS and frequently presents with a spondylitic pattern. The correct diagnosis was arrived at and appropriate treatment was given when patients consulted rheumatologists.

Keywords Ankylosing spondylitis · Greece · Prevalence · Psoriatic arthritis · Seronegative spondyloarthropathies

Abbreviations AS: Ankylosing spondylitis · CI: Confidence interval · DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs · ESORDIG: Epidemiological study of the rheumatic diseases in Greece · ESSG: European Spondyloarthropathy Study Group · IBD-aA: Inflammatory bowel disease-associated arthritis · NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs · Prevalence_{adj}: Age-adjusted and sex-adjusted prevalence · PsA: Psoriatic arthritis · ReA: Reactive arthritis · SpA: Seronegative spondylarthropathies · uSpA: Undifferentiated spondyloarthropathy

P. Trontzas (✉)
Rheumatology Department, 3rd IKA Hospital,
Plastira 72, Nea Smirni, 17121 Athens, Greece
E-mail: pantron@otenet.gr
Tel.: +30-210-9330093
Fax: +30-210-9330093

A. Andrianakos · K. Pantelidou · E. Vafiadou · V. Garantziotou
Rheumatic Disease Epidemiology Section,
Hellenic Foundation for Rheumatological Research,
Athens, Greece

S. Miyakis
3rd Department of Internal Medicine,
Athens University Medical School,
Sotiria Hospital, Athens, Greece

C. Voudouris
Department of Rheumatology,
St. Paul's Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction

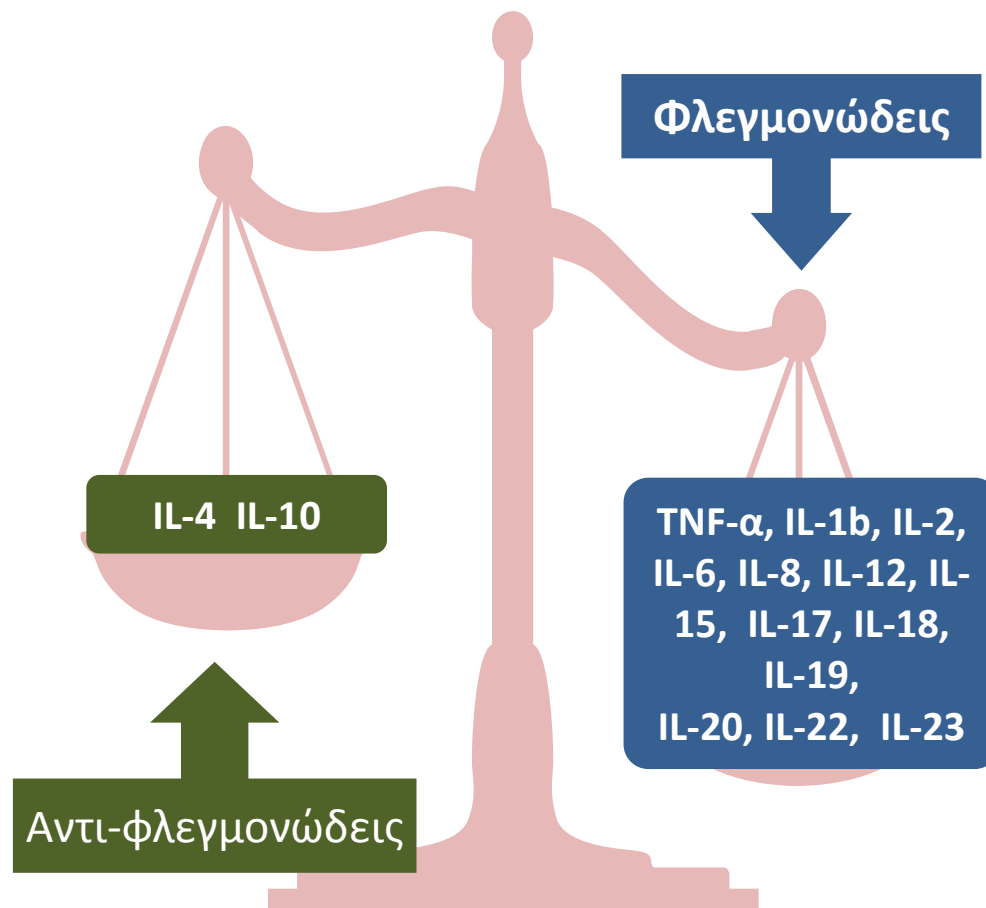
Seronegative spondyloarthropathies (SpA) are a group of chronic inflammatory rheumatic diseases affecting the spine and/or peripheral joints and periarticular structures and they are frequently associated with HLA-B27. The SpA include ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), inflammatory bowel disease-associated arthritis (IBD-aA), and undifferentiated spondyloarthropathy (uSpA).

ΨΑ: Αυτοπαθογένεια

1. Το αρχικό αίτιο παραμένει άγνωστο
2. Γενετική προδιάθεση (συσχετίσεις με HLA-B13, HLA B16 (B38/39), HLA B17, HLA B27, Cw6, HLA-DR7, DR4)
3. Οικογενειακή συσσώρευση (50% αυξημένος κίνδυνος σε συγγενείς πρώτου βαθμού με ψωρίαση ή ΨΑ)
4. Περιβαλλοντικές επιδράσεις
5. Ανοσοπαθογένεση
 - Αυτοανοσία
 - Κυτταροκίνες

Κυτταροκίνες στην Ψωρίαση και την Ψωριασική αρθρίτιδα

Ανισορροπία
στην παραγωγή
φλεγμονωδών
και αντί-φλεγμονωδών
κυτταροκινών



ΨΑ: Κλινική εικόνα

- Περιφερική αρθρίτιδα
- Ενθεσοπάθεια
- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- Εξωσκελετικές εκδηλώσεις:
 - Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
 - Ουρηθρίτιδα
 - Βλεννογονοδερματικές βλάβες
 - Ιριδοκυκλίτιδα
 - Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας
 - Ίνωση άνω πνευμονικών πεδίων
 - Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος
 - Αμυλοείδωση



Πορεία – πρόγνωση της ΨΑ

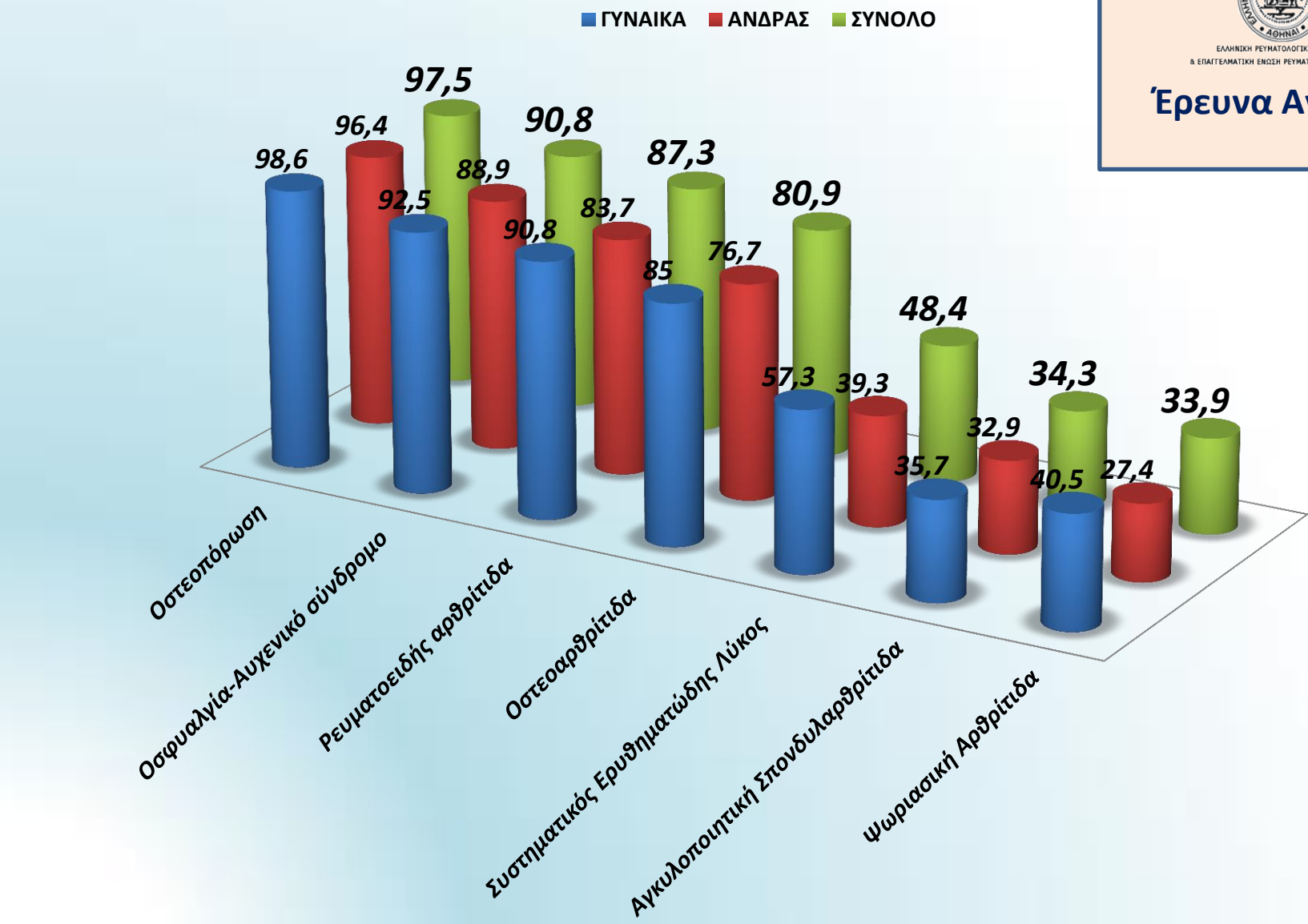
- Πρόκειται για χρόνια , εξελικτική νόσο στους περισσότερους ασθενείς (με υφέσεις και εξάρσεις)
- Παρουσιάζει ηπιότερη πορεία από τη ΡΑ ή την ΑΣ, αλλά η νοσηρότητα είναι παρόμοια όταν η νόσος είναι πολυαρθρική ή όταν προσβάλλονται μεγάλες αρθρώσεις
- Το 40% έως 70% των ασθενών παρουσιάζει ακτινολογικές βλάβες στα πρώτα χρόνια (στο 20% αναπηρική νόσος)
- Αυξημένη θνησιμότητα (συσχετιζόμενη με τη βαρύτητα της νόσου και την αυξημένη ΤΚΕ ή CRP)

ΨΑ: Παράθυρο ευκαιρίας

- **Πρώιμη διάγνωση**
 - *Εκτίμηση από τον Ρευματολόγο*
- **Έγκαιρη «επιθετική θεραπεία»**
 - *Στόχος: ύφεση δραστηριότητας της νόσου*

Υπάρχει κενό
στην αναγνώριση
της ΨΑ ?

Ποιές από τις παρακάτω παθήσεις που θα σας διαβάσω σας είναι γνωστές;



Έρευνα Αγοράς 2015

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Έρευνα Αγοράς

ΨΑ: Θεραπευτικοί στόχοι



- Ανακούφιση πόνου, δυσκαμψίας, διόγκωσης
- Βελτίωση της λειτουργικότητας των αρθρώσεων και της φυσικής κατάστασης του ασθενούς
- Αναχαίτηση της αρθρικής καταστροφής και της αναπηρίας
- Παρεμπόδιση της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας
- Ύφεση της νόσου

ΨΑ: Θεραπευτικά μέσα

- Φάρμακα
- Άσκηση και φυσικοθεραπεία
- Επανορθωτικές επεμβάσεις
- Ψυχοθεραπεία



3 κατηγορίες DMARDs

Ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης

- **conventional** synthetic (cs) DMARDs
Methotrexate, Sulfasalazine, Leflunomide, Cyclosporine
- **biological** agents (bDMARDs)
- **targeted** synthetic (ts) DMARDs
Phosphodiesterase (PDE) inhibitors
JAK-inhibitors (Tofacitinib)

GRAPPA Guidelines 2009: Ψωριασική Αρθρίτιδα

Περιφερική αρθρίτιδα

- ΜΣΑΦ
- Στεροειδή ενδαρθρικά
- DMARDs

Μεθοτρεξάτη
Κυκλοσπορίνη
Λεφλουνομίδη
Σουλφασαλαζίνη

- Αντι-TNFs

Etanercept
Infliximab
Adalimumab
Golimumab

Certolizumab Pegol
Ustekinumab

Αξονική προσβολή

- ΜΣΑΦ
- Φυσικοθεραπεία
- Αντι-TNFs

Δακτυλίτιδα

- ΜΣΑΦ
- Στεροειδή τοπικά
- Αντι-TNFs

Ενθεσίτιδα

- ΜΣΑΦ
- Στεροειδή τοπικά
- Αντι-TNFs

Registries: 1 στους 3 ασθενείς διακόπτει τον βιολογικό παράγοντα στα πρώτα 2 χρόνια

ΑΙΤΙΑ

- Αναποτελεσματικότητα (πρωτογενώς)
primary nonresponse
- Απώλεια δραστηριότητας (δευτερογενώς)
secondary nonresponse
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Άλλα

**Υπάρχει κενό
στην στοχευμένη θεραπεία
της ΨΑ**

Στοχευμένες Θεραπείες στην ΨΑ

Μέχρι τώρα οι μόνοι στόχοι:

- αντι-TNF
- αντι-IL12/IL23

Νέες εξελίξεις:

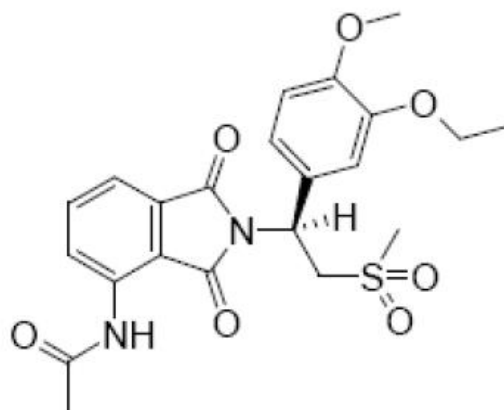
- Το Secukinumab δεσμεύει την IL-17A αναστέλλοντας τη δράση της
- Το Apremilast αναστέλλει ενδοκυττάρια την PDE4

Apremilast

Μηχανισμός δράσης

Apremilast: Βασικά χαρακτηριστικά

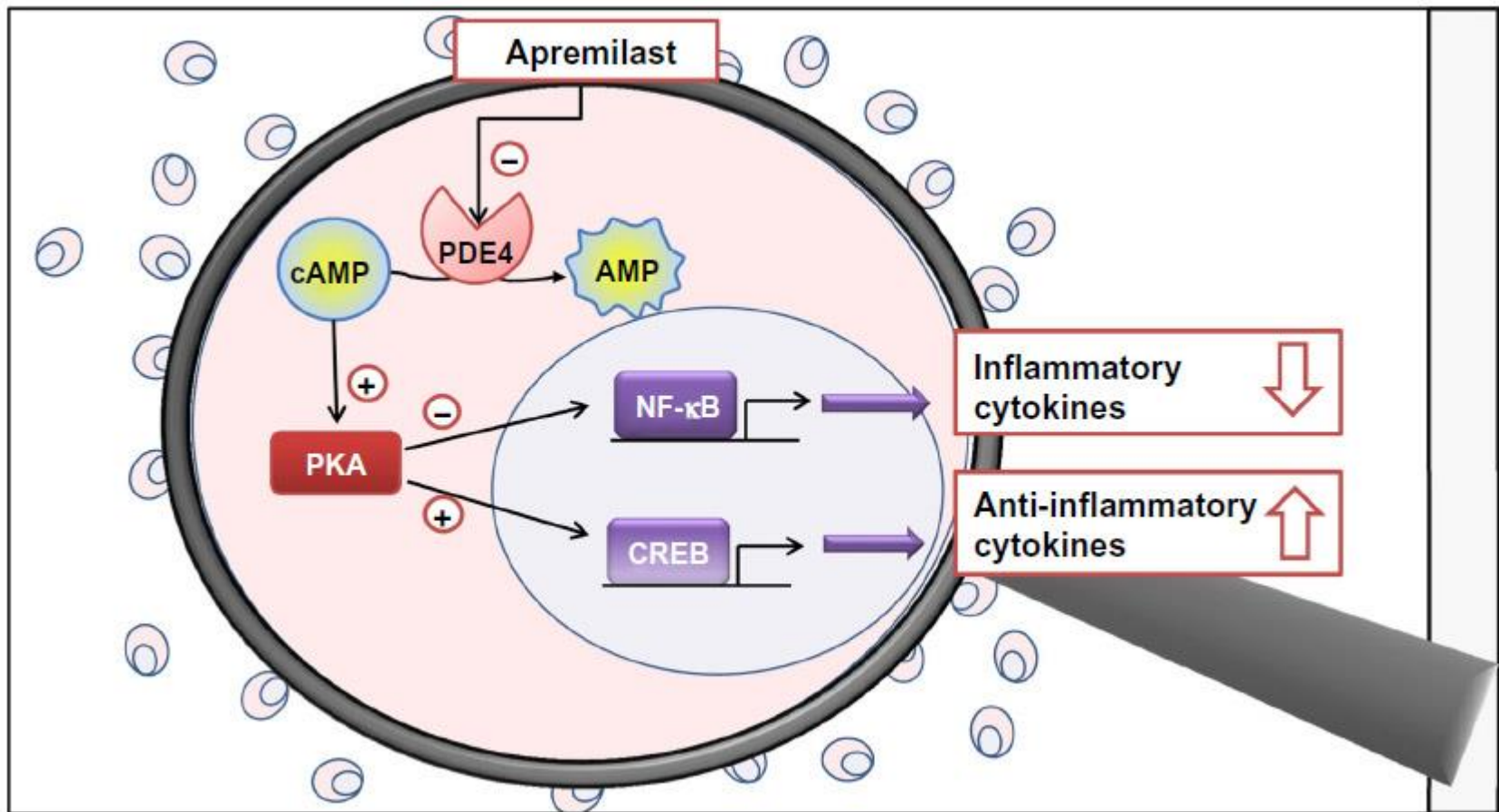
N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl]acetamide and has the following structure:



Μοριακό βάρος	460,5 Da
Χρόνος ημιζωής	~ 9h
Οδός χορήγησης	Per-os
Μεταβολισμός	Νεφροί / ήπαρ
Δράση	Ενδοκυττάρια
Στόχος δράσης	PDE4

Apremilast: Διαφορετικός μηχανισμός δράσης

Είναι ειδικός ενδοκυττάριος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4)

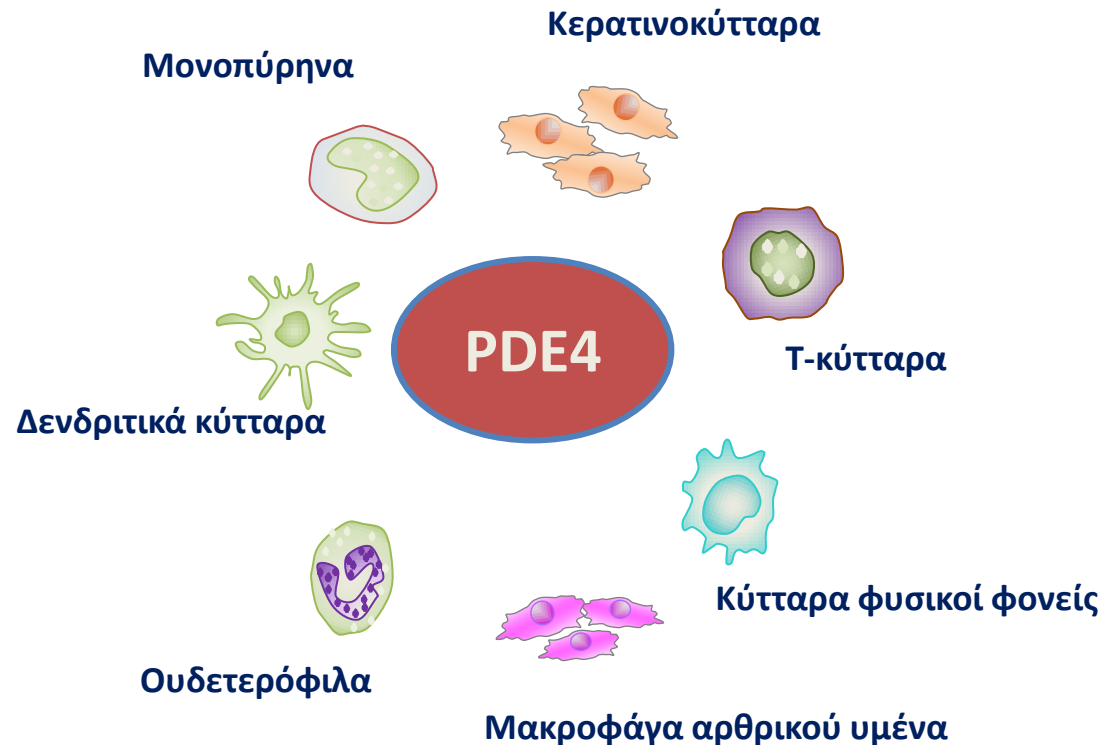


PDE4: Δράση στα κύτταρα

Η PDE4 είναι μία διακριτή ομάδα ενζύμων
από τις 11 της οικογένειας των φωσφοδιεστερασών

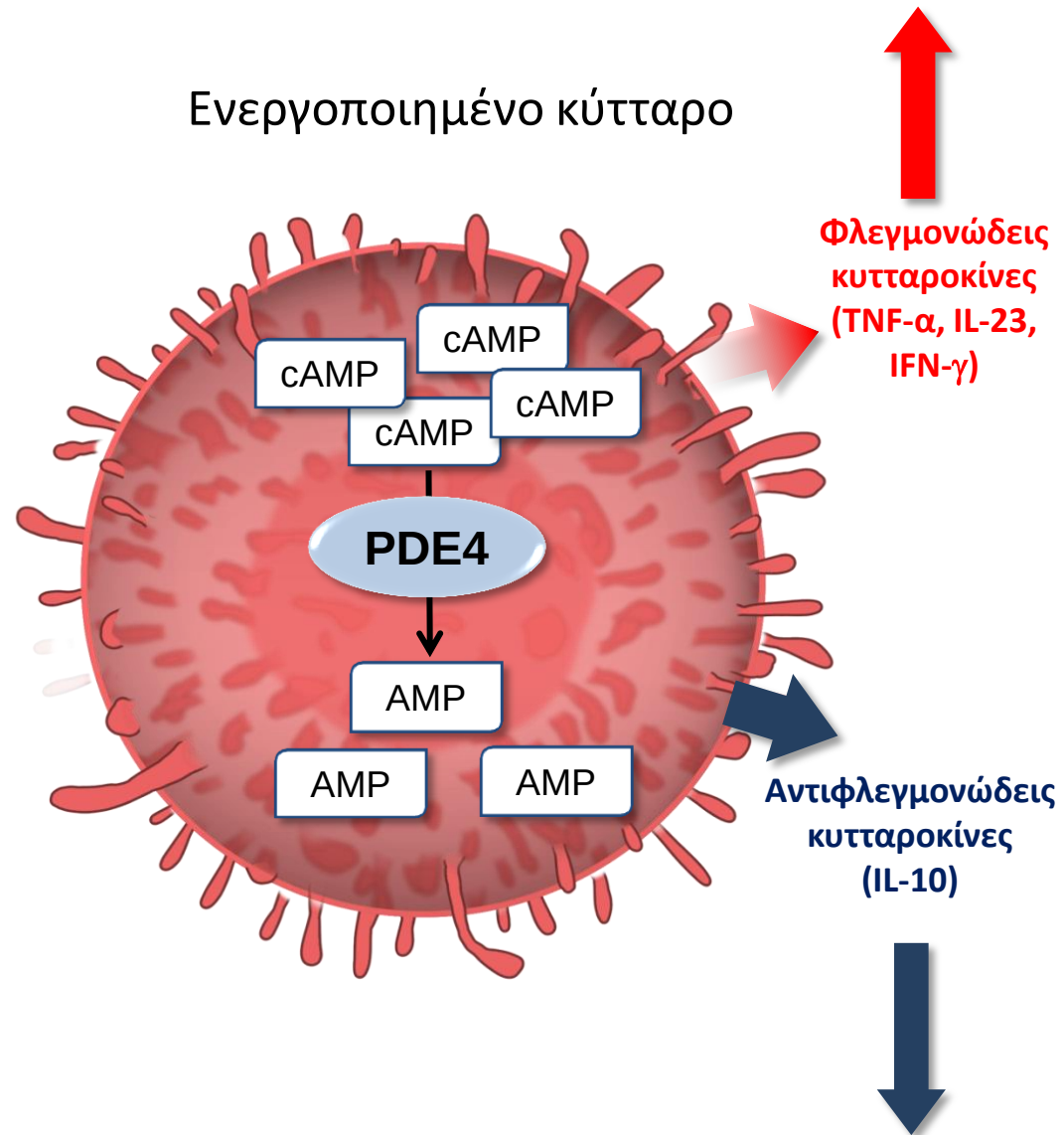
Η PDE4 εκφράζεται
τόσο στα ανοσολογικά
όσο και σε άλλα κύτταρα.

Η PDE4 είναι η κυρίαρχη
PDE στα φλεγμονώδη
κύτταρα, ηωσινόφιλα,
ουδετερόφιλα, μακροφάγα,
T-κύτταρα, δενδριτικά,
μονοκύτταρα



PDE4: Δράση στο c-AMP

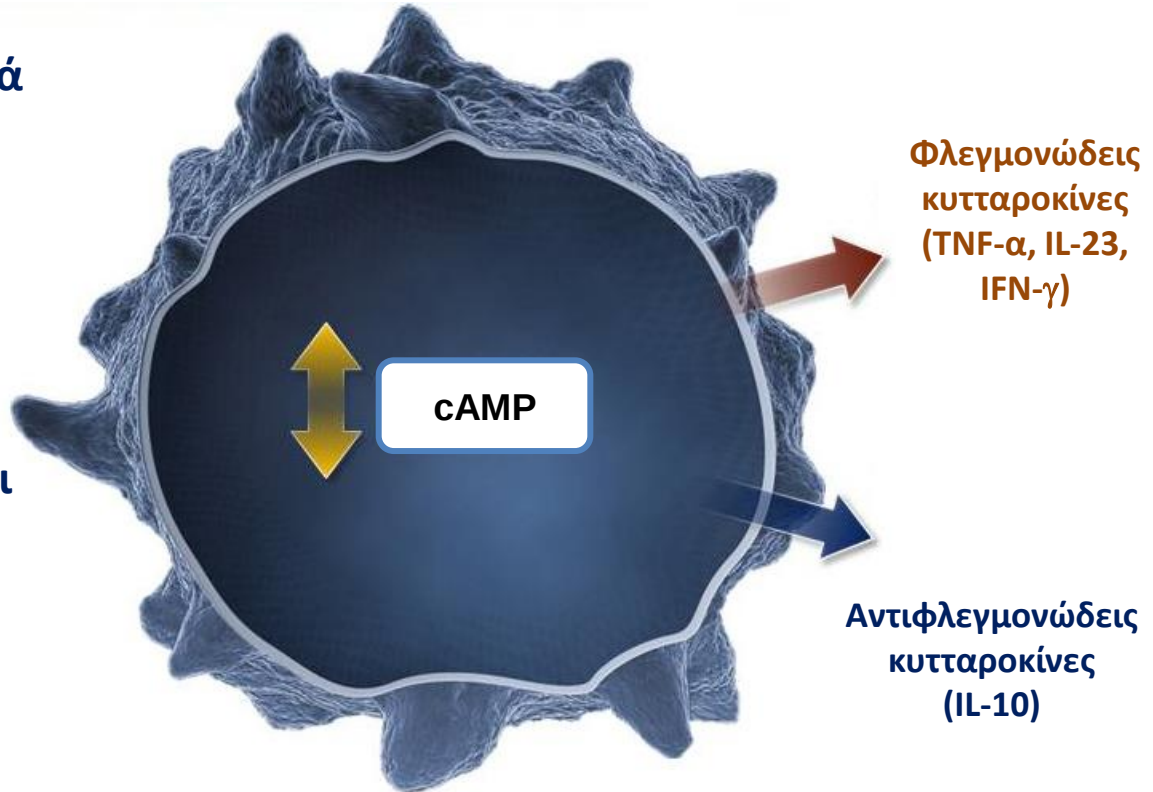
Η PDE4 αποδομεί (υδρολύει) την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (c-AMP) σε ανενεργό μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP), προάγοντας τη φλεγμονή



c-AMP: Προαγωγή της φλεγμονής

Το cAMP λειτουργεί ενδοκυτταρικά ως δεύτερος αγγελιοφόρος σε απόκριση ερεθισμάτων από το εξωκυττάριο περιβάλλον.

Η μεταβολή στη συγκέντρωση του cAMP επιφέρει μεταβολές στην παραγωγή φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών

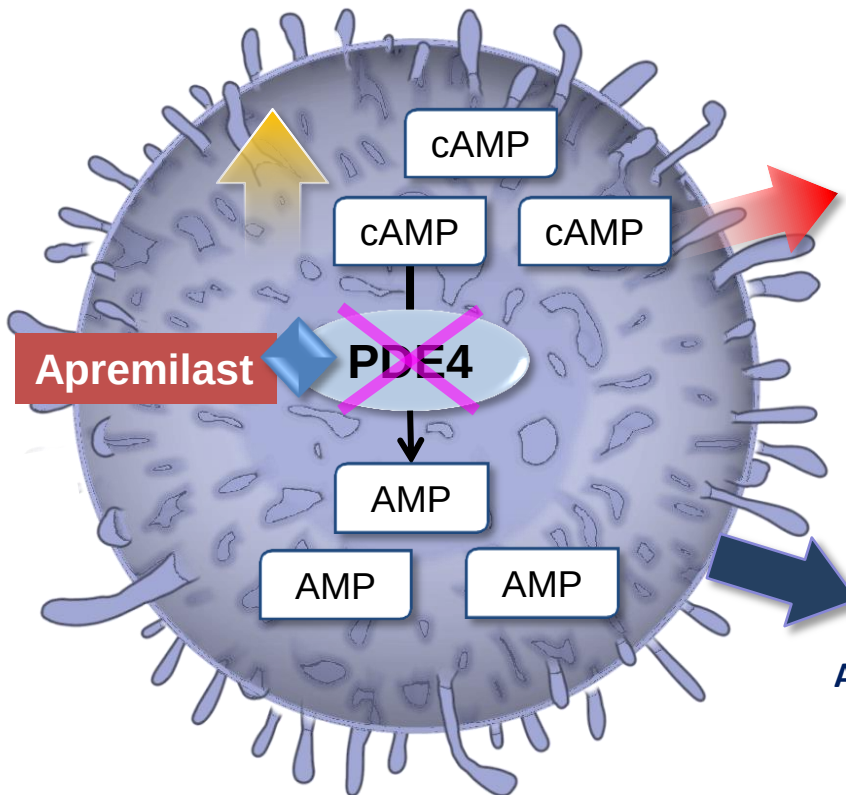


Apremilast: Ρύθμιση της φλεγμονής

Το Apremilast
δρα ενδοκυτταρικά
αναστέλλοντας την PDE4
και αυξάνοντας τη
συγκέντρωση του cAMP

↓
Ρυθμίζει την
ανοσολογική
απάντηση

Ενεργοποιημένο κύτταρο



Φλεγμονώδεις
κυτταροκίνες
(TNF-α, IL-23,
IFN-γ)

↓
↑
Αντιφλεγμονώδεις
κυτταροκίνες
(IL-10)

Apremilast

Κλινικό πρόγραμμα

Ο κύκλος της ΨΑ που πρέπει να στοχεύει μία νέα θεραπεία



Apramilast: Πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης III (4.000 περίπου ασθενείς)

ΨΩΡΙΑΣΗ



**1257
ασθενείς**

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

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

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



**1493
ασθενείς**

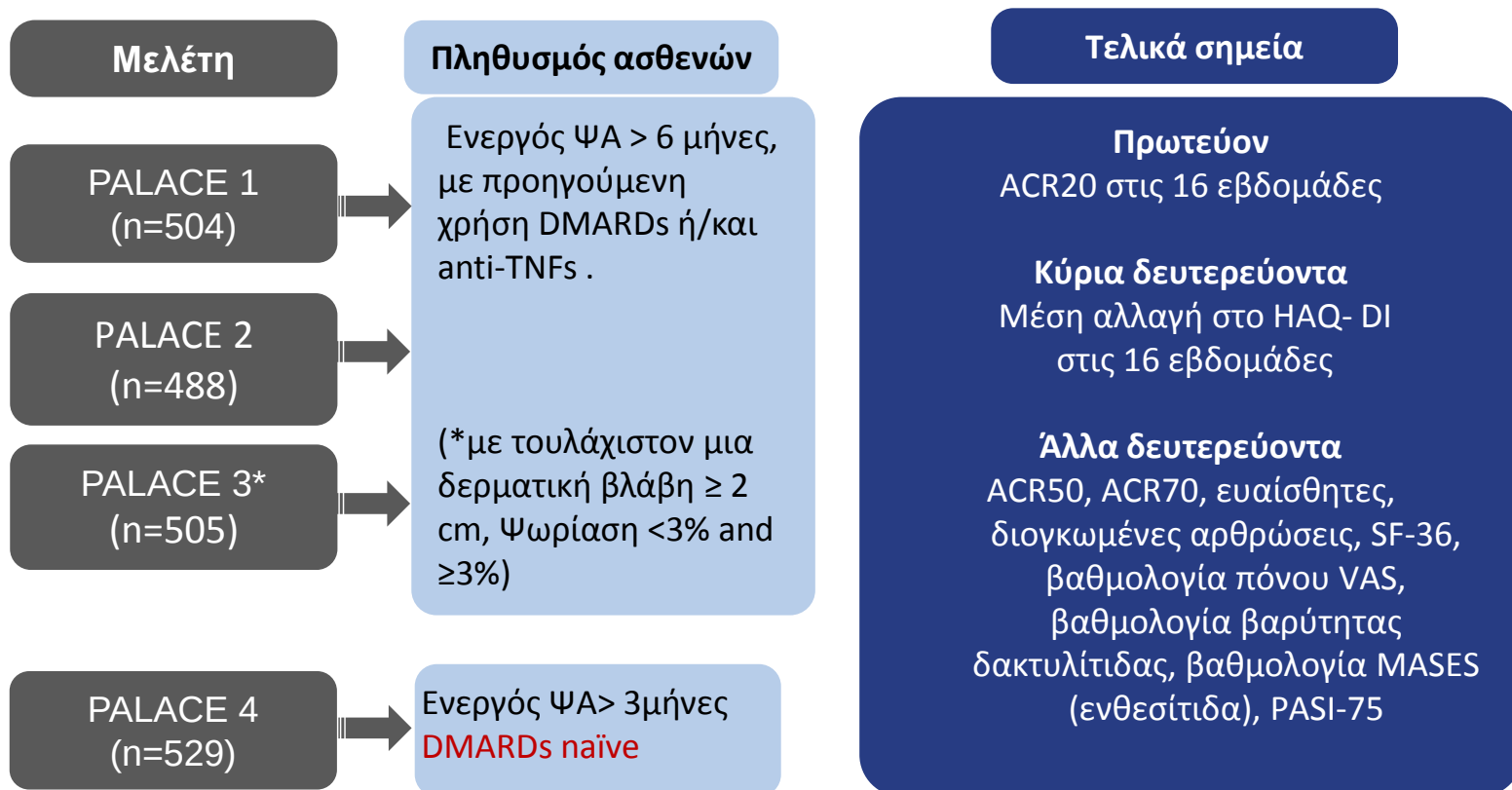
Study PSA-002 (PALACE 1)

Study PSA-003 (PALACE 2)

Study PSA-004 (PALACE 3)

Apremilast: Φάσης III στην ΨΑ (PALACE)

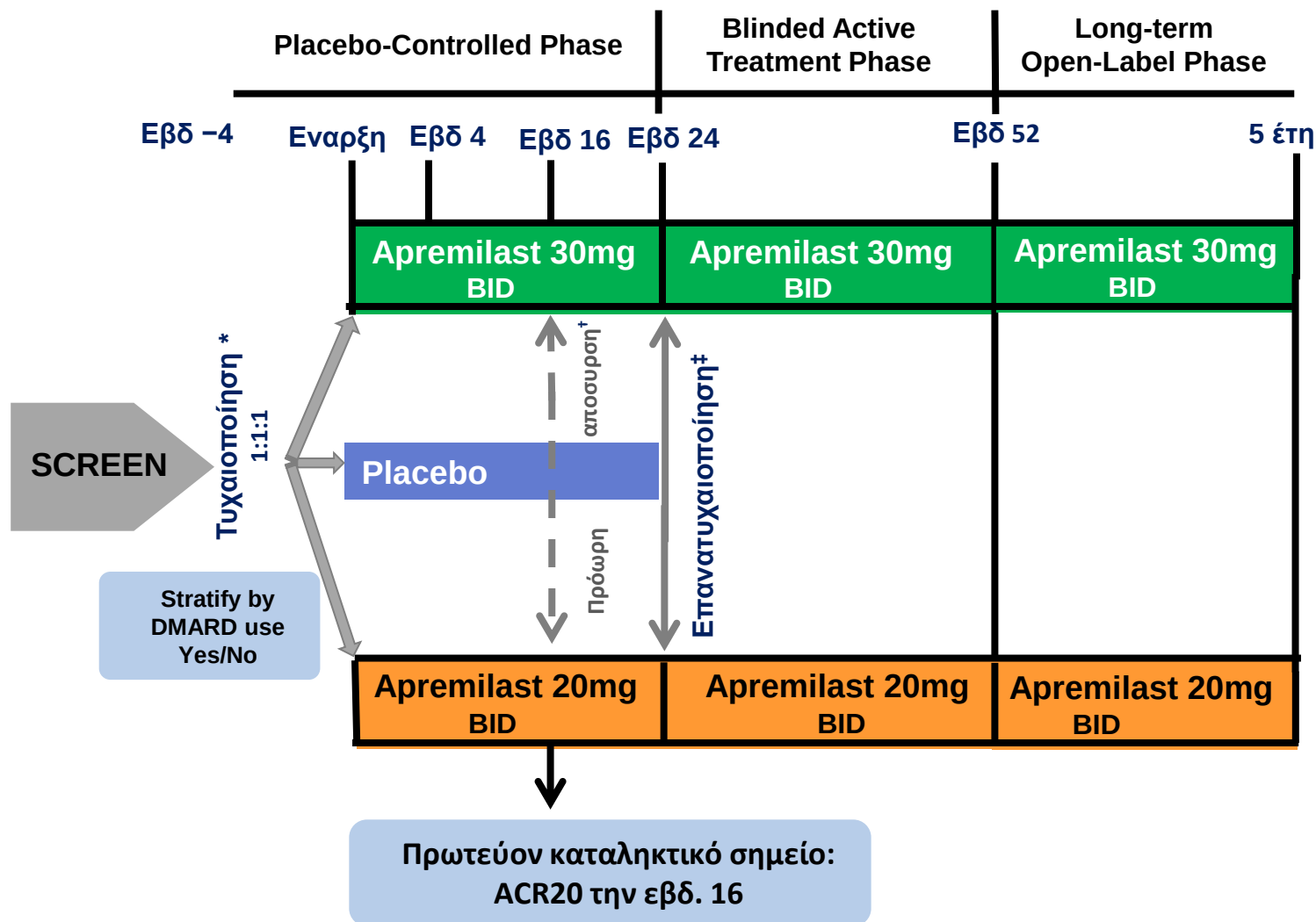
Πολυκεντρικές μελέτες (200 κέντρα σε 25 χώρες) - 2.026 ασθενείς



- Βιολογικοί παράγοντες δεν επιτρέπονταν στη διάρκεια της μελέτης
- Συμβατικά DMARDs συνέχιζαν να λαμβάνονται σε PALACE 1,2,3

Σχεδιασμός μελετών PALACE 1, 2 , 3

Ασθενείς με ενεργή ΨΑ και προηγούμενη χρήση DMARDs



Συγκρίσιμα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των μελετών Palace 1, 2, 3

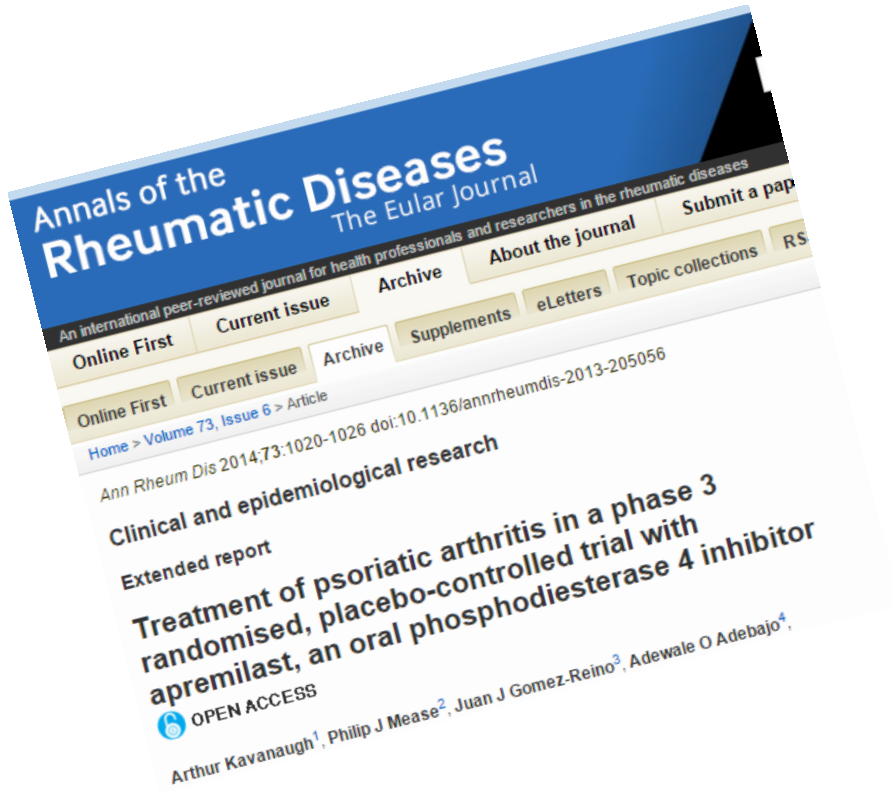
(496 placebo - 500 APR20mg BID - 497 APR30mg BID)

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά	Placebo			Apremilast 20 mg BID			Apremilast 30 mg BID		
	PALACE 1 (n=168)	PALACE 2 (n=159)	PALACE 3 (n=169)	PALACE 1 (n=168)	PALACE 2 (n=163)	PALACE 3 (n=169)	PALACE 1 (n=168)	PALACE 2 (n=162)	PALACE 3 (n=167)
Ηλικία (μέση)	51.5	51.2	49.5	48.7	50.9	49.6	51.4	50.5	49.9
Γυναίκες, %	47.6	53.5	53.8	49.4	58.3	53.3	54.8	58.6	52.7
Λευκή φυλή, %	91.1	95.6	93.5	89.3	92.6	95.3	90.5	96.9	97.6
Βάρος, μέσο, kg	89.8	84.9	84.5	88.8	82.7	86.4	87.1	82.7	83.7
BMI, μέσο, kg/m ²	31.1	29.5	29.5	30.9	29.3	30.1	30.6	29.2	29.2
ΨΑ διάρκεια, μέση, έτη	7.3	7.8	6.8	7.2	7.8	7.7	8.1	6.8	7.5
Διογκωμένες αρθρώσεις	12.8	9.2	11.1	12.5	10.4	11.4	12.8	10.3	11.6
Ευαίσθητες αρθρώσεις	23.3	18.0	18.3	22.2	20.3	20.8	23.1	21.8	20.9
HAQ-DI (0-3),	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2
SF-36v2 PF	33.8	34.5	34.3	35.1	34.5	34.9	33.0	33.7	34.2
SF-36v2 PCS	34.4	35.0	34.2	35.0	34.6	35.4	33.8	33.3	34.3
Προηγούμενη χρήση μόνο cs DMARDs, %	71.4	84.9	71.6	76.8	82.8	69.8	73.8	82.7	74.3
Προηγούμενη χρήση βιολογικών, %	24.4	14.5	28.4	22.0	17.2	29.6	24.4	14.2	25.7
cs DMARD στην έναρξη, %	65.5	71.1	59.8	66.1	69.9	61.5	63.1	69.8	60.5
Κορτικοστεροειδή στην έναρξη, %	7.1	12.6	9.5	14.9	22.1	20.1	9.5	15.4	13.8
ΜΣΑΦ στην έναρξη, %	70.2	67.9	68.0	73.2	70.6	71.6	71.4	70.4	72.5

Apremilast

Αποτελεσματικότητα

PALACE 1 – 24 εβδομάδες



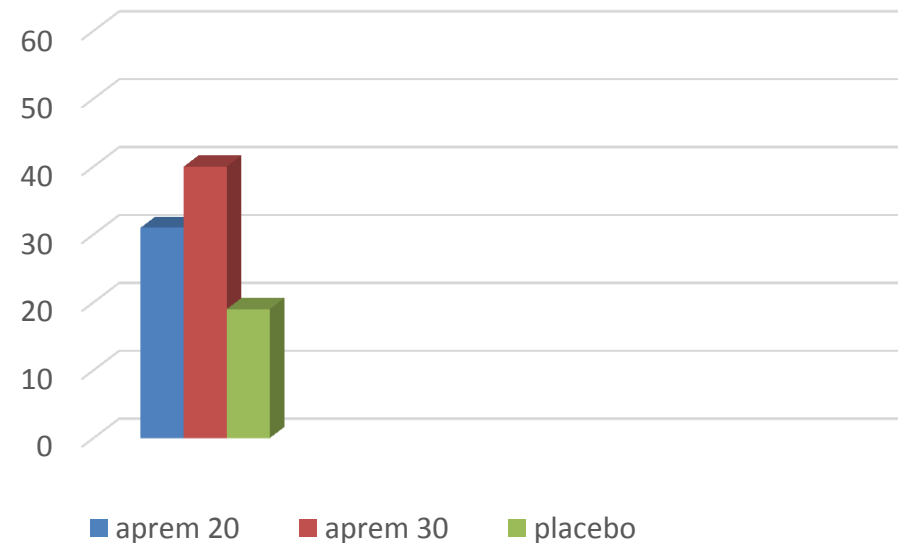
Εβδομάδα 16 - ACR20

- Apremilast 20 mg BID: **30,4%** ($p < 0,01$)
- Apremilast 30 mg BID: **38,1%** ($p < 0,0001$)
- Placebo: **19%**

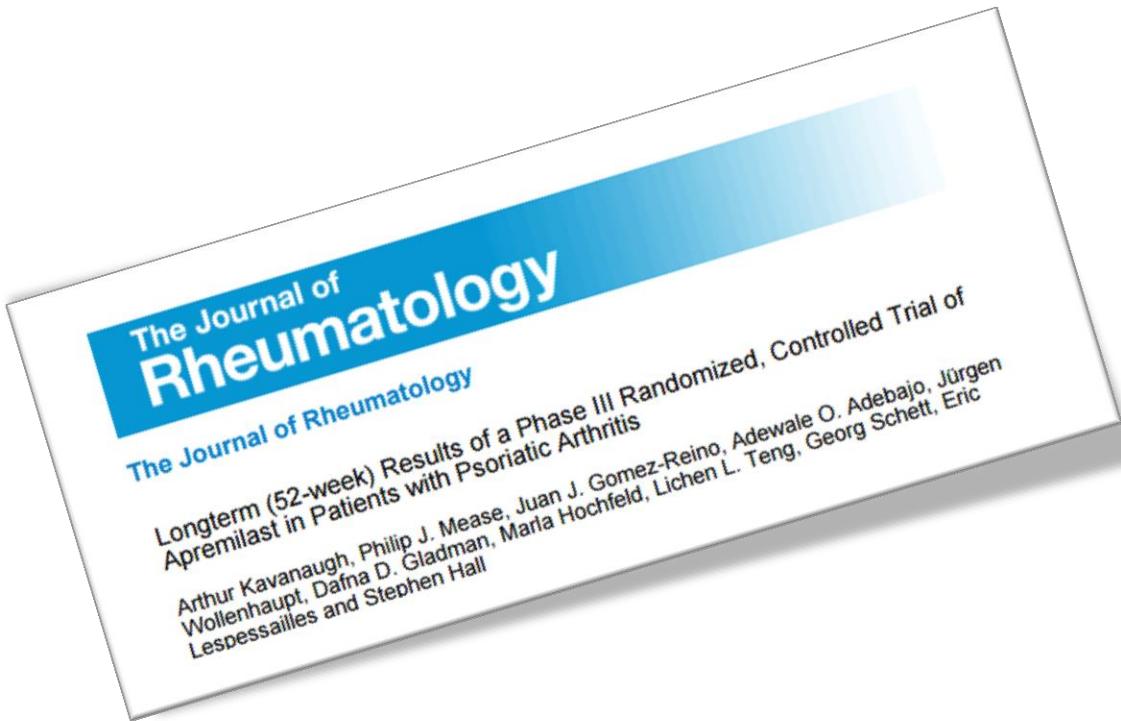
24-week, placebo-controlled, patients (N=504) were randomised (1:1:1)

- Placebo
- Apremilast 20 mg BID
- Apremilast 30 mg BID

ACR 20



PALACE 1 – 52 εβδομάδες

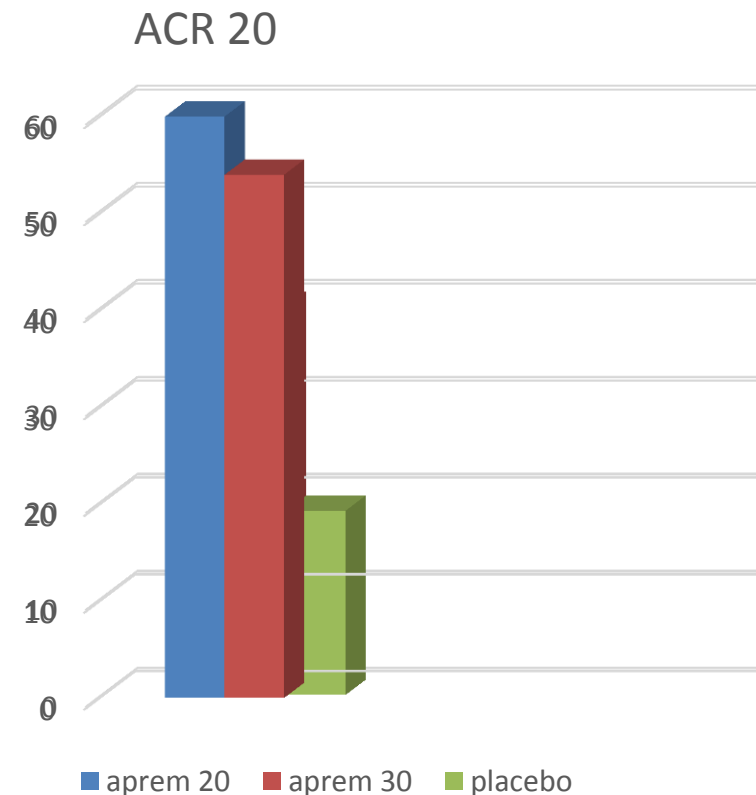


Εβδομάδα 52 - ACR20

- Apremilast 20 mg BID: **63%**
- Apremilast 30 mg BID: **54,6%**

At 24-week, all remaining placebo patients were re-randomised) to:

- Apremilast 20 mg BID
- Apremilast 30 mg BID



PALACE 1 – 156 εβδομάδες

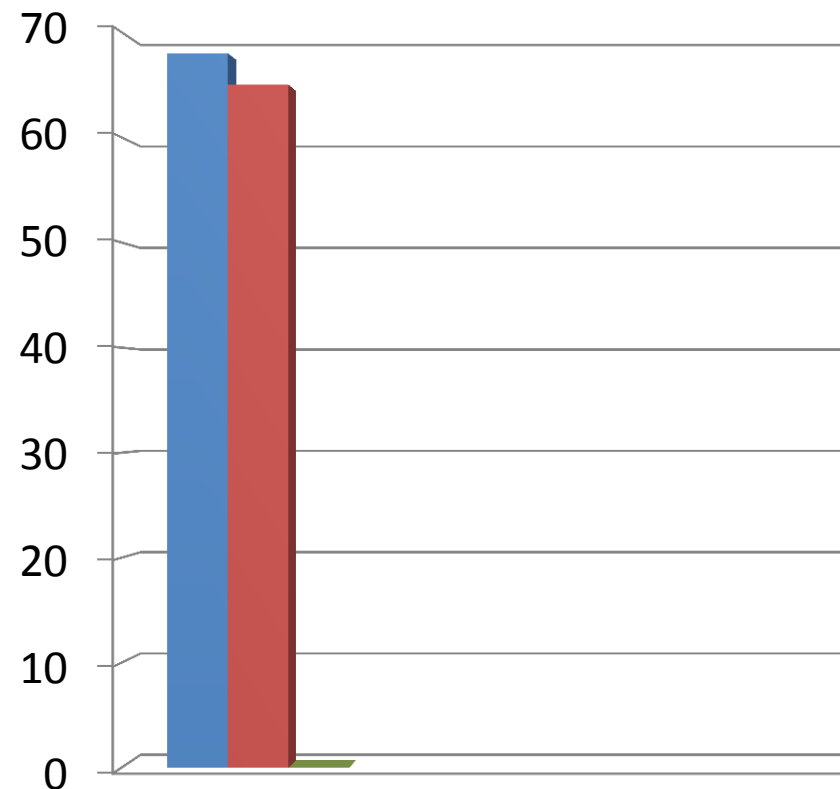
ACR 2015



Εβδομάδα 156 - ACR20

- Apremilast 20 mg BID: **68%**
- Apremilast 30 mg BID: **65%**

52% of patients randomized at baseline completed week 156



PALACE 2 – 24 εβδομάδες

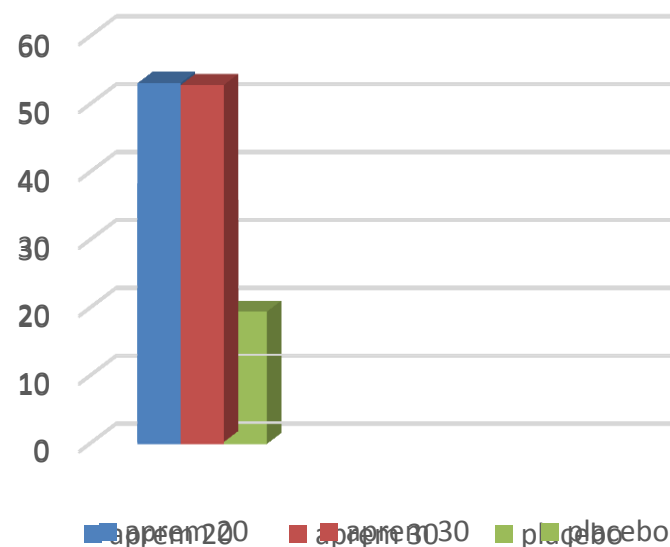
ACR 2013



52-week, placebo-controlled, patients (N=484) were randomised (1:1:1)

- Placebo
- Apremilast 20 mg BID
- Apremilast 30 mg BID

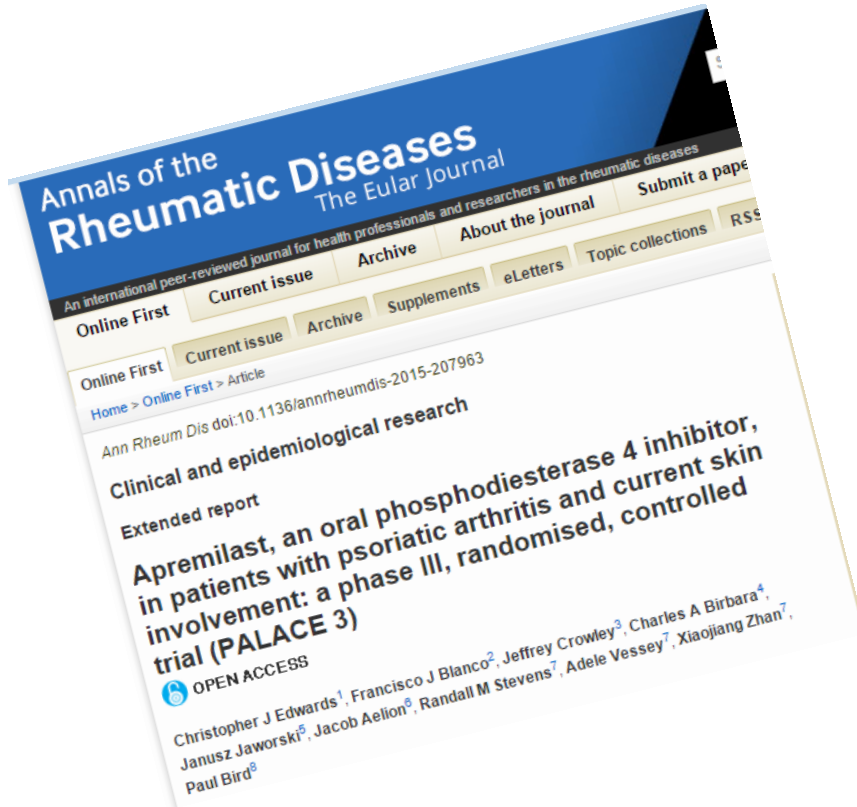
ACR 20



Εβδομάδα 52 - ACR20

- Apremilast 20 mg BID: **55,4%** (p<0,0002)
- Apremilast 30 mg BID: **55,4%** (p<0,002)
- Placebo: **19,5%**

PALACE 3 – 24 εβδομάδες



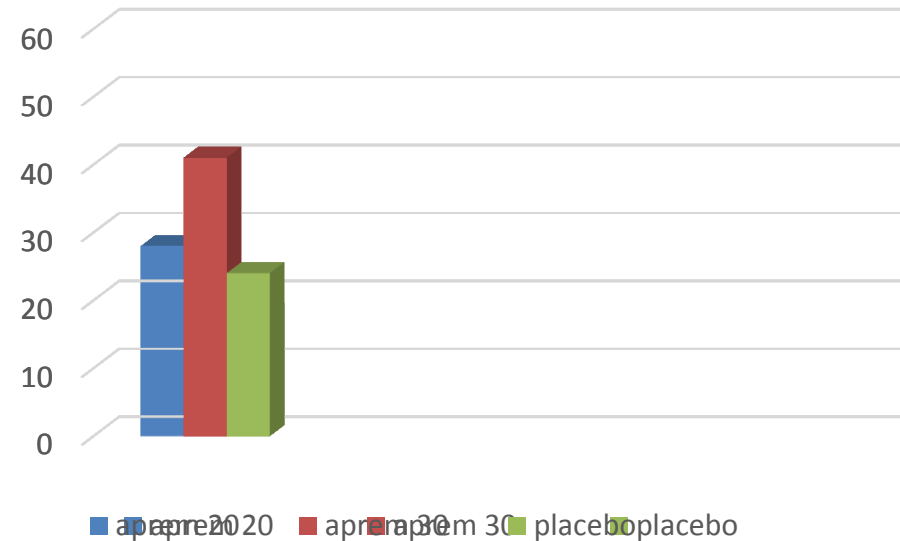
Εβδομάδα 16 – 50% PASI

- Apremilast 30 mg BID: **43%** ($p < 0,009$)
- Placebo: **24%**
- Apremilast 20 mg BID: **41%** ($p < 0,0001$)
- Placebo: **18%**

52-week, placebo-controlled, patients (N=505) were randomised (1:1:1)

- Placebo
- Apremilast 20 mg BID
- Apremilast 30 mg BID

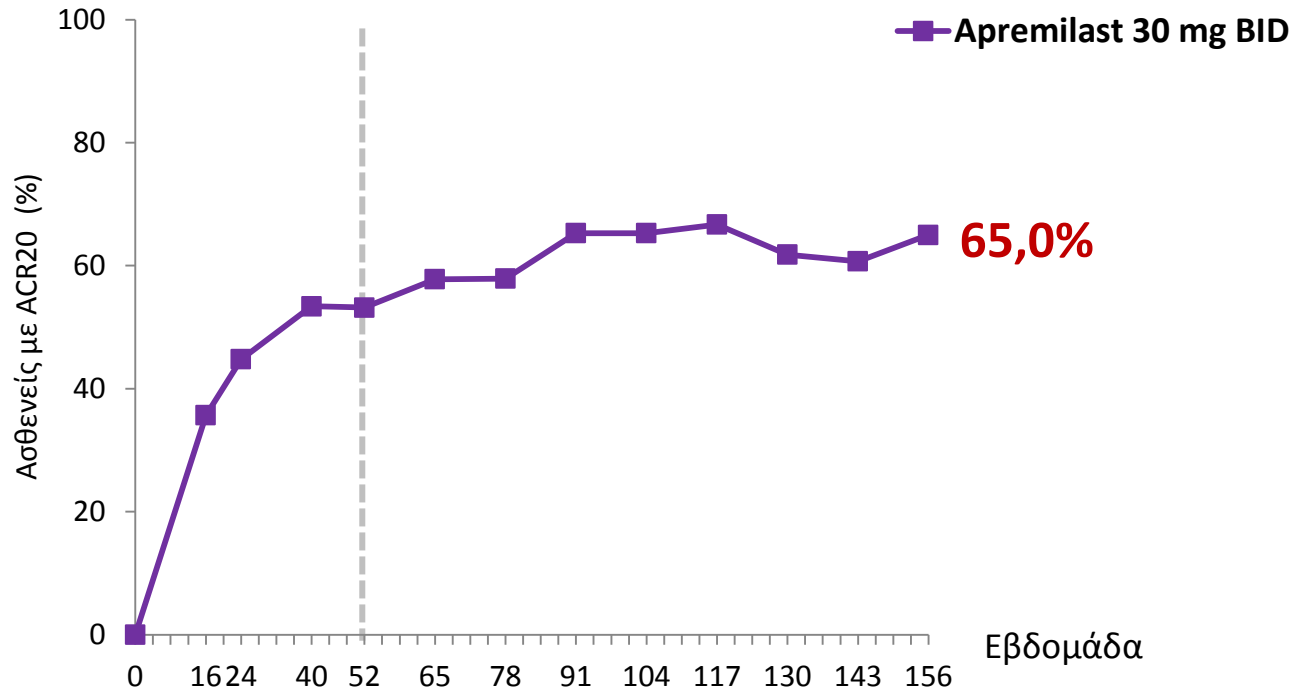
ΔΕΛΤΑ PASI



Διατήρηση του αποτελέσματος

156 εβδομάδες (Palace 1)

Ανταπόκριση ACR20

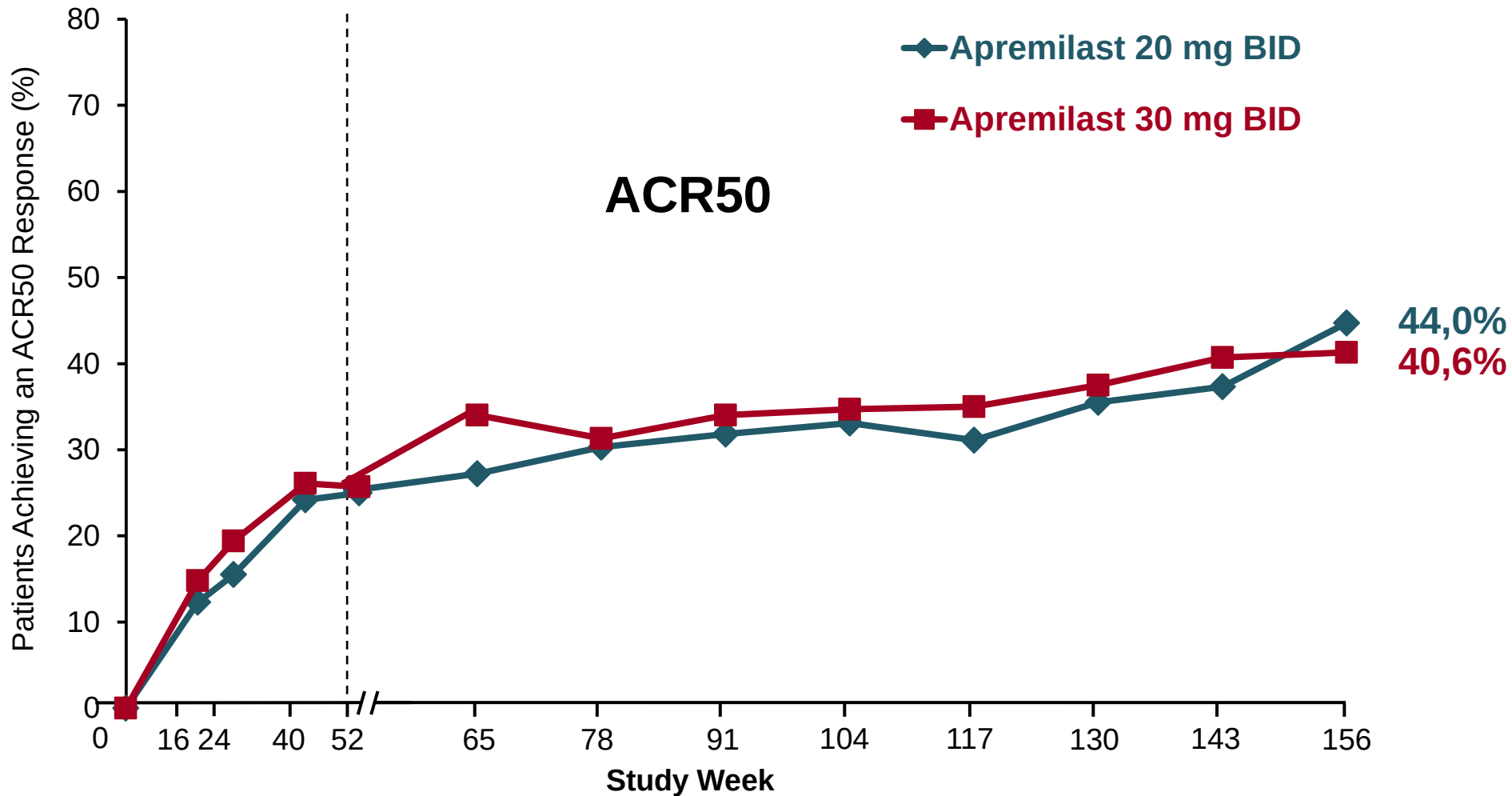


Apremilast 20 mg BID, n/m
Apremilast 30 mg BID, n/m

109/183	89/167	85/161	88/148	84/138	78/134	84/132	77/130	85/125
101/190	96/166	92/159	98/150	94/144	96/144	89/144	85/140	89/137

156 εβδομάδες (Palace 1)

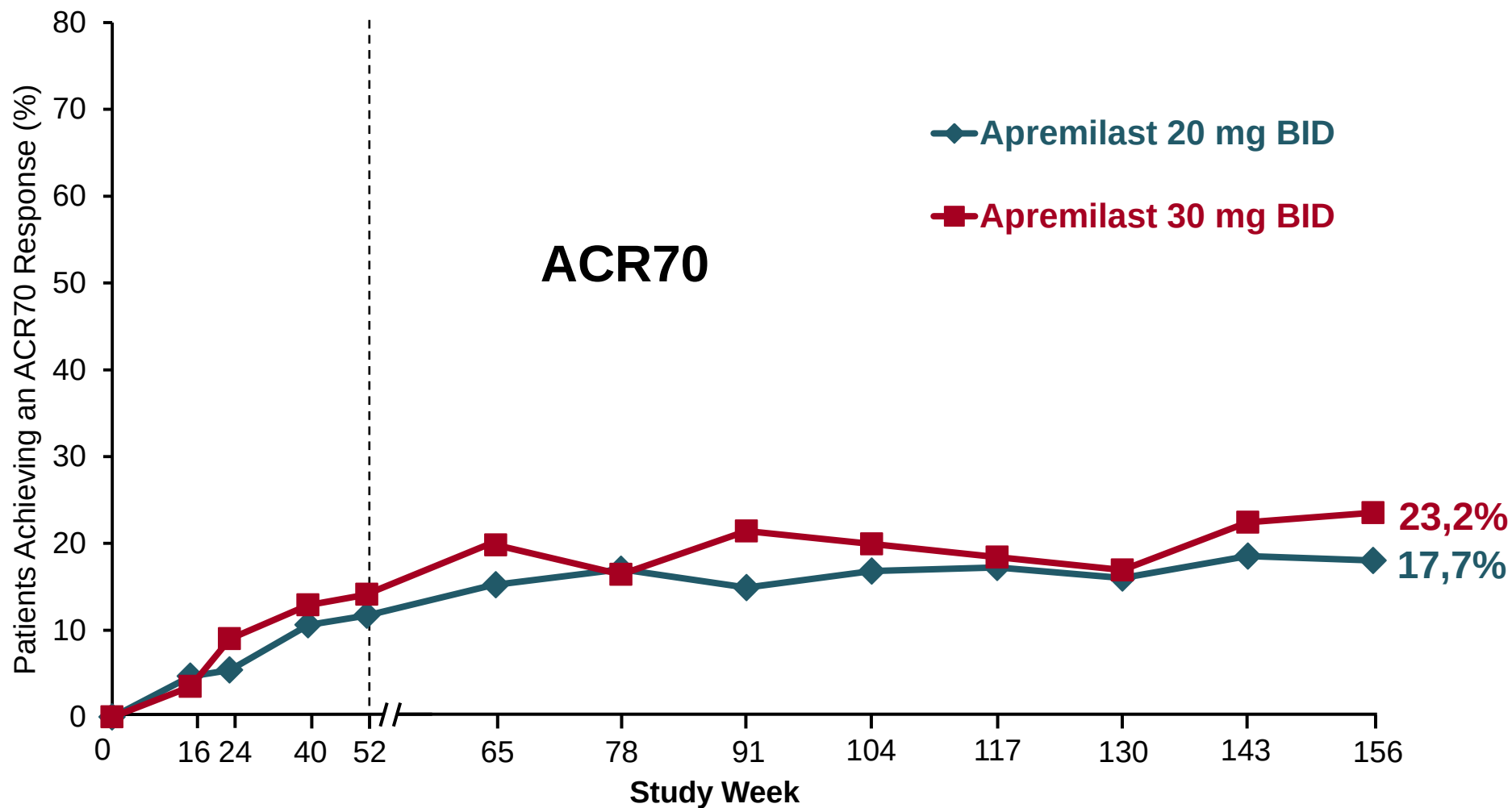
Ανταπόκριση ACR50



Apremilast 20 mg BID, n/m	45/180	44/166	47/159	47/151	45/139	41/135	47/135	48/131	55/125
Apremilast 30 mg BID, n/m	49/191	56/168	49/160	50/150	49/144	49/143	53/144	56/140	56/138

156 εβδομάδες (Palace 1)

Ανταπόκριση ACR70

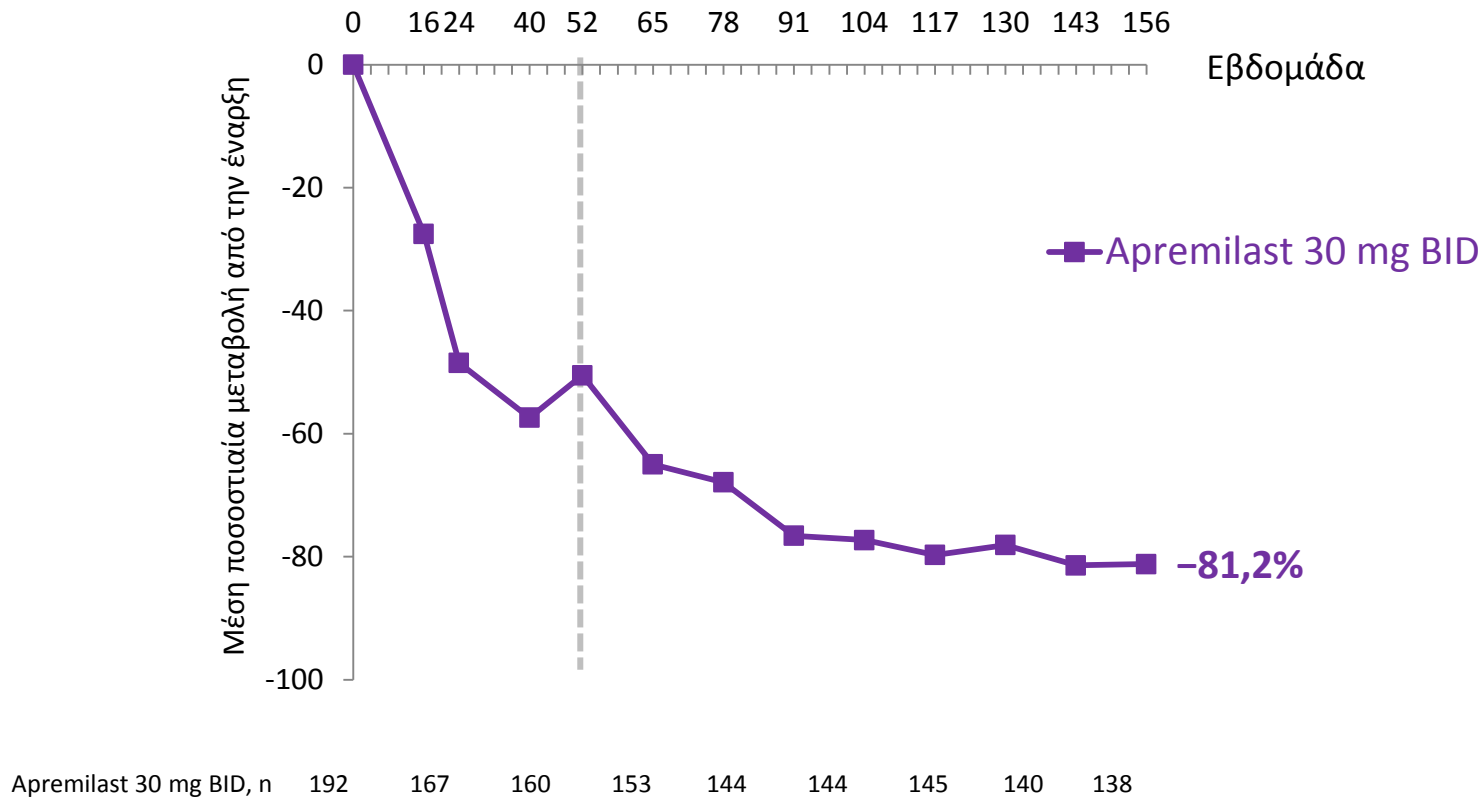


Apremilast 20 mg BID, n/m	21/179	25/168	26/156	22/151	23/139	23/136	21/134	24/132	22/124
Apremilast 30 mg BID, n/m	27/191	33/169	26/161	32/152	28/143	26/144	24/145	31/140	32/138

Διατήρηση του αποτελέσματος

156 εβδομάδες (Palace 1)

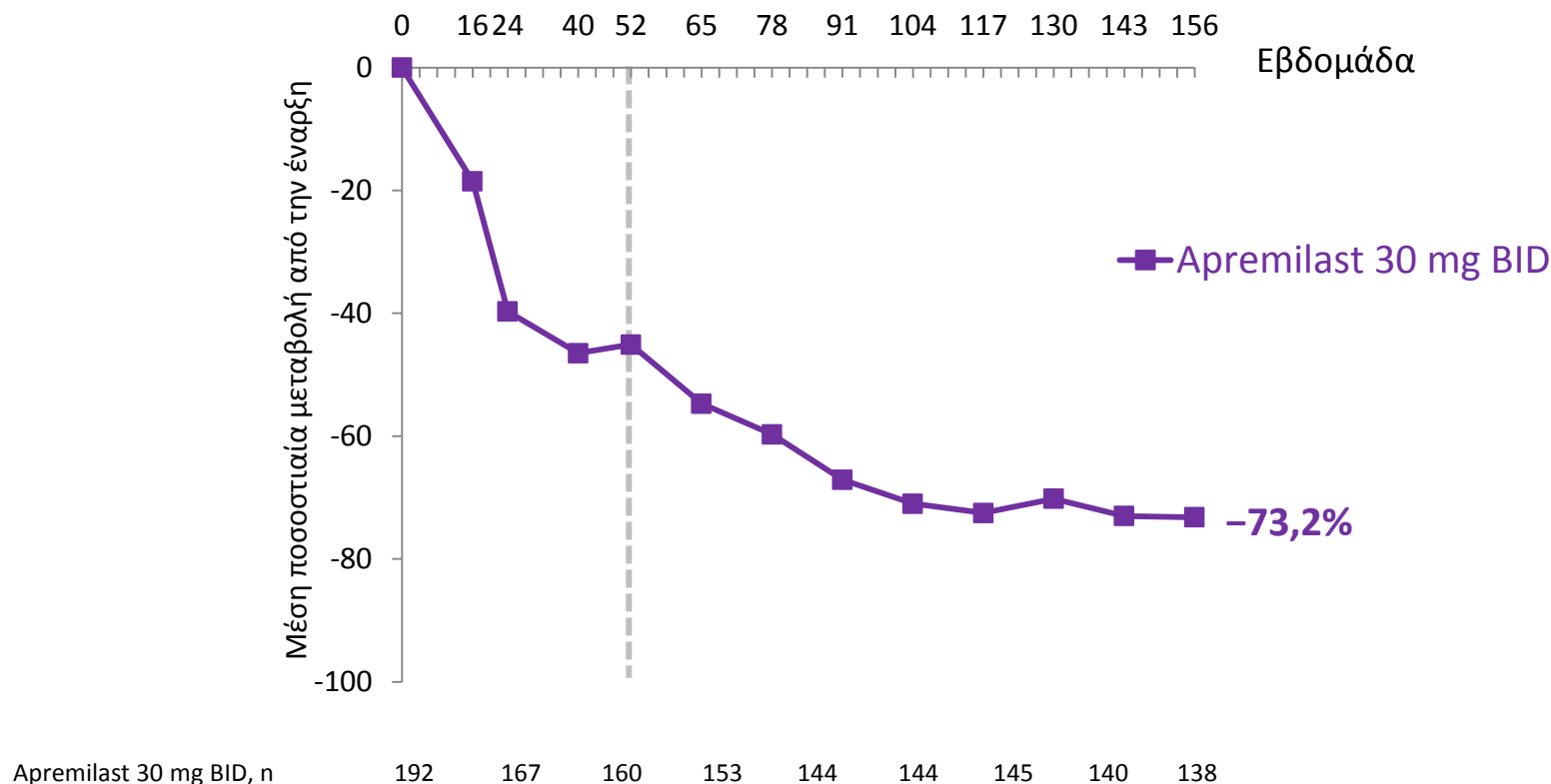
Μείωση αριθμού διογκωμένων αρθρώσεων



Διατήρηση του αποτελέσματος

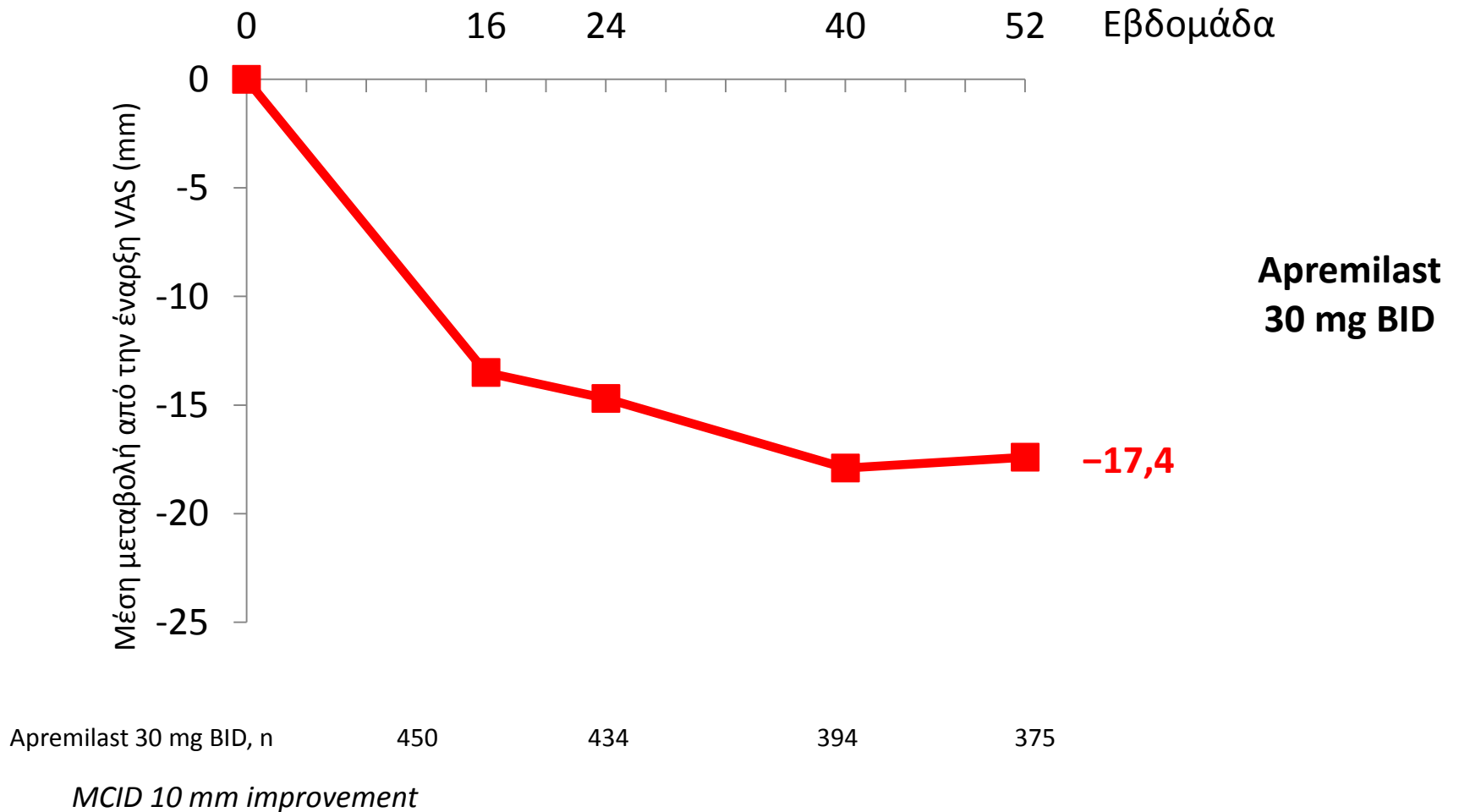
156 εβδομάδες (Palace 1)

Μείωση αριθμού ευαίσθητων αρθρώσεων



52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Μείωση του πόνου (VAS)

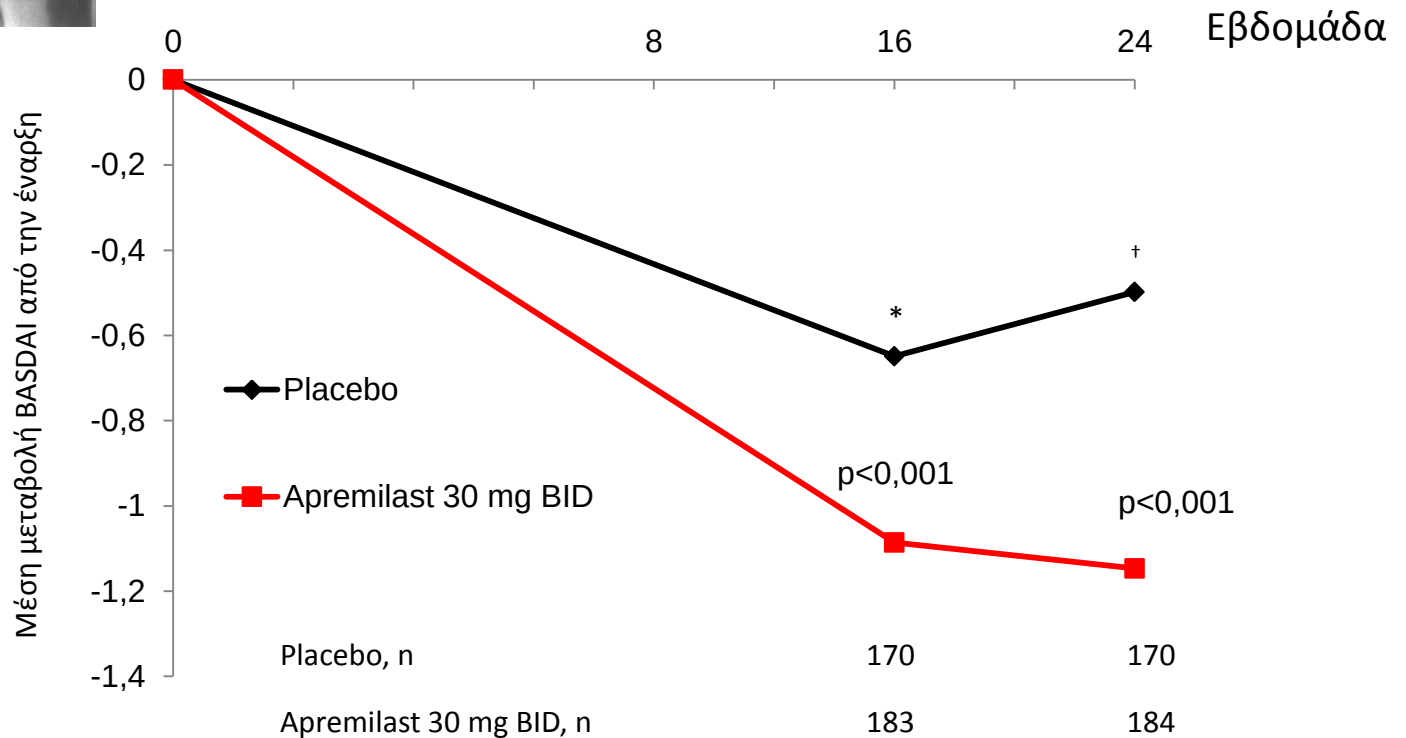


Εβδομάδα 24 - Συγκεντρωτικά δεδομένα (Palace 1, 2, 3)

Αξονική προσβολή

37% (548/1493) - 2,1% κυρίως αξονική προσβολή

Μεταβολή BASDAI



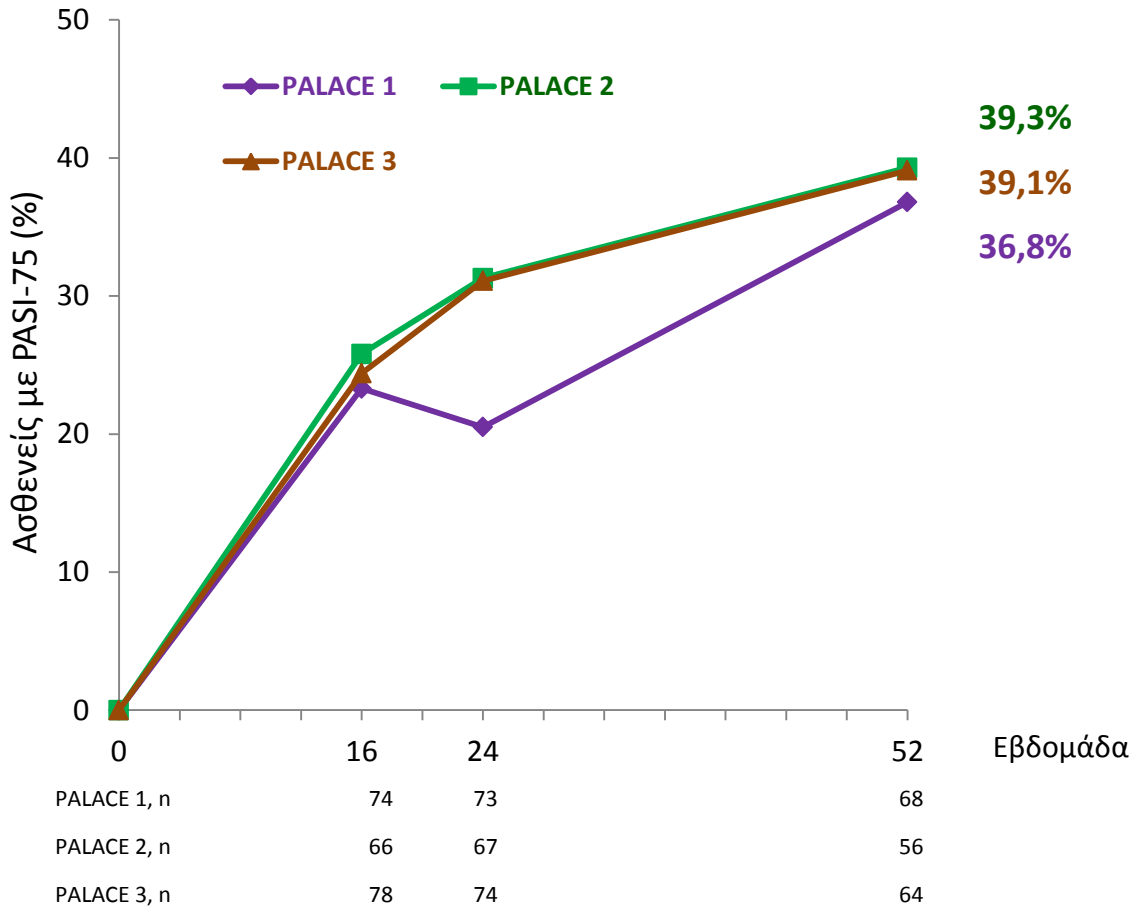
Ασθενείς με προϋπάρχουσα αξονική προσβολή και βαθμολογία BASDAI ≥ 4 κατά την έναρξη

Mean Baseline BASDAI : 5,8 Placebo -5.91 Apremilast

52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Βελτίωση δέρματος (ψωριασικών βλαβών)

Μεταβολή PASI-75



Ασθενείς με $\geq 3\%$ επιφάνειας σώματος με δερματικές βλάβες

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

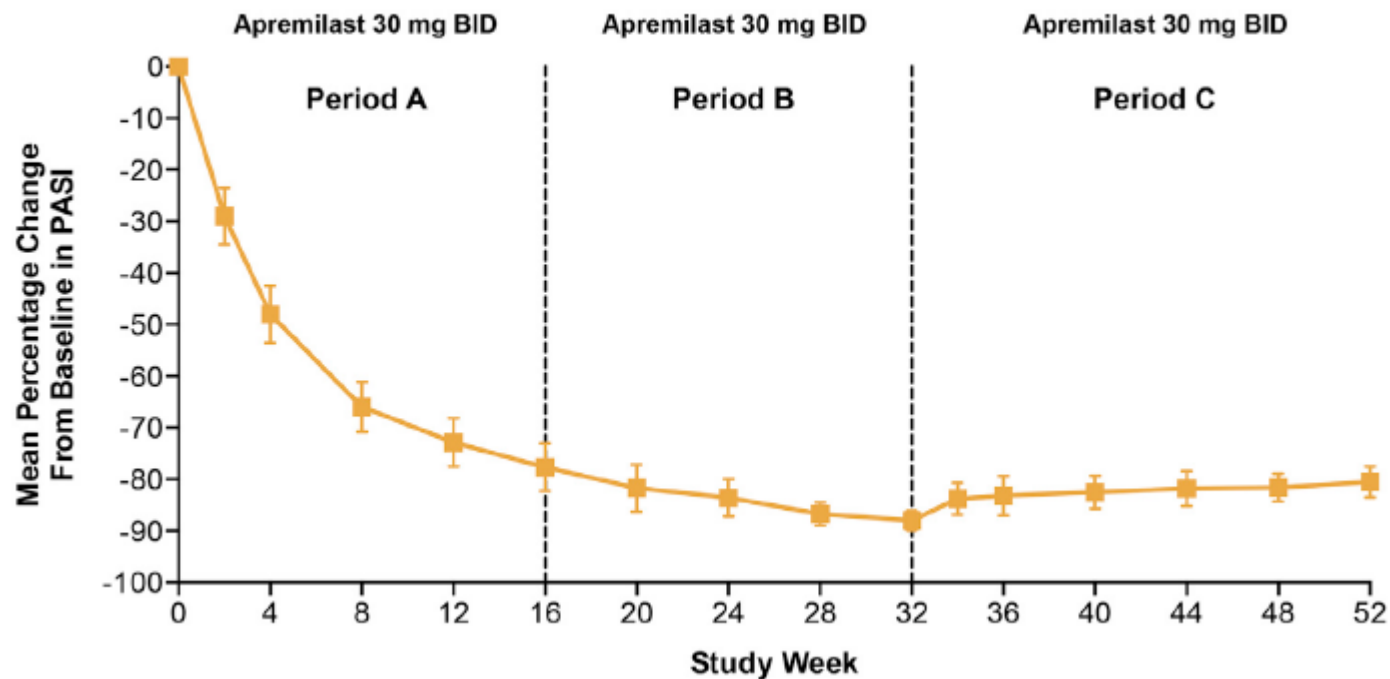
52 εβδομάδες (ESTEEM 1)

Μείωση των ψωριασικών βλαβών

Βελτίωση του δείκτη PASI 75

RCT 16 - 32 εβδομάδων και open extension έως τις 52 εβδομάδες

Placebo n=282, Apremilast n=562



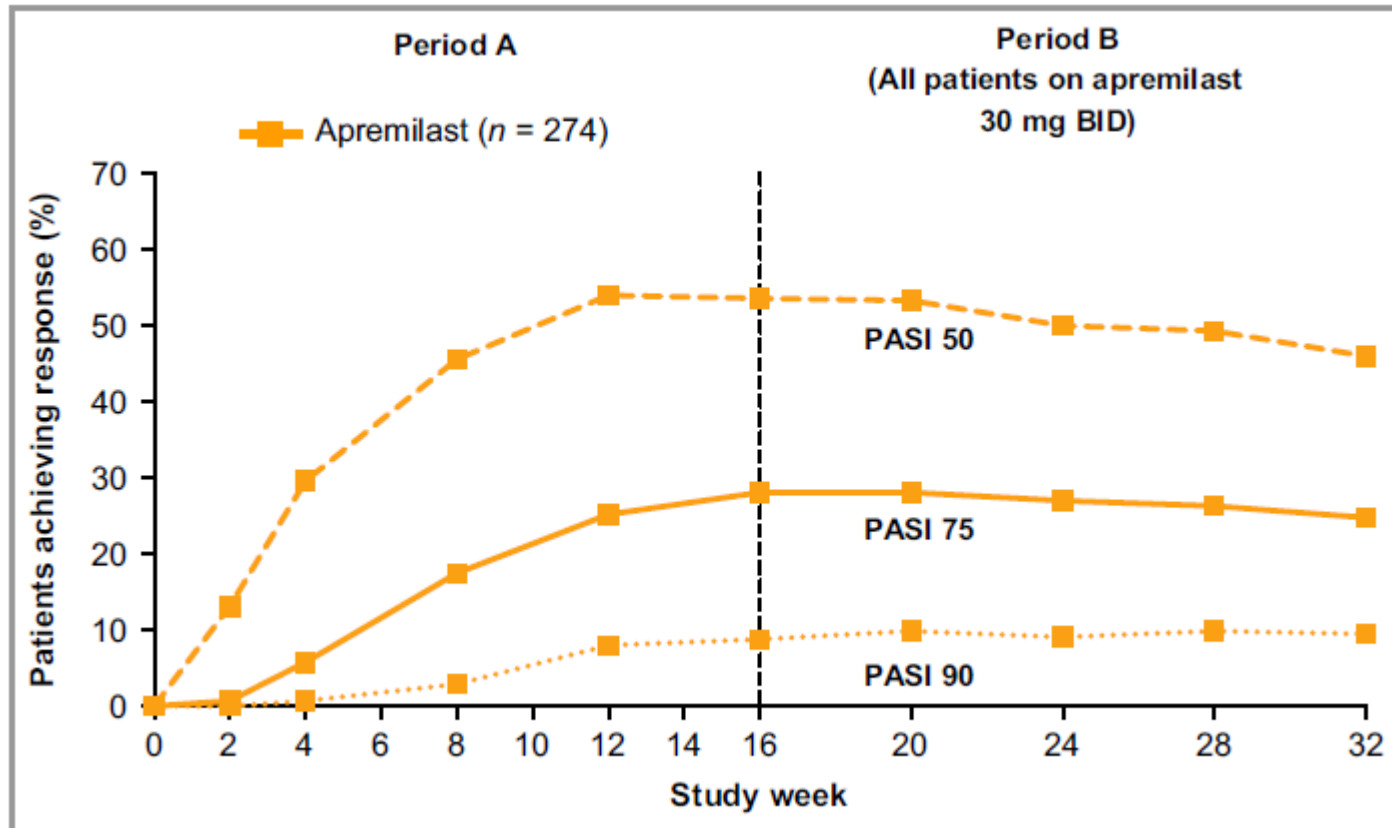
ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

32 εβδομάδες (ESTEEM 2)

Μείωση των ψωριασικών βλαβών

Ποσοστά PASI 50, PASI 75, PASI 90

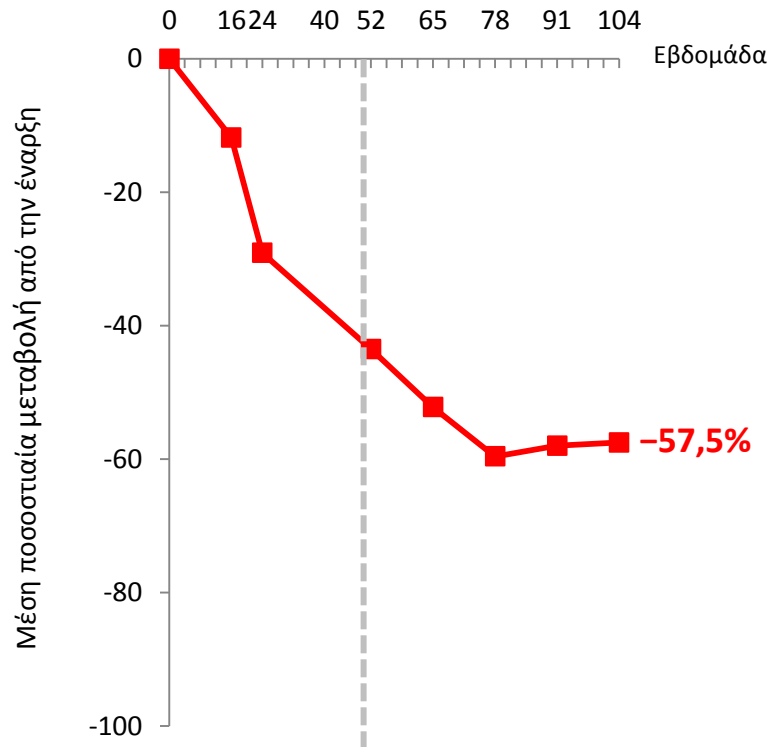
RCT 16 - 32 εβδομάδων, Placebo n=137, Apremilast n=274



Εβδομάδα 104 - Συγκεντρωτικά δεδομένα (Palace 1, 2, 3)

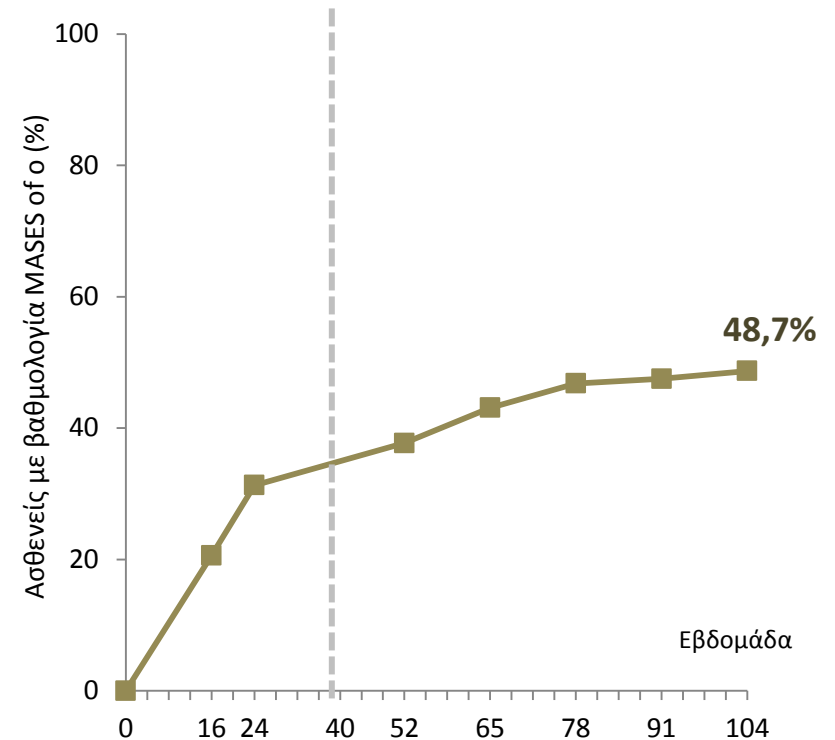
Ενθεσίτιδα

Ποσοστιαία μείωση MASES



Apremilast 30 mg BID, n 377 341 329 314 302

Ποσοστό ασθενών χωρίς ενθεσίτιδα



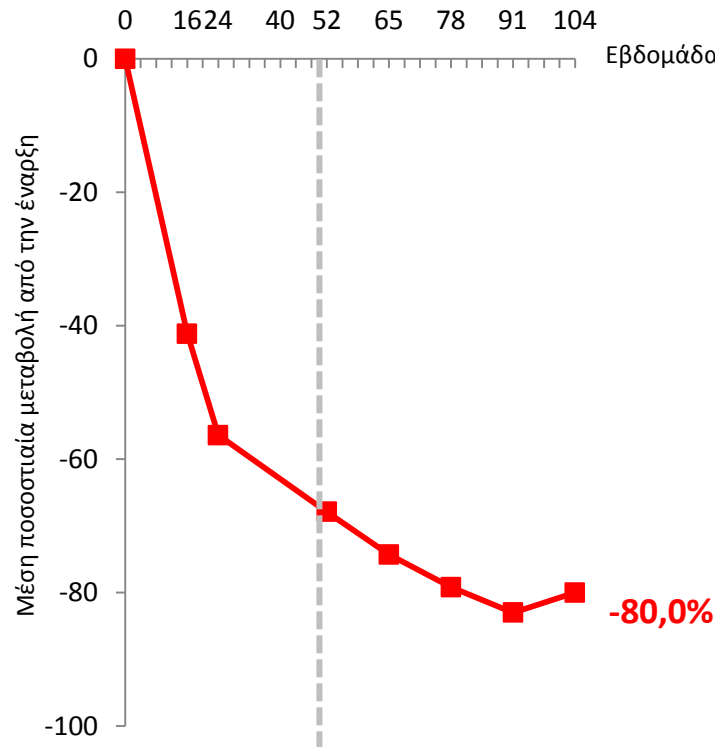
142/377 147/341 154/329 1 49/314 147/302

Ασθενείς σε Apremilast 30 mg BID χωρίς ενθεσίτιδα κατά την έναρξη

Εβδομάδα 104 - Συγκεντρωτικά δεδομένα (Palace 1, 2, 3)

Δακτυλίτιδα

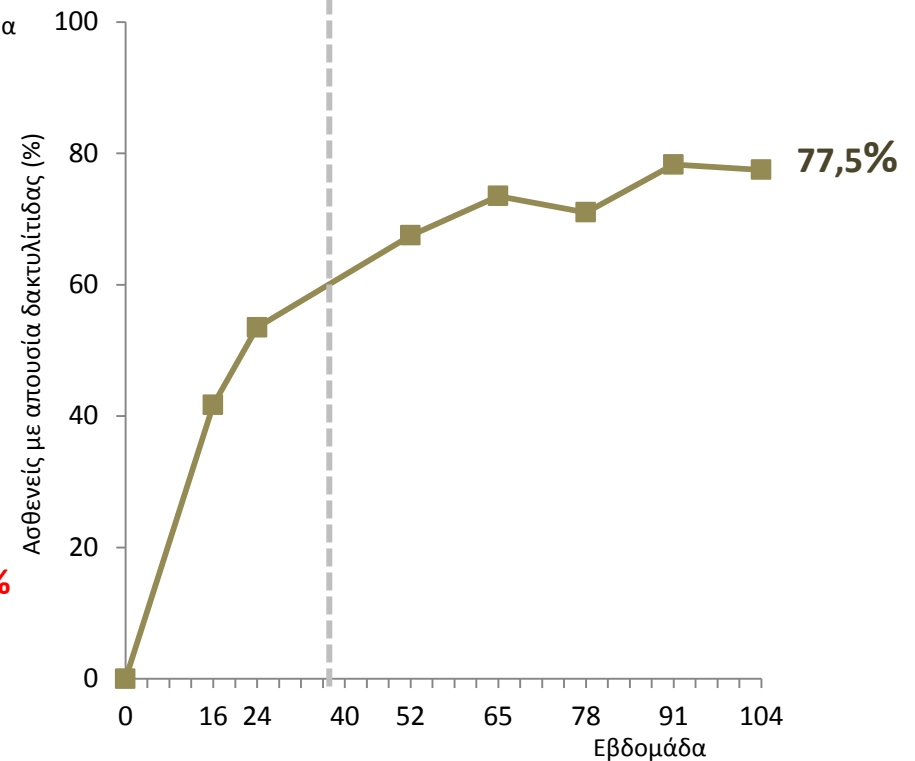
Ποσοστιαία μείωση δακτυλίτιδας



Apremilast 30 mg BID, n

249 226 221 207 200

Ποσοστό ασθενών χωρίς δακτυλίτιδα



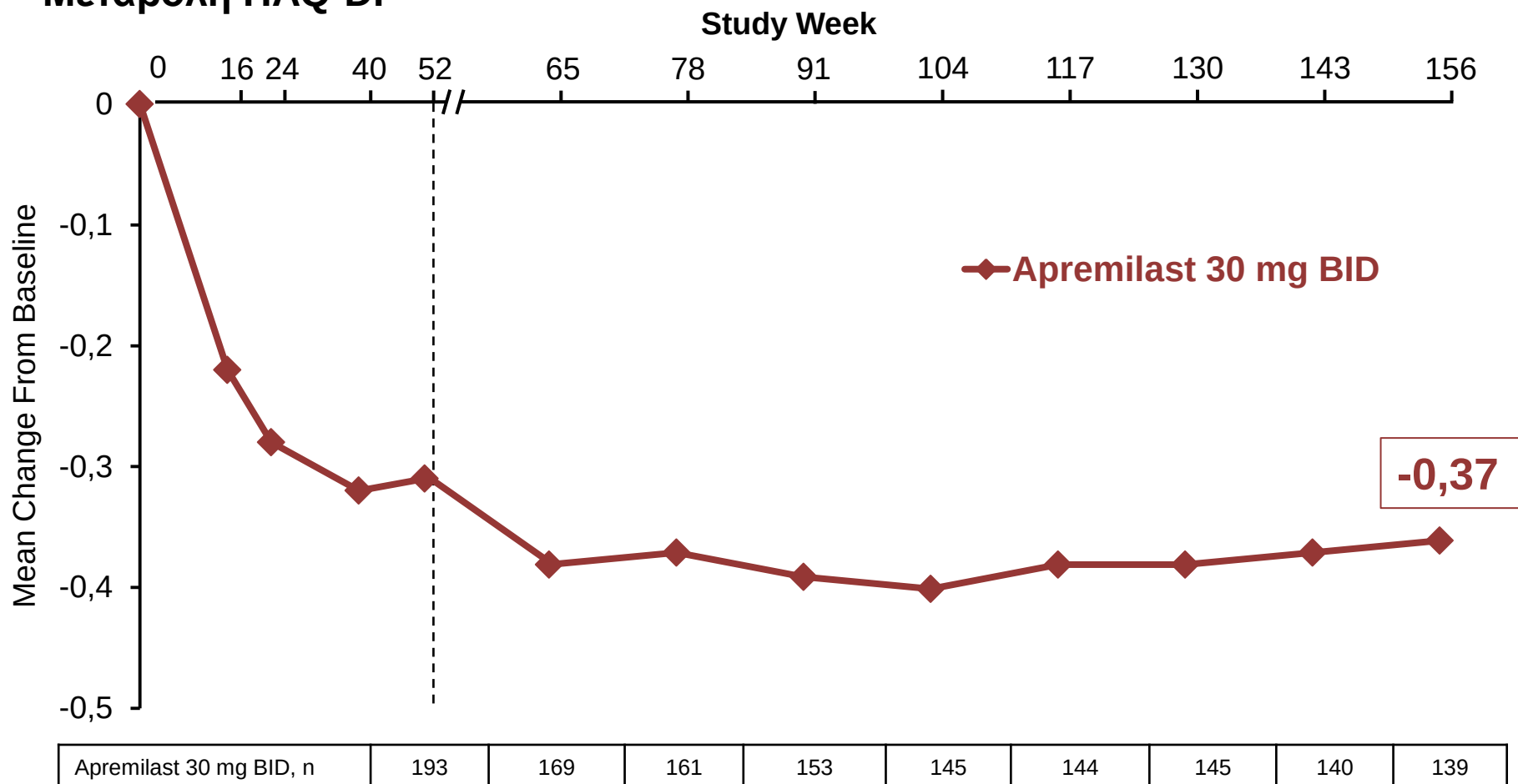
168/249 166/226 157/221 162/207 155/200

Ασθενείς σε Apremilast 30 mg BID χωρίς δακτυλίτιδα κατά την έναρξη

156 εβδομάδες (Palace 1)

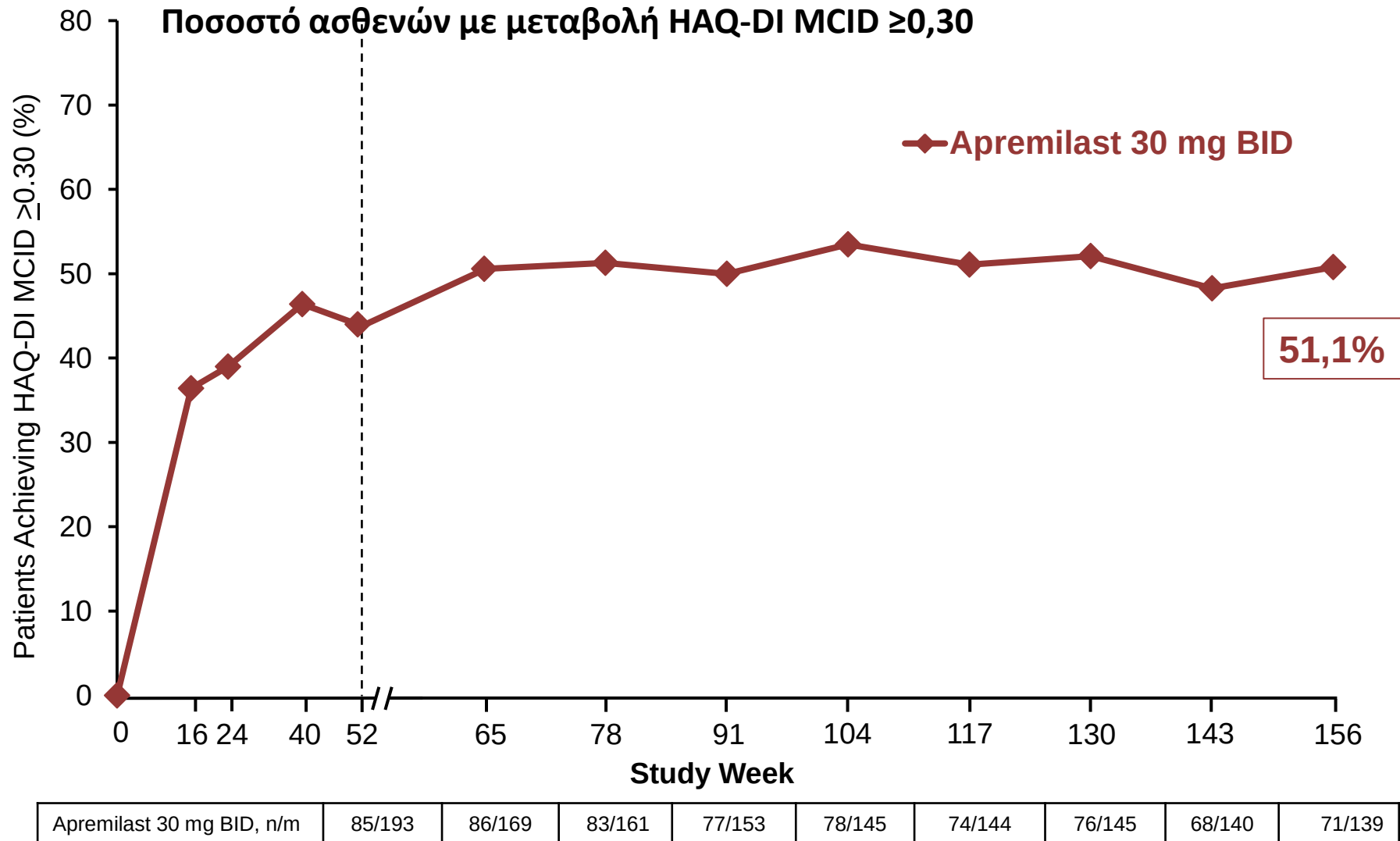
Βελτίωση της ποιότητας ζωής I

Μεταβολή HAQ-DI



156 εβδομάδες (Palace 1)

Βελτίωση της ποιότητας ζωής II



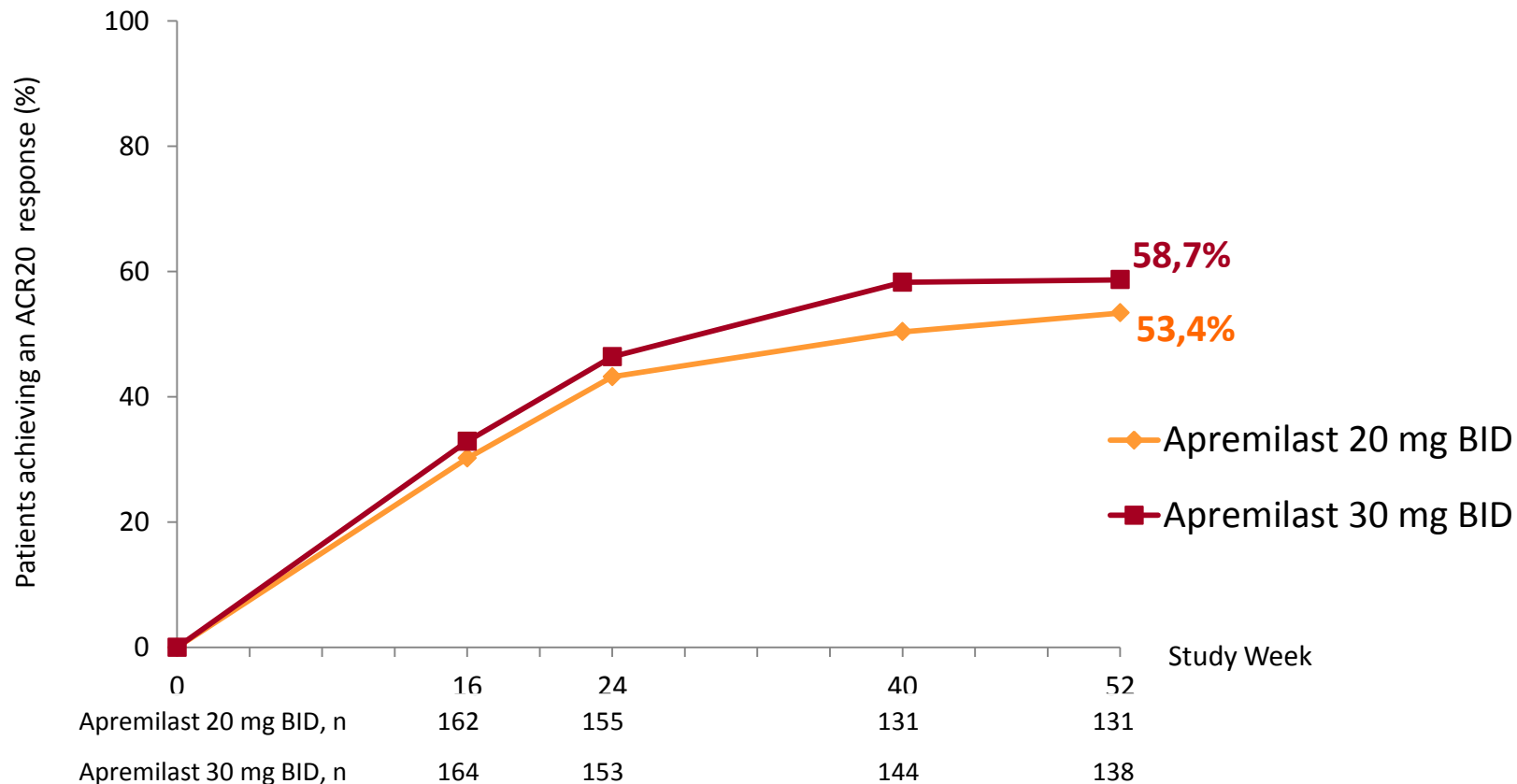
Apremilast
«Μονοθεραπεία»
πριν από τα DMARDs

PALACE 4

Ναίve σε DMARDs - Μονοθεραπεία

52 εβδομάδες (Palace 4)

Ανταπόκριση ACR20



Ναίμε σε DMARDs - Μονοθεραπεία

104 εβδομάδες (Palace 4)

Ανταποκρίσεις ACR

Apremilast 30mg BID

- Ανταπόκριση ACR20: **61,4%** (105/171)
- Ανταπόκριση ACR50: **40,7%** (70/172)
- Ανταπόκριση ACR70: **19,2%** (33/172)

Apramilast

Ασφάλεια

52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Συγκεντρωτικά δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών

	Εβδομάδες 0 ως 24			Εβδομάδες 0 ως 52	
	Placebo (n=495)	Apremilast 20 mg BID (n=720)	Apremilast 30 mg BID (n=721)	Apremilast 20 mg BID (n=720)	Apremilast 30 mg BID (n=721)
ΑΕ σύνοψη, n (%)					
≥ 1 ΑΕ	235 (47.5)	456 (63.3)	476 (66.0)	524 (72.8)	534 (74.1)
≥1 SAE	19 (3.8)	34 (4.7)	35 (4.9)	49 (6.8)	52 (7.2)
≥ 1 βαριά ΑΕ	19 (3.8)	38 (5.3)	47 (6.5)	48 (6.7)	60 (8.3)
ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας	21 (4.2)	48 (6.7)	51 (7.1)	54 (7.5)	60 (8.3)
Θάνατοι	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Συχνές ΑΕ (5%)					
Διάρροια	14 (2.8)	80 (11.1)	109 (15.1)	88 (12.2)	118 (16.4)
Ναυτία	23 (4.6)	63 (8.8)	94 (13.0)	71 (9.9)	111 (15.4)
Κεφαλαλγία	23 (4.6)	56 (7.8)	72 (10.0)	65 (9.0)	80 (11.1)
URTI	15 (3.0)	55 (7.6)	54 (7.5)	82 (11.4)	67 (9.3)
Ρινοφαρυγγίτιδα	13 (2.6)	41 (5.7)	35 (4.9)	57 (7.9)	50 (6.9)

***The nature, incidence, and severity of AEs were comparable through the 24-wk and 52-wk periods-
These data do not indicate a need for laboratory monitoring***

52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Ποσοστό ασθενών που διέκοψε λόγω Γαστρεντερικών διαταραχών

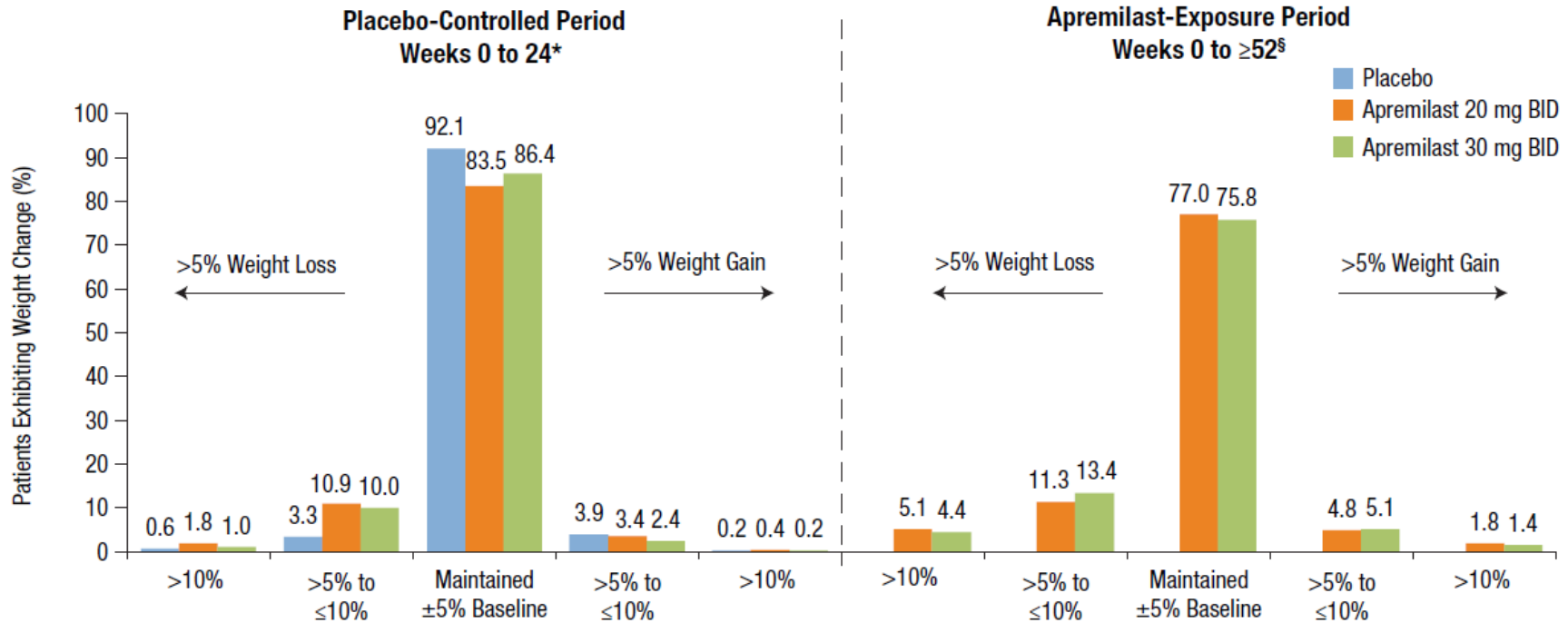
	Apremilast 20 mg BID (n=720)	Apremilast 30 mg BID (n=721)
Οποιαδήποτε	20 (2.8)	37 (5.1)
Διάρροια	6 (0.8)	16 (2.2)
Ναυτία	8 (1.1)	16 (2.2)
Έμετος	1 (0.1)	6 (0.8)
Κοιλιακό άλγος	4 (0.6)	3 (0.4)

Οι Γαστρεντερολογικές ΑΕ ήταν αυτοπεριοριζόμενες και δεν επανεμφανίστηκαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία με Apremilast

Η διάρροια και η ναυτία εμφανίστηκαν συχνότερα τις πρώτες 2 εβδομάδες της έκθεσης σε Apremilast και υποχωρούν σε 4 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση μετά τον πρώτο μήνα χορήγησης. Κατά κανόνα ήταν ήπιες έως μέτριες (μόνο 0,3% σοβαρές).

52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Μεταβολή σωματικού βάρους



Placebo, n/m	3/491	16/491	452/491	19/491	1/491	NA				
Apremilast 20 mg BID, n/m	9/496	54/496	414/496	17/496	2/496	36/708	80/708	545/708	34/708	13/708
Apremilast 30 mg BID, n/m	5/491	49/491	424/491	12/491	1/491	31/711	95/711	539/711	36/711	10/711

Η απώλεια βάρους δεν είναι δόσοεξαρτώμενη δεν προκαλεί ιατρικές συνέπειες και δεν σχετίζεται με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ και εμφανίζεται κυρίως μετά τη 16^η εβδομάδα

104 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Συγκεντρωτικά δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών

	APR-Exposure Period* Weeks 0 to ≤52		APR-Exposure Period* Weeks >52 to ≤104	
	APR30 n=721	APR20 n=720	APR30 n=520	APR20 n=508
Patients, n (%)				
≥1 AE	524 (72.7)	505 (70.1)	308 (59.2)	315 (62.0)
≥1 SAE	47 (6.5)	40 (5.6)	33 (6.3)	38 (7.5)
AE leading to drug withdrawal	56 (7.8)	52 (7.2)	13 (2.5)	11 (2.2)
Death	0 (0.0)	1 [§] (0.1)	1 [†] (0.2)	0 (0.0)
AEs in ≥5% of patients, any treatment group, n (%)				
Diarrhea	112 (15.5)	88 (12.2)	20 (3.8)	10 (2.0)
Nausea	108 (15.0)	69 (9.6)	11 (2.1)	7 (1.4)
Upper respiratory tract infection	60 (8.3)	71 (9.9)	27 (5.2)	40 (7.9)
Headache	75 (10.4)	61 (8.5)	17 (3.3)	14 (2.8)
<u>Nasopharyngitis</u>	41 (5.7)	48 (6.7)	31 (6.0)	29 (5.7)
Select marked abnormalities in clinical laboratory parameters n/m (%) [‡]				
ALT >3× ULN	9/713 (1.3)	8/713 (1.1)	2/518 (0.4)	1/502 (0.2)
Creatinine >1.7× ULN	1/713 (0.1)	1/713 (0.1)	0/518 (0.0)	0/502 (0.0)
Leukocytes <1.5, 10 ⁹ /L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	0/503 (0.0)
Neutrophils <1, 10 ⁹ /L	2/713 (0.3)	4/712 (0.6)	3/517 (0.6)	2/502 (0.4)
Platelets <75, 10 ⁹ /L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	1/503 (0.2)
Hemoglobin, male <10.5 g/dL, female <8.5 g/dL	5/713 (0.7)	5/712 (0.7)	3/517 (0.6)	0/503 (0.0)

Οι εργαστηριακές εξετάσεις ήταν σπάνια εκτός ορίων συνεπώς δεν προέκυψε ανάγκη για εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας

156 εβδομάδες (Palace 1)

Δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών

	Weeks >104 to ≤156	
	Apremilast	
	30 mg BID n=144	20 mg BID n=140
Patients, n (%)		
≥1 AE	88 (61.1)	78 (55.7)
≥1 serious AE	10 (6.9)	9 (6.4)
AE leading to drug withdrawal	1 (0.7)	1 (0.7)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs in ≥5% of patients, any treatment group, n (%)		
Upper respiratory tract infection	10 (6.9)	10 (7.1)
Nasopharyngitis	4 (2.8)	9 (6.4)

52 εβδομάδες (Palace 1, 2, 3)

Συγκεντρωτικά δεδομένα ΣΟΒΑΡΩΝ ανεπιθύμητων ενεργειών

	Apremilast Σύνολο =1,535.4 EAIR/100 Έτη ασθενών
MACE (μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα)	0.2
Κακοήθειες	
Αιματολογικές	0.1
Δερματικές (εκτός μελανώματος)	0.5
Συμπαγείς (με μελάνωμα)	0.2
Λοιμώξεις	
Μη ευκαιριακές σοβαρές λοιμώξεις	0.5
Ευκαιριακές λοιμώξεις	0.0

Δεν υπήρξαν περιπτώσεις εμφάνισης ή επανεμφάνισης φυματίωσης.
(20 Ασθενείς είχαν ιστορικό TB και επιπλέον 12 είχαν ιστορικό θετικής Mantoux)

EAIR per 100 patient-years is 100 times the number (n) of patients reporting the event divided by patient –years (up to the first event start date for patients reporting the event)

EAIR=exposure adjusted incidence rates; BID=twice daily;

SPC Προϊόντος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (>1/10)

- Διάρροια
- Ναυτία

Όχι συχνές (>1/1000 έως <1/100)

- Υπερευαισθησία
- Εξάνθημα
- Μείωση σωματικού βάρους

Συχνές (>1/100 έως <1/10)

- Βρογχίτιδα
- Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού
- Ρινοφαρυγγίτιδα
- Έμετος
- Βήχας
- Δυσπεψία
- Συχνές κενώσεις
- Άλγος κοιλιακής χώρας
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Μειωμένη όρεξη
- Αϋπνία
- Ημικρανία
- Κεφαλαγία τάσης
- Οσφυαλγία
- Κόπωση

Apremilast

Συστάσεις

GRAPPA: Treatment Recommendations for PSA 2015

Peripheral Arthritis

Indication	Recommended Strong	Recommended Conditionally	Not Recommended Strong	No Recommendations (lack of evidence)
DMARD naive	DMARDs (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NSAIDs, oral CS, IA-CS, PDE4i		IL12/23i, IL-17i,
DMARD inadequately response	TNFi, Ustekinumab PDE4i	NSAIDs, oral CS, IA-CS, PDE4 , IL-17i		
Biologic inadequately response	TNFi	NSAIDs, oral CS, IA-CS, PDE4i , IL-17i, IL12/23i		

GRAPPA: Treatment Recommendations for PSA 2015

Axial PsA

Indication	Recommended Strong	Recommended Conditionally	Not Recommended Strong	No Recommendations (lack of evidence)
Biologic naive	NSADs, Physiotherapy, Simple Analgesia, TNFi	IL-17i, SIJ-CS, bisphosphonates (IL12/23)	DMARDs, IL-6i, CD20i	
Biologic inadequately response	Physiotherapy, Simple Analgesia,	NSAIDs, TNFi, IL-17i, IL12/23i		

GRAPPA: Treatment Recommendations for PSA 2015

PsA: Enthesitis, Dactylitis

	Recommended Strong	Recommended Conditionally	Not Recommended Strong	No Recommendations (lack of evidence)
Enthesitis	TNFi, IL12/23i	NSAIDs, Physioterapy, CS injections PDE4i , IL17i	DMARDs	
Dactylitis	TNFi (INF, ADM, GOL, CZP)	CS injections, DMARDs (MTX, LEF, SSZ), TNFi (ETN), IL12/23i		

GRAPPA: Treatment Recommendations for PSA 2015

Psoriasis

	Recommended Strong	Recommended Conditionally	Not Recommended Strong	No Recommendations (lack of evidence)
Plaque	Topical therapies, Phototherapy, DMARDs (MTX, LEF, CyA), TNFi, IL12/23i, IL17i, PDE4i	IL17i , PDE4i	DMARDs	
Nail	TNFi , IL12/23i	Topical therapies, DMARDs (CyA, LEF, Acitretin, MTX, IL17i, PDE4i)		

EXTENDED REPORT

European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update

L Gossec,^{1,2} J S Smolen,^{3,4} S Ramiro,⁵ M de Wit,⁶ M Cutolo,⁷ M Dougados,^{8,9} P Emery,^{10,11} R Landewé,^{12,13} S Oliver,¹⁴ D Aletaha,³ N Betteridge,⁶ J Braun,¹⁵ G Burmester,¹⁶ J D Cañete,¹⁷ N Damjanov,¹⁸ O FitzGerald,¹⁹ E Haglund,^{20,21} P Helliwell,²² T K Kvien,²³ R Lories,^{24,25} T Luger,²⁶ M MacCarone,²⁷ H Marzo-Ortega,^{10,11} D McGonagle,^{10,11} I B McInnes,²⁸ I Olivieri,²⁹ K Pavelka,³⁰ G Schett,³¹ J Sieper,³² F van den Bosch,³³ D J Veale,³⁴ J Wollenhaupt,³⁵ A Zink,³⁶ D van der Heijde⁵

Gossec L, et al. Ann Rheum Dis 2015;0: 1-12 doi: 10.1136

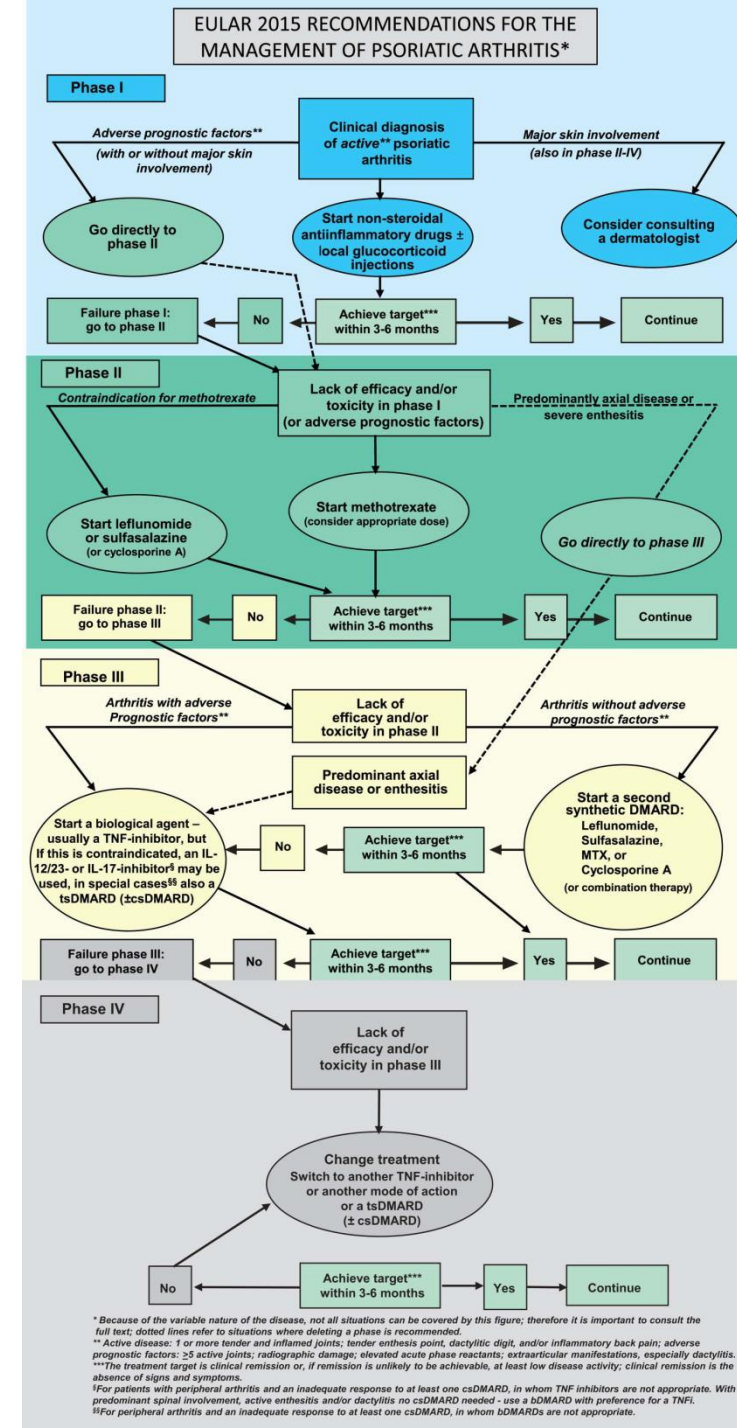


Table 1 Updated EULAR recommendations for the management of PsA, with levels of evidence, grade of recommendations and level of agreement

Overarching principles			Level of agreement (mean±SD)	
A.	PsA is a heterogeneous and potentially severe disease, which may require multidisciplinary treatment		9.6±1.1	
B.	Treatment of patients with PsA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist, considering efficacy, safety and costs		9.2±1.7	
C.	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for the musculoskeletal manifestations of patients with PsA; in the presence of clinically significant skin involvement a rheumatologist and a dermatologist should collaborate in diagnosis and management		9.5±0.8	
D.	The primary goal of treating patients with PsA is to maximise health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation; abrogation of inflammation is an important component to achieve these goals		9.6±1.0	
E.	When managing patients with PsA, extra-articular manifestations, metabolic syndrome, cardiovascular disease and other comorbidities should be taken into account		9.5±1.0	
Recommendations		Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement (mean±SD)
1.	Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy	1b	A	9.6±0.9
2.	In patients with PsA, NSAIDs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms	1b	A	9.6±0.8
3.	In patients with peripheral arthritis, particularly in those with many swollen joints, structural damage in the presence of inflammation, high ESR/CRP and/or clinically relevant extra-articular manifestations ^a , csDMARDs should be considered ^b at an early stage ^a , with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement ^b	^a : 3 ^b : 1b	B	9.4±0.8
4.	Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in PsA ^a ; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose ^b	^a : 3b ^b : 4	C	9.1±1.2
5.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced	1b	B	9.5±0.7
6.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARDs targeting IL12/23 or IL17 pathways may be considered	1b	B	9.1±1.1
7.	In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered	1b	B	8.5±1.4
8.	In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor	1b	B	9.1±1.2
9.	In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor	1b	B	9.6±0.6
10.	In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors	1b	B	9.6±0.7

7. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered

overall safety profile, we suggest the place for this drug should at this time in most cases be limited to patients who failed to reach the treatment target on csDMARDs and for whom bDMARDs may not be appropriate. This would include, for example, patients with comorbidities or a history of infections contraindicating any bDMARD. Such a recommendation cannot be considered as based mainly on evidence, as this use was not studied specifically in the large apremilast phase 3 programme, which included mostly patients who were naive to bDMARDs. Thus in some cases apremilast can also be considered earlier in the algorithm, perhaps for patients without markers of severe prognosis or those who explicitly do not wish to receive a parenteral medication; this would however be at the discretion of the physician, as the group did not reach consensus on such a situation. This recommendation received the lowest level of agreement among all bullet points, reflecting the diversity of opinions.

FDA approval 2014

The US Food and Drug Administration (FDA) today approved a new treatment for adults with active psoriatic arthritis (PsA).

EMA approval 2014

Otezla, alone or in combination with DMARDs, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy.

ΕΡΕ – ΕΠΕΡΕ 2016

Το APREMILAST (ΟΤΕΖΛΑ) προστέθηκε στο ΘΠΣ της ΨΑ (08-008) μετά από αποτυχία ή μη ανοχή των συμβατικών DMARDs στο ίδιο επίπεδο με την πρώτη επιλογή κάποιου βιολογικού παράγοντα (2ο βήμα του ΘΠΣ)

Θεραπευτικό πρωτόκολλο ΨΑ – ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ

ΣΥΝΘΗΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ 1ο ΒΗΜΑ:

Αμέσως μετά τη διάγνωση - Στόχος η βελτίωση του δείκτη PsARC

- ✓ **Επί περιφερικής προσβολής: Χορήγηση csDMARDs**

ΣΥΝΘΗΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ 2ο ΒΗΜΑ:

Πρέπει να υπάρχουν >3 διογκωμένες και >3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs επί 3 μήνες

- ✓ **Επιλέγεται ένας από τους αντι-TNF παράγοντες ή το Ustekinumab, ή το Secukinumab ή το Apremilast**

ΣΥΝΘΗΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ 3ο, 4ο κλπ ΒΗΜΑ:

Μη βελτίωση του δείκτη PsARC σε 2 από 4 εκτιμώμενες παραμέτρους μετά από θεραπεία 16 εβδομάδων με τον 1ο βιολογικό παράγοντα

- ✓ **Επιλέγεται άλλος αντι-TNF παράγοντες ή το Ustekinumab ή το Secukinumab ή το Apremilast**

Apremilast

Πρακτικά Θέματα

Apremilast - Otezla



Φαρμακοτεχνική
μορφή

Επικαλυμμένο με λεπτό
υμένιο δισκίο



Περιεκτικότητες

10 mg, 20 mg, 30 mg

Δοσολογία

30 mg BID με αρχικό
5ήμερο σχήμα
τιτλοποίησης

Τιτλοποίηση

Το Otezla λαμβάνεται ανεξάρτητα από το φαγητό

Κατά τις 5 πρώτες
ημέρες

Π.Μ.



Μ.Μ.



1^η Ημέρα

10 mg

–

2^η Ημέρα

10 mg

10 mg

3^η Ημέρα

10 mg

20 mg

4^η Ημέρα

20 mg

20 mg

5^η Ημέρα

20 mg

30 mg

6^η Ημέρα
και μετά

30 mg

30 mg

Δοσολογικό σχήμα συντήρησης: 30 mg X 2 / d

Apremilast

- **Χωρίς** απαίτηση για προ-θεραπευτικό εργαστηριακό έλεγχο
- **Χωρίς** απαίτηση για τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση
- **Χωρίς** ειδικές προειδοποιήσεις ή προφυλάξεις σε άτομα με συνήθεις συννοσηρότητες:
 - Υπέρταση
 - Καρδιαγγειακή νόσος
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Ηπατική δυσλειτουργία



- Δεν αλληλεπιδρά με:
 - Τοπική θεραπεία
 - UVB φωτοθεραπεία
 - Κετοконаζόλη
 - Μεθοτρεξάτη
 - Από του στόματος αντισυλληπτικά
- Αντενδείκνυται:
 - Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία / έκδοχα
 - Στην εγκυμοσύνη και θηλασμό
 - Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη
- Προσαρμογή δόσης (30mg) σε σοβαρή ΧΝΑ
- Όχι στη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, π.χ. ριφαμπικίνη

Συσκευασία

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας

Περιέχει δισκία των
10mg, 20mg, 30 mg
απρεμιλάστης
(27 δισκία για 14 ημέρες)



Συσκευασία για τη συνέχιση της θεραπείας

Περιέχει δισκία των 30 mg
απρεμιλάστης
(56 δισκία για 28 ημέρες θεραπείας)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 1

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΥΠΑΡΧΕΙ ΚΕΝΟ

- Στην αναγνώριση της ΨΑ από το κοινό
- Στην έγκαιρη διάγνωση και πρώιμη αντιμετώπιση
- Στα ποσοστά σταθερής θεραπευτικής απάντησης στα διαθέσιμα φάρμακα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 2

Apremilast

- Έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης (ts DMARD)

Είναι ένας από του στόματος μικρομοριακός ενδοκυττάριος αναστολέας της PDE4

- Έχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα σε πολλαπλές εκδηλώσεις της Ψ και της ΨA

Δέρμα, αρθρώσεις, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, ιερολαγονίτιδα και ποιότητα ζωής στα ίδια επίπεδα τους βιολογικούς παράγοντες

- Έχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας

Χωρίς αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κακοήθειας, σοβαρών ευκαιριακών λοιμώξεων, TB

- Είναι εύκολο στη λήψη και δεν χρειάζεται εργαστηριακούς ελέγχους

Σε 4.000 ασθενείς οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπια-παροδική ναυτία ή διάρροια στην αρχή και συνήθεις λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού

