

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΑΡΕΜΙΛΑΣΤ ΣΤΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

ΕΠΕΜΥ, ΡΟΔΟΣ
04.06.2017



ΣΤΑΜΑΤΗΣ-ΝΙΚΟΣ ΛΙΟΣΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Honoraria

- Genesis Pharma
- GSK
- BMS
- MSD
- Novartis
- Janssen
- Pfizer
- Roche
- Actelion

Χρηματοδότηση Ερευν. προγραμμάτων (ΕΛΚΕ Πανεπ. Πατρών)

- Aenorasis
- ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ
- Specifar
- BMS
- Hospital Line
- MSD

Apremilast – Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν, ή έχουν κάποια αντένδειξη, ή εμφάνισαν μη ανοχή σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή του ψωραλενίου και της υπεριώδους ακτινοβολίας Α (PUVA).



Ψωριασική Αρθρίτιδα

Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs.

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ΨΑ σε ενήλικες ασθενείς με **ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία** σε προηγούμενη θεραπεία με DMARDs.



ΨΑ: Πού πρέπει να στοχεύει μία νέα θεραπεία



APREMILAST

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

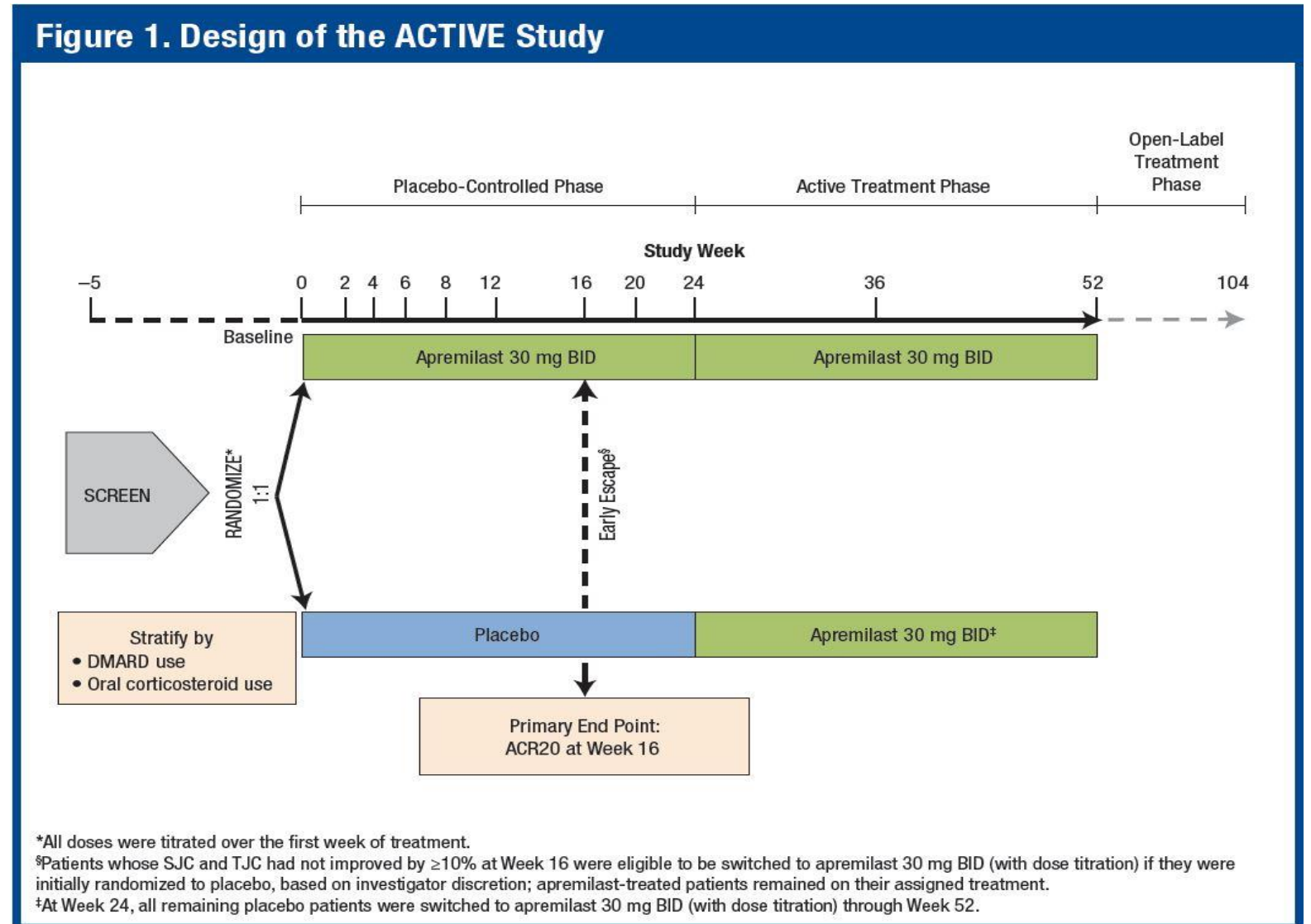
ACR 2016

November 11–16 • Washington, DC



Early Onset of Efficacy with Apremilast Monotherapy in Biologic-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis (ACTIVE)

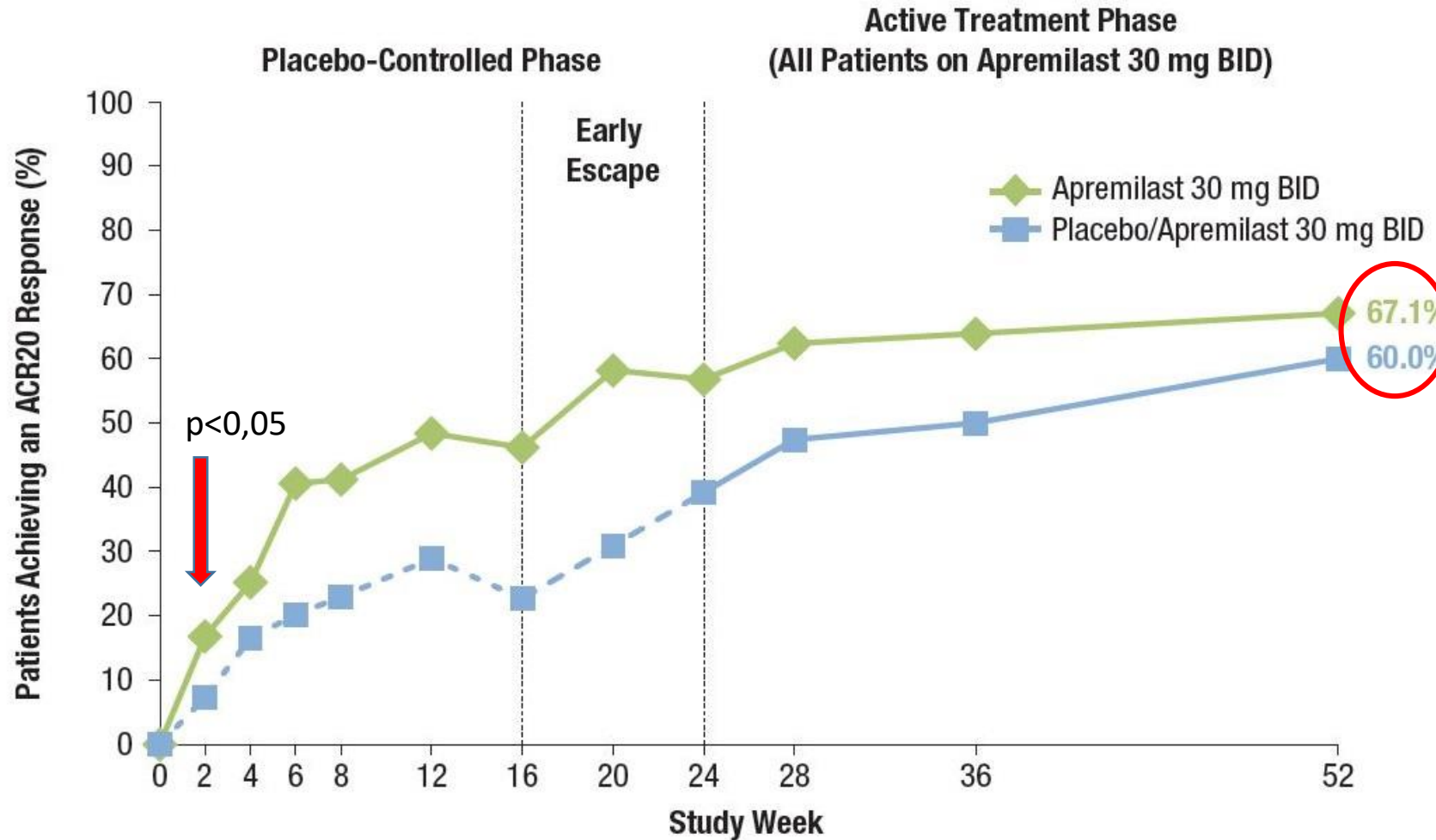
Study design - ACTIVE



ACTIVE trial (χορήγηση Apremilast σε biologic-naïve ασθενείς με ενεργό PsA)

ACR20 Response Through Week 52

ACR 2016



ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ACR20
 Σημαντικό θεραπευτικό όφελος από τη 2^η κιόλας εβδομάδα (16,4% vs 6,4%, $p < 0,05$)

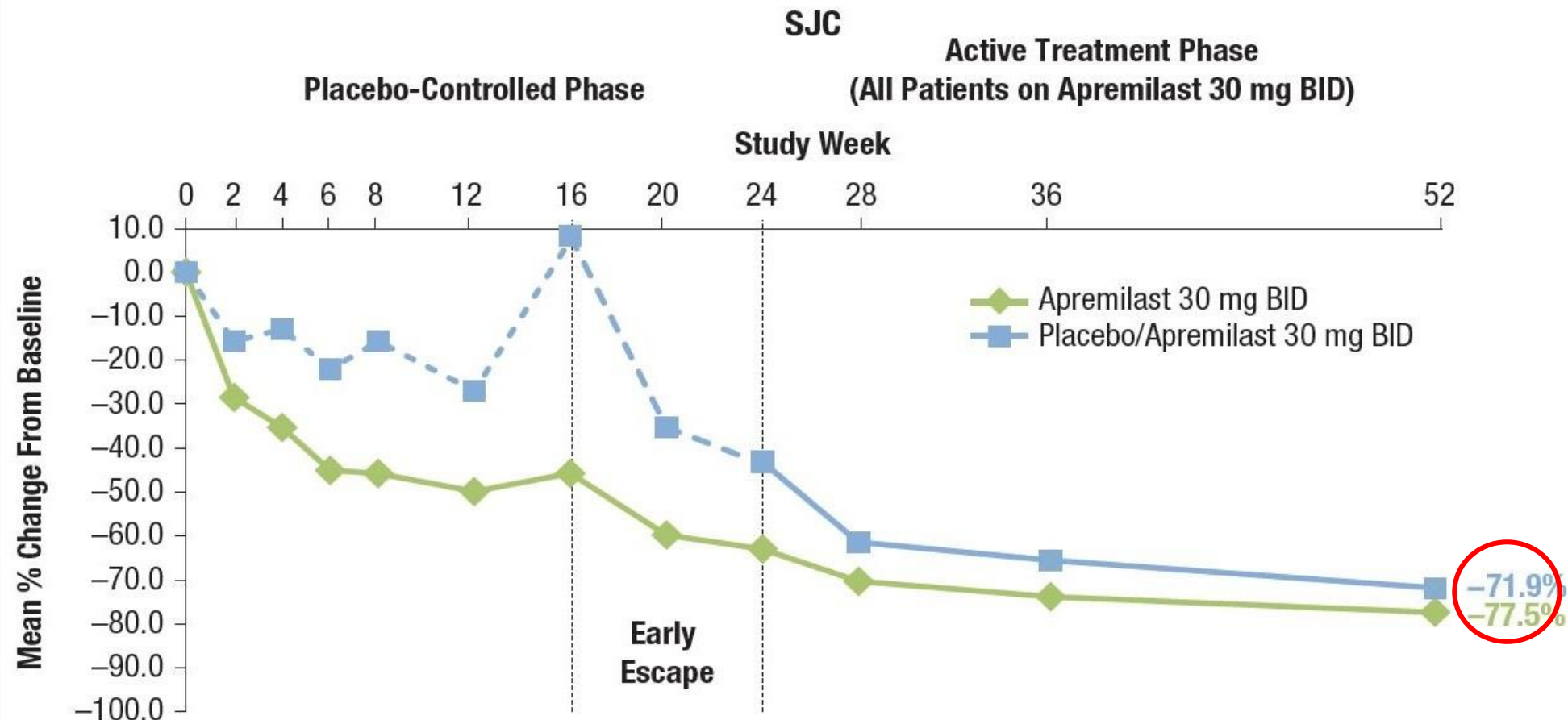
| | | | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Apremilast 30 mg BID, n/m | 42/91 | 53/91 | 50/88 | 53/85 | 53/83 | 53/79 |
| Placebo/Apremilast 30 mg BID, n/m | 22/97 | 30/97 | 38/97 | 45/95 | 47/94 | 54/90 |

ACTIVE trial

Σημαντικά λιγότερες διογκωμένες αρθρώσεις από τη 16^η εβδ.

Mean Percent Change From Baseline in SJC Through Week 52

ACR 2016

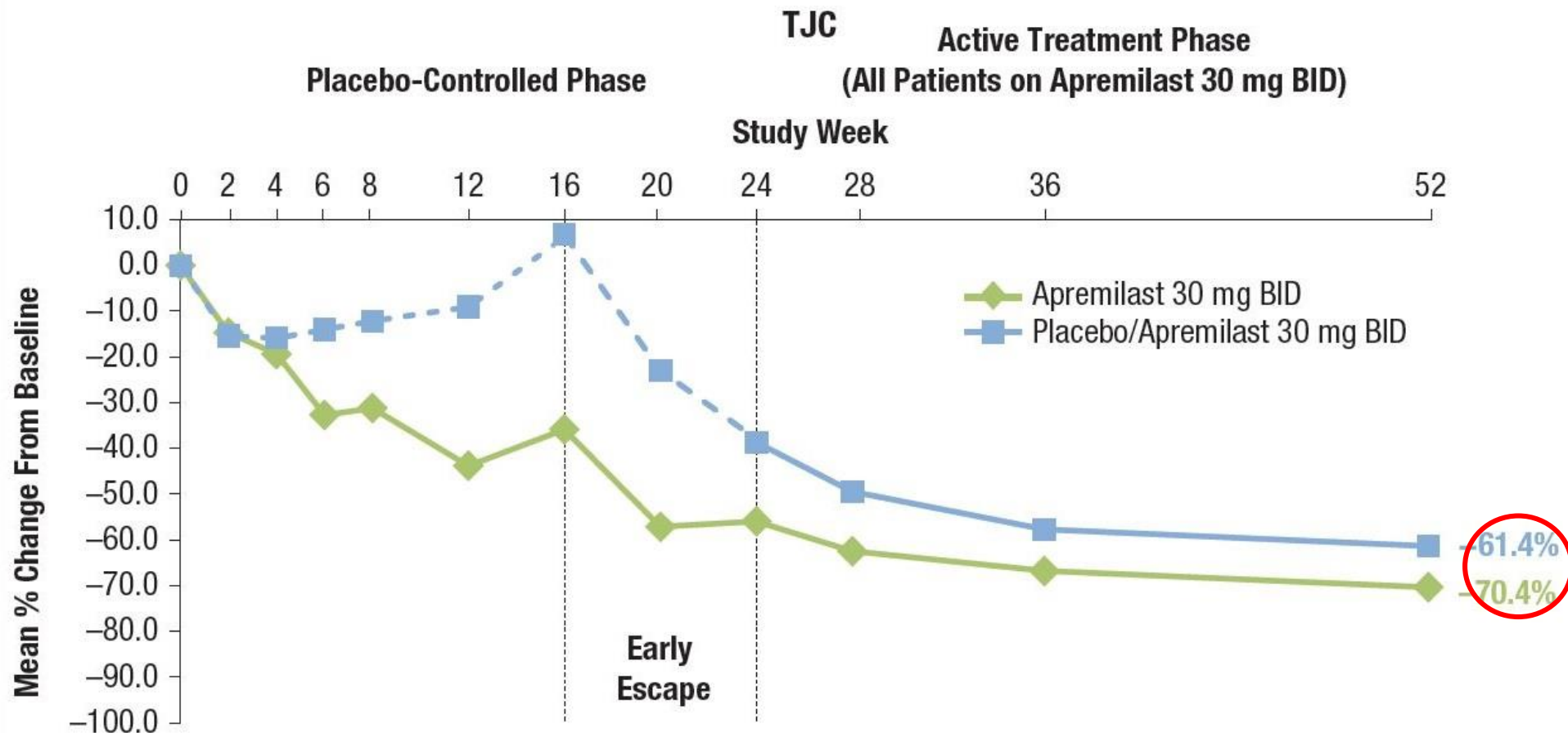


| | | | | | | |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Apremilast 30 mg BID, n | 91 | 91 | 88 | 85 | 83 | 80 |
| Placebo/Apremilast 30 mg BID, n | 97 | 97 | 97 | 95 | 94 | 91 |

ACTIVE trial Σημαντικά λιγότερες ευαίσθητες αρθρώσεις από τη 16^η εβδ.

Mean Percent Change From Baseline in TJC Through Week 52

ACR 2016

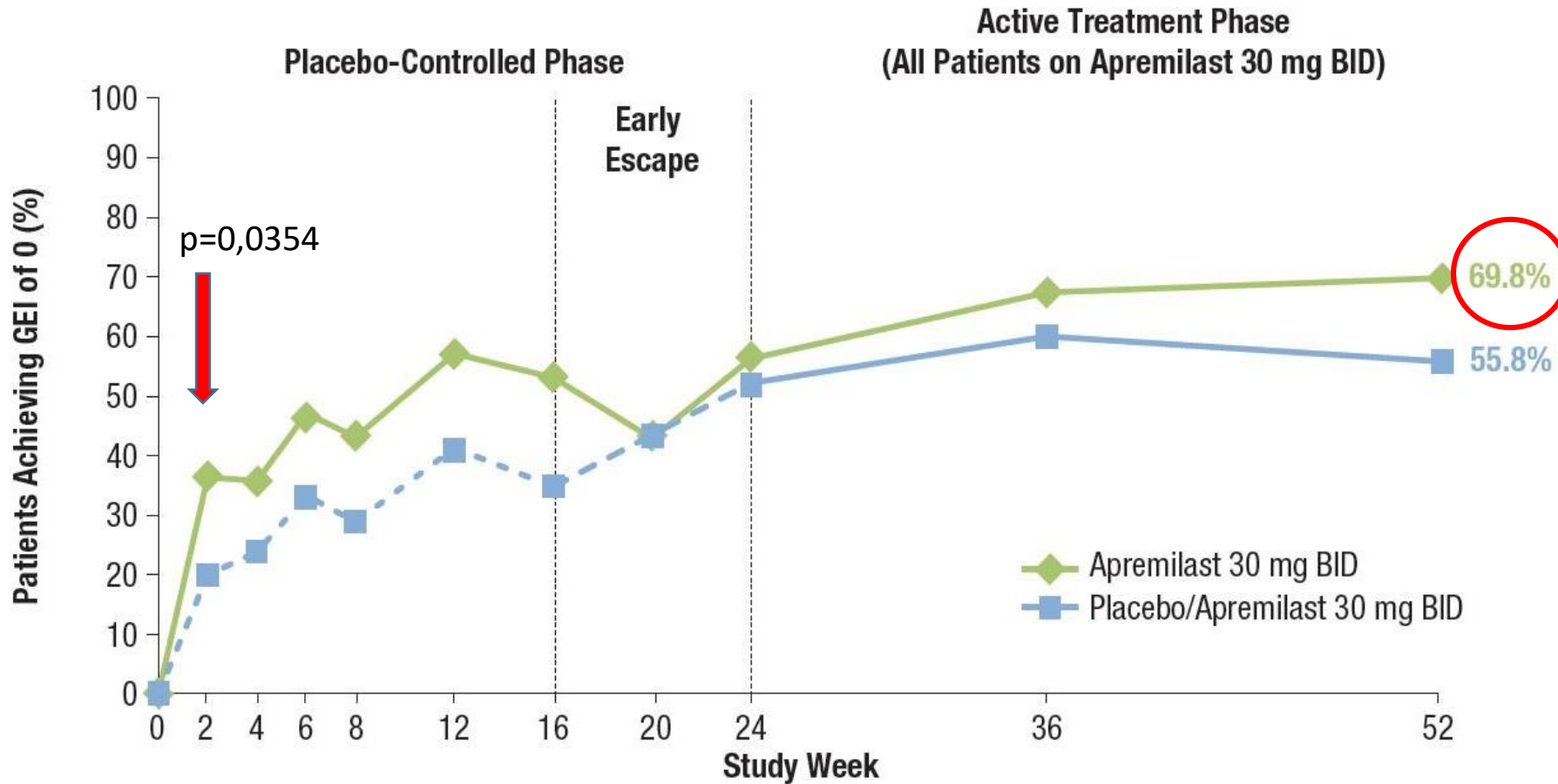


| | | | | | | |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Apremilast 30 mg BID, n | 91 | 91 | 88 | 85 | 83 | 80 |
| Placebo/Apremilast 30 mg BID, n | 97 | 97 | 97 | 95 | 94 | 91 |

ACTIVE trial Σημαντική βελτίωση της ενθεσίτιδας από τη 2^η εβδ.

Achievement of a GEI Score of 0 Through Week 52

ACR 2016



ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΠΟΔΡΟΜΗ ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑΣ

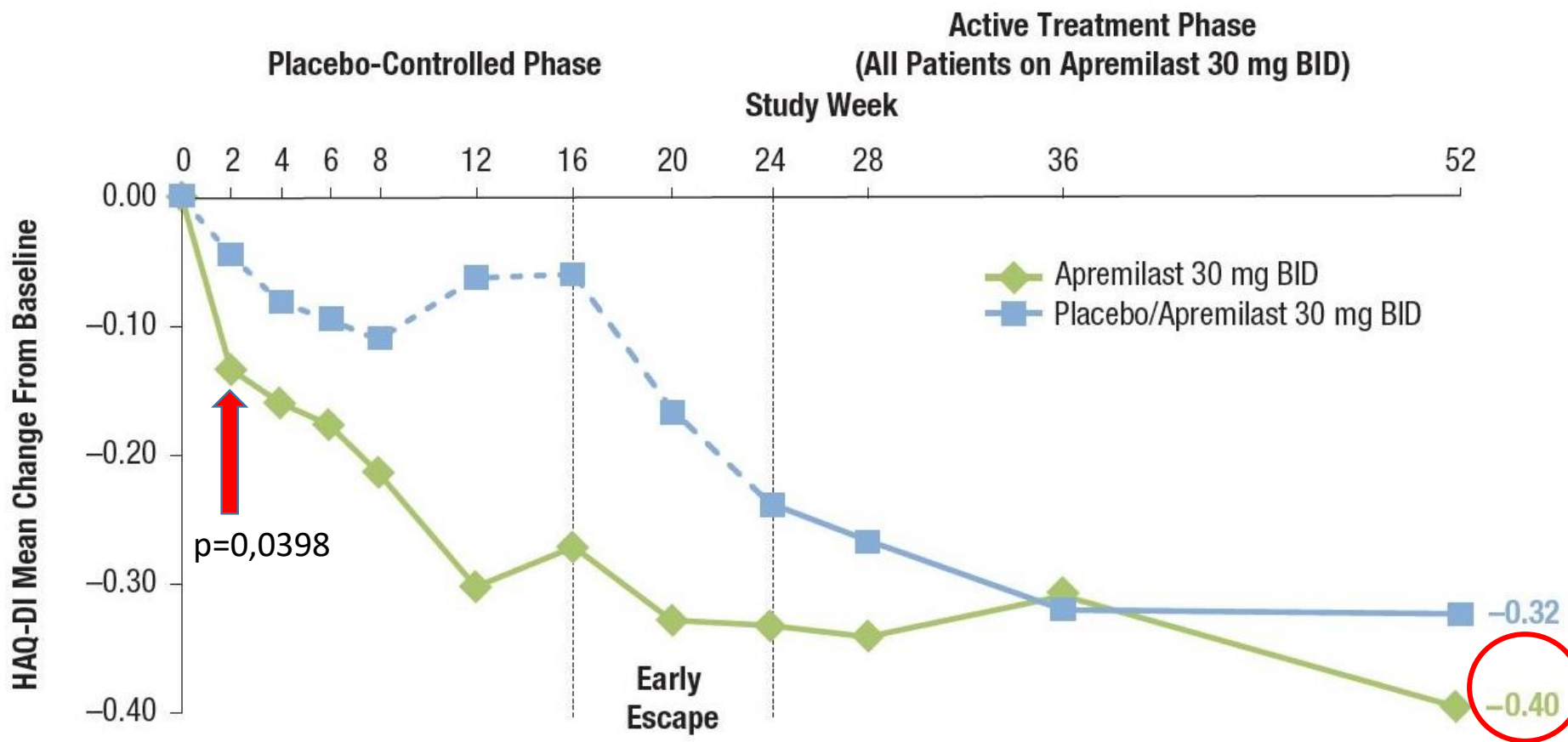
Το ποσοστό των ασθενών με GEI score 0 αυξήθηκε στις 52 εβδομάδες τόσο για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εξ αρχής σε Apremilast 30mg BID (69,8%), όσο και για αυτούς που από placebo πέρασαν σε Apremilast την 16^η και 24^η εβδομάδα (55,8%).

| | | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 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 |

ACTIVE trial Σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας (HAQ-DI) από τη 2^η εβδ.

ACR 2016

Mean Change From Baseline in the HAQ-DI Score Through Week 52



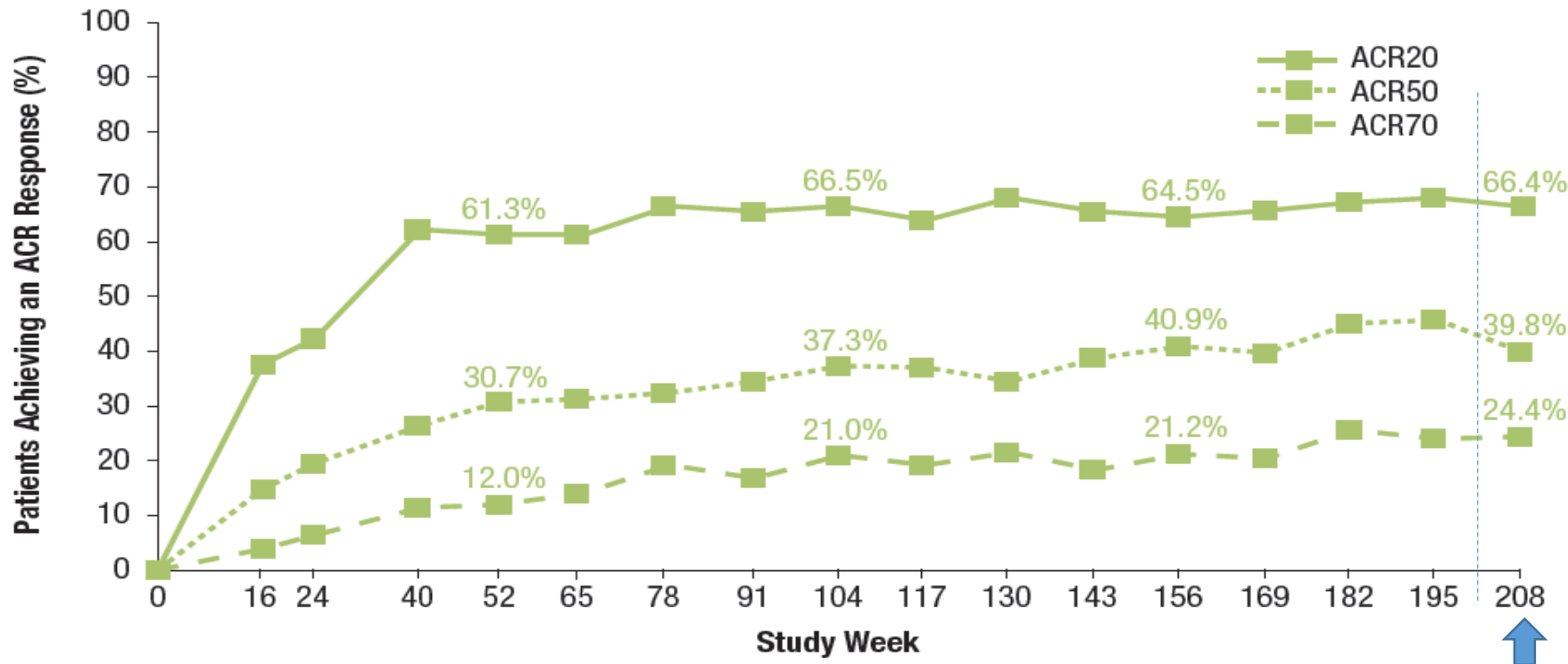
ΜΕΣΗ ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΠΤΩΣΗ HAQ-DI
 Η βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα διατηρήθηκε στις 52 εβδομάδες τόσο για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εξ αρχής σε Apremilast 30mg BID, όσο και για αυτούς που από placebo πέρασαν σε Apremilast την 16^η και 24^η εβδομάδα.

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

Ασθενείς που πέτυχαν ACR20, ACR50, ACR70 στα 4 έτη (PALACE 3)

ACR 2016

Figure 5. ACR Response in Patients Receiving Apremilast 30 mg BID Over 208 Weeks



2/3 ασθενείς υπό apremilast διατήρησαν ACR20 στα 4 έτη, ενώ 4/10 και 1/4 πέτυχαν ACR 50 και 70 αντίστοιχα, χωρίς να διαφαίνεται απώλεια αποτελεσματικότητας

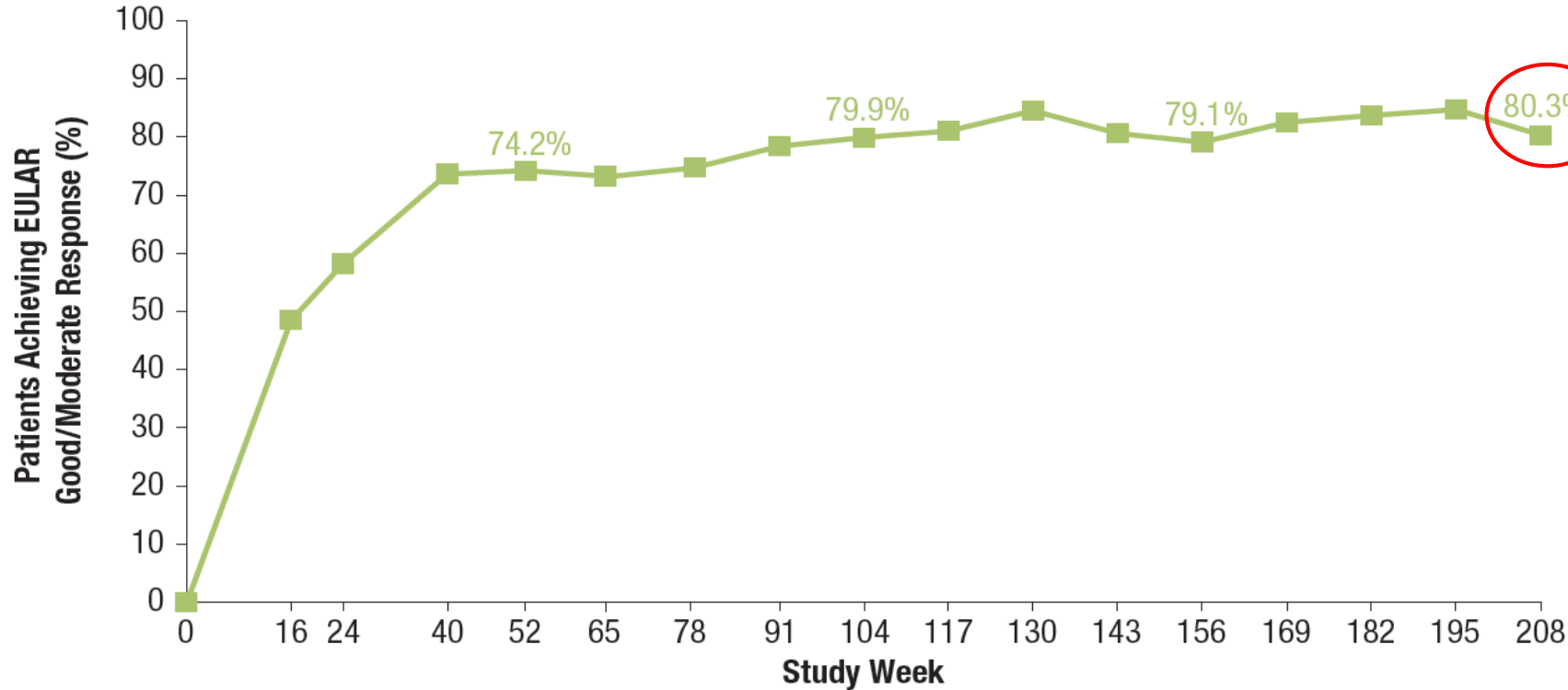
| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ACR20, n | 194 | 181 | 176 | 168 | 158 | 155 | 147 | 142 | 138 | 137 | 131 | 128 | 128 |
| ACR50, n | 192 | 182 | 176 | 168 | 158 | 154 | 148 | 142 | 137 | 136 | 133 | 129 | 128 |
| ACR70, n | 192 | 184 | 177 | 167 | 157 | 156 | 149 | 142 | 137 | 137 | 133 | 129 | 127 |

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

Μακροχρόνια ανταπόκριση και διατήρηση ανταπόκρισης (κατά EULAR) – PALACE 3

ACR 2016

Figure 3. Proportion of Patients Receiving Apremilast 30 mg BID Who Achieved EULAR Good or Moderate Response Over 208 Weeks



| | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Apremilast 30 mg BID, n/m | 144/194 | 131/179 | 133/178 | 131/167 | 127/159 | 124/153 | 125/148 | 116/144 | 110/139 | 113/137 | 113/135 | 111/131 | 102/127 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|

Data as observed. Analyses include all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24).

n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.

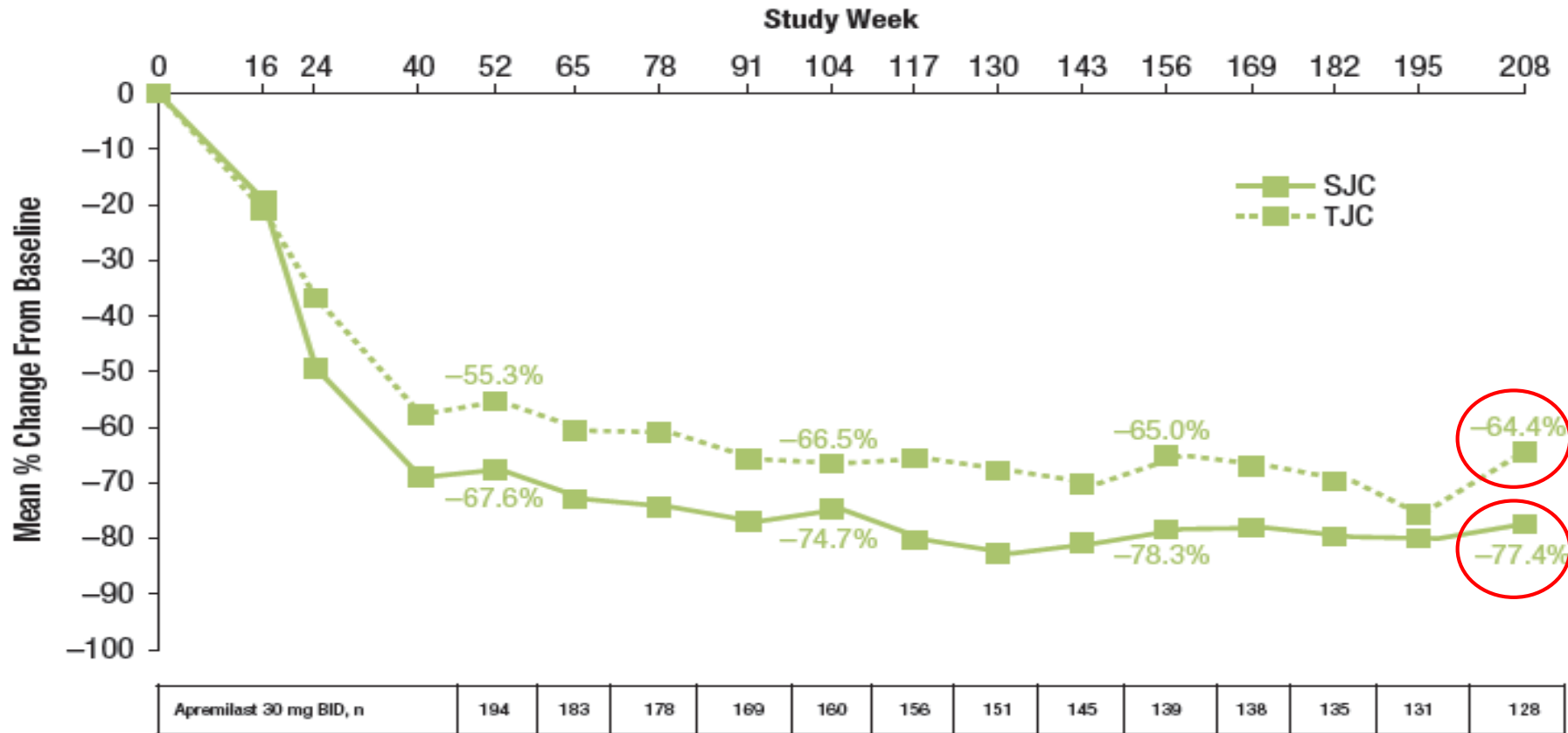
8/10 ασθενείς υπό apremilast επιτυγχάνουν μέτρια ή καλή ανταπόκριση κατά EULAR, στα 4 έτη*

*(Επί των ασθενών που είχαν δεδομένα και αξιολογήθηκαν στα αντίστοιχα χρονικά σημεία)

Η μείωση στον αριθμό των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων διατηρήθηκε έως το τέταρτο έτος (PALACE 3)

ACR 2016

Figure 4. Mean Percent Decrease in SJC and TJC in Patients Receiving Apremilast 30 mg BID Over 208 Weeks

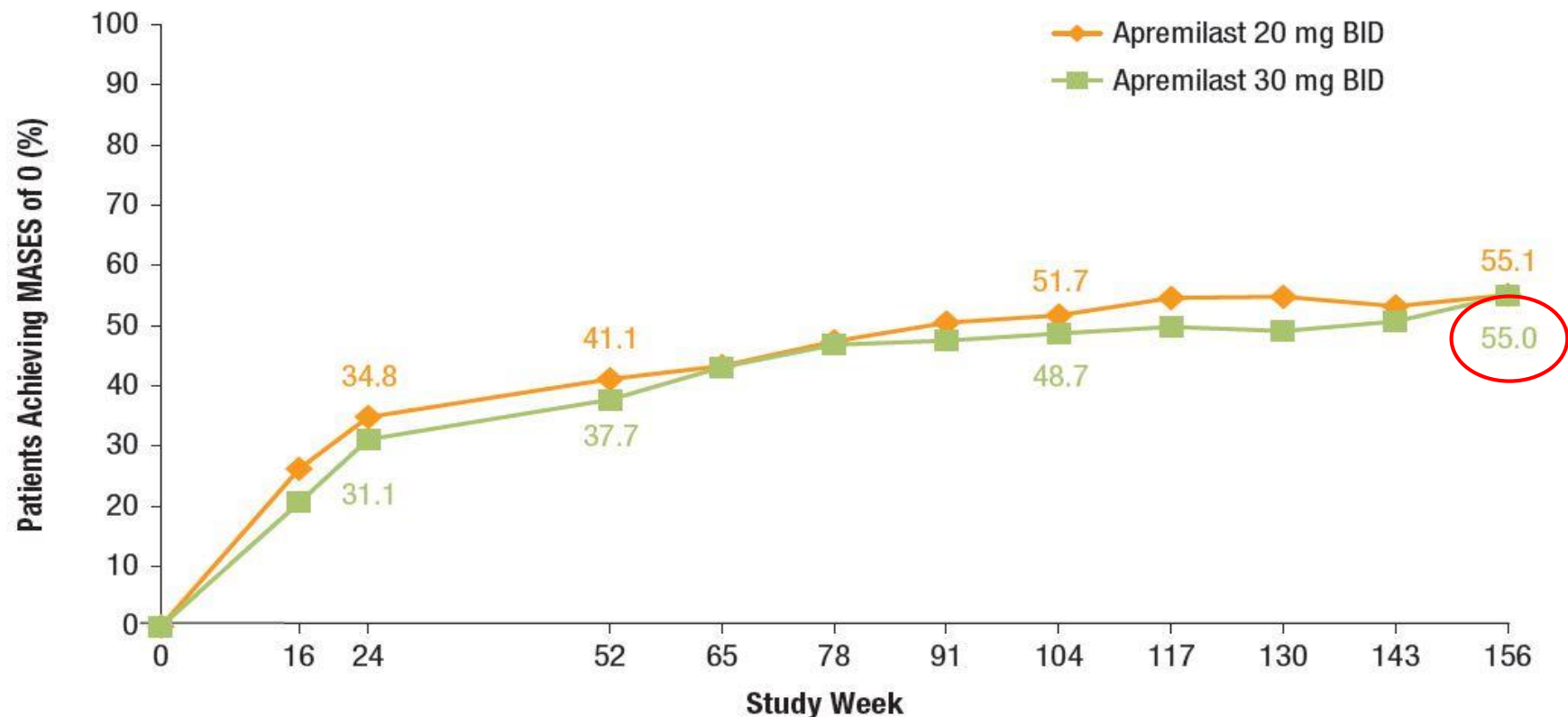


Μείωση 64,4% στον αριθμό ευαίσθητων και 77,4% στον αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων στα 4 έτη

Data as observed. Analyses include all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24).

Ποσοστό ασθενών με αποδρομή ενθεσίτιδας (156 εβδομάδες, PALACE 1-3)

Figure 4. Patients Achieving MASES of 0 Over 156 Weeks*



ACR 2016

55% των ασθενών σε APR 30mg BID πέτυχαν αποδρομή ενθεσίτιδας στα 3 έτη

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Apremilast 20 mg BID, n/m | 112/427 | 139/399 | 134/326 | 129/298 | 137/289 | 139/275 | 135/261 | 136/249 | 131/239 | 124/233 | 125/227 |
| Apremilast 30 mg BID, n/m | 90/436 | 133/427 | 142/377 | 147/341 | 154/329 | 149/314 | 147/302 | 146/293 | 144/293 | 143/282 | 153/278 |

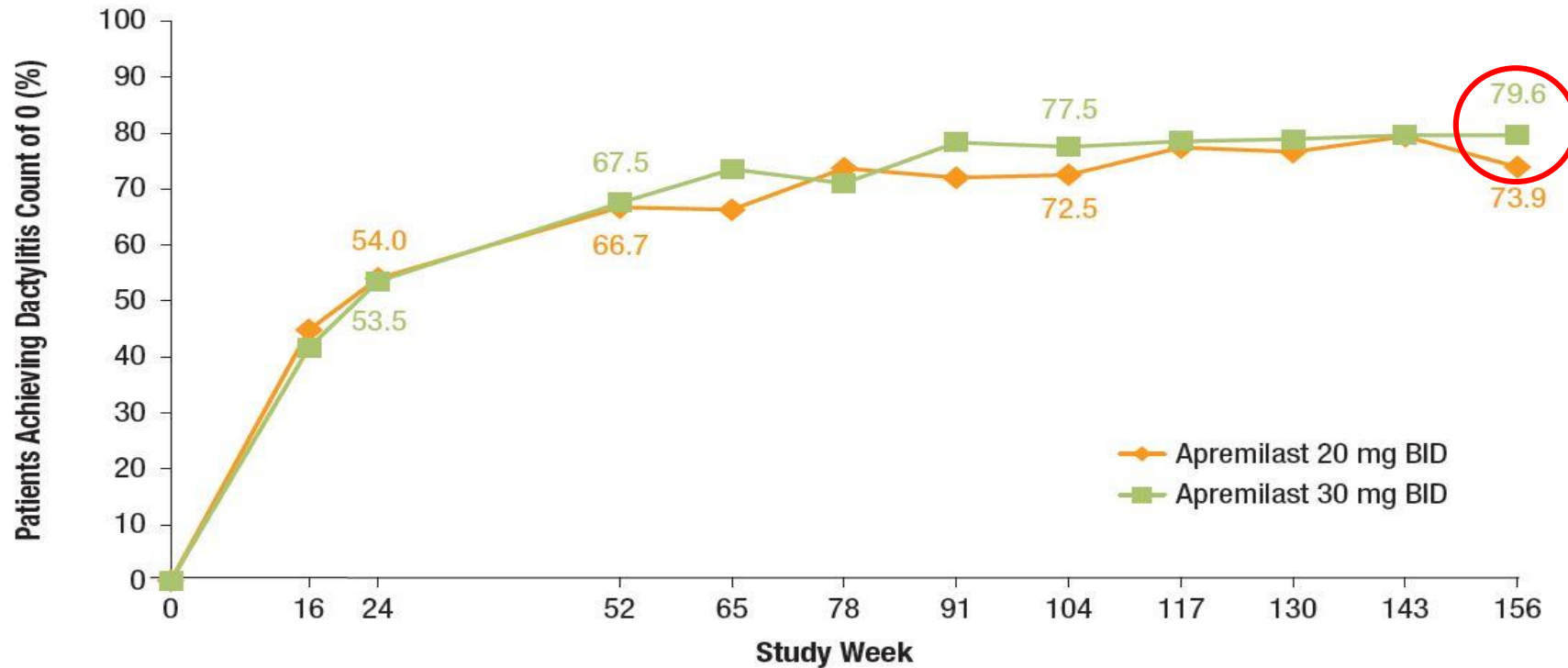
*Data as observed. Analyses include all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24).

n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.

Η θεραπεία με apremilast οδήγησε σε μακροχρόνια (156 εβδομάδες) βελτίωση της δακτυλίτιδας σε ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα (PALACE 1-3)

ACR 2016

Figure 6. Patients Achieving Dactylitis Count of 0 Over 156 Weeks*



Αποδρομή δακτυλίτιδας σε 79.6% των ασθενών στην ίδια περίοδο

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Apremilast 20 mg BID, n/m | 126/281 | 147/272 | 150/225 | 138/208 | 146/198 | 139/193 | 132/182 | 137/177 | 131/171 | 131/165 | 116/157 |
| Apremilast 30 mg BID, n/m | 121/290 | 153/286 | 168/249 | 166/226 | 157/221 | 162/207 | 155/200 | 153/195 | 153/194 | 148/186 | 144/181 |

*Data as observed. Analyses include all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24).
n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.

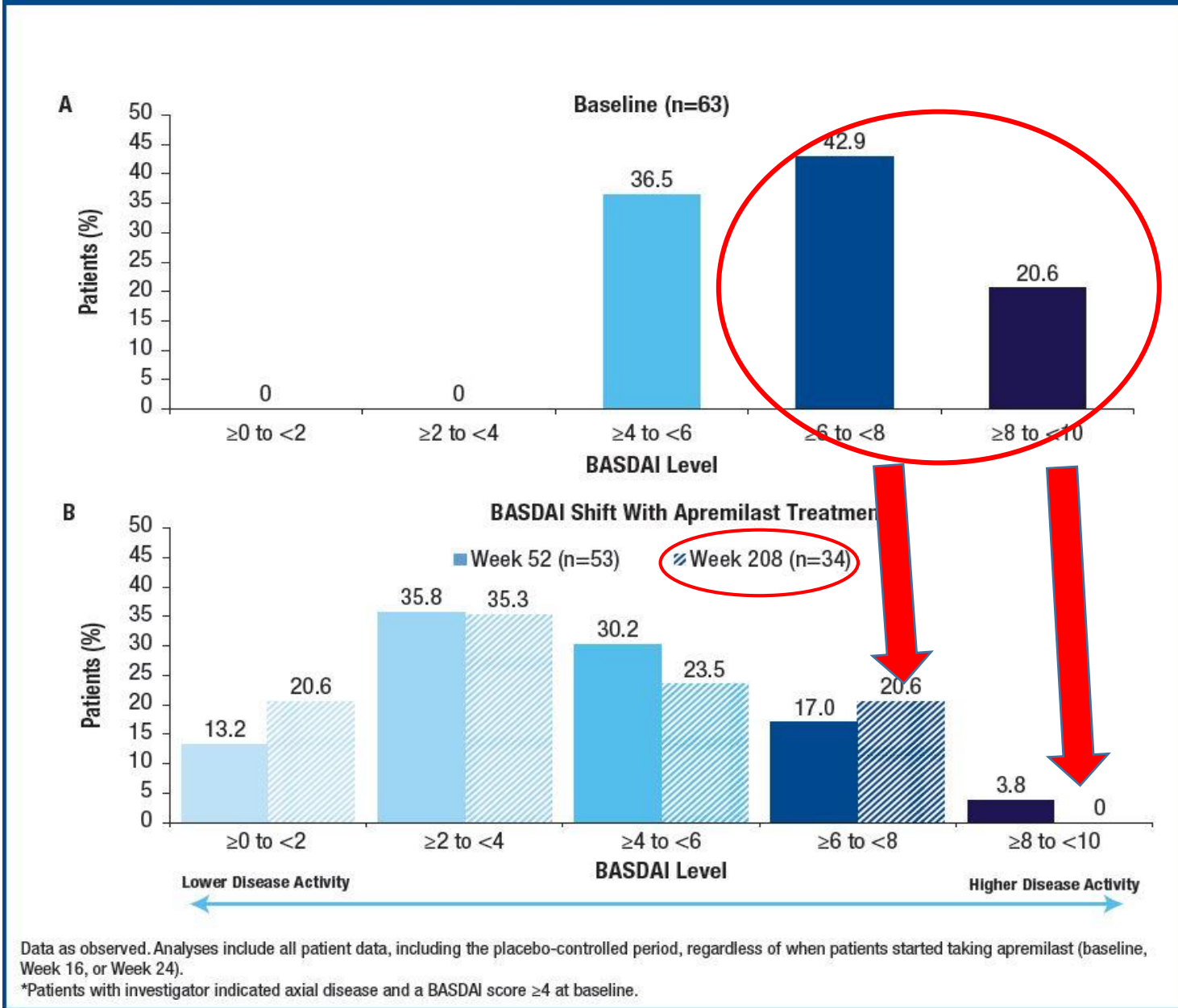
Δεδομένα βαθμολογίας BASDAI στην 4ετία (PALACE 3)

ACR 2016

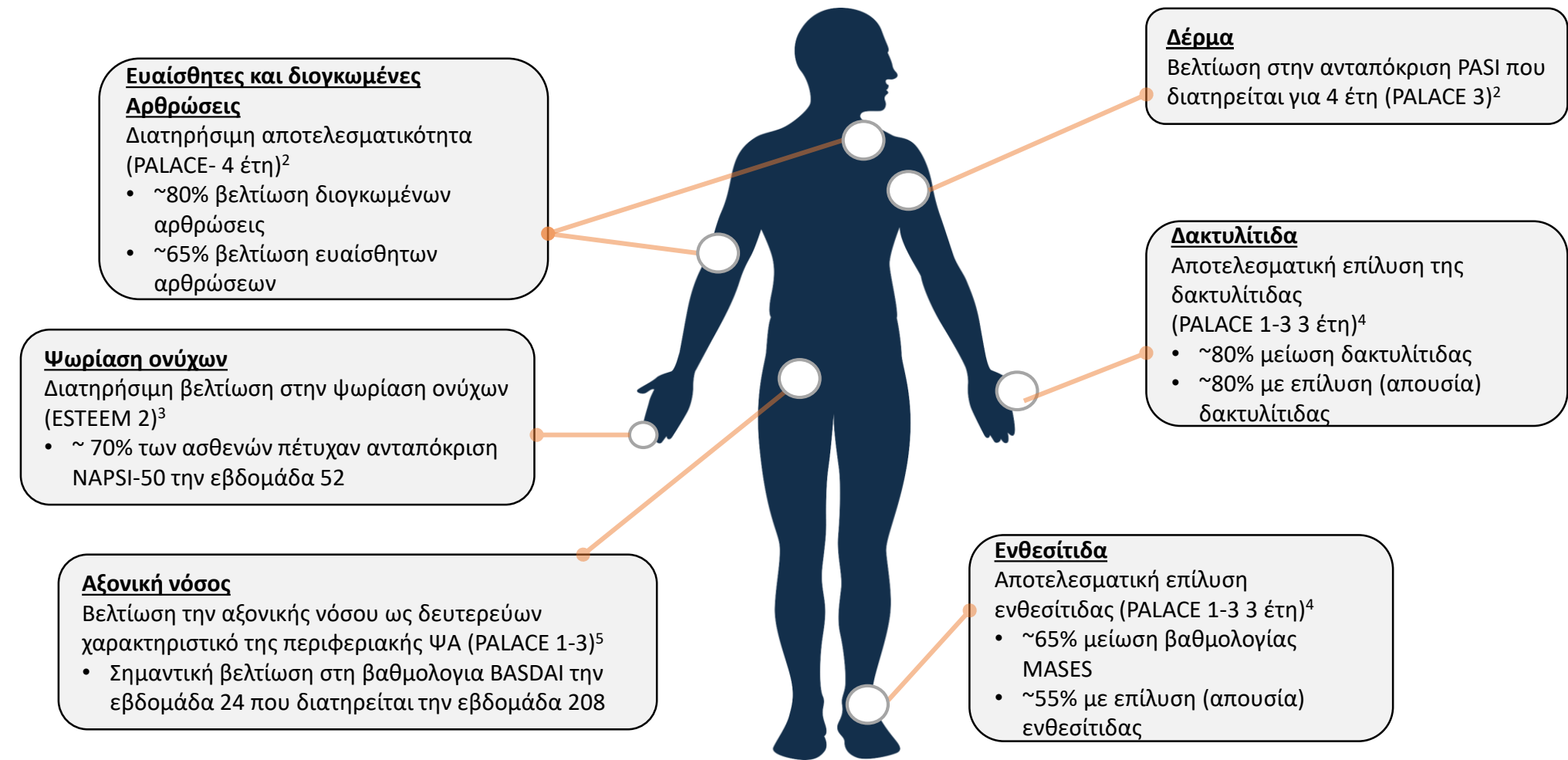
Ο δείκτης BASDAI μετατοπίστηκε προς χαμηλότερα επίπεδα ενεργότητας της νόσου στα 4 χρόνια (20.6% των ασθενών είχαν σκορ έναρξης ≥ 8 vs 0% στην 4ετία, 79.4% είχαν στην έναρξη σκορ μεταξύ 4 και 8 vs 44.1% στην 4ετία) (PALACE 3) *

*(Επί των ασθενών που είχαν δεδομένα και αξιολογήθηκαν στα αντίστοιχα χρονικά σημεία)

Figure 7. BASDAI Scores in Patients Receiving Apremilast 30 mg BID: (A) Baseline and (B) Weeks 52 and 208 in the Subset*



ΣΥΝΟΨΗ: Το Apremilast παρουσιάζει αποτελεσματικότητα σε όλα τα αναγνωρισμένα πεδία της ΨΑ (σύμφωνα με τα κριτήρια GRAPPA¹)



• BASDAI = bath ankylosing spondylitis disease activity index, BID = twice daily, MASES = Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score, NAPSI = nail psoriasis severity index, PASI,= psoriasis activity severity index.

• 1. Coates LC, et al. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060–1071;
2. Edwards CJ, et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).
3. Crowley J A et al. Poster presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, 20–24 March 2015,
4. Gladman DD, et al Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).
5. Edwards CJ, et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).

APREMILAST

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

ACR 2016

November 11–16 • Washington, DC

2017 AAD Annual Meeting

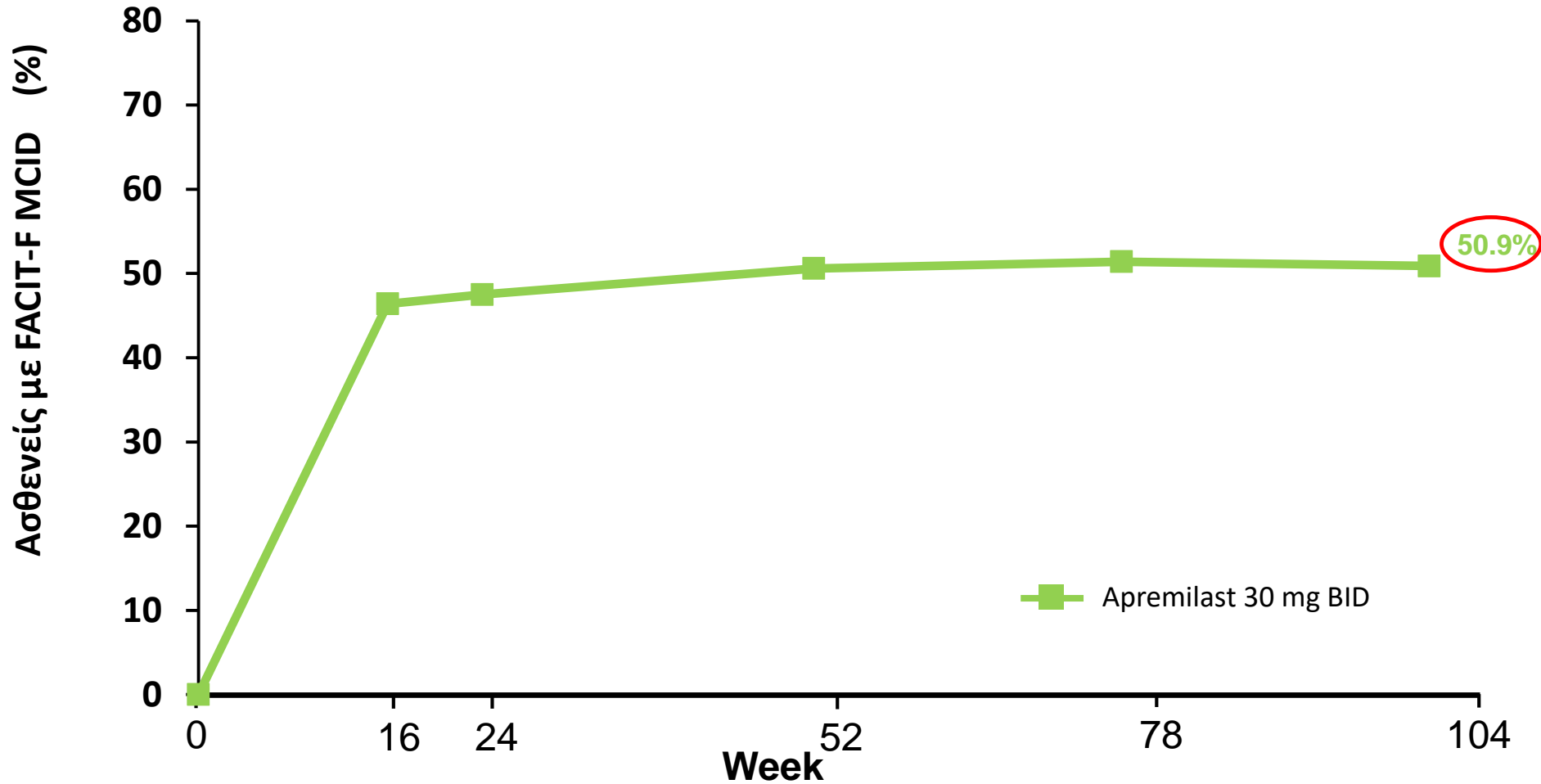
📅 March 03-07, 2017

📍 Orlando, Fla.

Orange County Convention Center



Η βελτίωση στην κόπωση διατηρήθηκε με τη μακροχρόνια θεραπεία με Απρεμιλάστη (MCID 3.56)



Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τη MCID $\geq 3,56$ ανταπόκριση του δείκτη FACIT-F στις 104 εβδομάδες (1/2 ασθενείς)

| | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Apremilast 30 mg BID, n/m | 311/670 | 310/652 | 283/559 | 253/492 | 231/454 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|

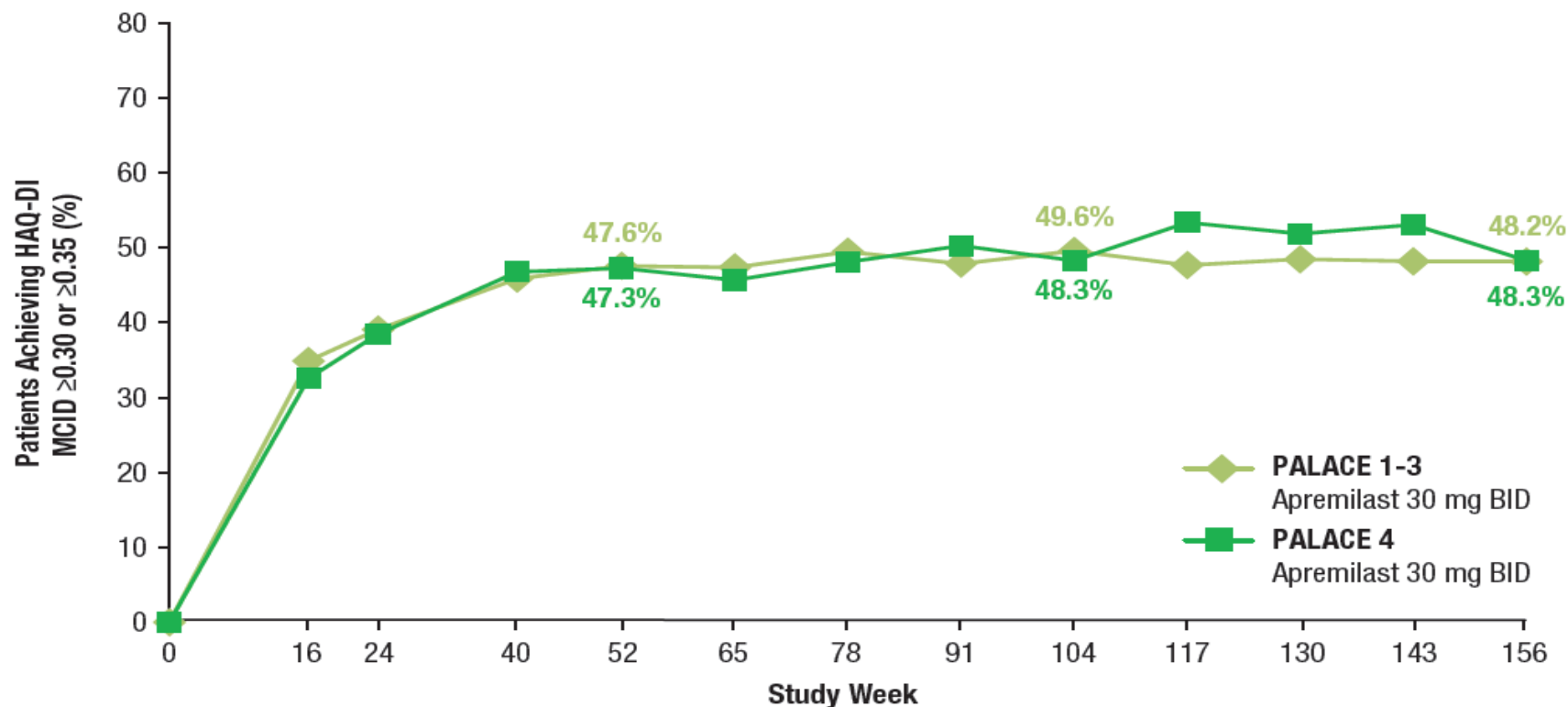
n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.

MCID: Minimal Clinical Important Difference

Η Απρεμιλάστη διατήρησε τη βελτίωση στη σωματική λειτουργία έως και το τρίτο έτος (PALACE 1-4)

ACR 2016

Figure 3. Patients Achieving HAQ-DI MCID ≥ 0.30 or ≥ 0.35 Over 156 Weeks*



Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν την ελάχιστη σημαντική κλινική ανταπόκριση (MCID: HAQ-DI ≥ 30 ή ≥ 35).
1/2 ασθενείς στις 156 εβδομάδες.

| MCID | Group | Week 0 | Week 16 | Week 24 | Week 40 | Week 52 | Week 65 | Week 78 | Week 91 | Week 104 | Week 117 | Week 130 | Week 143 | Week 156 |
|------------------------------|--|-------------------|---------|---------|---------|-------------------|---------|---------|---------|-------------------|----------|----------|----------|----------|
| ≥ 0.30 / ≥ 0.35 | PALACE 1-3 (Pooled) Apremilast 30 mg BID, n/m (%) | 270/567 (47.6) | 245/517 | 247/499 | 228/476 | 226/456 (49.6) | 211/442 | 212/437 | 204/423 | 199/413 (48.2) | | | | |
| | PALACE 4 Apremilast 30 mg BID, n/m (%) | 98/207 (47.3) | 90/197 | 91/189 | 90/179 | 84/174 (48.3) | 87/163 | 82/158 | 77/145 | 69/143 (48.3) | | | | |

*Data as observed.
n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.

APREMILAST

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ



Μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας – 3ετία (PALACE 1-3)

Table 2. Overview of AEs

| | Apremilast-Exposure Period* Weeks 0 to ≤52 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >52 to ≤104 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >104 to ≤156 | |
|---|---|----------------------|--|--------------------|---|--------------------|
| | Apremilast | | Apremilast | | Apremilast | |
| | 30 mg BID n=721 | 20 mg BID n=720 | 30 mg BID n=520 | 20 mg BID n=508 | 30 mg BID n=443 | 20 mg BID n=422 |
| Patients, n (%) | | | | | | |
| ≥1 AE | 524 (72.7) | 507 (70.4) | 316 (60.8) | 325 (64.0) | 284 (64.1) | 272 (64.5) |
| ≥1 SAE | 47 (6.5) | 40 (5.6) | 35 (6.7) | 39 (7.7) | 40 (9.0) | 33 (7.8) |
| AE leading to drug withdrawal | 56 (7.8) | 52 (7.2) | 13 (2.5) | 11 (2.2) | 7 (1.6) | 9 (2.1) |
| Death | 0 (0.0) | 1 [§] (0.1) | 1 [†] (0.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 12 (2.7) | 13 (3.1) |
| Nausea | 108 (15.0) | 69 (9.6) | 11 (2.1) | 8 (1.6) | 10 (2.3) | 4 (0.9) |
| Upper respiratory tract infection | 60 (8.3) | 71 (9.9) | 27 (5.2) | 40 (7.9) | 24 (5.4) | 30 (7.1) |
| Headache | 75 (10.4) | 61 (8.5) | 17 (3.3) | 14 (2.8) | 12 (2.7) | 11 (2.6) |
| Nasopharyngitis | 41 (5.7) | 48 (6.7) | 31 (6.0) | 29 (5.7) | 20 (4.5) | 30 (7.1) |
| *Includes all patients who received apremilast during the time interval relative to the start of apremilast administration. | | | | | | |
| §Multiorgan failure not suspected to be treatment related. | | | | | | |
| †Motor vehicle accident on Study Day 489. | | | | | | |

Αιματολογικές – εργαστηριακές παράμετροι: σπάνιες, παροδικές και συγκρίσιμες με το placebo. Η επίπτωσή τους δεν αυξήθηκε με την αύξηση στο διάστημα έκθεσης σε apremilast. (<0,5% στη διάρκεια του 3^{ου} έτους)

Table 4. Select Marked Abnormalities in Clinical Laboratory Parameters

| Patients, n/m (%) [§] | Apremilast-Exposure Period* Weeks 0 to ≤52 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >52 to ≤104 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >104 to ≤156 | |
|--|---|--------------------|--|--------------------|---|--------------------|
| | Apremilast | | Apremilast | | Apremilast | |
| | 30 mg BID n=721 | 20 mg BID n=720 | 30 mg BID n=520 | 20 mg BID n=508 | 30 mg BID n=443 | 20 mg BID n=422 |
| Alanine aminotransferase >3× ULN | 9/713 (1.3) | 8/713 (1.1) | 2/518 (0.4) | 1/502 (0.2) | 2/442 (0.5) | 2/419 (0.5) |
| Creatinine >1.7× ULN | 1/713 (0.1) | 1/713 (0.1) | 0/518 (0.0) | 0/502 (0.0) | 0/442 (0.0) | 1/419 (0.2) |
| Leukocytes <1.5, 10 ⁹ /L | 0/713 (0.0) | 0/712 (0.0) | 0/517 (0.0) | 0/503 (0.0) | 0/442 (0.0) | 0/419 (0.0) |
| Neutrophils <1, 10 ⁹ /L | 2/713 (0.3) | 4/712 (0.6) | 3/517 (0.6) | 2/502 (0.4) | 2/442 (0.5) | 1/419 (0.2) |
| Platelets <75, 10 ⁹ /L | 0/713 (0.0) | 0/712 (0.0) | 0/517 (0.0) | 1/503 (0.2) | 1/441 (0.2) | 1/419 (0.2) |
| Hemoglobin, male <10.5 g/dL, female <8.5 g/dL | 5/713 (0.7) | 5/712 (0.7) | 4/517 (0.8) | 0/503 (0.0) | 5/442 (1.1) | 2/419 (0.5) |

*Includes all patients who received apremilast during the exposure interval relative to the start of apremilast administration.

[§]Represents the number of patients with ≥1 occurrence of the abnormality at any time point/number of patients with ≥1 post-baseline value.

Δεδομένα Ασφάλειας Apremilast 4ετίας (PALACE 3)

ACR 2016

Table 1. Overview of AEs During Weeks 0 to ≤52, Weeks >52 to ≤104, Weeks >104 to ≤156, and Weeks >156 to ≤208 of Apremilast Exposure

| | Apremilast-Exposure Period* Weeks 0 to ≤52 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >52 to ≤104 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >104 to ≤156 | | Apremilast-Exposure Period* Weeks >156 to ≤208 | |
|---|--|--------------------|--|--------------------|---|--------------------|---|----------------------|
| | Apremilast | | Apremilast | | Apremilast | | Apremilast | |
| | 30 mg BID n=242 | 20 mg BID n=241 | 30 mg BID n=184 | 20 mg BID n=159 | 30 mg BID n=154 | 20 mg BID n=127 | 30 mg BID n=139 | 20 mg BID n=110 |
| Patients, n (%) | | | | | | | | |
| ≥1 AE | 175 (72.3) | 165 (68.5) | 112 (60.9) | 101 (63.5) | 100 (64.9) | 91 (71.7) | 76 (54.7) | 63 (57.3) |
| ≥1 serious AE | 14 (5.8) | 15 (6.2) | 17 (9.2) | 13 (8.2) | 15 (9.7) | 9 (7.1) | 10 (7.2) | 4 (3.6) |
| ≥1 serious infection | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 2 (1.8) |
| AE leading to drug withdrawal | 14 (5.8) | 22 (9.1) | 7 (3.8) | 5 (3.1) | 4 (2.6) | 2 (1.6) | 1 (0.7) | 1 (0.9) |
| Death | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) [§] |
| AEs in ≥5% of patients, any treatment group, during any period, n (%) | Χαμηλά ποσοστά επίπτωσης AEs που εμφανίζονται σε ≥5 ασθενείς | | | | | | | |
| Diarrhea | 33 (13.6) | 32 (13.3) | 10 (5.4) | 6 (3.8) | 5 (3.2) | 5 (3.9) | 1 (0.7) | 3 (2.7) |
| Nausea | 38 (15.7) | 24 (10.0) | 7 (3.8) | 2 (1.3) | 4 (2.6) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 2 (1.8) |
| Headache | 28 (11.6) | 26 (10.8) | 6 (3.3) | 4 (2.5) | 5 (3.2) | 4 (3.1) | 4 (2.9) | 4 (3.6) |
| Upper respiratory tract infection | 21 (8.7) | 23 (9.5) | 8 (4.3) | 11 (6.9) | 4 (2.6) | 7 (5.5) | 5 (3.6) | 11 (10.0) |
| Nasopharyngitis | 11 (4.5) | 13 (5.4) | 10 (5.4) | 12 (7.5) | 10 (6.5) | 15 (11.8) | 14 (10.1) | 11 (10.0) |
| Vomiting | 12 (5.0) | 8 (3.3) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

*Includes all patients who received apremilast during the time interval relative to the start of apremilast administration.

[§]A 70-year-old man with a history of arrhythmia and heart failure died of heart failure. Concomitant medications included bisoprolol for arrhythmia, ascorbic acid, iron sulfate, folic acid, and methotrexate. Causality relationship to apremilast was rated as “not suspected” by the investigator.

Σοβαρές λοιμώξεις στην Ζετία

Table 2. Serious Infections Occurring in ≥ 2 Patients During the 0 to ≤ 52 Week and 0 to ≥ 156 Week APR-Exposure Periods

| Patients | APR-Exposure Period 0 to ≤ 52 Weeks n=1,905; Patient-Years=1,524.5 | | APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥ 156 Weeks n=1,905; Patient-Years=3,527.5 | |
|-------------------------|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | n (%) | EAIR/100 Patient-Years | n (%) | EAIR/100 Patient-Years |
| Serious infections | 11 (0.6) | 0.7 | 35 (1.8) | 1.0 |
| Pneumonia | 2 (0.1) | 0.1 | 5 (0.3) | 0.1 |
| Urinary tract infection | 2 (0.1) | 0.1 | 2 (0.1) | 0.1 |
| Appendicitis | 1 (0.1) | 0.1 | 3 (0.2) | 0.1 |
| Diverticulitis | 1 (0.1) | 0.1 | 2 (0.1) | 0.1 |
| Bronchitis | 0 (0.0) | 0.0 | 3 (0.2) | 0.1 |
| Sepsis | 0 (0.0) | 0.0 | 2 (0.1) | 0.1 |

*Cumulative APR exposure is based on each patient's total exposure to APR, defined as the time interval between the dates of the first and last doses of APR, through February 2015.
EAIR/100 patient-years is defined as 100 times the number (n) of patients reporting the event divided by patient-years within the phase (up to the first event start date for patients reporting the event).
The 0 to ≤ 52 week and the 0 to ≥ 156 week APR-exposure periods include all patients who received APR during the period, regardless of when APR exposure started.

- Καμία περίπτωση αναζωπύρωσης φυματίωσης.
- Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις μέχρι και ≥ 156 εβδομάδες.
- Το πρωτόκολλο δεν περιλάμβανε απαίτηση για διακοπή θεραπείας σε περίπτωση διάγνωσης λοίμωξης ούτε περιορισμό σε εμβολιασμό (PALACE 3)²
- (Στο κλινικό πρόγραμμα της PsA το 64,2% των ασθενών λάμβαναν συγχρόνως DMARDs, συμπεριλαμβανομένης και της μεθοτρεξάτης)

2. Edwards CJ et al, Ann Rheum Dis 2016; 0: 1-9; 3. David M. Pariser, et al, , POSTER 5390, AAD 2017

1. David M. Pariser et al, EADV 2016, poster 2080, Low Rates of Serious Infections in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated With Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis of the ESTEEM and PALACE 1-3 Phase 3 Trials

ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΣΤΑ 3 ΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

ACR 2016

| Malignancies During the 0 to ≤52 Week and 0 to ≥156 Week APR-Exposure Periods | | | | |
|---|---|--|-----|------|
| Malignancy | APR-Exposure Period 0 to ≤52 Weeks n=1,905 Patient-Years=1,519.3 | APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥156 Weeks n=1,905 Patient-Years=3,515.4 | | |
| | EAIR/100 Patient-Years | EAIR/100 Patient-Years | | |
| Overall Malignancy | 1.2 | 0.9 | | |
| <i>Hematologic</i> | 0.0 | 0.1 | | |
| B-cell lymphoma | 0.0 | 0.03 | | |
| Diffuse large B-cell lymphoma | 0.0 | 0.03 | | |
| <i>Nonmelanoma skin cancer</i> | 0.9 | 0.5 | | |
| Basal cell carcinoma | 0.7 | 0.4 | | |
| Squamous cell carcinoma of skin | 0.3 | 0.2 | | |
| <i>Solid tumors[§]</i> | 0.3 | 0.4 | | |
| Breast cancer | | | 0.2 | 0.1 |
| Thyroid neoplasm | | | 0.0 | 0.1 |
| Renal cell carcinoma | | | 0.1 | 0.1 |
| Lung neoplasm | | | 0.0 | 0.1 |
| Uterine cancer | | | 0.1 | 0.03 |
| Prostate cancer | | | 0.0 | 0.03 |
| Lip and/or oral cavity cancer | | | 0.0 | 0.03 |
| Lung adenocarcinoma | | | 0.0 | 0.03 |
| Malignant melanoma | | | 0.0 | 0.03 |
| Rectal cancer | | | 0.0 | 0.03 |
| Thyroid cancer | | | 0.0 | 0.03 |

*Cumulative APR exposure is based on each patient's total exposure to APR, defined as the time interval between the dates of the first and last doses of APR, through February 2015.
[§]Including malignant melanoma.
 EAIR/100 patient-years is defined as 100 times the number (n) of patients reporting the event divided by patient-years within the phase (up to the first event start date for patients reporting the event).
 The 0 to ≤52 week and 0 to ≥156 week APR-exposure periods include all patients who received APR during the period, regardless of when APR exposure started.

Στην πρώτη φάση των κλινικών μελετών (εβδομάδες 0-16, PBO-controlled) ο προσαρμοσμένος-στην-έκθεση ρυθμός εμφάνισης νεοπλασιών ήταν χαμηλός και συγκρίσιμος μεταξύ APR και PBO (EAIR/100p-γ 1,6 vs 1,5 αντιστοίχως).
 Στις 52 εβδομάδες ο EAIR/100p-γ παρέμεινε χαμηλός (1,2), ενώ συνολικά (≥156 εβδομάδες παρακολούθησης) μειώθηκε (0.9) παρά την αύξηση στην περίοδο έκθεσης (από 1.519,3 σε 3.514,4 ασθενείς-έτη)

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΕs (MACEs) ΣΤΗΝ 3ετία

EADV 2016

Χαμηλός προσαρμοσμένος-στην-έκθεση ρυθμός εμφάνισης MACEs EAIR/100p-γ (0,3 στις 52 εβδομάδες και 0,5 στις ≥156 εβδομάδες παρακολούθησης) παρά την αύξηση στην περίοδο έκθεσης (από 1.519,3 σε 3.514,4 ασθενείς-έτη)

| MACE Occurring in ≥2 Patients During the 0 to ≤52 Week and 0 to ≥156 Week APR-Exposure Periods | | |
|--|---|--|
| Major Adverse Cardiac Event | APR-Exposure Period 0 to ≤52 Weeks n=1,905 Patient-Years=1,524.5 | APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥156 Weeks n=1,905 Patient-Years=3,527.5 |
| | EAIR/100 Patient-Years | EAIR/100 Patient-Years |
| Overall MACE^s | 0.3 | 0.5 |
| Acute myocardial infarction | 0.1 | 0.1 |
| Myocardial infarction | 0.1 | 0.1 |
| Subarachnoid hemorrhage | 0.1 | 0.1 |
| Cardiac arrest | 0.0 | 0.1 |
| Cerebral infarction | 0.0 | 0.1 |

*Cumulative APR exposure is based on each patient's total exposure to APR, defined as the time interval between the dates of the first and last doses of APR, through February 2015.
^sNo adjudication of MACE during the APR-exposure periods.
 EAIR/100 patient-years is defined as 100 times the number (n) of patients reporting the event divided by patient-years within the phase (up to the first event start date for patients reporting the event).
 The 0 to ≤52 week and the 0 to ≥156 week APR-exposure periods include all patients who received APR during the period, regardless of when APR exposure started.

Συμπερασματικά

Το Apremilast:

- Είναι αποτελεσματικό στις κλινικές εκδηλώσεις της ΨΑ (δέρμα, αρθρώσεις, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, αξονική προσβολή)
- βελτιώνει την ποιότητα ζωής
- έχει μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας (Χωρίς αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κακοηθειών, σοβαρών / ευκαιριακών λοιμώξεων, TB)
- είναι μία εύκολη στη διαχείριση θεραπεία (ήπια-παροδική ναυτία ή διάρροια στην αρχή και συνήθεις λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού)