

Ετήσιο Επιστημονικό Συμπόσιο
Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας
2018

Ανασκόπηση των νεότερων κλινικών δεδομένων
σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την
ασφάλεια της Απρεμιλάστης στην Ψωριασική
Αρθρίτιδα

Χάρης Παπαγόρας

Ρευματολόγος

Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Βόλος, 2 Ιουνίου 2018



Δήλωση συμφερόντων

Τιμητική Αμοιβή από την εταιρεία GENESIS

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

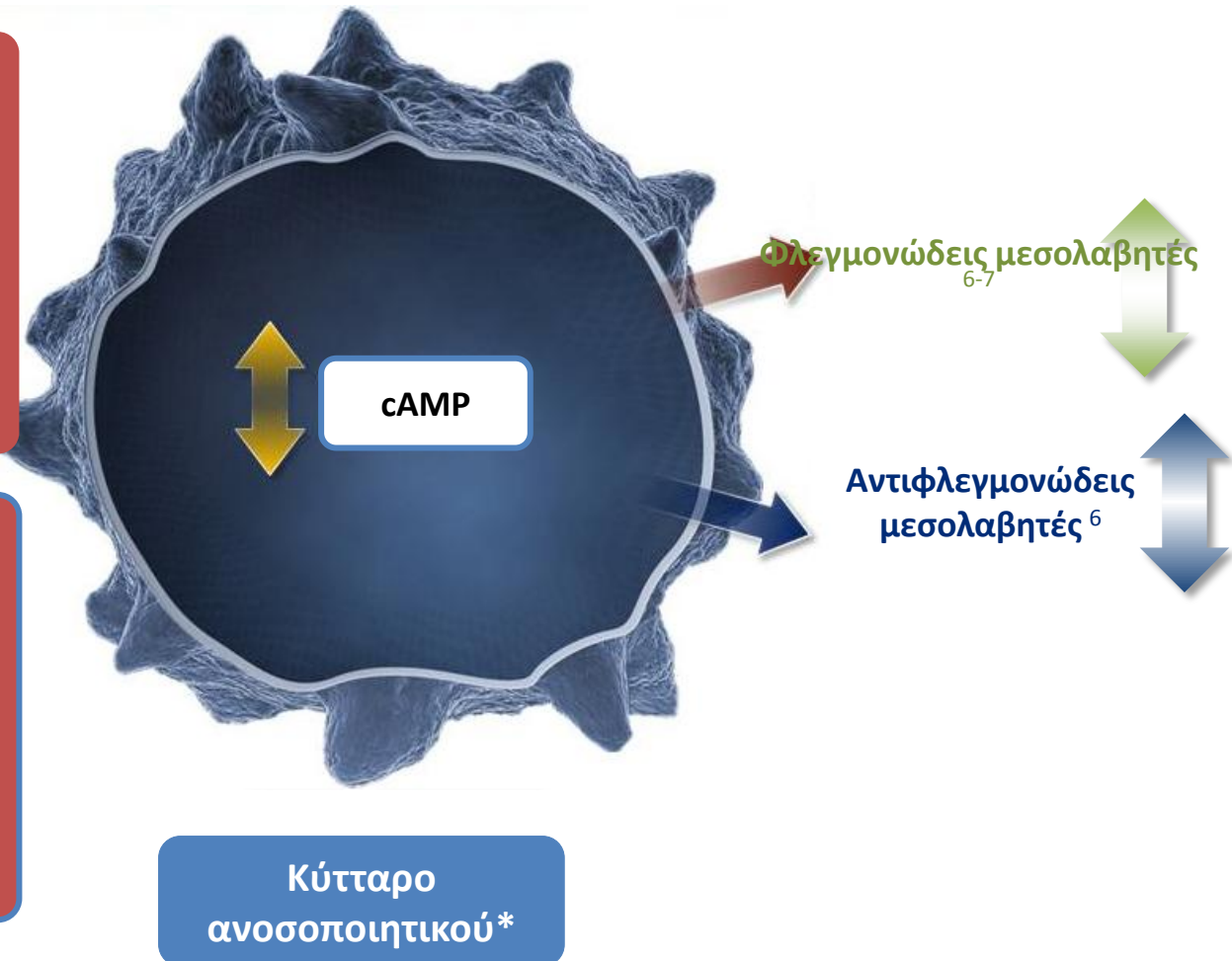
- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, UCB

Η παρουσίαση ενδέχεται να περιλαμβάνει αναφορές σε κλινικά δεδομένα εκτός ένδειξης, αποκλειστικά για τους σκοπούς της επιστημονικής συζήτησης και όχι για σκοπούς προώθησης

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

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

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



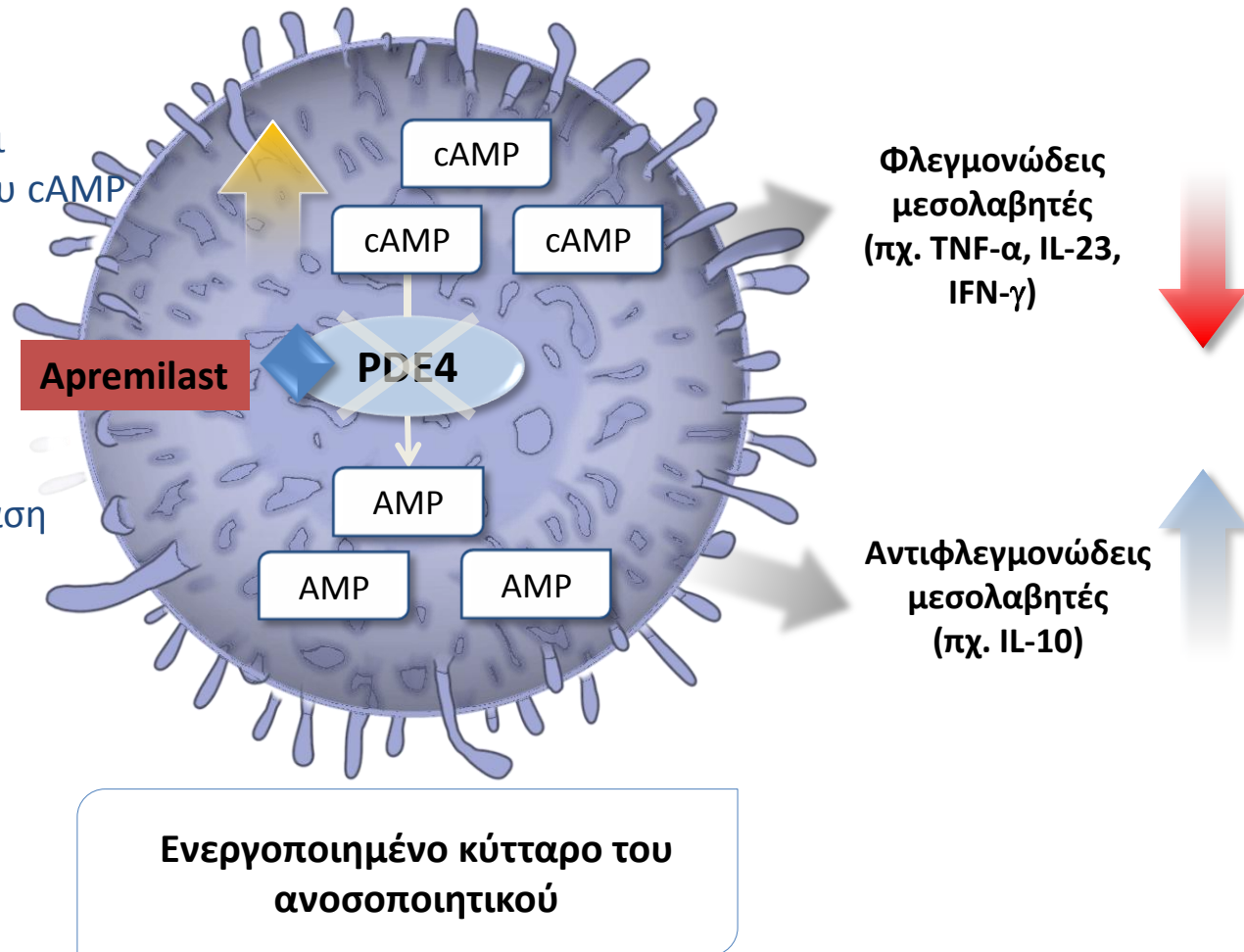
PDE=phosphodiesterase; cAMP=cyclic adenosine monophosphate *Including dendritic cells and monocytes

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.

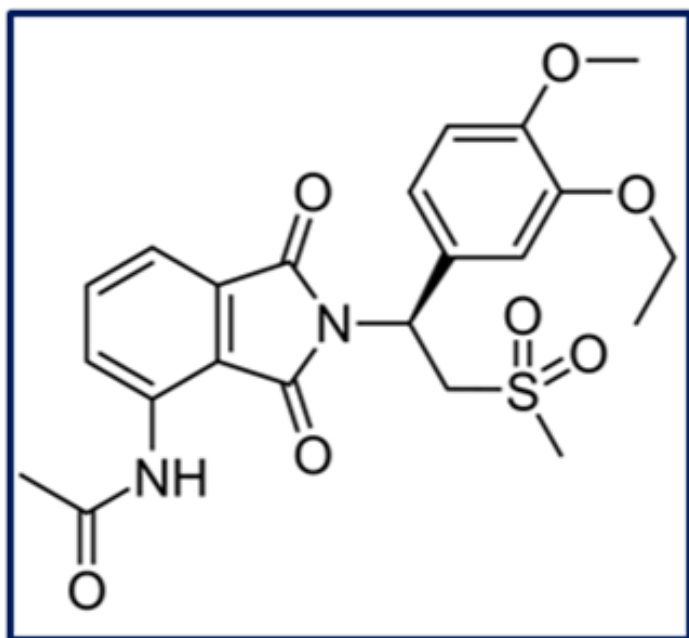
Η Απρεμιλάστη, μέσω της αναστολής της PDE4 ρυθμίζει την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής

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

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

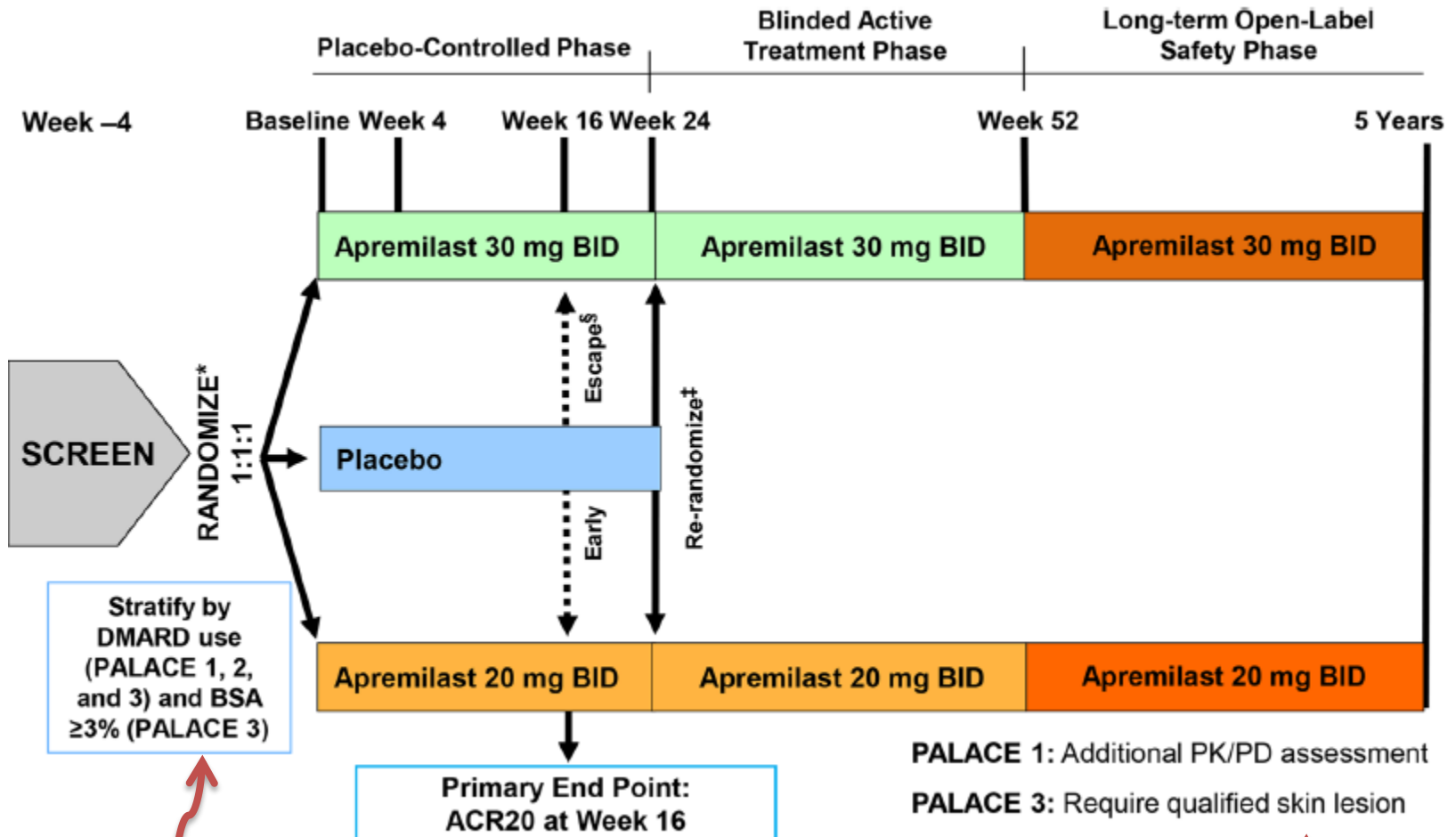


Απρεμιλάστη: ο πρώτος αναστολέας της PDE4 με ένδειξη στην ψωρίαση και την ΨΑ



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

Apremilast: Γενικός Σχεδιασμός Κλινικών Μελετών PALACE

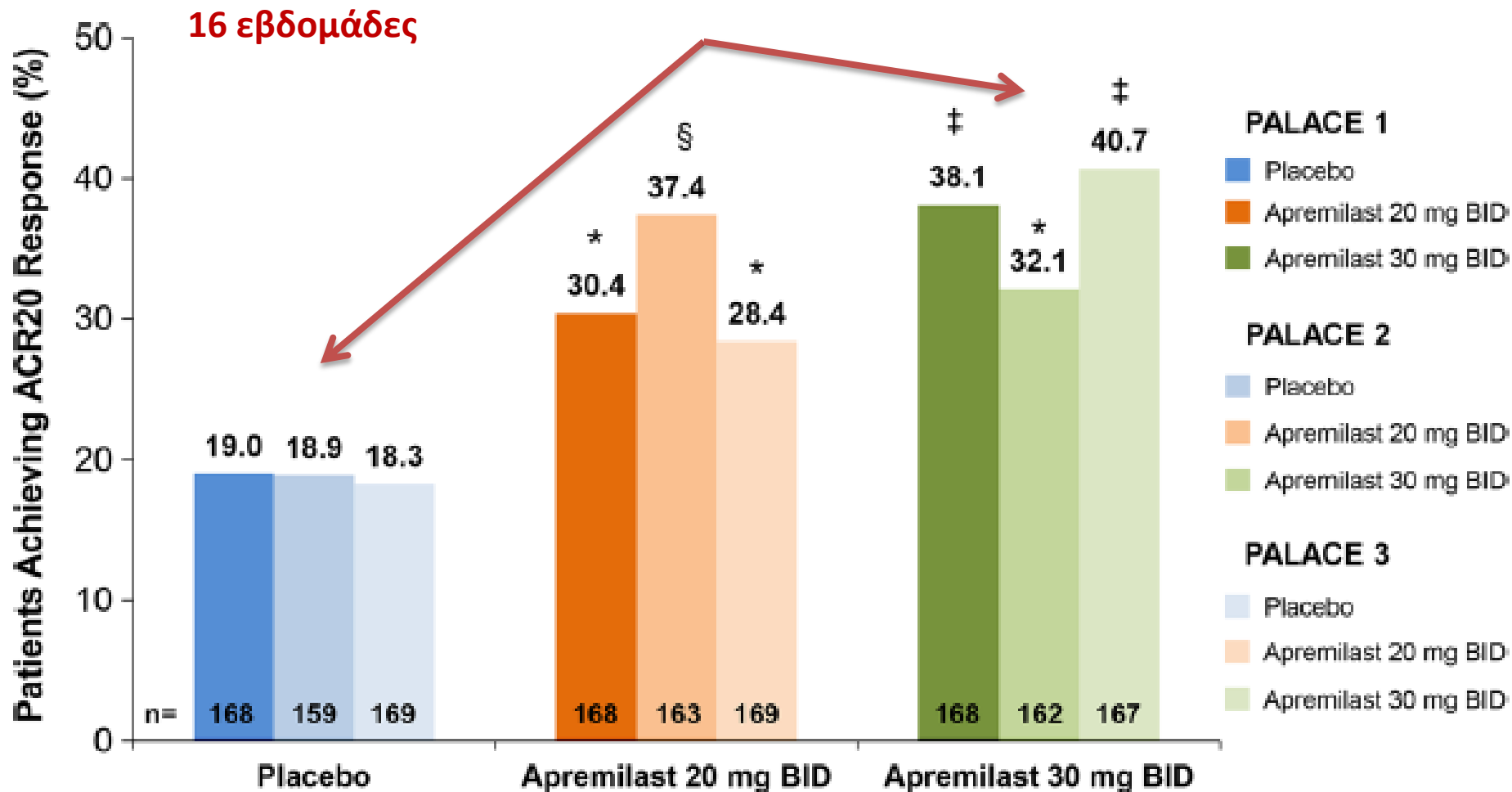


MTX, LFN, SSZ

Αποτυχία σε προηγούμενο βιολογικό $\leq 10\%$

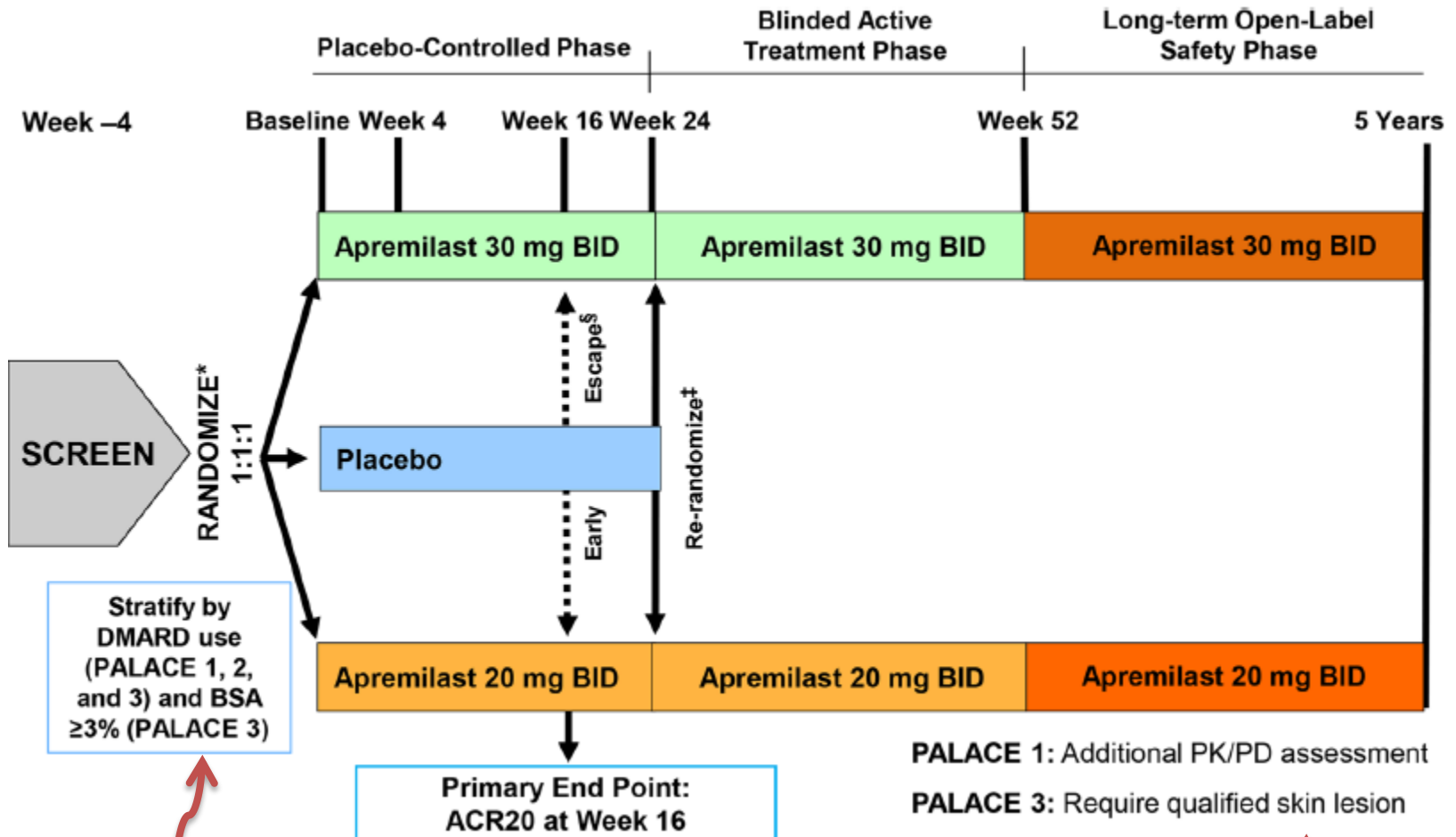
Τροποποιημένο από: Mease PJ. *Rheumatol Ther.* 2014; 1:1–20
 Η χρήση του Apremilast 20mg BID δεν έχει εγκριθεί στην ΕΕ & τις ΗΠΑ

Αποτελεσματικότητα σε αποτυχία DMARD



Τροποποιημένο από: Mease PJ. *Rheumatol Ther.* 2014; 1:1–20
 Η χρήση του Apremilast 20mg BID δεν έχει εγκριθεί στην ΕΕ & τις ΗΠΑ

Apremilast: Γενικός Σχεδιασμός Κλινικών Μελετών PALACE



MTX, LFN, SSZ

Αποτυχία σε προηγούμενο βιολογικό $\leq 10\%$

PALACE 1: Additional PK/PD assessment

PALACE 3: Require qualified skin lesion

PALACE 4: DMARD-naïve

PALACE 2: Ευρωπαϊκά κέντρα

≥ 1 βλάβη ≥ 2 cm

Τροποποιημένο από: Mease PJ. *Rheumatol Ther.* 2014; 1:1–20
Η χρήση του Apremilast 20mg BID δεν έχει εγκριθεί στην ΕΕ & τις ΗΠΑ

Περιεχόμενα

- **Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον biologic-naïve ασθενή**
- 5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από το κλινικό πρόγραμμα PALACE
- Δεδομένα ασφαλείας



OPEN ACCESS

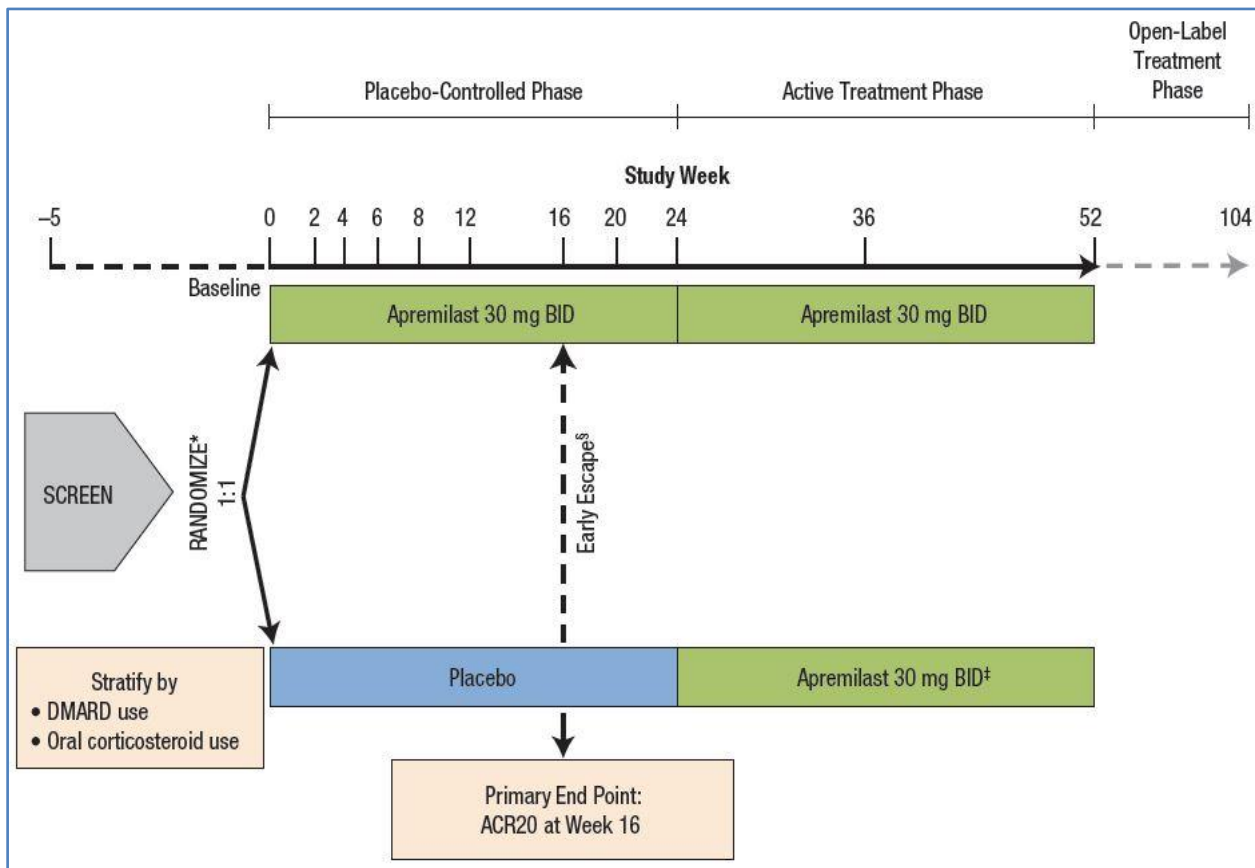
EXTENDED REPORT

Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE)

Peter Nash,¹ Kamal Ohson,² Jessica Walsh,³ Nikolay Delev,⁴ Dianne Nguyen,⁴ Lichen Teng,⁴ Juan J Gómez-Reino,⁵ Jacob A Aelion,⁶ on behalf of the ACTIVE investigators

Ann Rheum Dis 2018;77:690–698.

Σχεδιασμός μελέτης 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.

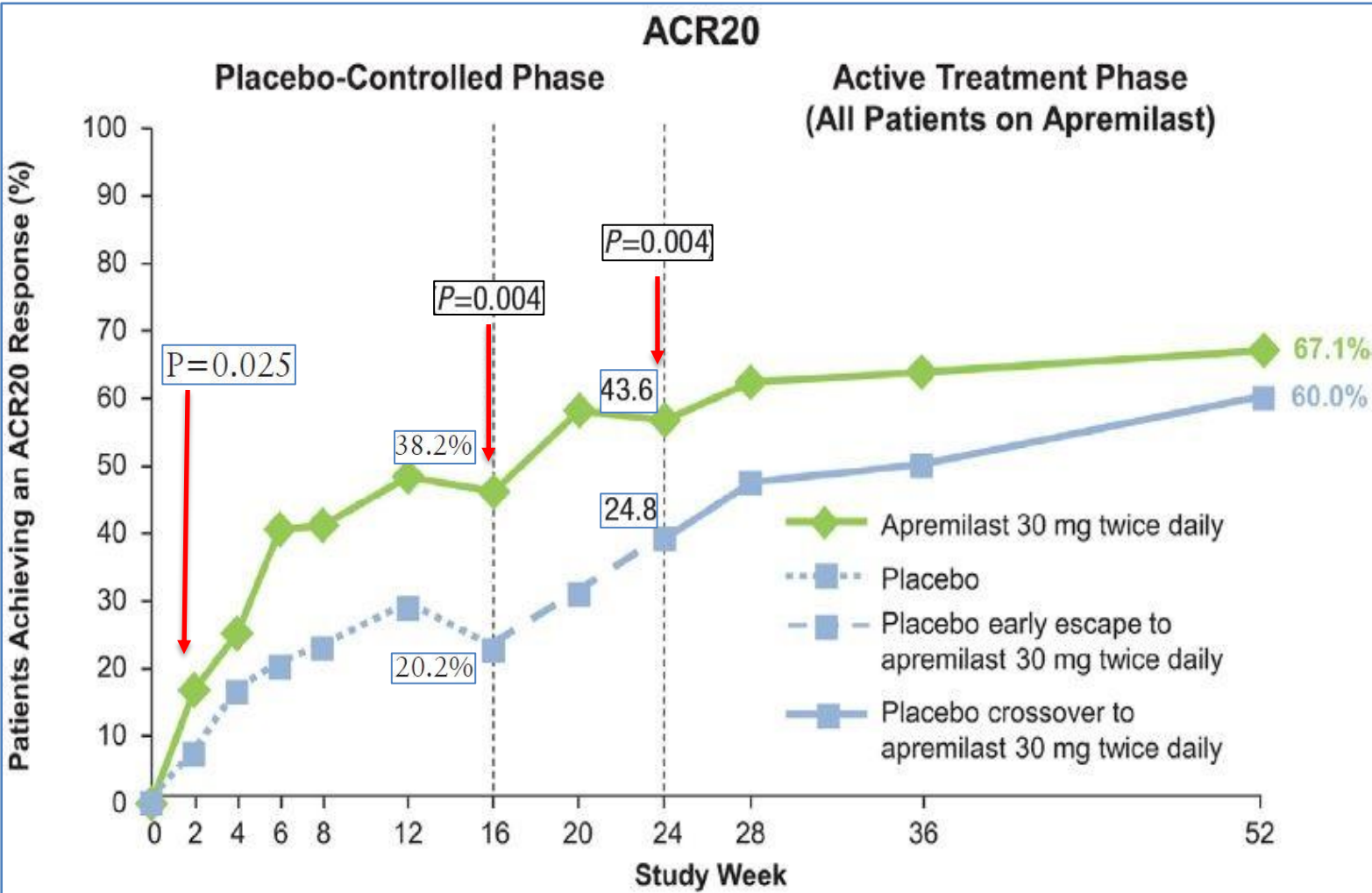
[‡]At Week 24, all remaining placebo patients were switched to apremilast 30 mg BID (with dose titration) through Week 52.

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)

Ανταπόκριση κατά ACR20

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

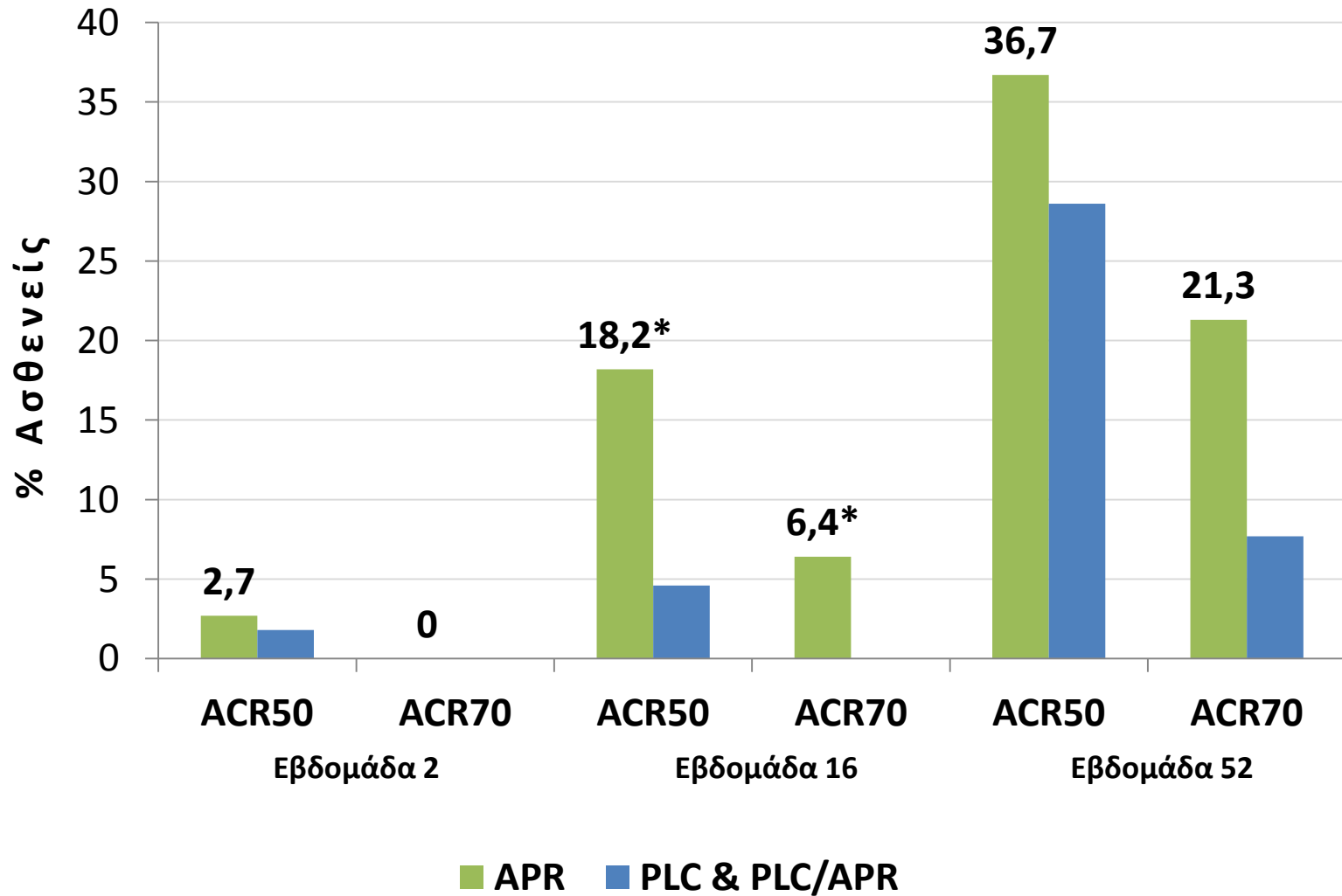


ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
APR-APR: 67,1%
 των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν ανταπόκριση ACR20.

PCB-APR: 60% των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση ACR20

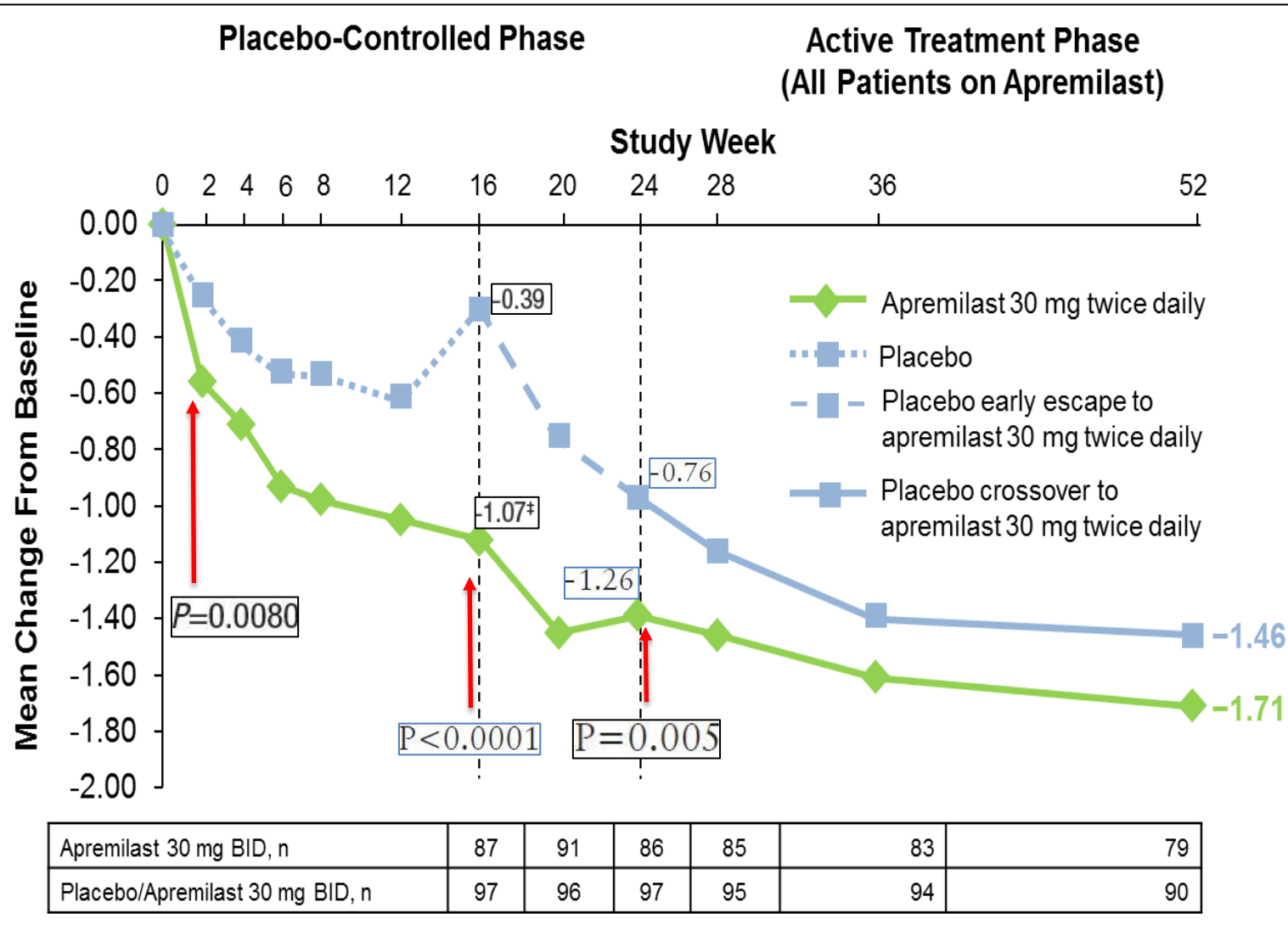
Apremilast 30 mg BID, n/m	42/91	53/91	50/88	53/85	53/83	53/79
Placebo/Apremilast 30 mg BID, n/m	22/97	30/97	38/97	45/95	47/94	54/90

ACR 50 & ACR 70



Ανταπόκριση κατά 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-28 είναι 1,46.

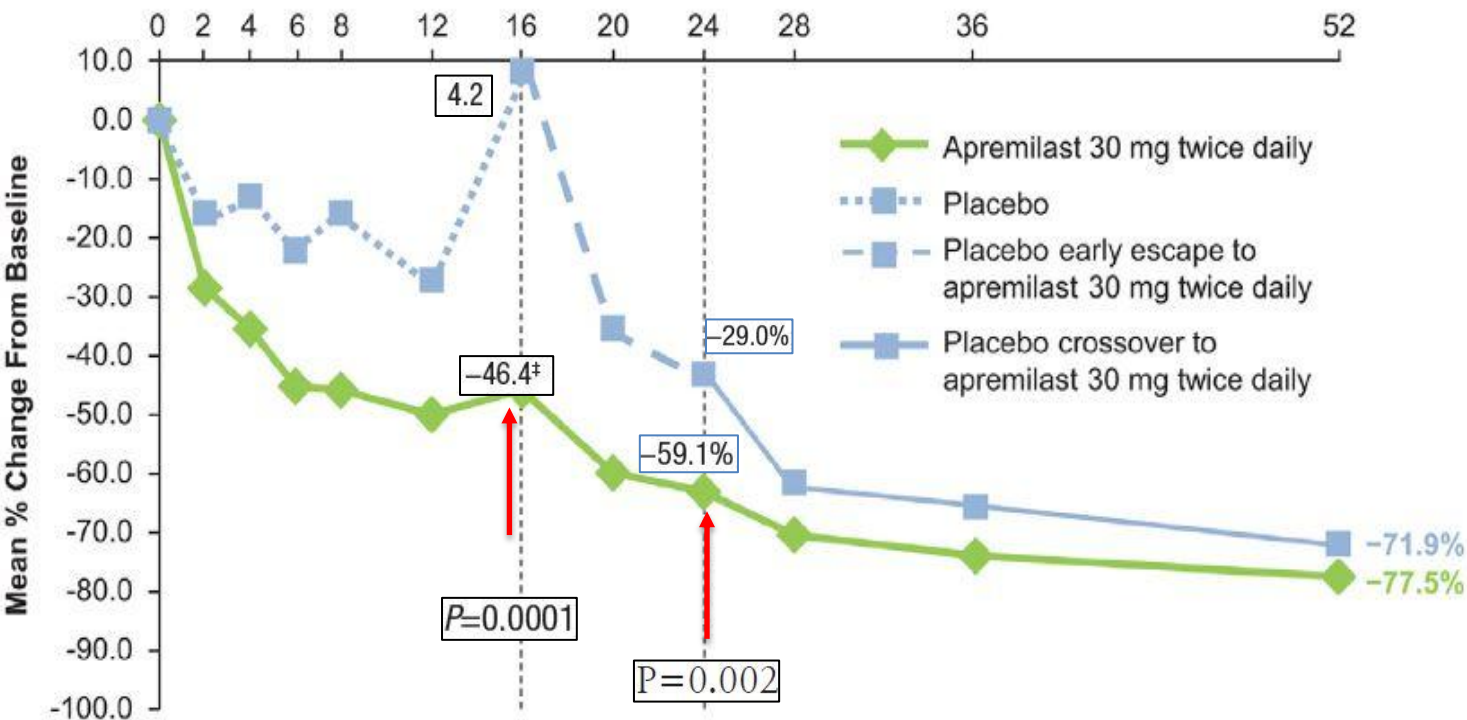
Ποσοτιαία μείωση των διογκωμένων αρθρώσεων

Swollen Joint Count

Placebo-Controlled Phase

Active Treatment Phase
(All Patients on Apremilast)

Study Week



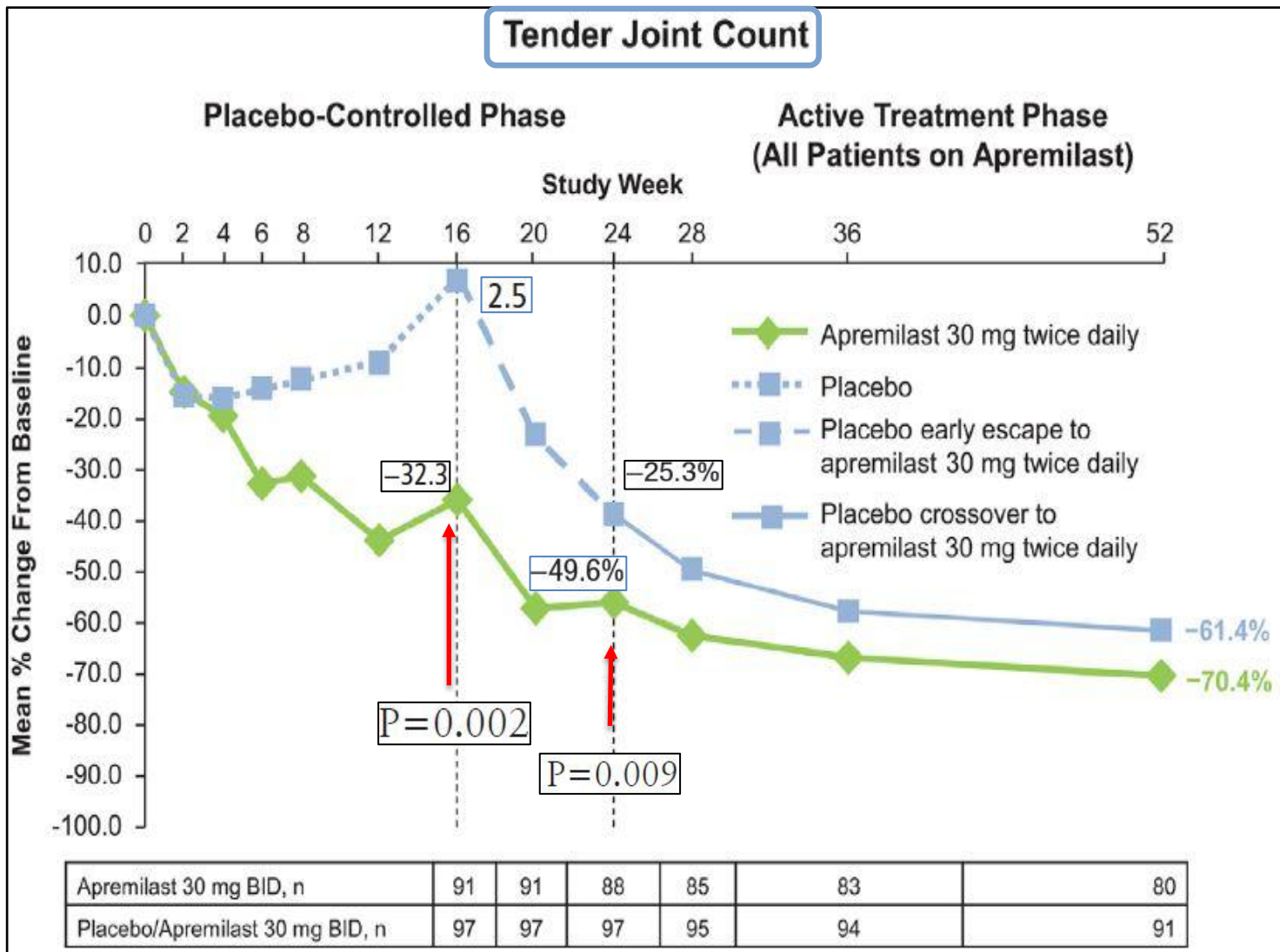
Apremilast 30 mg BID, n	91	91	88	85	83	80
Placebo/Apremilast 30 mg BID, n	97	97	97	95	94	91

ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

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

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

Ποσοτιαία μείωση των ευαίσθητων αρθρώσεων



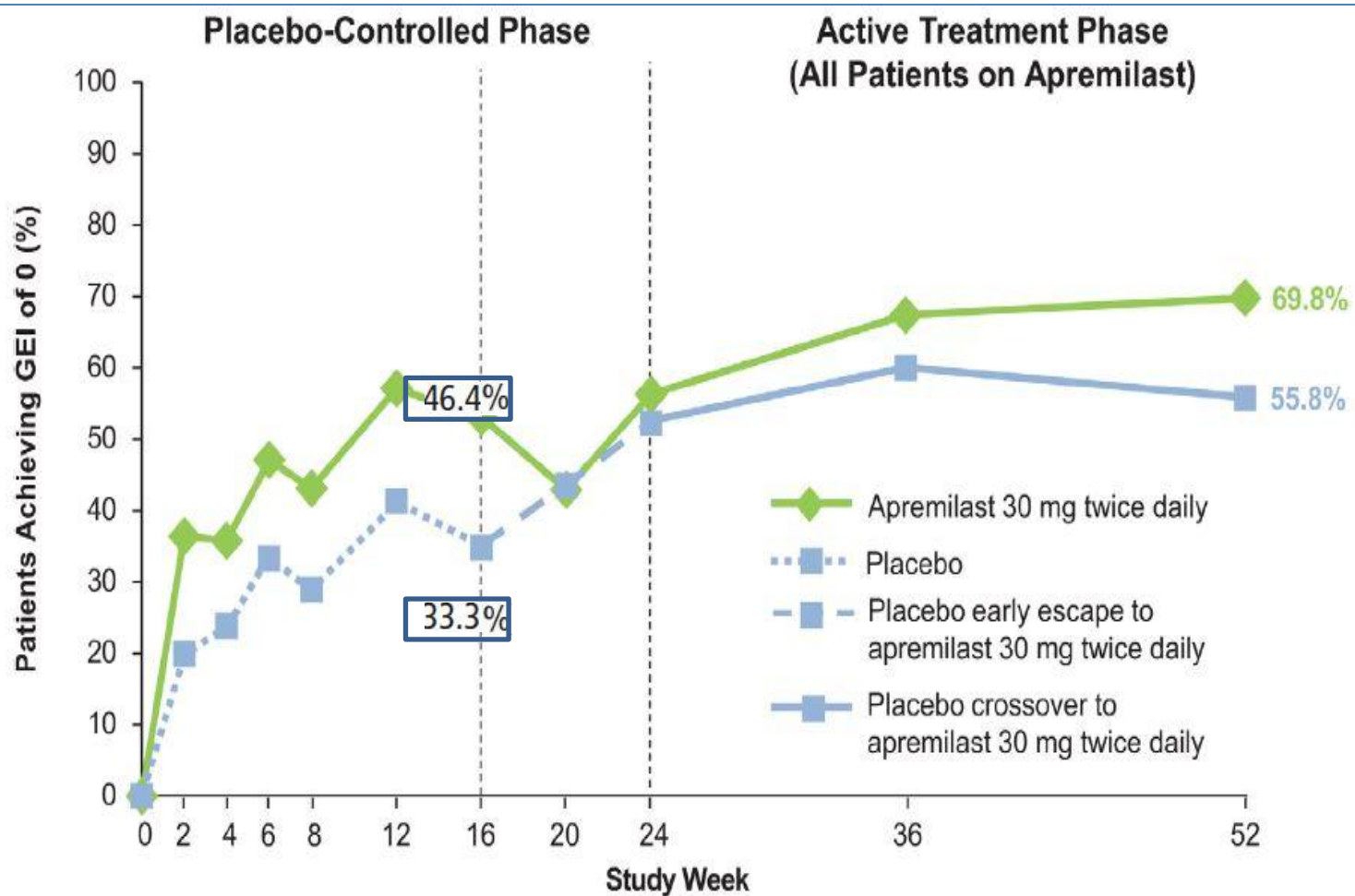
ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

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

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

Αποδρομή της ενθεσίτιδας

ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΤΥΧΑΝ ΑΠΟΔΡΟΜΗ ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑΣ (ΓΕΙ=0)



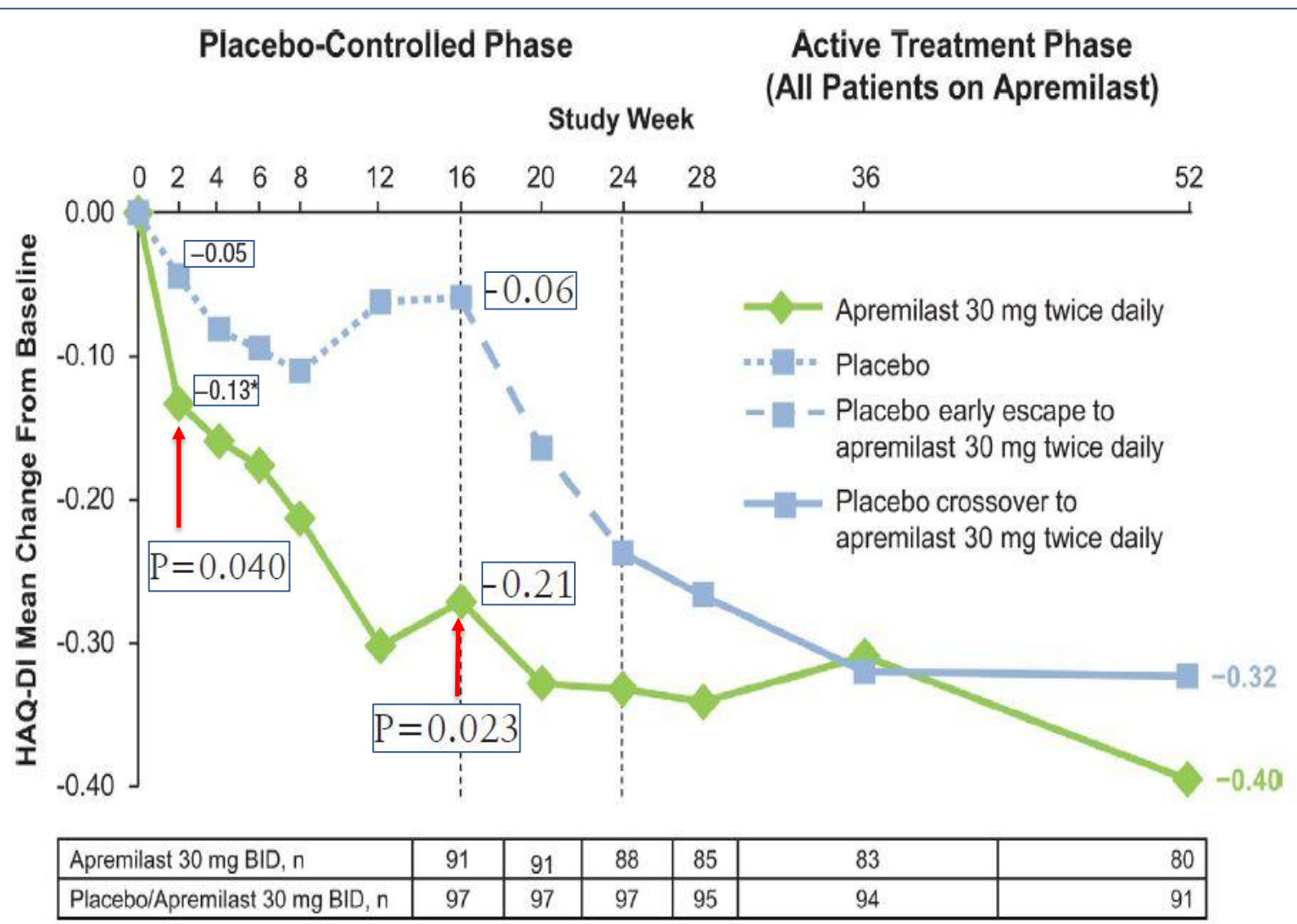
ΣΤΙΣ 52 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
APR-APR: 69,8% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν αποδρομή ενθεσίτιδας.

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

Βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας

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.

Αποτελεσματικότητα σε σχέση με προηγούμενη έκθεση σε DMARDs

Table S2 Efficacy Outcomes at Week 16 in Patients With Prior csDMARD Use

	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

*Full analysis set; patients with missing data were categorised as non-responders.

[†]Full analysis set; least-squares means are presented.

[‡]Evaluated in patients with enthesitis at baseline (GEI >0) (csDMARD-exposed subset, apremilast: n=39, placebo: n=37; overall population, apremilast: n=56, placebo: n=51).

[§]p<0.05; ^{||}p<0.005; [¶]p≤0.0001 versus placebo; based on a mixed-effects model for repeated measures for continuous parameters, and a Cochran-Mantel-Haenszel test for ACR20.

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)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Με τη μελέτη ACTIVE τεκμηριώνεται η ταχεία αποτελεσματικότητα του Apremilast σε biologic-naive ασθενείς, από τη 2^η μόλις εβδομάδα θεραπείας σε όλες τις εκδηλώσεις της νόσου συμπεριλαμβανομένων των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, της ενθεσίτιδας και της πρωινής δυσκαμψίας
- Επιβεβαιώνεται το προφίλ ασφάλειας του Apremilast όπως έχει καταγραφεί από τις κλινικές μελέτες
- Τα αποτελέσματα της μελέτης ACTIVE συνηγορούν στη χρήση του Apremilast σε biologic-naive ασθενείς

Περιεχόμενα

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον biologic-naïve ασθενή
- **5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από το κλινικό πρόγραμμα PALACE**
- Δεδομένα ασφαλείας

Μελέτη PALACE 1 (phase III): 5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας Apremilast σε ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα

2018
AAD Annual Meeting
San Diego, California
February 16-20, 2018

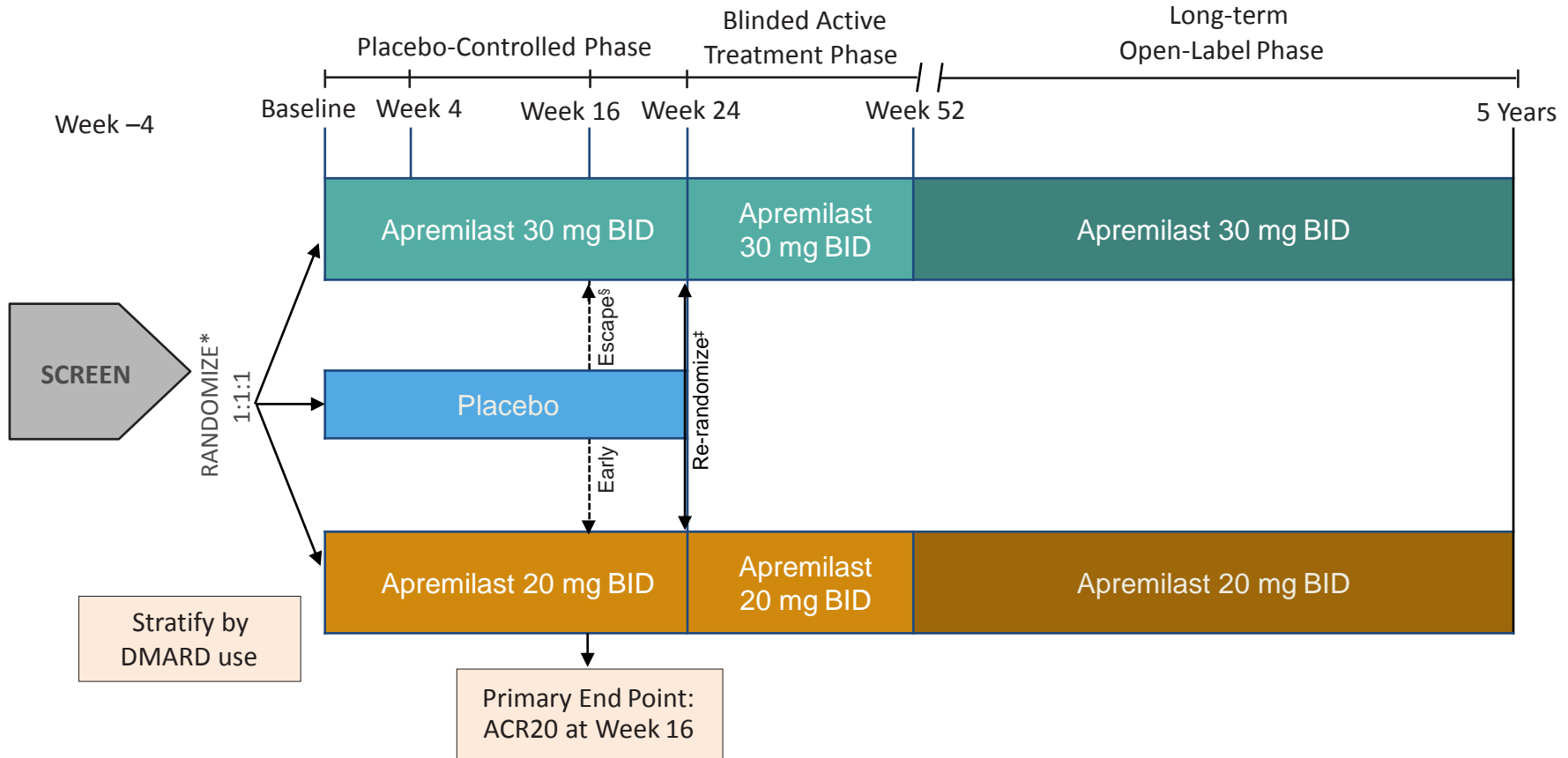
6336

Durability of Apremilast Response Through 5 Years of Treatment in Subjects With Psoriatic Arthritis

Arthur Kavanaugh, MD¹; Dafna D. Gladman, MD²; Juan J. Gomez-Reino, MD³;
Stephen Hall, MBBS, MSc⁴; Eric Lespessailles, MD, PhD⁵; Philip J. Mease, MD⁶;
Georg Schett, MD⁷; Maria Paris, MD⁸; Lichen Teng, PhD⁸; Jürgen Wollenhaupt, MD, PhD⁹

¹University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA; ²Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada; ³Hospital Clínico Universitario, Santiago, Spain; ⁴Monash University, Cabrini Health, Melbourne, Australia; ⁵University of Orléans, Orléans, France; ⁶Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, WA; ⁷Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany; ⁸Celgene Corporation, Summit, NJ; ⁹Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg, Germany

Σχεδιασμός μελέτης PALACE 1



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

§Subjects whose SJC and TJC had not improved by $\geq 20\%$ at Week 16 were considered non-responders and were required to be re-randomized (1:1) to apremilast 30 mg BID or 20 mg BID if they were initially randomized to placebo. Apremilast-treated subjects remained on their initial dose.

†At Week 24, all remaining placebo subjects were re-randomized to apremilast 30 mg BID or 20 mg BID.

Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1020–1026

Η χρήση του Apremilast 20mg BID δεν έχει εγκριθεί στην ΕΕ & τις ΗΠΑ

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Placebo	Apremilast	
		30 mg BID	20 mg BID
	n=168	n=168	n=168
Age, mean, years	51.1	51.4	48.7
Female, n (%)	80 (47.6)	92 (54.8)	83 (49.4)
Body mass index, mean, kg/m ²	31.1	30.6	30.9
Duration of PsA, mean, years	7.3	8.1	7.2
Duration of psoriasis, mean, years	15.7	16.5	15.5
SJC (0-76), mean	12.8	12.8	12.5
TJC (0-78), mean	23.3	23.1	22.2
HAQ-DI (0-3), mean	1.2	1.2	1.2
DAS-28 (CRP), mean	4.9	4.9	4.8
PASI score* (0-72), mean	9.1	9.2	7.4
Prior use of conventional DMARDs (biologic-naïve), n (%)	120 (71.4)	124 (73.8)	129 (76.8)
Prior use of TNF-α blocker, n (%)	39 (23.2)	37 (22.0)	33 (19.6)
Prior biologic failures, n (%)	19 (11.3)	14 (8.3)	14 (8.3)
Baseline DMARD use, n (%)	110 (65.5)	106 (63.1)	111 (66.1)
Methotrexate (mean dose, 16.6 mg/week)	90 (53.6)	88 (52.4)	95 (56.5)
Leflunomide (mean dose, 17.2 mg/day)	11 (6.5)	9 (5.4)	10 (6.0)
Sulfasalazine (mean dose, 2.3 g/day)	18 (10.7)	20 (11.9)	16 (9.5)
Baseline oral corticosteroid use, n (%)	12 (7.1)	16 (9.5)	25 (14.9)
Oral corticosteroid dose [§] , mean (SD), mg/day	6.0 (2.5)	6.1 (2.2)	6.1 (2.9)
Baseline NSAID use, n (%)	118 (70.2)	120 (71.4)	123 (73.2)

The n reflects the number of randomized subjects who received ≥1 dose of study medication; actual number of subjects available for each parameter may vary.

*Examined among subjects with psoriasis involvement of BSA ≥3% at baseline and non-missing PASI score at baseline (placebo: n=65; apremilast 30 mg BID: n=82; apremilast 20 mg BID: n=76).

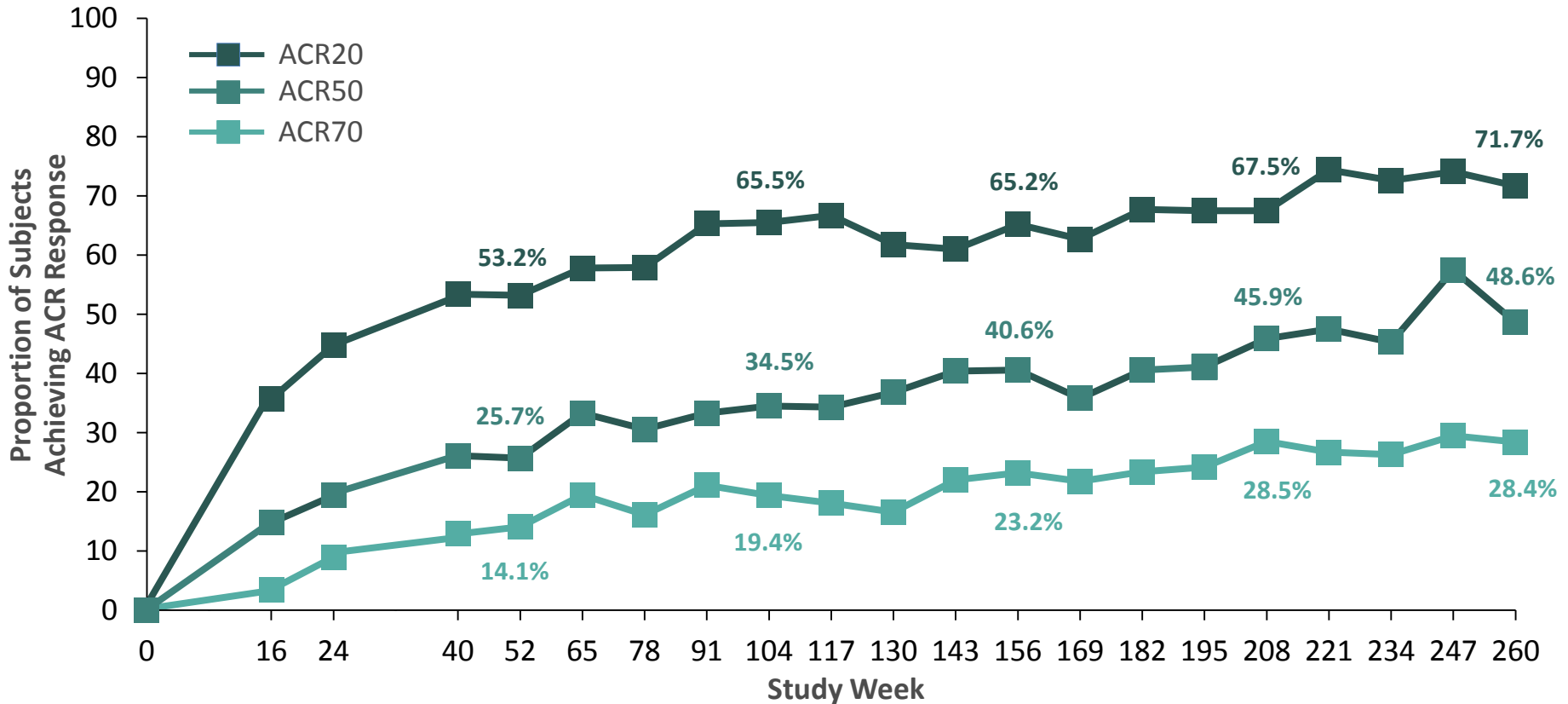
[§]All converted to oral prednisone dose.

The use of Apremilast 20 mg BID is not approved for use in the EU or US.

Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1020–1026

Επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ανταπόκρισης κατά ACR

Ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση ACR20, ACR50, ACR70



ACR20, n	190	166	159	150	145	144	144	141	138	134	127	123	123	121	117	112	106
ACR50, n	191	168	160	150	145	143	144	141	138	134	128	124	122	120	117	113	107
ACR70, n	191	169	161	152	144	144	145	141	138	133	128	124	123	120	118	112	109

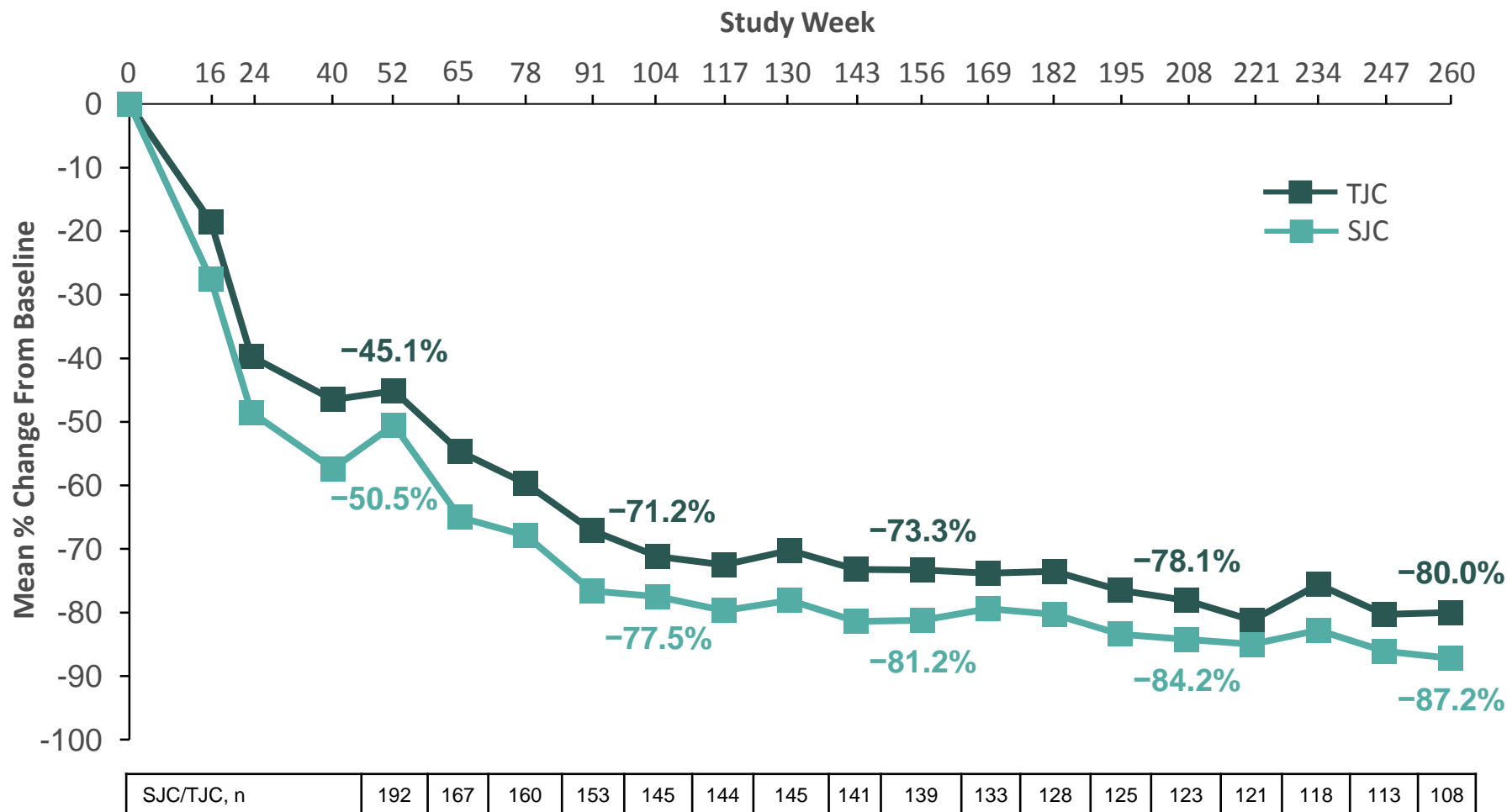
Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). The n represents the number of subjects with available data at the time point; it may vary slightly for each outcome.

<https://www.aad.org/eposters/Submissions/getFile.aspx?id=6336&type=sub>

Presented at: the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA.

Επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ανταπόκρισης: ευαίσθητες και διογκωμένες αρθρώσεις

Μέση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων



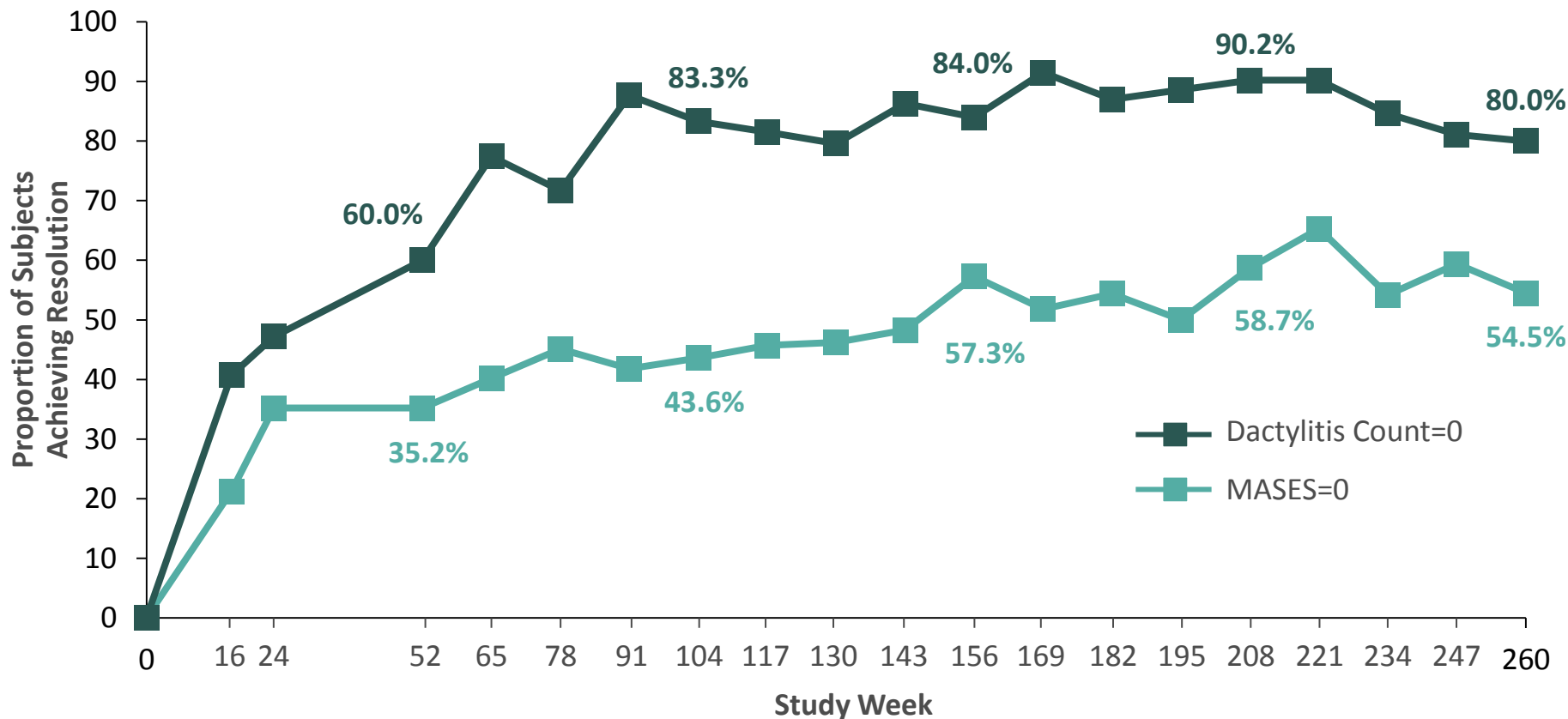
Data as observed. Analyses include all subject data, including the placebo-controlled period, regardless of when subjects started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24).

<https://www.aad.org/eposters/Submissions/getFile.aspx?id=6336&type=sub>

Presented at: the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA.

Επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ανταπόκρισης: ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα

Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν αποδρομή δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας



MASES=0, n/m	44/125	43/107	46/102	41/98	41/94	42/92	43/93	43/89	51/89	43/83	43/79	38/76	44/75	49/75	39/72	41/69	36/66
Dactylitis Count=0, n/m	45/75	48/62	43/60	50/57	45/54	44/54	43/54	44/51	42/50	43/47	40/46	39/44	37/41	37/41	33/39	30/37	28/35

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

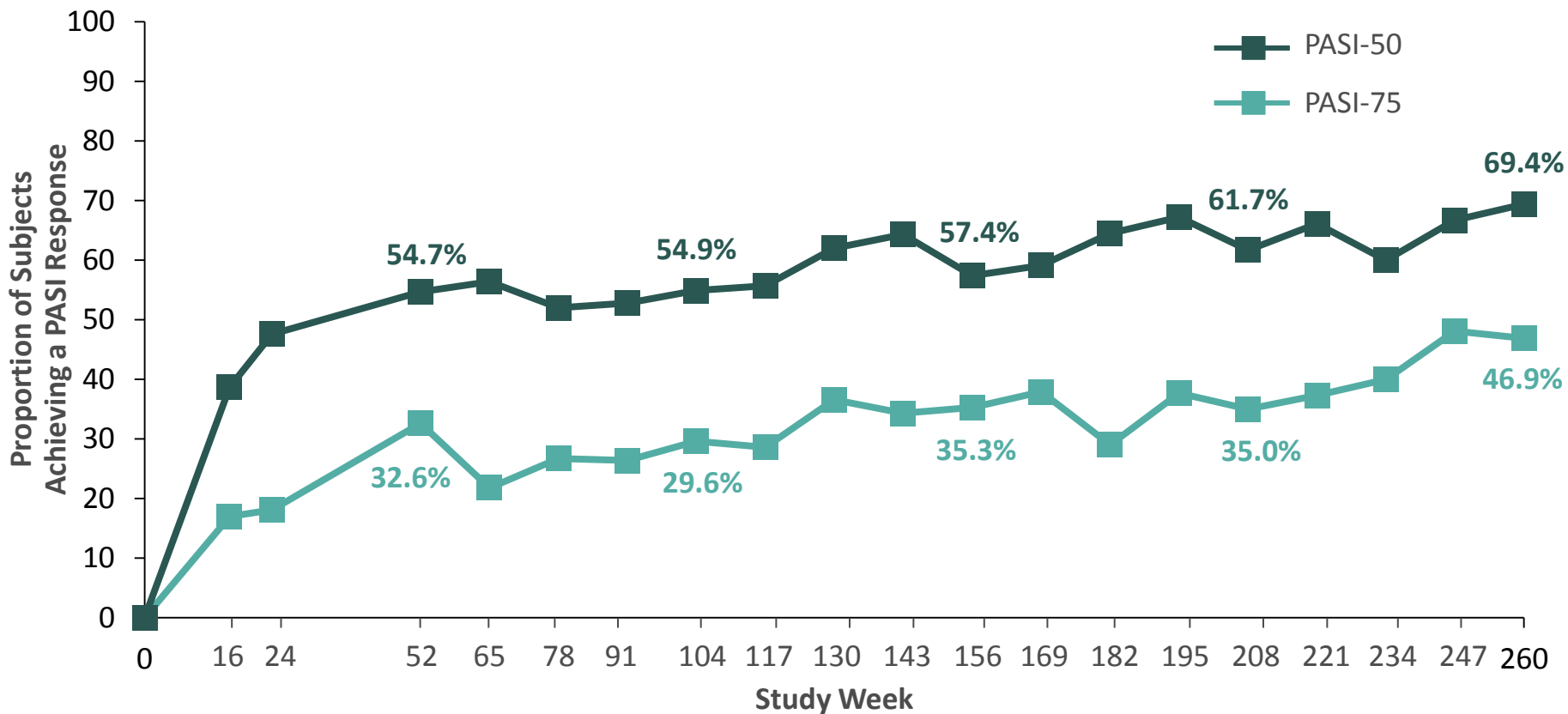
n/m=number of responders/number of subjects with sufficient data for evaluation.

<https://www.aad.org/e posters/Submissions/getFile.aspx?id=6336&type=sub>

Presented at: the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA.

Επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ανταπόκρισης στην ψωρίαση

Ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν αποδρομή PASI-50 και PASI-75 (baseline BSA \geq 3%)



PASI-50, n/m	52/95	44/78	39/75	38/72	39/71	39/70	44/71	45/70	39/68	39/66	40/62	41/61	37/60	39/59	33/55	36/54	34/49
PASI-75, n/m	31/95	17/78	20/75	19/72	21/71	20/70	26/71	24/70	24/68	25/66	18/62	23/61	21/60	22/59	22/55	26/54	23/49

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

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

<https://www.aad.org/eposters/Submissions/getFile.aspx?id=6336&type=sub>

Presented at: the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA.

5ετή δεδομένα ασφάλειας

Συνοπτικός πίνακας AEs που παρατηρήθηκαν στο 5^ο έτος

	Περίοδος έκθεσης στο Apremilast* εβδομάδες >208 to ≤260	
	Apremilast	
	30 mg BID	20 mg BID
	n=120	n=105
Ασθενείς, n (%)		
≥1 AE	64 (53.3)	59 (56.2)
≥1 σοβαρή AE	12 (10.0)	9 (8.6)
AE που οδήγησε σε διακοπή θεραπείας	1 (0.8)	0 (0.0)
Death	1 (0.8) [§]	0 (0.0)
AEs σε ≥5% των ασθενών, όλα τα σκέλη σε θεραπεία, n (%)		
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	8 (6.7)	7 (6.7)
Ρινοφαρυγγίτιδα	7 (5.8)	4 (3.8)
Λοίμωξη ουροποιητικού	6 (5.0)	4 (3.8)

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

[§]Necrotizing fasciitis of the anterior abdominal wall, refractory hypotensive shock, and acute renal failure considered not related to apremilast by investigator. Subject had a history of diabetes mellitus.

The use of Apremilast 20 mg BID is not approved for use in the EU or US.

<https://www.aad.org/e posters/Submissions/getFile.aspx?id=6336&type=sub>

Presented at: the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Τα επικαιροποιημένα δεδομένα 5ετίας της μελέτης PALACE 1, συνηγορούν στο ότι η θεραπεία με Apremilast προσφέρει μακροχρόνια επίτευξη και διατήρηση ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα
- Συγχρόνως επιτυγχάνεται μακροχρόνιος έλεγχος της Ψωρίασης
- Το προφίλ ασφαλείας του Apremilast επιβεβαιώνεται σε βάθος 5ετίας

Περιεχόμενα

- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον biologic-naïve ασθενή
- 5ετή δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από το κλινικό πρόγραμμα PALACE
- **Δεδομένα ασφαλείας**

Μελέτες PALACE 1-3 (phase III): ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



604

Consistent Safety Profile With Up to 4 Years of Apremilast Treatment: Analysis of Data From 1,493 Subjects With Psoriatic Arthritis in 3 Large, Phase III, Long-term Studies

Philip J. Mease¹; Dafna D. Gladman²; Juan J. Gomez-Reino³; Stephen Hall⁴;
Arthur Kavanaugh⁵; Eric Lespessailles⁶; Georg Schett⁷; Maria Paris⁸;
Lichen Teng⁸; Jürgen Wollenhaupt⁹

¹Swedish Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, WA; ²Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada; ³Hospital Clínico Universitario, Santiago, Spain; ⁴Monash University, CabriniHealth, Melbourne, Australia; ⁵University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA; ⁶University of Orléans, Orléans, France; ⁷University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ⁸Celgene Corporation, Summit, NJ; ⁹Schön Klinik Hamburg Eilbek, Hamburg, Germany

Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Consistent Safety Profile with up to 4 Years of Apremilast Treatment: Analysis of Data from 1,493 Subjects with Psoriatic Arthritis in 3 Large, Phase III, Long-Term Studies [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10)
Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Επισκόπηση ΑΕs

ΣΤΙΣ 208 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ: Συνεχής μείωση της επίπτωσης των συχνών ΑΕs μέχρι και το 4 έτος

	Περίοδος έκθεσης στο Apremilast*							
	Εβδομάδες 0 to ≤52		Εβδομάδες >52 to ≤104		Εβδομάδες >104 to ≤156		Εβδομάδες >156 to ≤208	
	Apremilast		Apremilast		Apremilast		Apremilast	
	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID
Ασθενείς, n (%)	n=721	n=720	n=520	n=508	n=443	n=422	n=401	n=366
≥1 ΑΕ	524 (72.7)	507 (70.4)	316 (60.8)	325 (64.0)	284 (64.1)	272 (64.5)	234 (58.4)	215 (58.7)
≥1 SAE	47 (6.5)	40 (5.6)	35 (6.7)	39 (7.7)	40 (9.0)	33 (7.8)	28 (7.0)	27 (7.4)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή θεραπειάς	56 (7.8)	52 (7.2)	13 (2.5)	11 (2.2)	7 (1.6)	9 (2.1)	7 (1.7)	10 (2.7)
Θάνατος	0 (0.0)	1 [§] (0.1)	1 [‡] (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 ^{, #} (0.5)	1 [¶] (0.3)
ΑΕs σε ≥5% των ασθενών, n (%)								
Διάρροια	112 (15.5)	88 (12.2)	20 (3.8)	10 (2.0)	12 (2.7)	13 (3.1)	4 (1.0)	3 (0.8)
Ναυτία	108 (15.0)	69 (9.6)	11 (2.1)	8 (1.6)	10 (2.3)	4 (0.9)	3 (0.7)	6 (1.6)
Πονοκέφαλος	75 (10.4)	61 (8.5)	17 (3.3)	14 (2.8)	12 (2.7)	11 (2.6)	7 (1.7)	9 (2.5)
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	60 (8.3)	71 (9.9)	27 (5.2)	40 (7.9)	24 (5.4)	30 (7.1)	21 (5.2)	27 (7.4)
Ρινοφαρυγγίτιδα	41 (5.7)	48 (6.7)	31 (6.0)	29 (5.7)	20 (4.5)	30 (7.1)	26 (6.5)	25 (6.8)

[§]Multiorgan failure not suspected to be treatment-related. [‡]Motor vehicle accident on Study Day 489.

^{||}Cerebrovascular accident on Day 1,330 in a 69-year-old man, considered unrelated to study drug; subject had history of myocardial infarction, atrial fibrillation, and cerebrovascular accident. [#]Stroke on Day 1,224 in a 58-year-old woman, considered unrelated to study drug; subject had a history of chronic ischemic heart disease, hypertension, alcoholism, and atrial fibrillation. [¶]Heart failure on Day 1,462 in a 70-year-old man, considered unrelated to study drug; subject had a history of ischemic heart disease, arrhythmia, and heart failure.

The use of Apremilast 20 mg BID is not approved for use in the EU or US.

Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Consistent Safety Profile with up to 4 Years of Apremilast Treatment: Analysis of Data from 1,493 Subjects with Psoriatic Arthritis in 3 Large, Phase III, Long-Term Studies [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10)

Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Σύνοψη των GI ΑΕs που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας σε >2 ασθενείς

ΣΤΙΣ 208 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ: διακοπές θεραπείας παρατηρήθηκαν κυρίως στο 1^ο έτος. Οι GI ΑΕs δε συσχετίζονται με την απώλεια βάρους.

Περίοδος έκθεσης στο Apremilast*

	Εβδομάδες 0 to ≤52		Εβδομάδες >52 to ≤104		Εβδομάδες >104 to ≤156		Εβδομάδες >156 to ≤208	
	Apremilast		Apremilast		Apremilast		Apremilast	
	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID
Ασθενείς, n (%)	n=721	n=720	n=520	n=508	n=443	n=422	n=401	n=366
Συν. GI ΑΕ	35 (4.9)	19 (2.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
Διάρροια	14 (1.9)	6 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ναυτία	16 (2.2)	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Έμετος	6 (0.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα	3 (0.4)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

*Includes all subjects who received apremilast during the exposure interval, relative to the start of apremilast treatment. Subjects are counted under each AE that led to apremilast discontinuation.

The use of Apremilast 20 mg BID is not approved for use in the EU or US.

Μεταβολές του βάρους κατ' έτος σε σύγκριση με το baseline

ΣΤΙΣ 208 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ: η πλειοψηφία των ασθενών διατήρησε το αρχικό βάρος. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αρχικό BMI $\geq 30^{\ddagger}$. Η απώλεια βάρους δεν οδήγησε σε περαιτέρω κλινικές επιπλοκές. 0,2% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω απώλειας βάρους (μελέτες Pso)[‡].

Περίοδος έκθεσης στο Apremilast*

	Εβδομάδες 0 to ≤ 52		Εβδομάδες >52 to ≤ 104		Εβδομάδες >104 to ≤ 156		Εβδομάδες >156 to ≤ 208	
	Apremilast		Apremilast		Apremilast		Apremilast	
	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID	30 mg BID	20 mg BID
Ασθενείς, %	n=711	n=708	n=517	n=501	n=441	n=419	n=401	n=362
Διατήρηση βάρους $\pm 5\%$	81.0	81.6	67.7	65.1	67.1	62.5	61.6	56.1
Αύξηση βάρους >5%	5.1	3.8	8.5	11.6	10.4	13.6	13.7	15.7
Απώλεια βάρους >5%	13.9	14.5	23.8	23.4	22.4	23.9	24.7	28.2

Note: The n is the number of subjects with a baseline value and ≥ 1 post-baseline value during the exposure period, relative to the start of apremilast treatment.

The use of Apremilast 20 mg BID is not approved for use in the EU or US.

Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Consistent Safety Profile with up to 4 Years of Apremilast Treatment: Analysis of Data from 1,493 Subjects with Psoriatic Arthritis in 3 Large, Phase III, Long-Term Studies [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10), Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting;

[‡]Jeffrey Crowley, Diamant Thaçi, Pascal Joly, et al, "Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2)", Journal of the American Academy of Dermatology, Available online 14 April 2017, ISSN 0190-9622

ΑΕς ειδικού ενδιαφέροντος: χαμηλή επίπτωση Μείζονων Καρδιακών Συμβαμάτων, Νεοπλασιών και Σοβαρών/Ευκαιριακών Λοιμώξεων σε ≥ 156 εβδομάδες



600

Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated With Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis From the ESTEEM and PALACE 1-3 Phase 3 Trials

Arthur Kavanaugh¹; Matthias Augustin²; Eric Lespessailles³; Kim A. Papp⁴; Maria Paris⁵; Rongdean Chen⁵; Dafna D. Gladman⁶; David M. Pariser⁷; Ketty Peris⁸

¹University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, CA; ²Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing (IVDP), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ³University of Orléans, Orléans, France; ⁴Probit Medical Research, Waterloo, ON, Canada; ⁵Celgene Corporation, Summit, NJ; ⁶Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canada; ⁷Eastern Virginia Medical School and Virginia Clinical Research, Inc., Norfolk, VA; ⁸Catholic University of Rome, Rome, Italy

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Μείζονα καρδιοαγγειακά συμβάματα

MACES σε ≥ 2 ασθενείς τις εβδομάδες 0 ως ≤ 52 και 0 ως ≥ 156

	APR-Exposure Period 0 to ≤ 52 Weeks n=1.905 Subject-Years=1,524.5	APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥ 156 Weeks n=1.905 Subject-Years=3.527,5
Major Adverse Cardiac Event	EAIR/100 Subject-Years	EAIR/100 Subject-Years
Overall MACE[§]	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 subject's total exposure to APR, defined as the time interval between the dates of the first and last doses of APR, through February 2015.

[§]No adjudication of MACE during the APR-exposure periods.

EAIR/100 subject-years is defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

The 0 to ≤ 52 week and the 0 to ≥ 156 week APR-exposure periods include all subjects who received APR during the period, relative to the first dose of apremilast.

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Νεοπλασίες

Νεοπλασίες σε ≥ 2 ασθενείς τις εβδομάδες 0 ως ≤ 52 και 0 ως ≥ 156

	APR-Exposure Period 0 to ≤ 52 Weeks n=1.905 Subject-Years=1.524,5	APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥ 156 Weeks n=1.905 Subject-Years=3.527,5
Malignancy	EAIR/100 Subject-Years	EAIR/100 Subject-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

*Cumulative APR exposure is based on each subject'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 subject-years is defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

The 0 to ≤ 52 week and the 0 to ≥ 156 week APR-exposure periods include all subjects who received APR during the period, relative to the first dose of apremilast.

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Νεοπλασίες

Συμπαγείς όγκοι σε ≥ 2 ασθενείς τις εβδομάδες 0 ως ≤ 52 και 0 ως ≥ 156

Malignancy	APR-Exposure Period 0 to ≤ 52 Weeks n=1.905 Subject-Years=1.524,5	APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥ 156 Weeks n=1.905 Subject-Years=3.527,5
	EAIR/100 Subject-Years	EAIR/100 Subject-Years
<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 subject'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 subject-years is defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

The 0 to ≤ 52 week and the 0 to ≥ 156 week APR-exposure periods include all subjects who received APR during the period, relative to the first dose of apremilast.

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις σε ≥2 ασθενείς τις εβδομάδες 0 ως ≤52 και 0 ως ≥156

Subjects	APR-Exposure Period 0 to ≤52 Weeks n=1.905 Subject-Years=1.524,5		APR-Exposure Period Cumulative Events* 0 to ≥156 Weeks n=1.905 Subject-Years=3.527,5	
	n (%)	EAIR/100 Subject-Years	n (%)	EAIR/100 Subject-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 subject'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 subject-years is defined as 100 times the number (n) of subjects reporting the event divided by subject-years within the phase (up to the first event start date for subjects reporting the event).

The 0 to ≤52 week and the 0 to ≥156 week APR-exposure periods include all subjects who received APR during the period, relative to the first dose of apremilast.

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Το Apremilast επέδειξε ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας για διάστημα ≥ 156 εβδομάδες (σε 5 κλινικές μελέτες και 3.527,5 patient-years)
- Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης και της βαρύτητας των AEs με την αύξηση της έκθεσης στο σκεύασμα
- Η πλειοψηφία των AEs ήταν ήπιες και μέτριες που δεν επέφεραν διακοπές θεραπείας
- Δεν προέκυψαν προβληματισμοί για την ασφάλεια του Apremilast, μετά από μακροχρόνια θεραπεία

Kavanaugh A, Augustin M, Lespessailles E, Papp KA, Paris M, Chen R, Gladman DD, Pariser DM, Peris K. Low Rates of Major Adverse Cardiac Events, Malignancies, and Serious Infections in Subjects with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast for ≥ 156 Weeks: Pooled Analysis from the Esteem and Palace 1-3 Phase 3 Trials, Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Consistent Safety Profile with up to 4 Years of Apremilast Treatment: Analysis of Data from 1,493 Subjects with Psoriatic Arthritis in 3 Large, Phase III, Long-Term Studies [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10) Presented at: the 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego, CA.

Γενικά Συμπεράσματα

- Το Apremilast, και ως μονοθεραπεία, είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία ασθενών με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι έχουν αποτύχει σε cDMARDs
- Δεδομένα μακρόχρονης παρατήρησης ασθενών που είχαν ενταχθεί σε κλινική δοκιμή δείχνουν ότι οι μισοί ασθενείς παραμένουν σε Apremilast μετά από 5 χρόνια συνεχούς θεραπείας με κλινική ανταπόκριση που συνεχίζει να αυξάνεται και μετά το 1^ο έτος
- Το μακροχρόνιο προφίλ ασφάλειας δε δείχνει αύξηση της επίπτωσης και της βαρύτητας των AEs με τη συνεχιζόμενη έκθεση στο σκεύασμα ούτε νέα ή απροσδόκητα σήματα ασφάλειας



Ευχαριστώ