

ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

Συντ. Δ/ντής Ρευματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Πατρών

Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Genesis για αυτήν την παρουσίαση

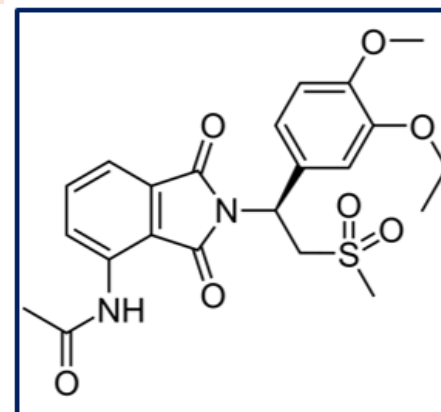
Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
Roche, UCB, Bristol, MSD, Novartis, Abbvie, Enorasis, Genesis

Apremilast - Βασικά χαρακτηριστικά

Δραστική ουσία

Απρεμιλάστη

N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]**acetamide**



Μοριακό βάρος

460,5 Da

Χρόνος ημιζωής

~ 9h

Οδός χορήγησης

από του στόματος

Μεταβολισμός

Νεφροί / ήπαρ

Δράση

Ενδοκυτταρική

Στόχος δράσης

PDE4

Απρεμιλάστη: ένα στοχευμένο συνθετικό τροποποιητικό φάρμακο (targeted synthetic DMARD)

- Η απρεμιλάστη δεν είναι βιολογικός παράγοντας
- Η απρεμιλάστη είναι 'στοχευμένο' τροποποιητικό φάρμακο
- Η απρεμιλάστη χορηγείται από του στόματος
- Είναι το πρώτο από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο που έχει ένδειξη για την ψωριασική αρθρίτιδα

Aprémilast – Βασικά Χαρακτηριστικά

Φαρμακοτεχνική μορφή

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
δισκίο



Περιεκτικότητες

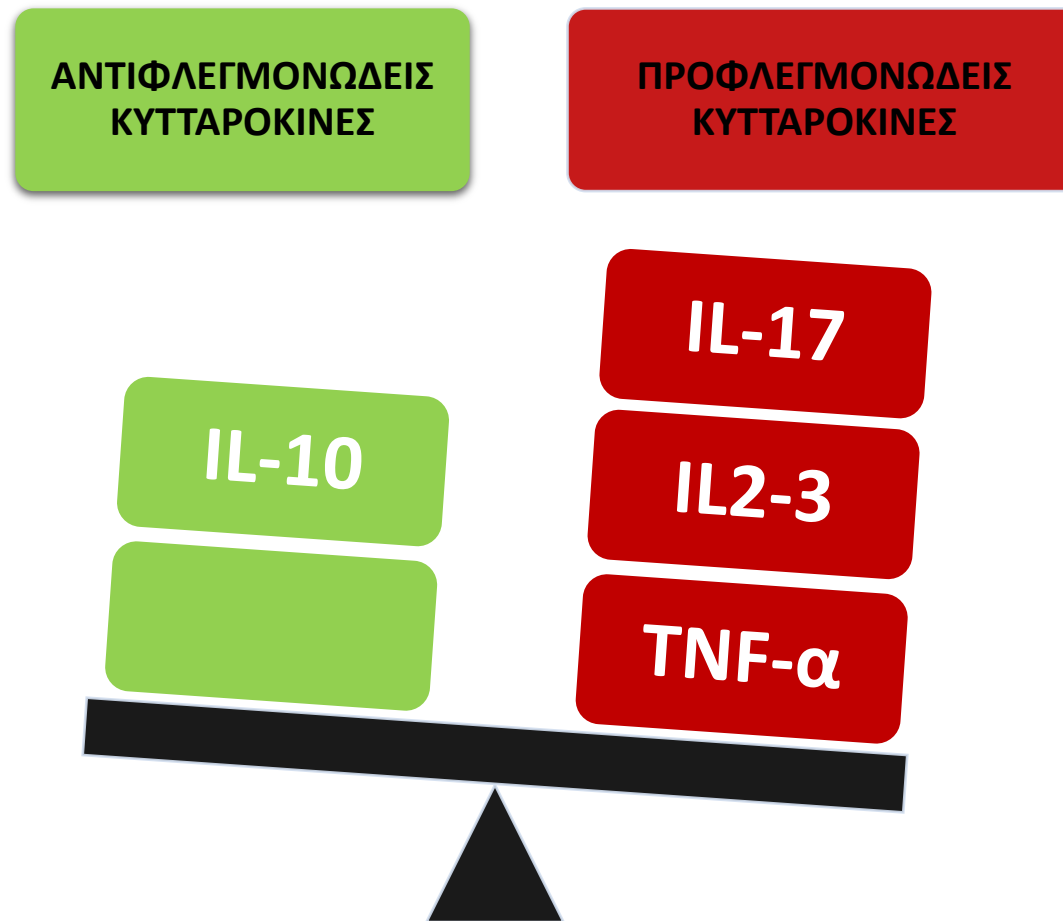
10 mg, 20 mg, 30 mg

Δοσολογία

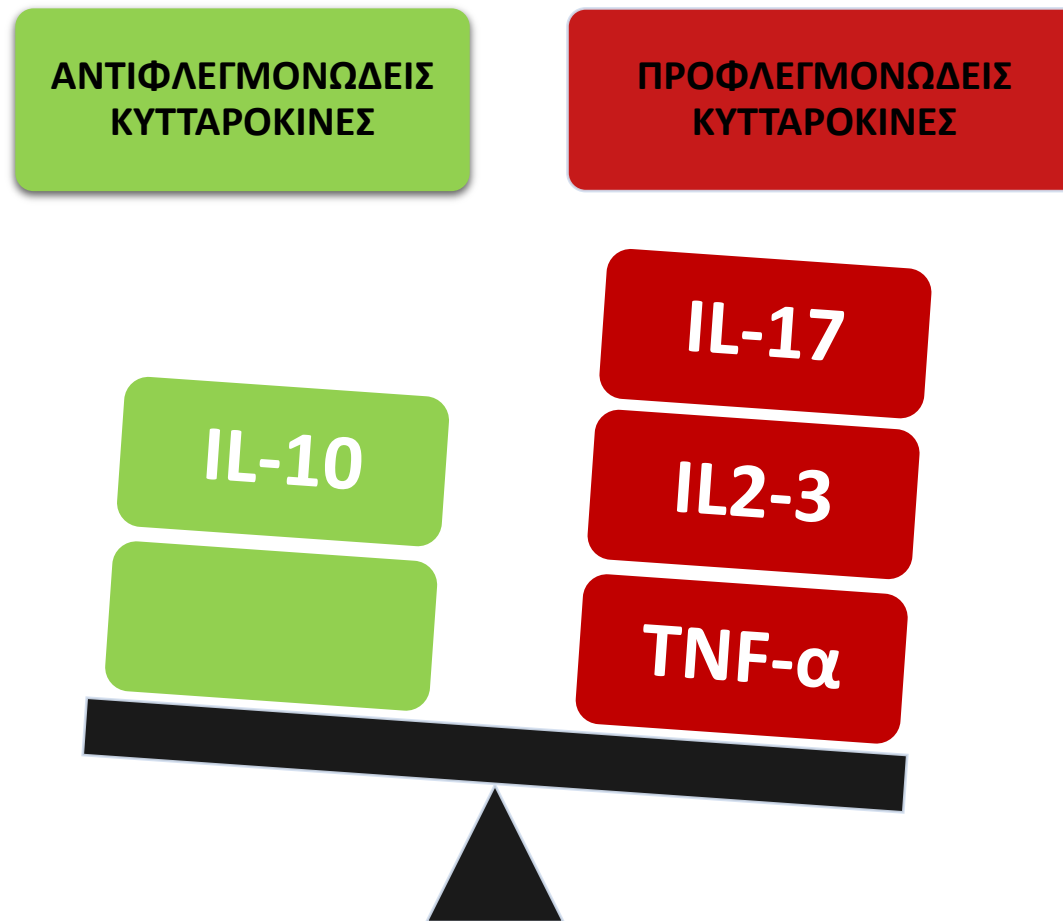
30 mg BID με αρχικό 5ήμερο
σχήμα τιτλοποίησης

Μηχανισμός δράσης της απρεμιλάστης

Στην ψωριασική αρθρίτιδα παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών



Η απρεμιλάστη αποκαθιστά την ισορροπία μεταξύ
φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών



Πρόγραμμα κλινικών μελετών απρεμιλάστης

Πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης III - Apremilast



1257 ασθενείς

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

Study PSOR-009 (ESTEEM 2):



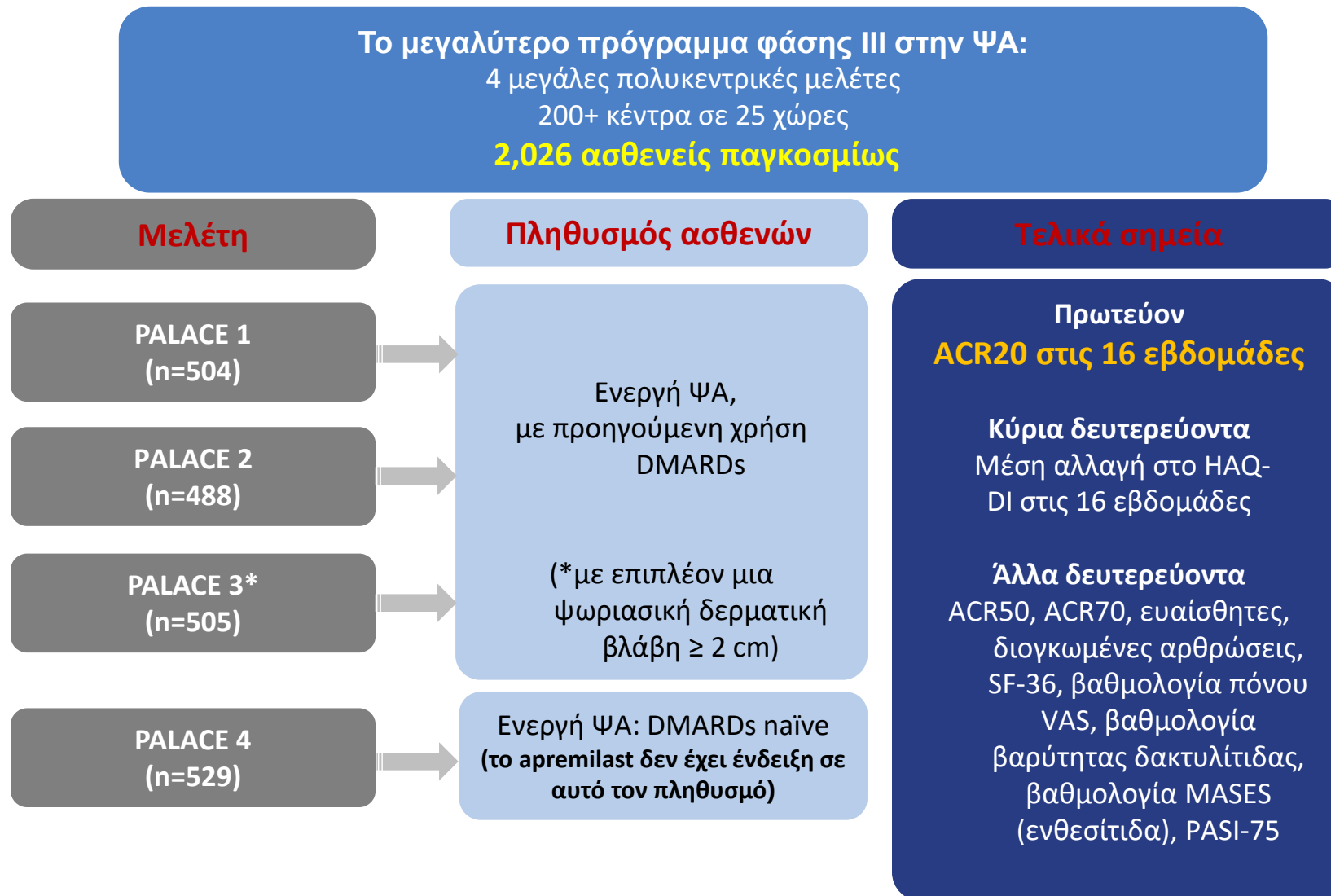
1493 ασθενείς

Study PSA-002 (PALACE 1)

Study PSA-003 (PALACE 2)

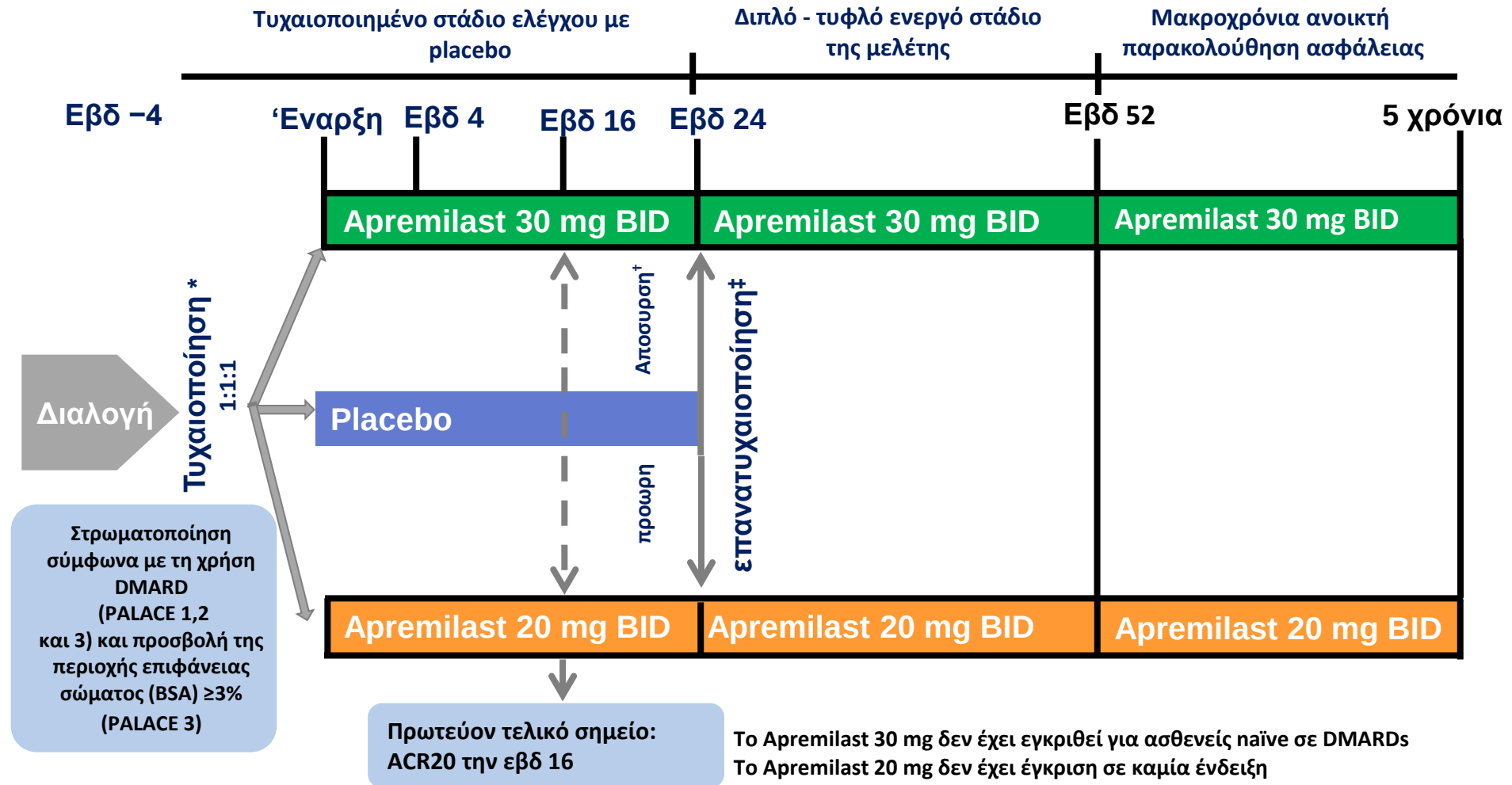
Study PSA-004 (PALACE 3)

ΨΑ - Μακροχρόνιο Πρόγραμμα Αξιολόγησης Φάσης III (PALACE)



PsA=Psoriatic Arthritis; DMARD=Disease Modifying Antirheumatic Drug; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology; ACR50=50% improvement per the American College of Rheumatology; ACR70=70% improvement per the American College of Rheumatology; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index; TJC=Tender Joint Count; SJC=Swollen Joint Count; SF-36=36-item Short Form Health Survey; VAS=Visual Analog Scale; MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; PASI=Psoriasis Area Severity Index

Σχεδιασμός μελετών PALACE 1, 2 και 3: Ασθενείς με ενεργή ΨΑ και προηγούμενη χρήση DMARDs



*All doses were titrated over the first week of treatment

†Patients whose tender or swollen joints had not improved by at least 20% at Week 16 were considered non-responders and were re-randomized (1:1) to apremilast 20 or 30 mg BID if they were originally randomized to placebo. Apremilast-treated patients remained on their original dose

‡At Week 24, all remaining placebo patients were re-randomized to apremilast 20 mg or 30 mg BID

BID=twice daily; DMARD=Disease Modifying Antirheumatic Drug; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology

Τα Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στις 3 μελέτες

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη (PALACE 1, 2, 3)	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, έτη	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
PsA διάρκεια, μέση, έτη	7.3	7.8	6.8	7.2	7.8	7.7	8.1	6.8	7.5
Διογκωμένες αρθρώσεις (0–76), μέσο	12.8	9.2	11.1	12.5	10.4	11.4	12.8	10.3	11.6
Επώδυνες αρθρώσεις (0–78), μέσο	23.3	18.0	18.3	22.2	20.3	20.8	23.1	21.8	20.9
HAQ-DI (0–3), μέση	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2
SF-36v2 PF, μέση	33.8	34.5	34.3	35.1	34.5	34.9	33.0	33.7	34.2
SF-36v2 PCS, μέση	34.4	35.0	34.2	35.0	34.6	35.4	33.8	33.3	34.3
Προηγούμενη χρήση μόνο συμβατικών 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
Χρήση συμβατικών DMARD στην έναρξη, %	65.5	71.1	59.8	66.1	69.9	61.5	63.1	69.8	60.5
Χρήση κορτικοστεροειδών στην έναρξη, %	7.1	12.6	9.5	14.9	22.1	20.1	9.5	15.4	13.8
Χρήση NSAID στην έναρξη, %	70.2	67.9	68.0	73.2	70.6	71.6	71.4	70.4	72.5

BID=twice daily; BMI=Body Mass Index; PsA=Psoriatic Arthritis; SJC=Swollen Joint Count; TJC=Tender Joint Count; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SF-36v2 PF=36-item Short Form Health Survey Version 2, Physical Function; SF-36v2 PCS=36-item Short Form Health Survey Version 2, Physical Component Summary; DMARD=Disease Modifying Antirheumatic Drug; NSAID=Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Cutolo M et al. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting. October 26–30, 2013, San Diego, CA [Abstract #317]

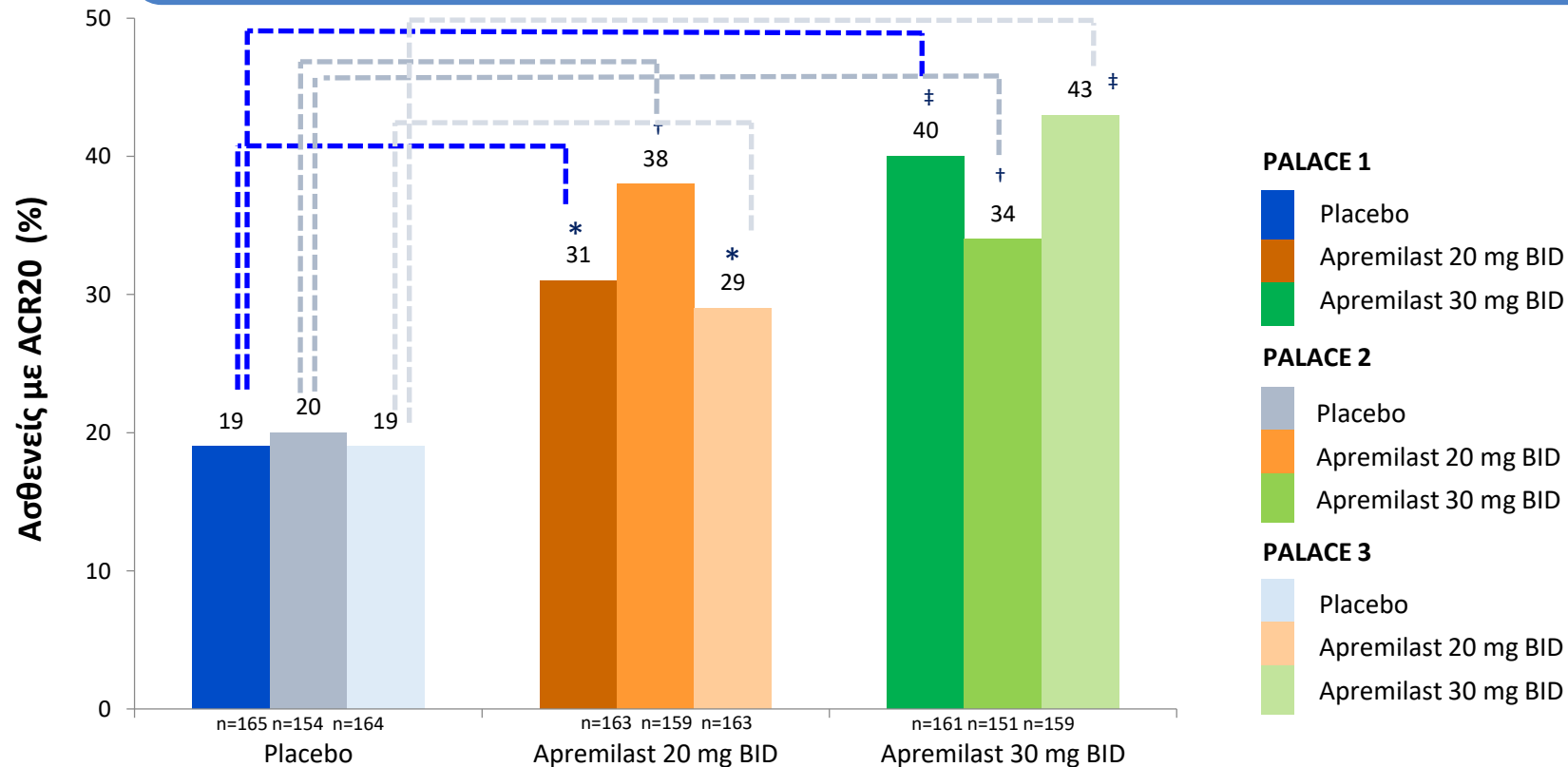
Κλινικό πρόγραμμα Apremilast στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

Αποτελεσματικότητα

Το Apremilast πέτυχε το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις 3 μελέτες

εβδομάδα 16

σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν apremilast είχαν ανταπόκριση ACR20 συγκριτικά με το placebo και στις 3 μελέτες PALACE^{1,2}



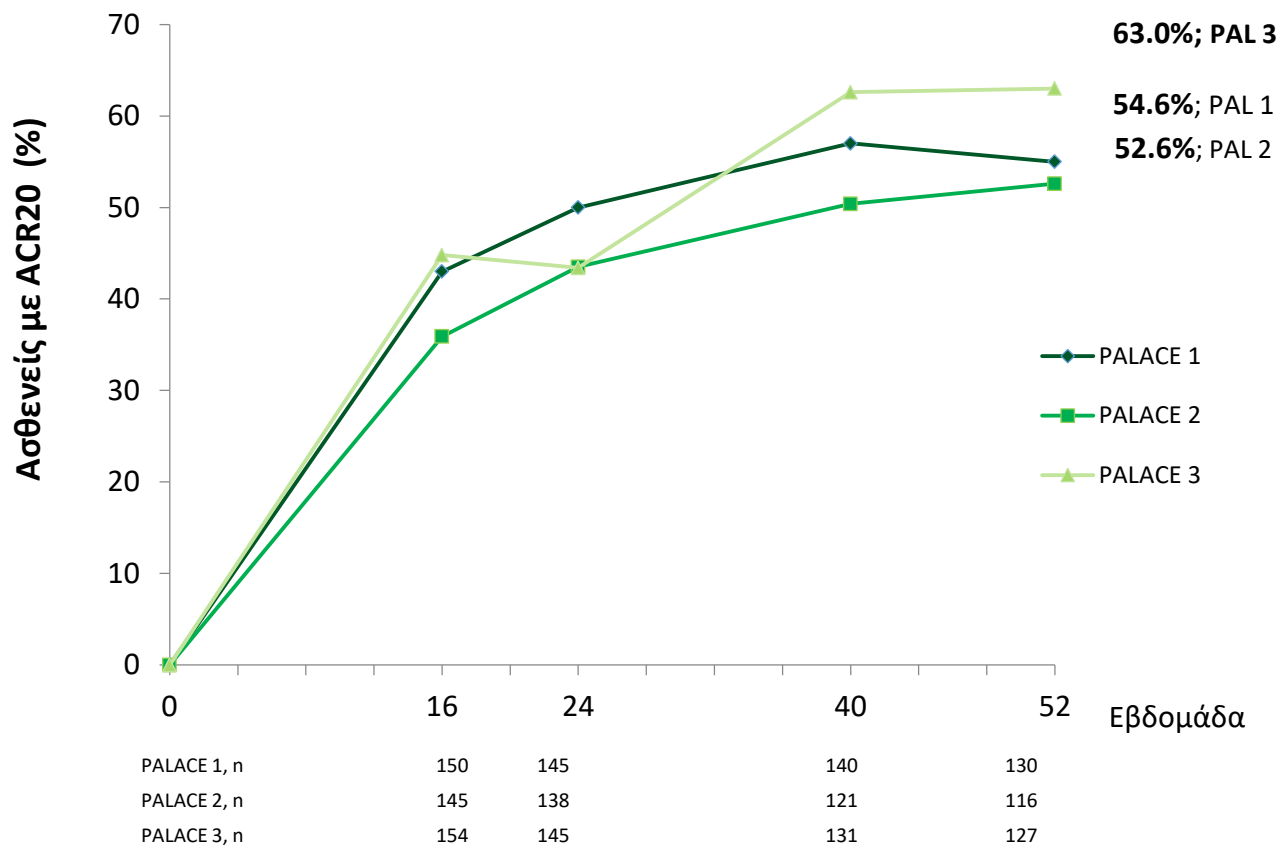
*p<0.05 vs. placebo
†p≤0.005 vs. placebo
‡p≤0.0001 vs. placebo

Per-protocol population, NRI. Per-protocol population includes all randomized patients who received ≥1 dose of study medication and had 1 post-treatment ACR evaluation and no critical protocol violations
BID=twice daily; NRI=non-responder imputation; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology

1. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2014;73(6):1020-6; 2. Cutolo M et al. Poster presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26-30 October 2013, San Diego, CA (317)

Η βελτίωση στο πρωτεύον τελικό σημείο διατηρήθηκε μέχρι και την **εβδομάδα 52** και στις 3 μελέτες

Στους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο **apremilast 30 mg BID**, η ανταπόκριση ACR20 διατηρήθηκε στις 52 Εβδ. και στις 3 μελέτες ¹⁻⁴



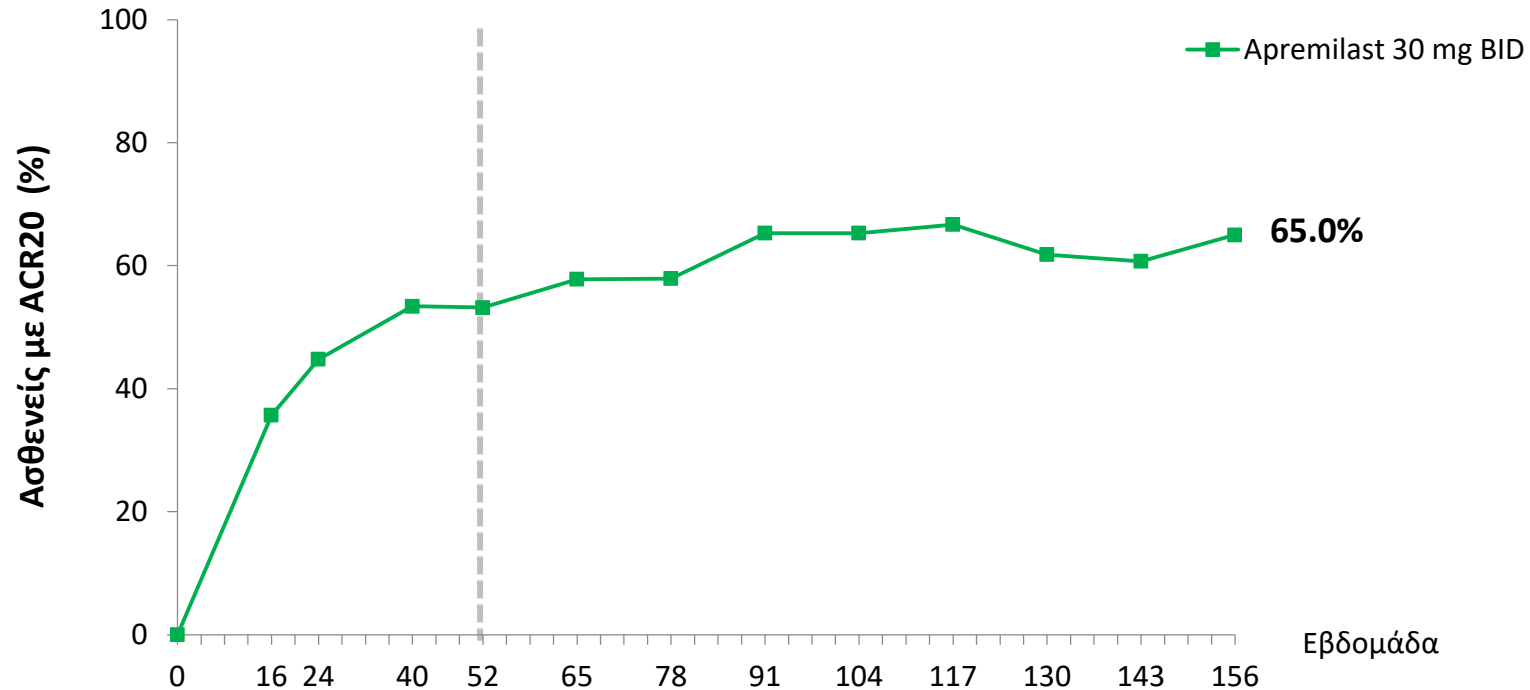
BID=twice daily; NRI=non-responder imputation; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology

Data as observed. BID=twice daily; ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology

1. Kavanaugh A et al. J Rheumatol 2015;42(3):479–88; 2. Kavanaugh A et al. Presented at the 2013 EULAR Annual Meeting, 12–15 June 2013, Madrid, Spain (oral presentation); 3. Cutolo M et al. Presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (oral presentation); 4. Edwards CJ et al. Poster presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (311)

Η βελτίωση στο πρωτεύον τελικό σημείο διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 156 στην PALACE 1

Η ανταπόκριση ACR20 διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 156 με το apremilast 30 mg BID



Apremilast 20 mg BID, n/m	109/183	89/167	85/161	88/148	84/138	78/134	84/132	77/130	85/125
Apremilast 30 mg BID, n/m	101/190	96/166	92/159	98/150	94/144	96/144	89/144	85/140	89/137

Data as observed

Analyses includes all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16 or Week 24). Denominators may vary slightly due to availability of sufficient data for each level of ACR

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

ACR20=20% improvement per the American College of Rheumatology; BID=twice daily

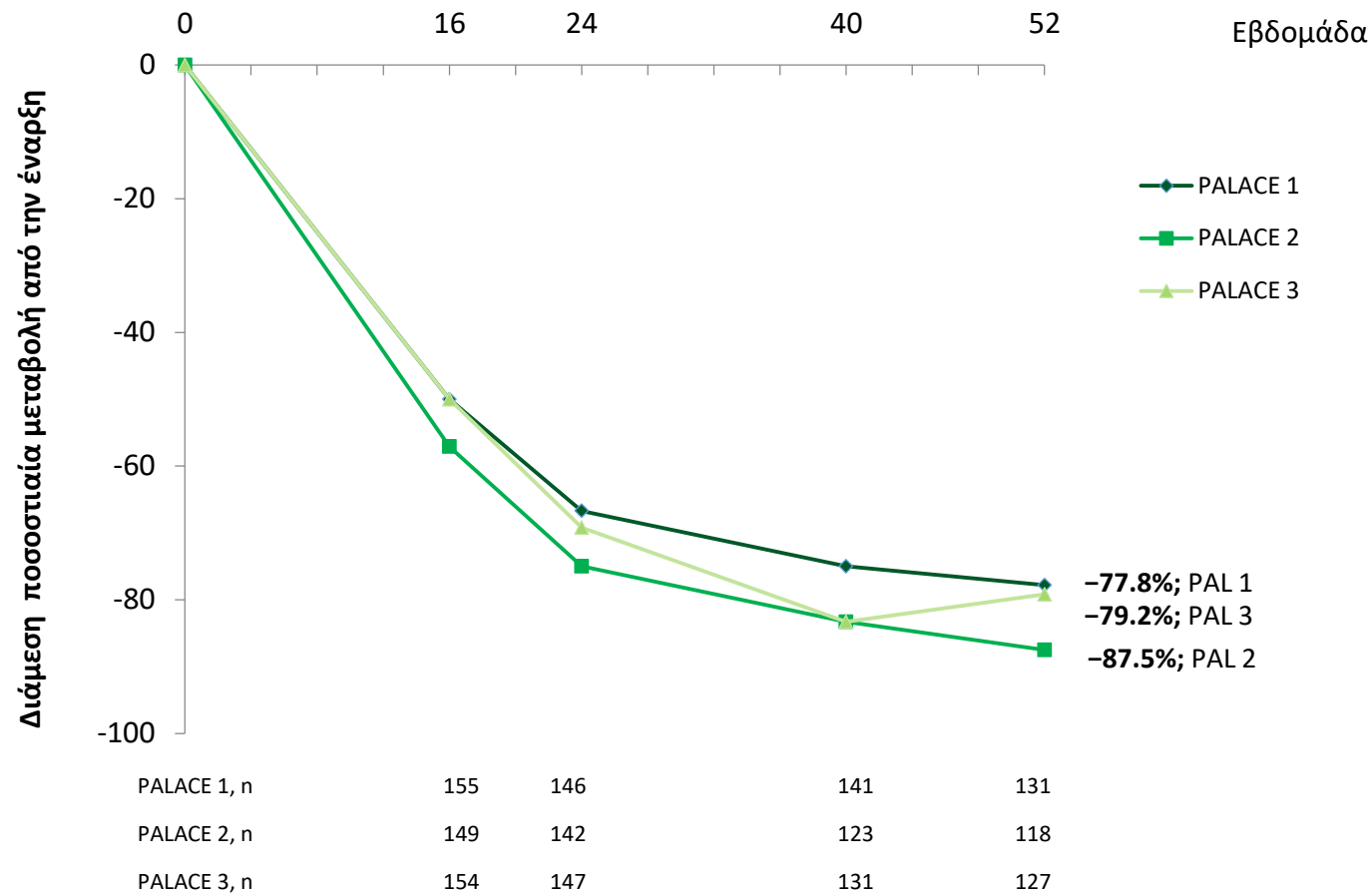
Kavanaugh A et al. Poster presented at the 2105 ACR/ARHP Annual Meeting, 7–11 November 2015, San Francisco, CA (2843)



Διογκωμένες αρθρώσεις

Μείωση του αριθμού των διογκωμένων αρθρώσεων μέχρι την εβδομάδα 52 και στις 3 μελέτες

Στους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο **apremilast 30 mg BID**, η μείωση των διογκωμένων αρθρώσεων διατηρήθηκε και στις 3 μελέτες¹⁻⁴

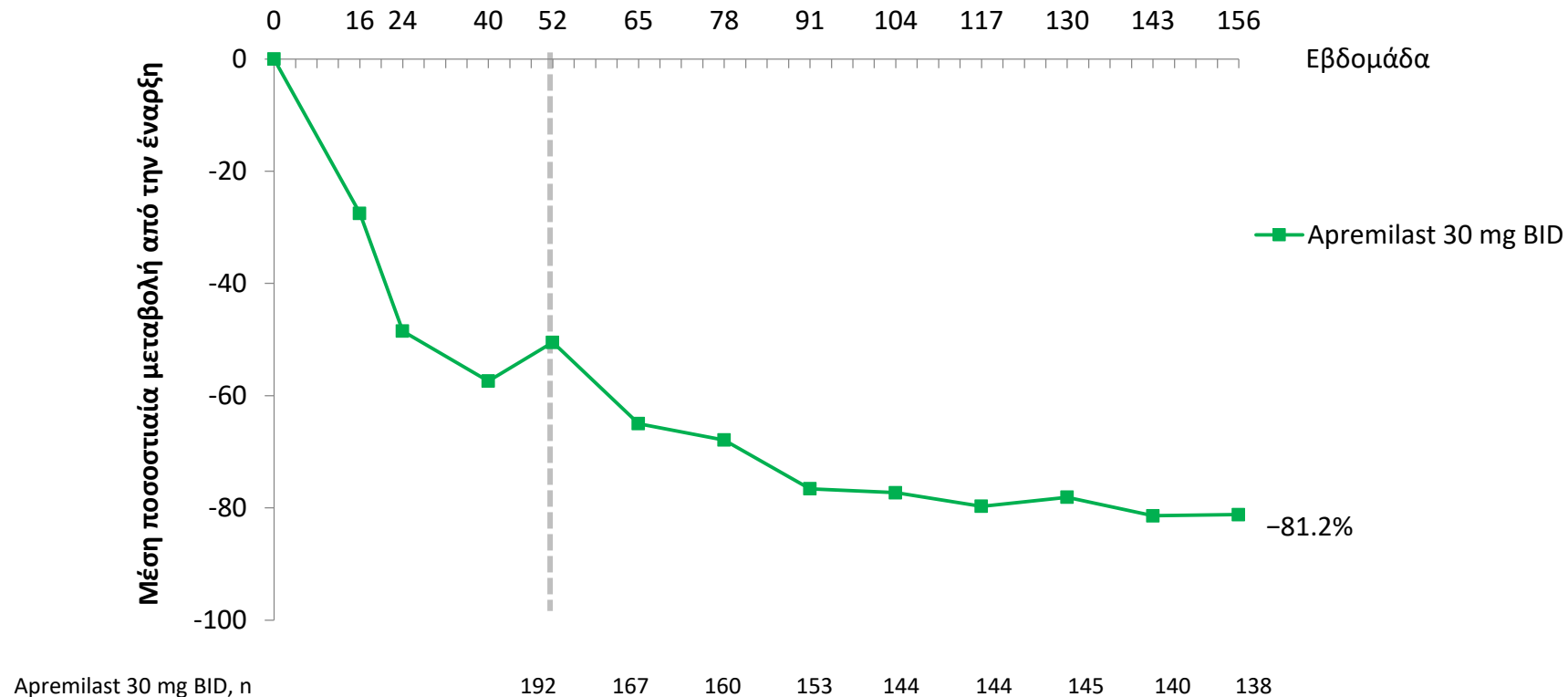


Data as observed. BID=twice daily; SJC=swollen joint count

1. Kavanaugh A et al. J Rheumatol 2015;42(3):479–88; 2. Cutolo M et al. Presented at the Italian Society of Rheumatology (SIRS) Meeting, 27–30 November 2013, Napoli, Italy (oral presentation); 3. Cutolo M et al. Presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (oral presentation); 4. Edwards CJ et al. Poster presented at the ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (311)

Το Apremilast βελτίωσε τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων μέχρι την **εβδομάδα 156** στη μελέτη **PALACE 1**

Η βελτίωση στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων έως την εβδομάδα 52 διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 156 με τη συνεχή χορήγηση Apremilast 30 mg BID



Data as observed

BID=twice daily; SJC=Swollen Joint Count;

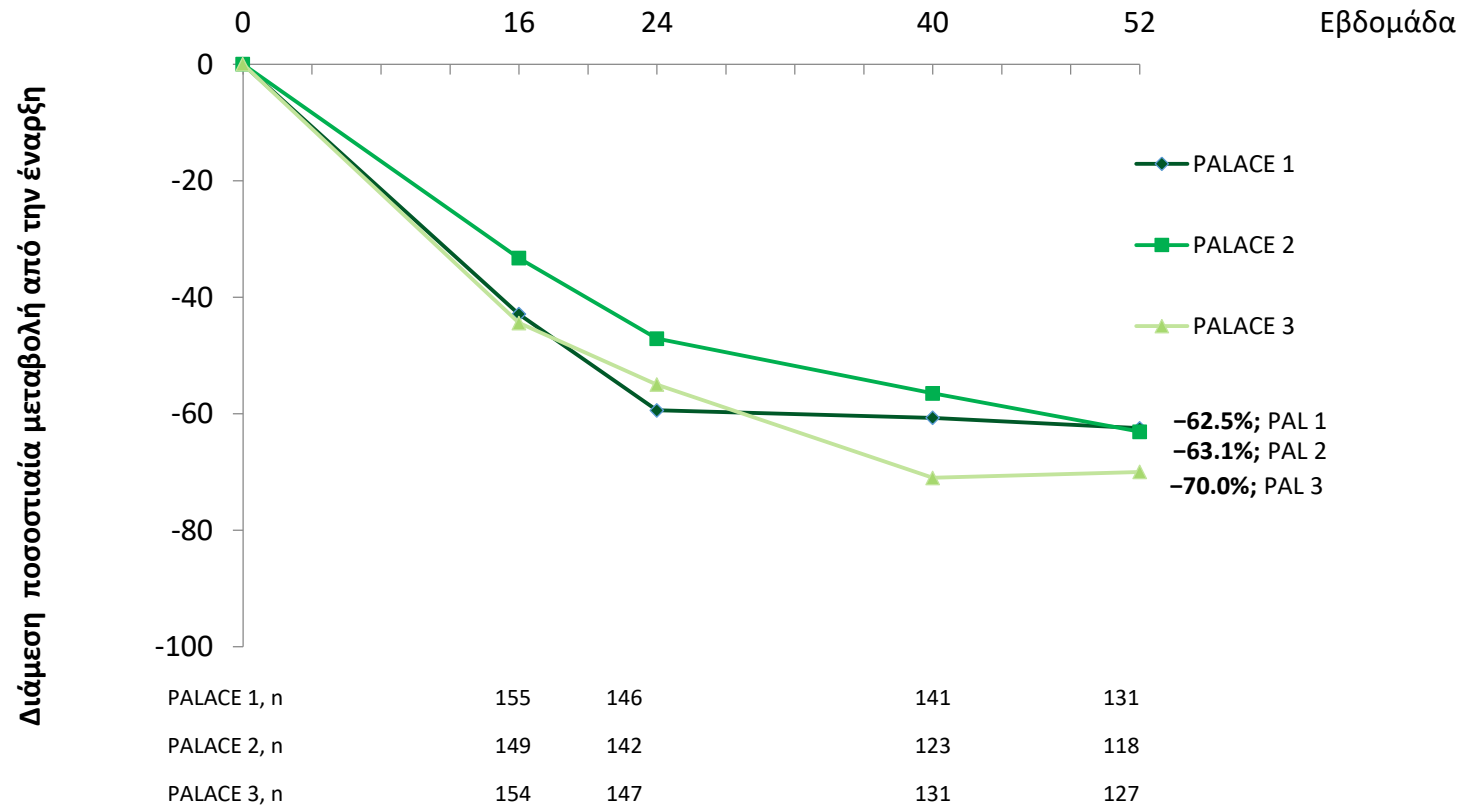
Kavanaugh A et al. Poster presented at the 2105 ACR/ARHP Annual Meeting, 7–11 November 2015, San Francisco, CA (2843)



Ευαίσθητες αρθρώσεις

Μείωση του αριθμού των ευαίσθητων αρθρώσεων μέχρι την εβδομάδα 52 και στις 3 μελέτες

Στους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο **apremilast 30 mg BID**, η μείωση των ευαίσθητων αρθρώσεων διατηρήθηκε και στις 3 μελέτες¹⁻⁴

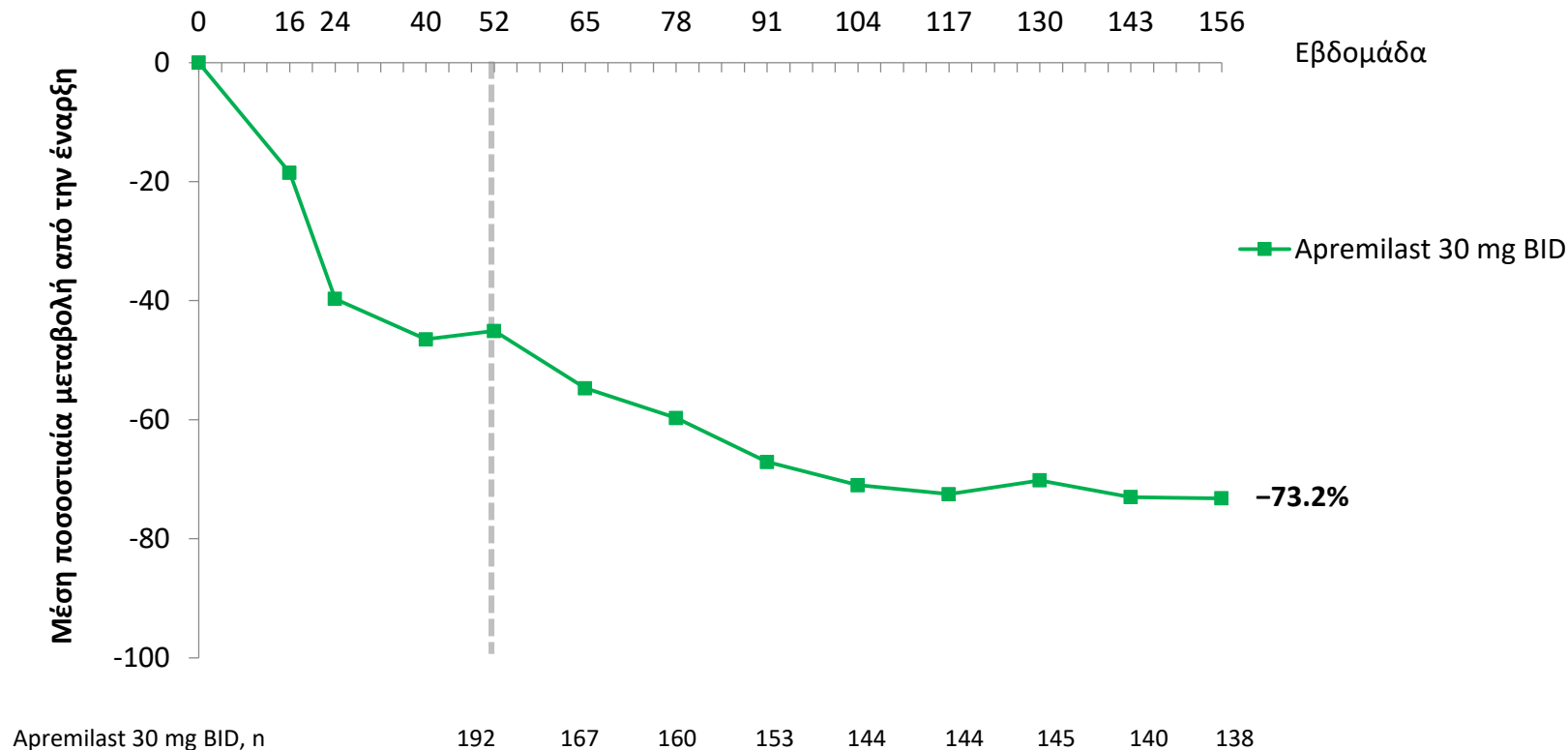


Data as observed. BID=twice daily; TJC=Tender joint count

1. Kavanaugh A et al. J Rheumatol 2015;42(3):479–88; 2. Cutolo M et al. Presented at the Italian Society of Rheumatology (SIRS) Meeting, November 27–30 2013, Napoli, Italy (oral presentation). 3. Cutolo M et al. Presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (oral presentation). 4. Edwards CJ et al. Poster presented at the ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (311)

Το Apremilast βελτίωσε τον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων μέχρι την εβδομάδα 156 στη μελέτη PALACE 1

Η βελτίωση στον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων έως την εβδομάδα 52 διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 156 με τη συνεχή χορήγηση Apremilast 20 και 30 mg BID



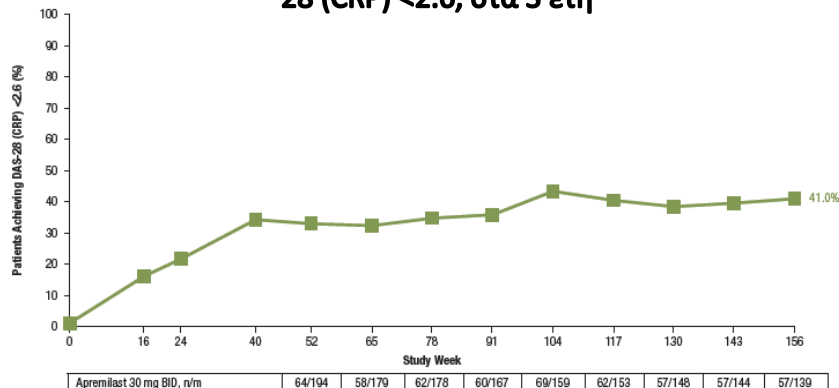
Data as observed

TJC=Tender Joint Count; BID=twice daily

Kavanaugh A et al. Poster presented at the 2105 ACR/ARHP Annual Meeting, 7–11 November 2015, San Francisco, CA (2843)

PALACE 3: Ανάλυση αποτελεσματικότητας στα 3 έτη

Αναλογία ασθενών σε apremilast 30 mg BID με ύφεση, (DAS-28 (CRP) <2.6, στα 3 έτη

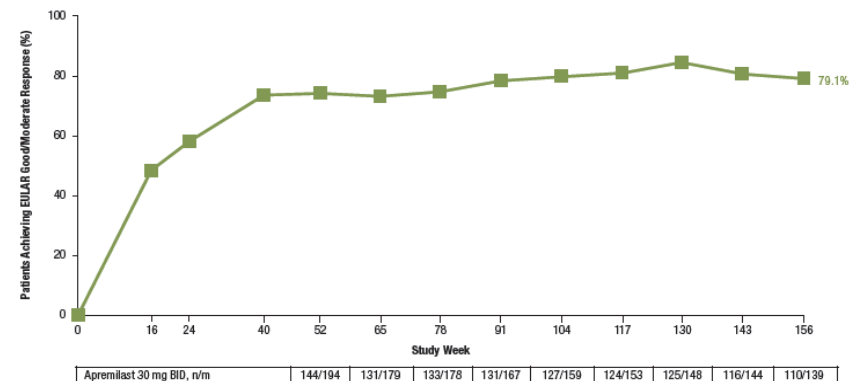


ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΥΦΕΣΗΣ [DAS-28(CRP)<2,6]

156 εβδομάδες (3 έτη)

41% των ασθενών

Αναλογία ασθενών σε apremilast 30 mg BID με καλή ή μέτρια ανταπόκριση EULAR στα 3 έτη



καλή ή μέτρια ανταπόκριση EULAR

✓ την εβδομάδα 52: 74,2% των ασθενών

✓ την εβδομάδα 156: 79.1% των ασθενών

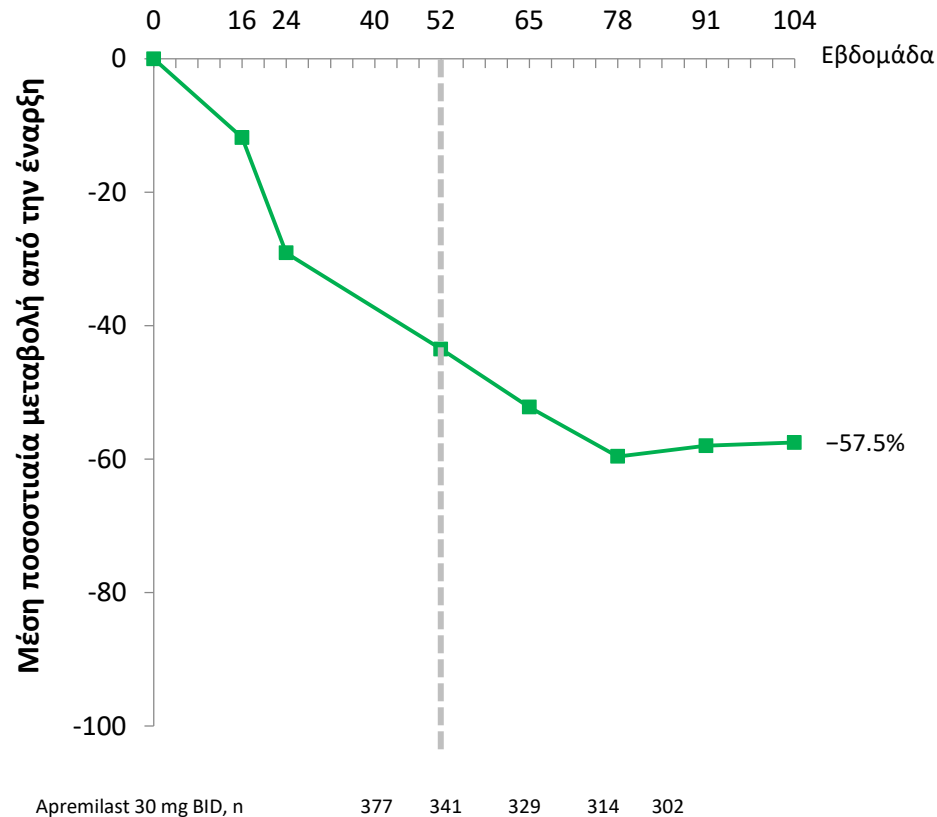
Data as observed. Analyses include all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16, or Week 24). n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation.



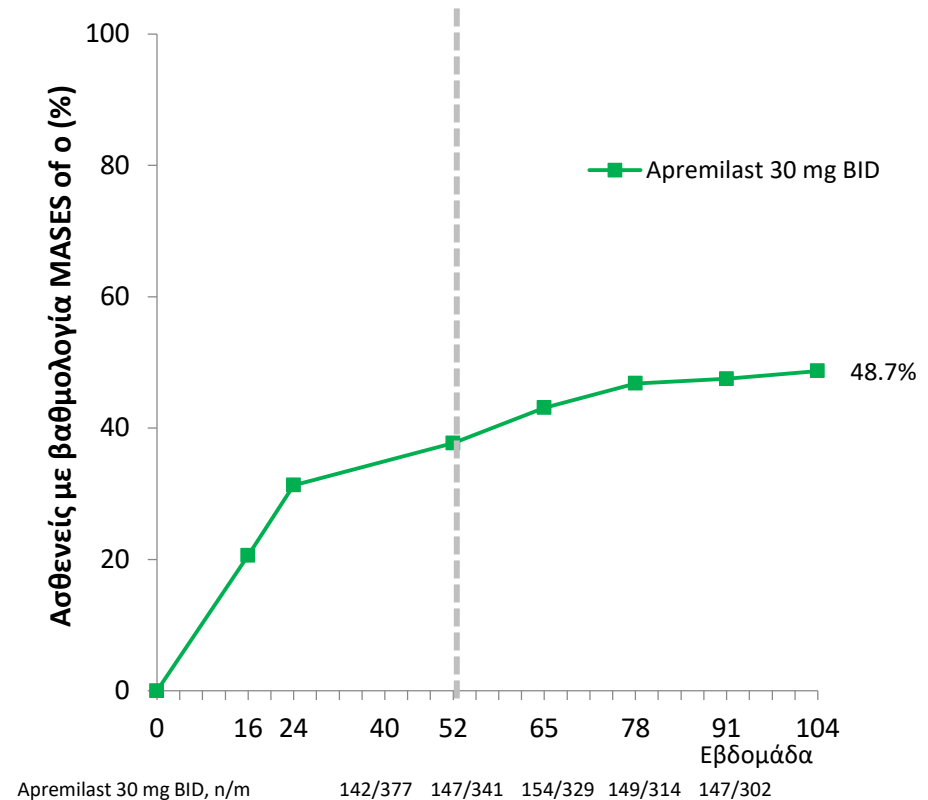
ενθεσίτιδα

Το Apremilast συνέχισε να βελτιώνει την ενθεσίτιδα μέχρι και την εβδομάδα 104 (συγκεντρωτική ανάλυση PALACE)

Ποσοστό μείωσης της βαθμολογίας MASES έως και 104 εβδ. σε ασθενείς που λάμβαναν Apremilast από την έναρξη



Ασθενείς που λάμβαναν Apremilast από την έναρξη και είχαν απουσία ενθεσίτιδας (βαθμολογία MASES, 0) έως και 104 Εβδ.



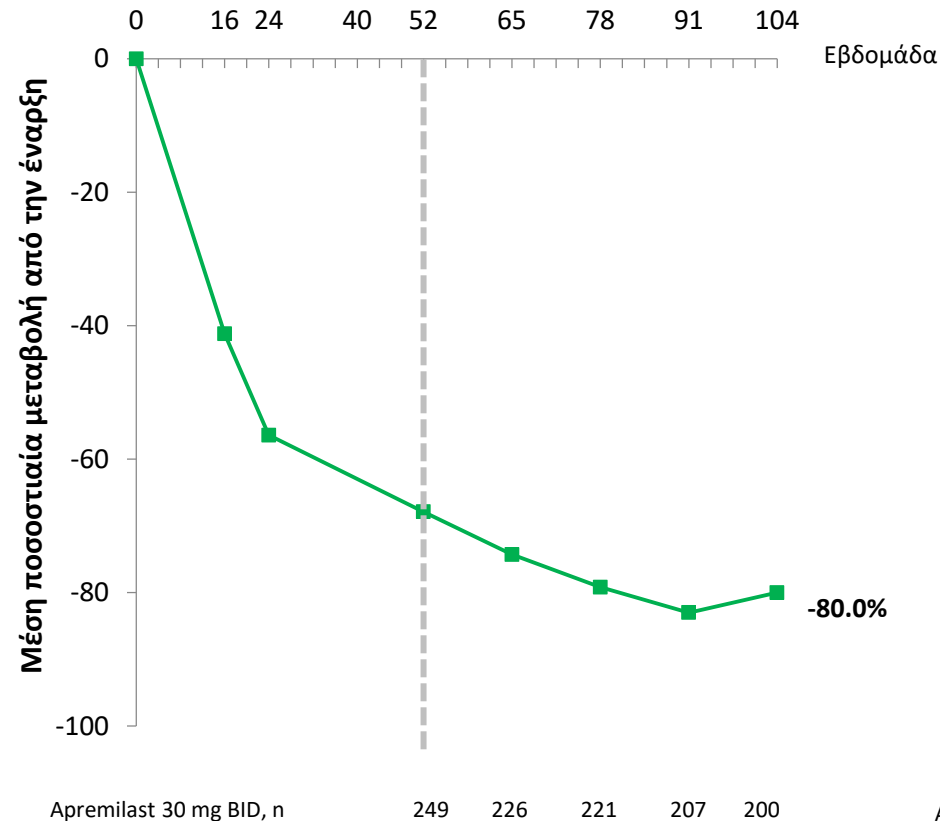
NOTE: A decrease in MASES indicates symptom improvement
Data as observed. Analyses includes all patient data, including the placebo-controlled period, regardless of when patients started taking apremilast (baseline, Week 16 or Week 24)
n/m=number of responders/patients with sufficient data for evaluation
Gladman D et al. Presented at the 2015 EULAR Annual Meeting, 10–13 June 2015, Rome, Italy (oral presentation)



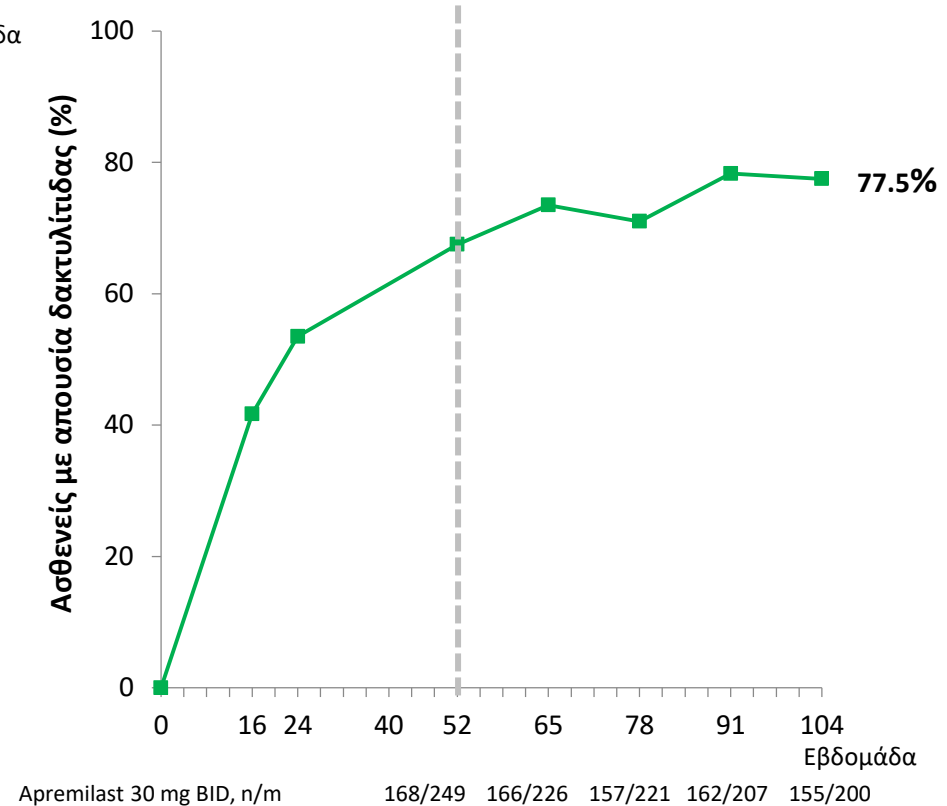
δακτυλίτιδα

Το Apremilast συνέχισε να βελτιώνει τη δακτυλίτιδα μέχρι και την **εβδομάδα 104** (συγκεντρωτική ανάλυση PALACE)

Ποσοστό μείωσης της δακτυλιτιδας έως και 104 εβδ.
σε ασθενείς που ελάμβαναν Apremilast από
την έναρξη



Ασθενείς που ελάμβαναν το Apremilast από την
έναρξη και είχαν απουσία δακτυλίτιδας έως και
104 εβδ



NOTE: A decrease in dactylitis count indicates symptom improvement. Data as observed. Analyses includes 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/patients with sufficient data for evaluation. Gladman D et al. Presented at the 2015 EULAR Annual Meeting, 10–13 June 2015, Rome, Italy (oral presentation)

ABSTRACT NUMBER: 1711 Dafna D. Gladman et al 2016 ACR/ARHP Annual Meeting
Apremilast Treatment and Long-Term (156-Week) Improvements in
Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of a Large Database of 3
Phase III, Randomized, Controlled Trials

	Wk 24			Wk 52		Wk 156	
MASES ^a	PBO n=302	APR30 n=315	APR20 n=298	APR30 n=377	APR20 n=326	APR30 n=278	APR20 n=227
Baseline, mean	4.8	4.4	4.6	4.4	4.5	4.2	4.4
Mean change from baseline	-0.9	-1.3 [†]	-1.2	-2.0	-2.2	-2.7	-2.8
Mean % change from baseline	-7.0	-23.6 [†]	-19.3	-43.5	-42.2	-65.2	-57.6
Median % change from baseline	-21.1	-50.0 [‡]	-40.0	-66.7	-66.7	-100.0	-100.0
Pts achieving score of 0, %	22.5	27.5	27.4	37.7	41.1	55.0	55.1
Dactylitis count ^b	PBO n=194	APR30 n=214	APR20 n=202	APR30 n=249	APR20 n=225	APR30 n=181	APR20 n=157
Baseline, mean	3.3	3.2	3.4	3.4	3.3	3.4	3.0
Mean change from BL	-1.3	-1.8 [†]	-1.6	-2.5	-2.3	-3.0	-2.4
Mean % change from baseline	-38.2	-48.6	-43.2	-67.9	-70.2	-83.6	-73.4
Median % change from baseline	-66.7	-79.3	-75.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
Pts achieving score of 0, %	39.0	46.2	45.9	67.5	66.7	79.6	73.9

The n at Wk 24 represents pts with a baseline value >0 and at least 1 post-baseline value at or before Wk 24. The n at Wk 52 and Wk 156 represents the number of pts taking APR (regardless of when treatment started [baseline, Wk 16, or Wk 24]) with a baseline value >0 and a value at Wk 52 or Wk 156.

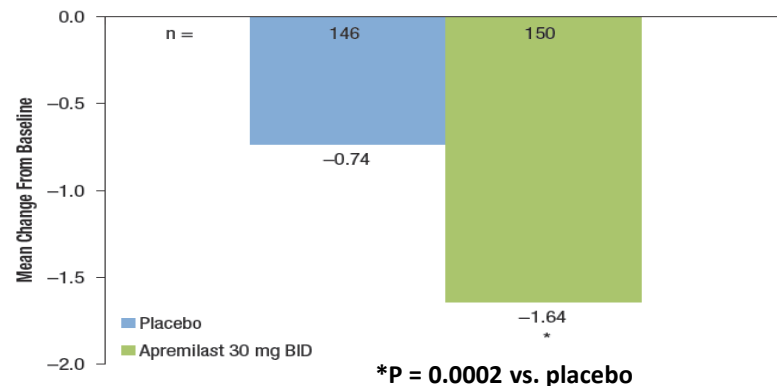
^aMASES ranges from 0 to 13, with 0 indicating no pain at any assessed entheses and 13 indicating pain at all assessed entheses. ^bDactylitis count is the sum of all scores for each of the 20 digits, with each digit scored as 0=absence or 1=presence of dactylitis. [†]P<0.05 vs PBO. [‡]P<0.01 vs PBO.



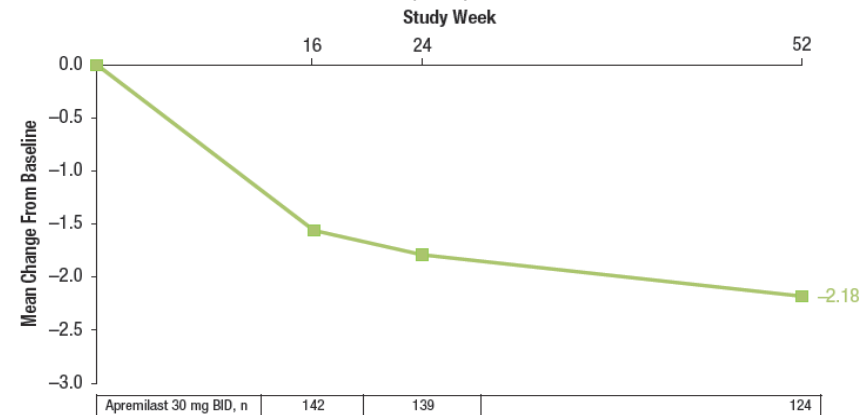
Προσβολή αξονικού σκελετού

PALACE 1–3 : Ανάλυση βαθμολογίας BASDAI

Μέση μεταβολή βαθμολογίας BASDAI από την έναρξη ως την εβδομάδα 24^a



Μέση μεταβολή βαθμολογίας BASDAI από την έναρξη ως την εβδομάδα 52^b



- Οι ασθενείς που έλαβαν apremilast 30 mg BID εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου (μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία BASDAI σε σύγκριση με το placebo την εβδομάδα 16 και 24)

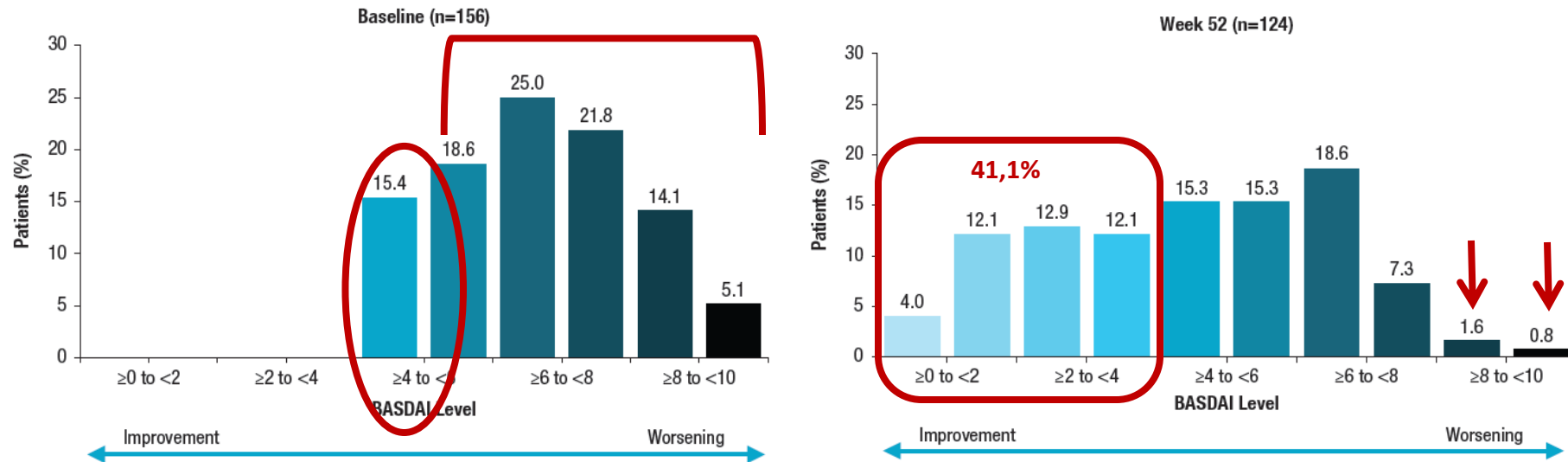
- Οι ασθενείς που έλαβαν Apremilast 30 mg διατήρησαν και βελτίωσαν περισσότερο τα κλινικά συμπτώματα μακροχρονίως (μέση μεταβολή BASDAI -2.18 την εβδομάδα 52)

^aBaseline mean (SD) BASDAI scores were 6.6 (1.50 for apremilast 30 mg BID patients and 6.4 (1.5) for placebo patients. The n represents the number of patients in the subset who were randomized at baseline. Missing values were handled using LOCF; Week 16 data were carried forward to Week 24 for patients who early escaped at Week 16.

^bThe n represents the number of patients in the subset who were randomized to apremilast 30 mg BID at baseline and had a baseline measure and a measure at the indicated time point. Data as observed.

PALACE 1–3 : Ανάλυση βαθμολογίας BASDAI (συνέχεια)

Βαθμολογία BASDAI κατά την έναρξη και την εβδομάδα 52



- Η πλειοψηφία των ασθενών κατά την έναρξη είχε βαθμολογία BASDAI > 6 , υποδηλώνοντας σοβαρή δυσλειτουργία στις καθημερινές δραστηριότητες. Κάποιοι ασθενείς είχαν τη μέγιστη βαθμολογία, 10.
- Παρατηρούνται κλινικά σημαντικές μεταβολές από
 - ✓ την μετατόπιση του αριθμού των ασθενών με υψηλότερη βαθμολογία προς την χαμηλότερη βαθμολογία
 - ✓ από την αναλογία ασθενών με βαθμολογία BASDAI < 4

The n represents the number of patients in the subset who were randomized to apremilast 30 mg BID at baseline and had a baseline measure at the indicated time period. Data as observed at Week 52 .

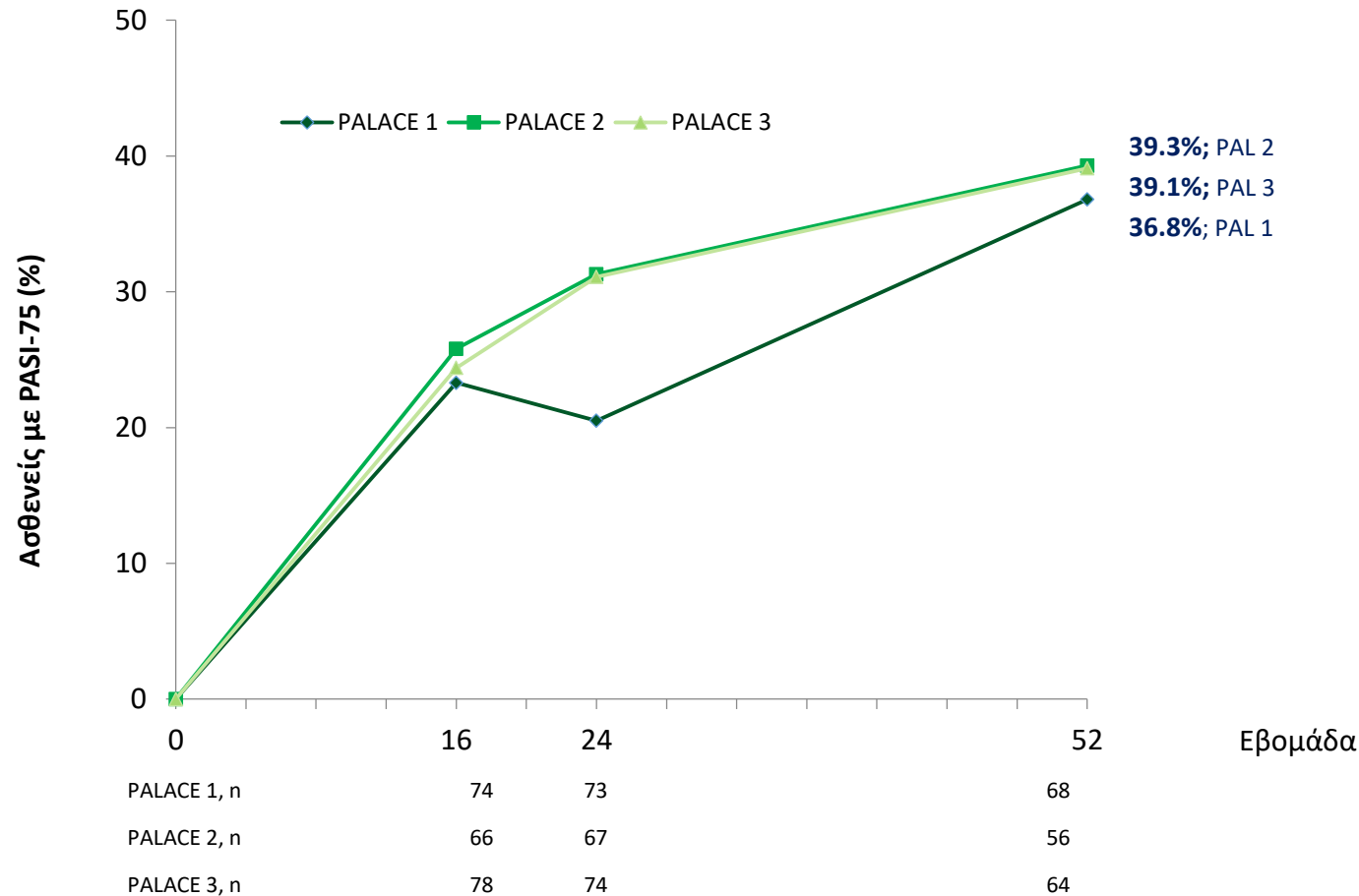
BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BID = twice daily



εξάνθημα

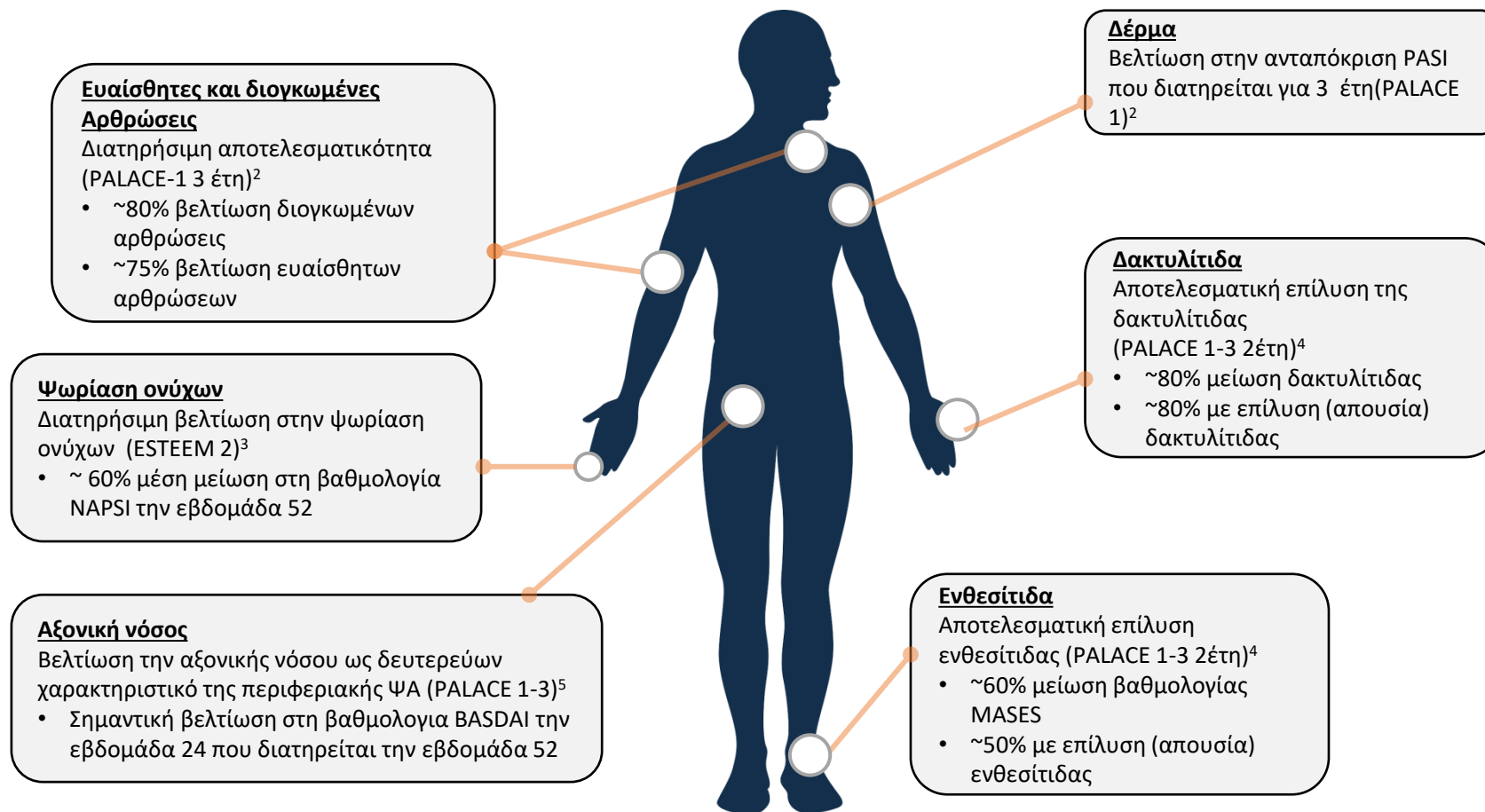
Η βελτίωση στις ψωριασικές δερματικές εκδηλώσεις διατηρήθηκε μέχρι την **εβδομάδα 52** και στις 3 μελέτες

Στους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο **apremilast 30 mg BID**, η βελτίωση στο PASI-75 διατηρήθηκε και στις 3 μελέτες



Data as observed . Patients with a $\geq 3\%$ body surface area at baseline. BID=twice daily; PASI=Psoriasis Area and Severity Index
Cutolo M et al. Oral presentation at the Italian Society of Rheumatology (SIRS) Meeting. November 27–30, 2013, Napoli, Italy. Cutolo M et al. Oral presentation at ACR/ARHP Annual Meeting. October 26–30, 2013, San Diego, CA [Abstract #815].
Edwards CJ et al. Poster presented at ACR/ARHP Annual Meeting. October 26–30, 2013, San Diego, CA [Abstract #311]

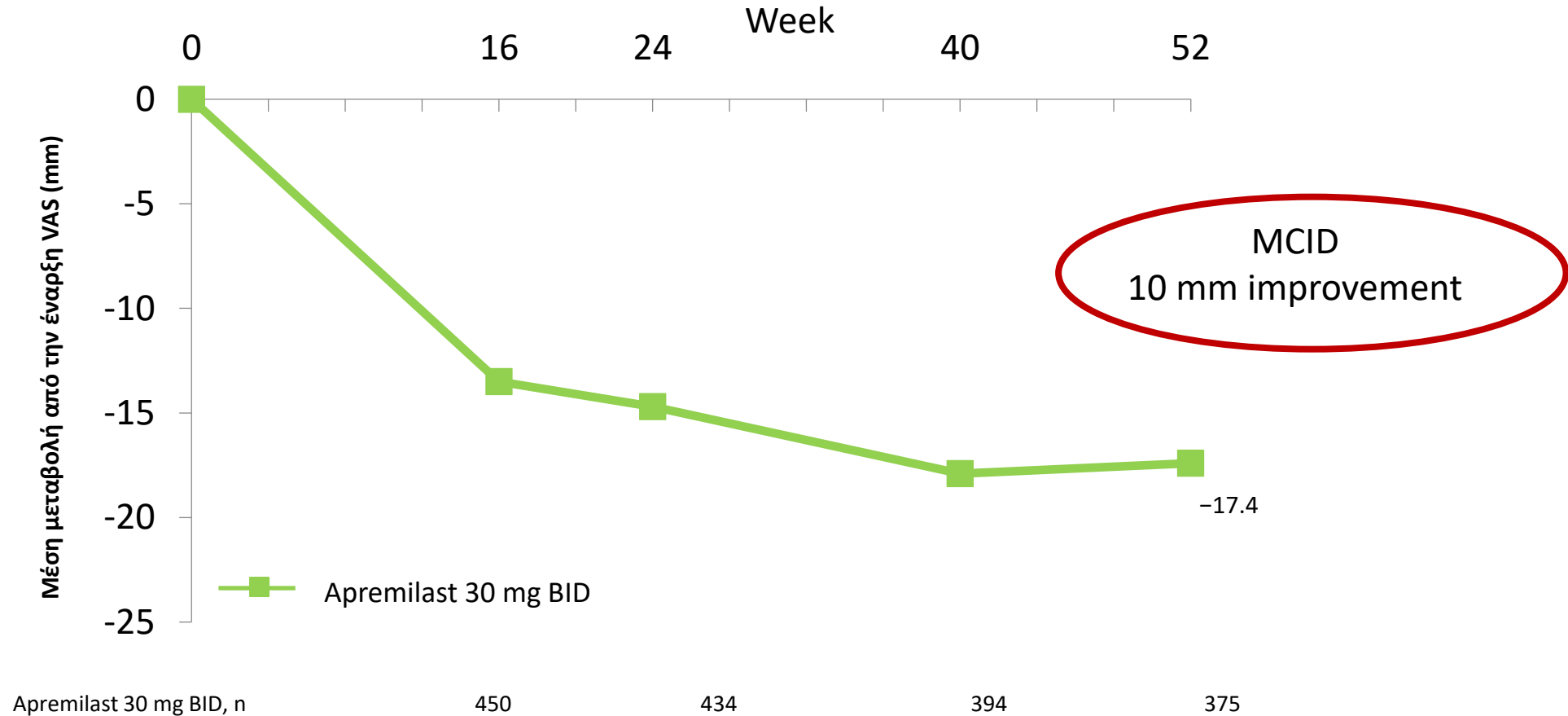
Τώρα το Apremilast παρουσιάζει αποτελεσματικότητα σε όλα τα αναγνωρισμένα πεδία της ΨΑ (σύμφωνα με τα GRAPPA¹)



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. Kavanaugh A, et al. EULAR 2016. Poster FRI0447;
3. Paul C, et al. Br J Dermatol 2015; 173:1387–1399;
4. Gladman D, et al. EULAR 2015; OP0169;
5. Mease P, et al. EULAR 2016. Poster THU0420.

Το Apremilast οδήγησε σε μείωση του πόνου μέχρι και την εβδομάδα 52

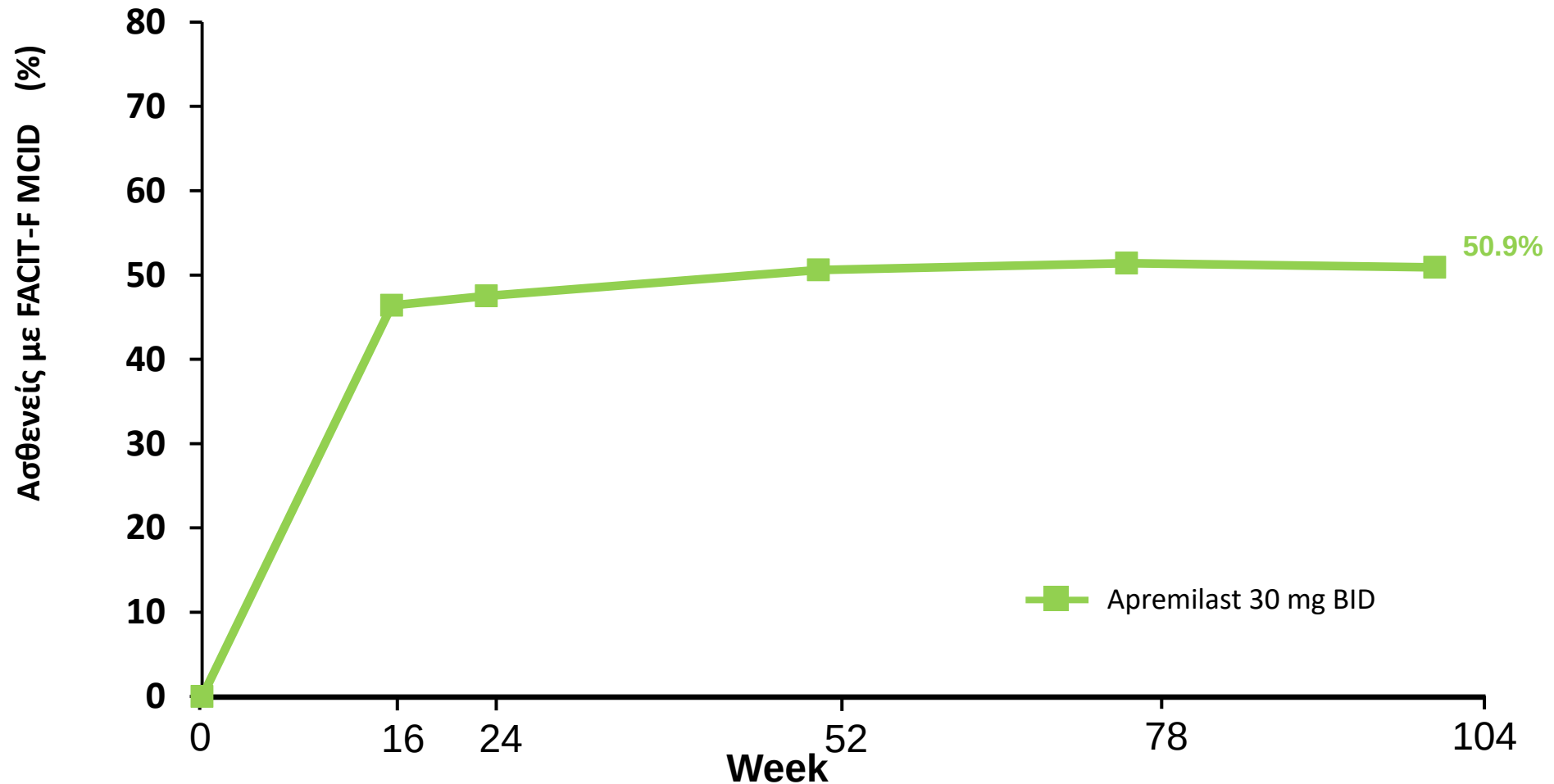


Pooled PALACE 1, 2 & 3 data; Data as observed

BID=twice daily; VAS=Visual Analog Scale MCID=Minimal Clinical Important Difference

Gladman D et al. Poster presented at the 2014 ACR/ARHP Annual Meeting 2014; 15-19 November 2014, Boston, MA (1565);

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

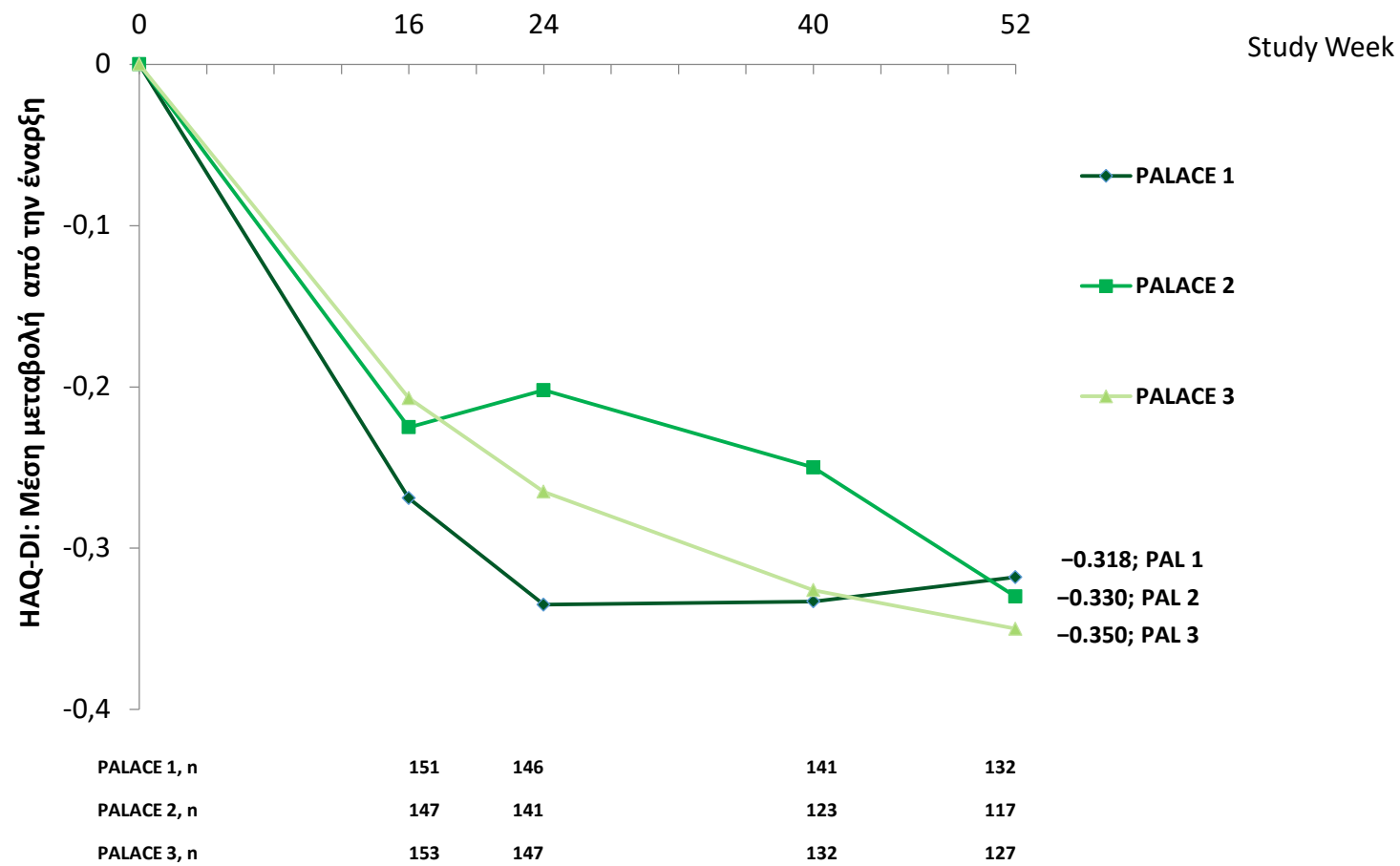


Apremilast 30 mg BID, n/m	311/670	310/652	283/559	253/492	231/454
---------------------------	---------	---------	---------	---------	---------

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

Το Apremilast οδήγησε σε βελτίωση της **σωματικής λειτουργίας (HAQ-DI)** μέχρι και **την εβδομάδα 52** και στις 3 μελέτες

Στους ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο apremilast 30 mg BID, η βαθμολογία HAQ-DI, έδειξε βελτίωση στη σωματική λειτουργία που διατηρήθηκε, και στις 3 μελέτες¹⁻²

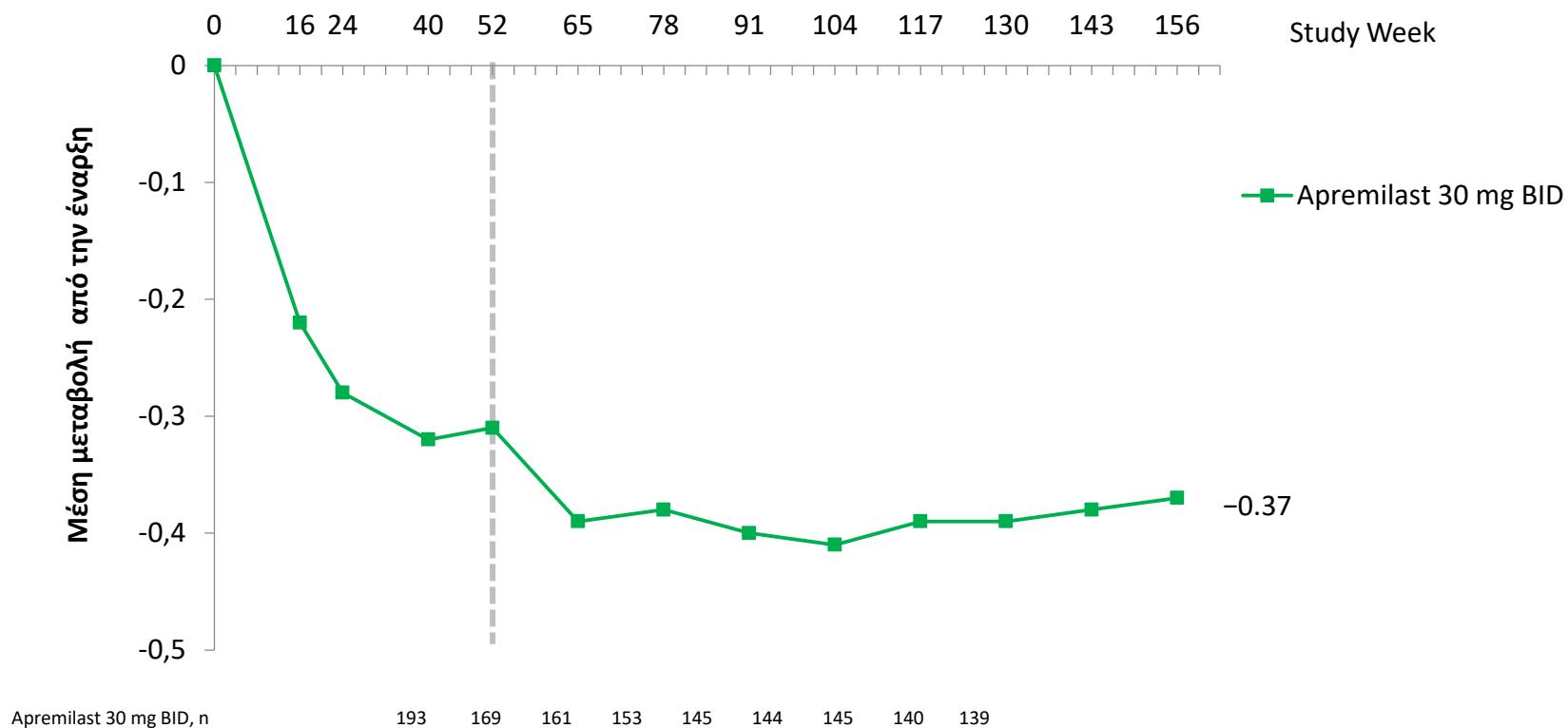


Data as observed. HAQ-DI =Health Assessment Questionnaire – Disability Index; BID=twice daily

1. Kavanaugh A et al. J Rheumatol 2015;42(3):479–88; 2. Schett G et al. Poster presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (331)

Το Apremilast διατήρησε τη βελτίωση της σωματικής λειτουργίας (HAQ-DI) μέχρι και 156 εβδομάδες στη μελέτη PALACE 1

Η βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI έως την εβδομάδα 52 διατηρήθηκε έως και την εβδομάδα 156 με το apremilast 30 mg BID



Data as observed

BID=twice daily ; HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire – Disability Index;

Kavanaugh A et al. Poster presented at the 2105 ACR/ARHP Annual Meeting, 7–11 November 2015, San Francisco, CA (2843)

Κλινικό πρόγραμμα Apremilast στην Ψωριασική Αρθρίτιδα

Ασφάλεια

Συγκεντρωτική ανάλυση ασφάλειας του Apremilast στις 3 μελέτες PALACE

	Φάση ελέγχου placebo (Εβδ. 0 ως 24)*	Φάση έκθεσης σε apremilast (Εβδ. 0 ως ≤ 24)†		Φάση έκθεσης σε apremilast (Εβδ. 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)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή	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)

Η φύση και η βαρύτητα των ΑΕ ήταν παρόμοια στις φάσεις έκθεσης σε Apremilast (Εβδ. 0 to ≤ 24 και Εβδ. 0 to ≤ 52)

*Includes the data through Week 16 for placebo patients who escaped, and the data through Week 24 for all other placebo patients

†Includes all patients who received ≥1 dose of apremilast, regardless of when treatment started

‡Multiorgan failure not suspected by the investigator to be treatment related

BID=twice daily; AEs=adverse events; URTI=upper respiratory tract infection

Mease et al. Poster presented at the 2014 EULAR Annual Meeting, 11–14 June 2014, Paris France (310)

Το ποσοστό διακοπών λόγω Γαστρεντερολογικών ΑΕ ήταν χαμηλό (συγκεντρωτική ανάλυση)

Γαστρεντερολογικές ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή (>2 ασθενείς)

	Φάση ελέγχου placebo (Εβδ. 0 ως 24)*	Φάση έκθεσης σε apremilast (Εβδ. 0 ως ≤ 24) [†]		Φάση έκθεσης σε apremilast (Εβδ. 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)
AEs, n (%)					
Οποιαδήποτε GI ΑΕ	6 (1.2)	18 (2.5)	34 (4.7)	20 (2.8)	37 (5.1)
Διάρροια	3 (0.6)	6 (0.8)	13 (1.8)	6 (0.8)	16 (2.2)
Ναυτία	3 (0.6)	8 (1.1)	15 (2.1)	8 (1.1)	16 (2.2)
Εμετος	0 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.8)	1 (0.1)	6 (0.8)
Κοιλιακό άλγος (άνω)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.4)

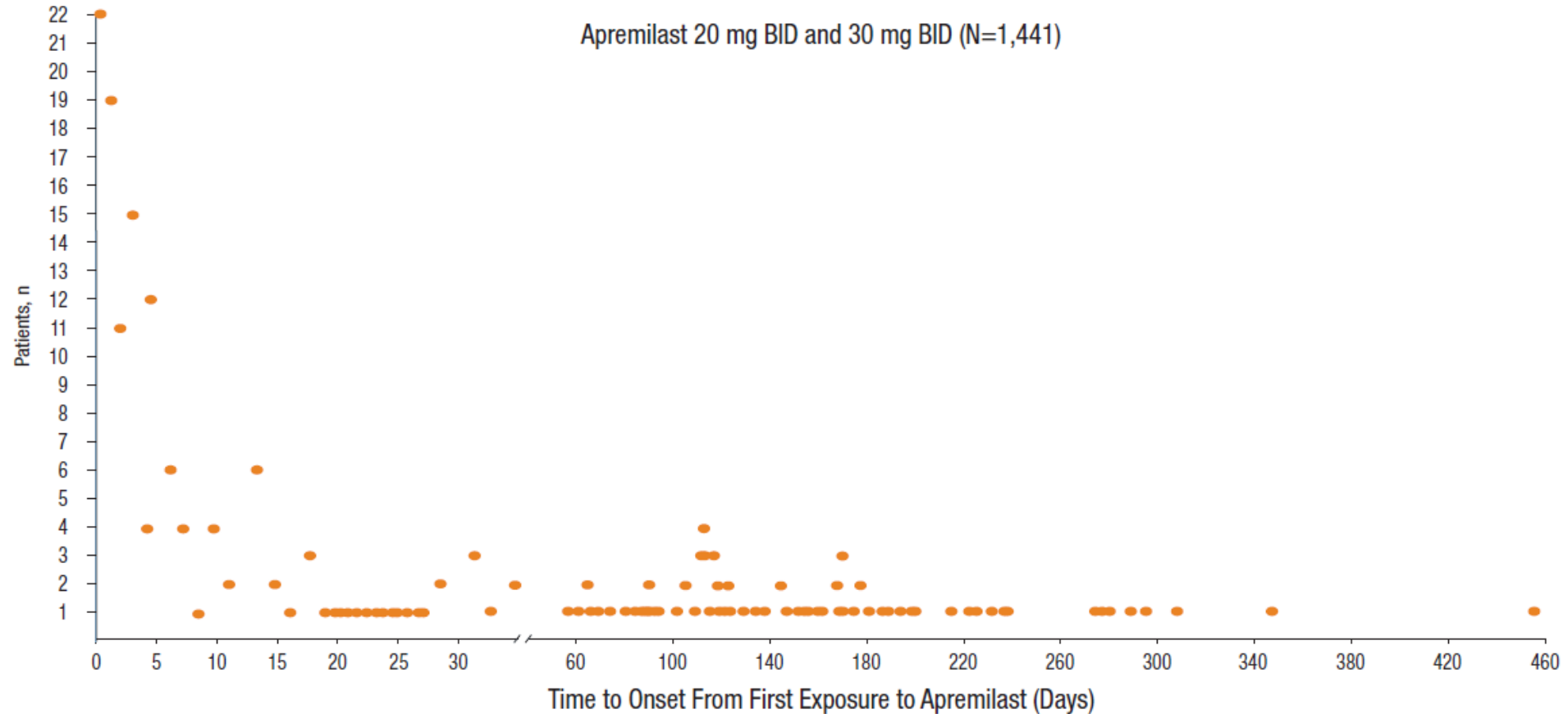
Οι γαστρεντερολογικές ΑΕ ήταν αυτοπεριοριζόμενες και δεν επανεμφανίστηκαν παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία με apremilast

*Includes the data through Week 16 for placebo patients who escaped, and the data through Week 24 for all other placebo patients

[†]Includes all patients who received ≥1 dose of apremilast, regardless of when treatment started
BID=twice daily; AEs=adverse events; GI=gastrointestinal

Mease et al. Poster presented at the 2014 EULAR Annual Meeting, 11–14 June 2014, Paris, France (310)

Χρόνος εμφάνισης της διάρροιας - Συγκεντρωτική Ανάλυση



Η διάρροια και η ναυτία εμφανίστηκαν συχνότερα τις πρώτες 2 εβδομάδες της έκθεσης σε Apremilast, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση μετά τον πρώτο μήνα χορήγησης

Η επίπτωση των ΣΑΕ με το Apremilast ήταν χαμηλή συγκεντρωτική ανάλυση 52 εβδομάδες

Έτη ασθενών (EAIR/100) για ΑΕ ειδικού ενδιαφέροντος (επίπτωση βάση του χρόνου έκθεσης)

	Placebo: 168.2 EAIR/100 Έτη ασθενών	Apremilast 20 mg BID 766.4 EAIR/100 Έτη ασθενών	Apremilast 30 mg BID =769.0 EAIR/100 Έτη ασθενών	Apremilast Σύνολο =1,535.4 EAIR/100 Έτη ασθενών
MACE (μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα)	0.0	0.3	0.1	0.2
Κακοήθειες				
Αιματολογικές	0	0.1	0.0	0.1
Δερματικές (εκτός μελάνωματος)	1.2	0.4	0.5	0.5
Συμπαγείς (με μελάνωμα)	0.6	0.3	0.1	0.2
Λοιμώξεις				
Μη ευκαιριακές σοβαρές λοιμώξεις	0.6	0.4	0.5	0.5
Συστηματικές ευκαιριακές λοιμώξεις	0.6	0.0	0.0	0.0

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

Δεν υπήρξαν περιπτώσεις εμφάνισης ή επανεμφάνισης φυματίωσης

Το Apremilast ήταν γενικά καλά ανεκτό έως και στις 104 Εβδομάδες

Συγκεντρωτική ανάλυση

	χρόνος έκθεσης σε apremilast (Εβδ. 0 ως ≤ 52)*		Χρόνος έκθεσης σε apremilast (Εβδ. >52 ως ≤ 104)*	
	Apremilast 20 mg BID (n=720)	Apremilast 30 mg BID (n=721)	Apremilast 20 mg BID (n=508)	Apremilast 30 mg BID (n=520)
Patients, n (%)				
≥1 AE	505 (70.1)	524 (72.7)	315 (62.0)	308 (59.2)
≥1 SAE	40 (5.6)	47 (6.5)	38 (7.5)	33 (6.3)
AE που οδήγησε σε διακοπή	52 (7.1)	56 (7.8)	11 (2.2)	13 (2.5)
Θάνατοι	1 (0.1) [†]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2) [‡]
AEs σε ≥ 5% ασθενών, σε όλα τα σχήματα, n (%)				
Διάρροια	88 (12.2)	112 (15.5)	10 (2.0)	20 (3.8)
Ναυτία	69 (9.6)	108 (15.0)	7 (1.4)	11 (2.1)
Κεφαλαλγία	61 (8.5)	75 (10.4)	14 (2.8)	17 (3.3)
Λοιμωξ. Ανωτ. Αναπνευστικού	71 (9.9)	60 (8.3)	40 (7.9)	27 (5.2)
Ρινοφαρυγγίτιδα	48 (6.7)	41 (5.7)	29 (5.7)	31 (6.0)

- ✓ Οι περισσότερες AE ήταν ήπιας ως μέτριας βαρύτητας και στις δύο χρονικές περιόδους έκθεσης σε Apremilast: Εβδ. 0 ως ≤52 και Εβδ. >52 to ≤104
- ✓ Τις Εβδ. >52 ως ≤104, η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας, ναυτίας και κεφαλαλγίας ήταν χαμηλότερη

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

[†]Multiorgan failure not suspected to be treatment related; [‡]Motor vehicle accident on Day 489

BID=twice daily; AE= adverse event, SAE=serious adverse event; URTI=upper respiratory tract infection

Mease PJ et al. Poster presented at the 2015 EULAR Annual Meeting, 10–13 June 2015, Rome, Italy () 2 THU043

Το Apremilast ήταν γενικά καλά ανεκτό ως και την εβδομάδα 156 στη μελέτη PALACE 1

	Έκθεση σε apremilast* Εβδ. >104 ως ≤156	
	Apremilast 20 mg BID (n=140)	Apremilast 30 mg BID (n=144)
Ασθενείς, n (%)		
≥1 AE	78 (55.6)	88 (61.1)
≥ 1 SAE	9 (6.4)	10 (6.9)
AE που οδήγησε σε διακοπή	1 (0.7)	1 (0.7)
Θάνατοι	0 (0.0)	0 (0.0)
AEs σε ≥ 5% ασθενών, σε όλα τα σχήματα, n (%)		
Λοιμωξ. Ανωτ. Αναπνευστικού	10 (7.1)	10 (6.9)
Ρινοφαρυγγίτιδα	9 (6.4)	4 (2.8)

Δεν υπήρξαν νέα θέματα ασφάλειας κατά τη μακροχρόνια έκθεση σε Apremilast από την εβδομάδα 106 έως την εβδομάδα 156

*Includes all patients who received apremilast during the time interval relative to the start of apremilast administration
AE=adverse event; BID=twice daily; TB=tuberculosis

C. Everett Koop
U.S. Surgeon General
(1916 – 2013)



**Drugs don't work in patients
who don't take them**

Πότε ο ασθενής παραμένει σε μια (μακροχρόνια) θεραπεία;



1. Fisher A et al, PLoS ONE 9(8): e105193. doi:10.1371/journal.pone.0105193;
2. Degli Esposti L et al, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2014;6 401–407;
3. Bolge SC et al. Patient Prefer Adherence. 2015;9:121–131

Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis

Arthur Kavanaugh[†], Philip J. Mease, Juan J. Gomez-Reino, Adewale O. Adebajo, Jürgen Wollenhaupt, Dafna D. Gladman, Marla Hochfeld, Lichen L. Teng, Georg Schett, Eric Lespessailles and Stephen Hall

Μακροχρόνια παραμονή στην θεραπεία

Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	6,8%
Διακοπή λόγω παρενεργειών	8%
Συμμόρφωση στην θεραπεία	>96%

Apremilast: πρακτικά ζητήματα



- **Δεν απαιτείται** προ-θεραπευτικός εργαστηριακός έλεγχος
- **Δεν απαιτείται** τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση
- **Χωρίς** 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
- Όχι στη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, π.χ. ριφαμπικίνη
- Αντενδείκνυται:
 - Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία / έκδοχα
 - Στην εγκυμοσύνη
 - Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη,
- Προσαρμογή δόσης σε σοβαρή ΧΝΑ



Δοσολογία Apremilast

Δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης

Τιτλοποίηση της δόσης 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 κι έπειτα	30 mg	30 mg

Δοσολογικό σχήμα συντήρησης: 30 mg X 2 / d

Το apremilast λαμβάνεται ανεξάρτητα από το φαγητό

Apremilast: Η διαφορετική προσέγγιση της ψωρίασης

- Το Apremilast είναι ένας από του στόματος μικρομοριακός αναστολέας της PDE4
 - δρα ενδοκυτταρικά προκειμένου να ρυθμίσει το πολύπλοκο δίκτυο των μεσολαβητών του ανοσοποιητικού συστήματος, και να ελέγξει τη φλεγμονή
- Το Apremilast έχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα σε πολλαπλές εκδηλώσεις της ψωρίασικής αρθρίτιδας
 - Δέρμα, τριχωτό κεφαλής, νύχια, παλάμες – πέλματα
 - Αρθρώσεις, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα (συνήθεις εκδηλώσεις της ψωριασικής αρθρίτιδας)
- Το Apremilast βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωρίασική αρθρίτιδα

Apremilast: Η διαφορετική προσέγγιση της ψωρίασης

- **Το Apremilast έχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας**
 - χωρίς αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κακοήθειας, σοβαρών ευκαιριακών λοιμώξεων
- **Το Apremilast είναι μια πρακτική θεραπεία**
 - Δεν απαιτεί εργαστηριακούς ελέγχους
 - Δεν αλληλεπιδρά με τις συνήθεις συγχορηγούμενες θεραπείες της ψωρίασης
 - Δεν απαιτεί προφυλάξεις για τις συνήθεις συννοσηρότητες της ψωρίασης

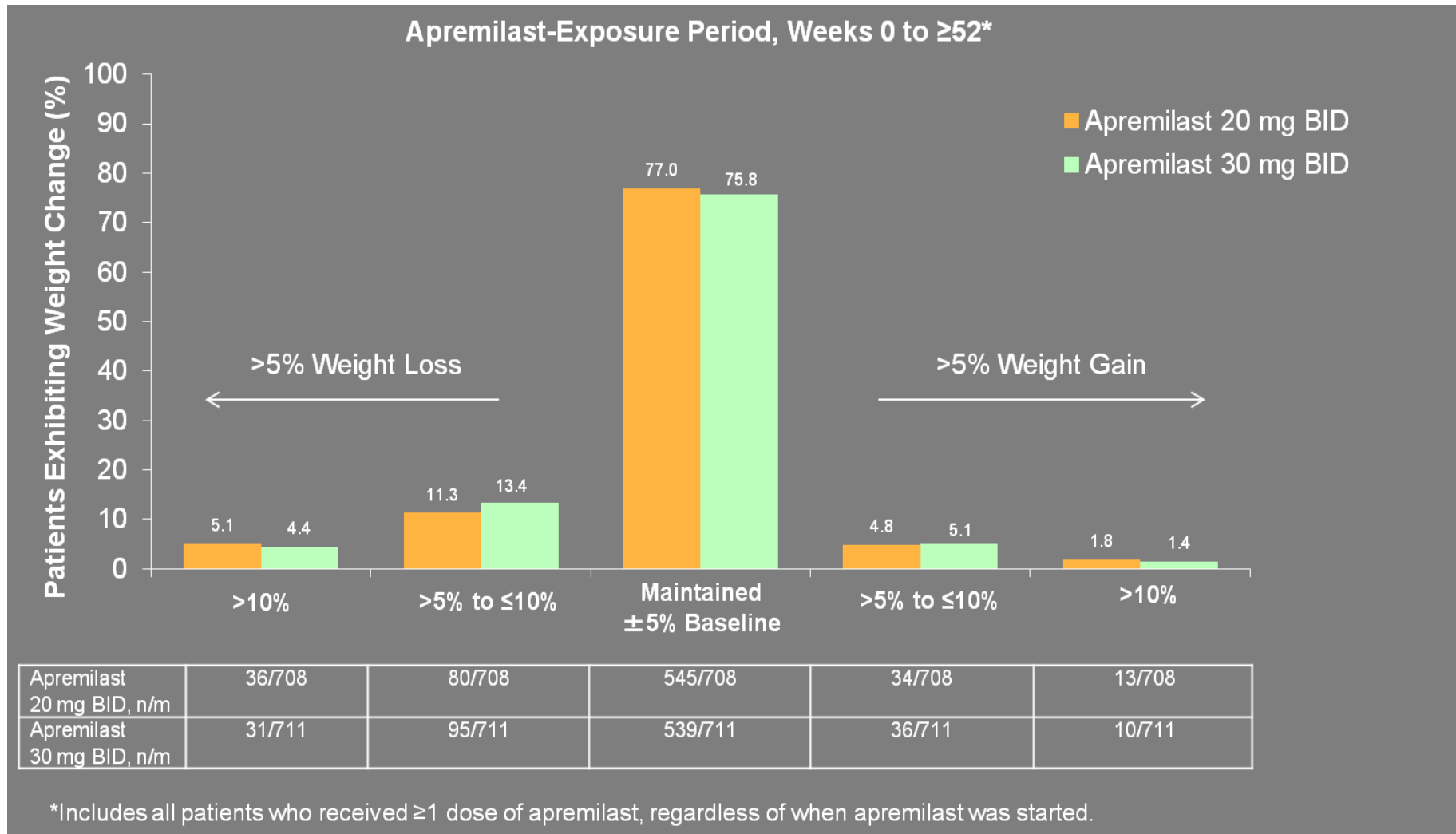


BACK UP SLIDES

Η θέση της απρεμιλάστης στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ψωριασικής αρθρίτιδας

- Επί αποτυχίας ενός τουλάχιστον cDMARD (της MTX)
- Επί αντενδείξεων των cDMARD
- Επί συχνών παρενεργειών (λοιμώξεις) στους βιολογικούς παράγοντες
- Για διατήρηση της ύφεσης του βιολογικού παράγοντα

Ποσοστιαία μεταβολή βάρους από την έναρξη συγκεντρωτική ανάλυση



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

Mease P, et al. ACR 2014 [poster 1579].

Συσκευασία Apremilast

Το Apremilast είναι διαθέσιμο σε δυο συσκευασίες:

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)

Η τιτλοποίηση γίνεται άπαξ για κάθε ασθενή

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ (€)	EX-FACTORY ΤΙΜΗ (€)	ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ (€)	ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (€)
OTEZLA F.C.TAB (10MG+20MG+30MG)/TAB BTx27 δισκία (4 δισκία x10mg+ 4 δισκία x20mg + 19 δισκία x30mg) σε BLISTERS PVC/αλουμίνιο - σε καρτέλα	338,95	371,41 €	376,99 €	439,57 €
OTEZLA F.C.TAB 30MG/TAB BTx56 δισκία σε BLISTERS PVC/αλουμίνιο	702,97	770,29 €	781,86 €	882,64 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ABSTRACT NUMBER: 1680 Alvin F. Wells 2016 ACR/ARHP Annual Meeting

Apremilast Monotherapy As the First Systemic Treatment in DMARD-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Treatment Results

	Outcomes at Weeks 52 and 156			
	Week 52		Week 156	
	APR30 n=207*	APR20 n=194*	APR30 n=143*	APR20 n=133*
ACR20, n/m [§] (%)	119/205 (58.0)	107/193 (55.4)	84/141 (59.6)	79/131 (60.3)
ACR50, n/m [§] (%)	61/205 (29.8)	54/191 (28.3)	50/141 (35.5)	51/131 (38.9)
ACR70, n/m [§] (%)	32/206 (15.5)	23/192 (12.0)	33/143 (23.1)	26/130 (20.0)
SJC, mean % change	-76.1	-70.5	-84.3	-78.1
TJC, mean % change	-59.4	-52.4	-65.7	-63.6
HAQ-DI (0-3), mean change	-0.35	-0.28	-0.38	-0.35
HAQ-DI MCID ≥0.30 [‡] , n/m (%)	98/207 (47.3)	89/194 (45.9)	69/143 (48.3)	66/133 (49.6)
MASES of 0, n/m (%)	65/127 (51.2)	52/132 (39.4)	50/79 (63.3)	55/91 (60.4)
Dactylitis count of 0, n/m (%) [¶]	74/102 (72.5)	72/102 (70.6)	60/71 (84.5)	65/73 (89.0)
PASI-75, n/m (%) [#]	34/119 (28.6)	42/112 (37.5)	32/82 (39.0)	33/77 (42.9)
PASI-50, n/m (%) [#]	64/119 (53.8)	65/112 (58.0)	46/82 (56.1)	46/77 (59.7)
Data as observed. n/m=number of responders/number of patients with sufficient data for evaluation. *The n reflects the number of patients treated with APR30 and APR20 regardless of when patients started taking APR (baseline, Week 16, or Week 24) and who had data available at the specific time point; actual number of patients available for each end point may vary. [§]Denominators vary slightly due to availability of sufficient data for each level of ACR response assessment. [‡]Pre-specified MCID threshold, based on the literature (Mease PJ, et al. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2004;63[Suppl 1]:391) at the time of protocol development and definition of analysis. Examined among patients with enthesitis at baseline and data at the specific time point. Mean MASES at baseline were 3.5 (APR30) and 4.1 (APR20). [¶]Examined among patients with dactylitis at baseline and data at the specific time point. Dactylitis mean counts at baseline were 3.6 (APR30) and 3.1 (APR20). [#]Examined among patients with psoriasis involvement of the body surface area ≥3% at baseline and data at the specific time point.				

ABSTRACT NUMBER: 1725 Samy Metyas 2016 ACR/ARHP Annual Meeting

Combination Therapy of Apremilast and Biologic Agent As a Safe Option of Psoriatic Arthritis and Psoriasis

Θεραπεία συνδυασμού βιολογικών παραγόντων και απρεμιλάστης	
Ustekinumab	5/22
Adalimumab	6/22
Etanercept	2/22
Certolizumab	2/22
Infliximab	4/22
Golimumab	3/22

Conclusion: Apremilast can be safely and effectively combined with biologic agents in patients with plaque psoriasis or psoriatic arthritis not responding adequately to these agents alone. No major side effects of cancer or severe infection were reported other than nausea and/or vomiting that were manageable in some patients

ABSTRACT NUMBER: 1690 Kristian Reich et al 2016 ACR/ARHP Annual Meeting
Efficacy and Safety of Apremilast and Switch from Etanercept in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: 52-Week Results

LIBERATE Efficacy Outcomes			
Patients Achieving Response, % (LOCF)			
Week 16	PBO n=84	APR n=83	ETN n=83
PASI-75	11.9	39.8*	48.2*
sPGA 0 or 1 [§]	3.6	21.7†	28.9*
LS-PGA 0 or 1 [‡]	6.0	24.1*	22.9*
ScPGA 0 or 1 [¶]	25.9	44.4**	50.0**
NAPSI-50 ^{§§}	10.9	25.0 ^{##}	48.0*
Week 52	PBO/APR n=84	APR/APR n=83	ETN/APR n=83
PASI-75	46.4	50.6	55.4
sPGA 0 or 1 [§]	31.0	24.1	25.3
LS-PGA 0 or 1 [‡]	22.6	27.7	24.1
ScPGA 0 or 1 [¶]	46.6	50.0	61.1
NAPSI-50 ^{§§}	41.3	46.2	68.0
NAPSI-50=≥50% reduction from baseline in NAPSI score. *<i>P</i><0.0001; †<i>P</i>=0.0005; ‡<i>P</i>≤0.0021; **<i>P</i>≤0.0458; ##<i>P</i>=0.0701 vs. PBO (LOCF). Italics indicate values are nominally significant due to hierarchical testing of study endpoints. [§]With ≥2-point reduction from baseline. [‡]All patients had LS-PGA ≥4 (moderate to very severe) at baseline. [¶]In patients with ScPGA ≥3 (moderate to very severe) at baseline (exploratory): PBO n=58; APR n=54; ETN n=54. ^{§§}In patients with NAPSI ≥1 at baseline: PBO n=46; APR n=52; ETN n=50.			

Conclusion: APR demonstrated significant efficacy vs. PBO at Week 16; with continued APR treatment, therapeutic responses were generally sustained at Week 52. Efficacy was maintained in ETN patients who switched to APR.

ABSTRACT NUMBER: 1718 Fenglong Xie et al 2016 ACR/ARHP Annual Meeting

Ustekinumab, Apremilast, TNFi and the Risk for Hospitalized Infection in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis

◇	◇Biologic	Event	Person years	IR (95% CI)	Crude HR	Adjusted HR*
◇Outcome: Any hospitalized infection	◇Adalimumab	747	16575	4.51 (4.20, 4.84)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	◇Apremilast	26	429	6.06 (4.13, 8.91)	1.19 (0.80, 1.76)	0.77 (0.43, 1.38)
	◇Certolizumab	11	157	7.03 (3.89, 12.69)	1.47 (0.81, 2.64)	1.02 (0.56, 1.84)
	◇Etanercept	785	15314	5.13 (4.78, 5.50)	1.14 (1.04, 1.26)	1.01 (0.91, 1.12)
	◇Golimumab	19	437	4.35 (2.78, 5.50)	0.96 (0.61, 1.52)	1.01 (0.63, 1.61)
	◇Infliximab	441	5022	8.78 (8.00, 9.64)	2.00 (1.78, 2.26)	1.23 (1.08, 1.40)
	◇Ustekinumab	162	3718	4.36 (3.74, 5.08)	0.95 (0.81, 1.13)	0.99 (0.83, 1.17)

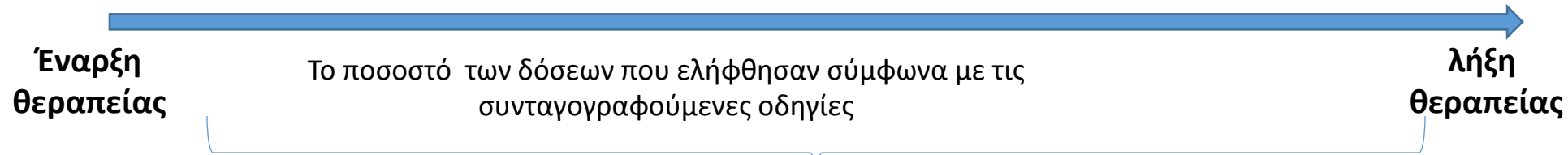
Τι είναι συμμόρφωση στη θεραπεία

Συμμόρφωση: ο βαθμός συμφωνίας των ενεργειών του ασθενούς με τις συστάσεις του γιατρού σε ότι αφορά

✓την δόση

✓την συχνότητα

✓την διάρκεια μιας θεραπείας



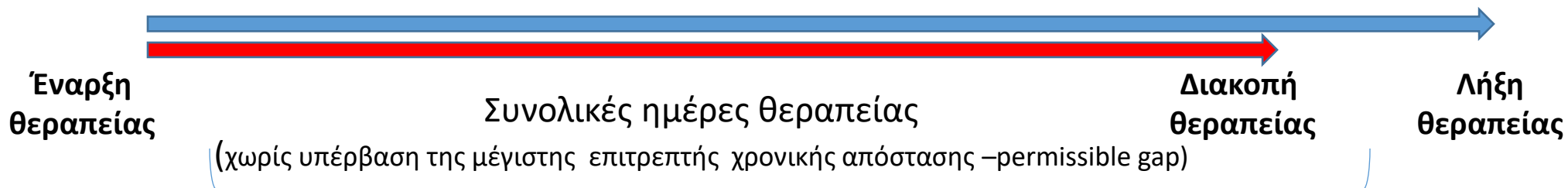
**Συμμόρφωση
(adherence)**

Αύγουστος 2016						
ΔΕΥΤΕΡΑ	ΤΡΙΤΗ	ΤΕΤΑΡΤΗ	ΠΕΜΠΤΗ	ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ	ΣΑΒΒΑΤΟ	ΚΥΡΙΑΚΗ
1 ×	2 ×	3 ×	4	5 ×	6 ×	7 ×
8 ×	9 ×	10	11 ×	12 ×	13 ×	14 ×
15 ×	16	17	18 ×	19 ×	20 ×	21 ×
22 ×	23	24	25 ×	26 ×	27 ×	28 ×
29 ×	30 ×	31				
Notes						

Συμμόρφωση: $24/30=80\%$

Τι είναι παραμονή στη θεραπεία;

Παραμονή στη θεραπεία: η διάρκεια θεραπείας από την έναρξη μέχρι την διακοπή της (όχι την λήξη της)



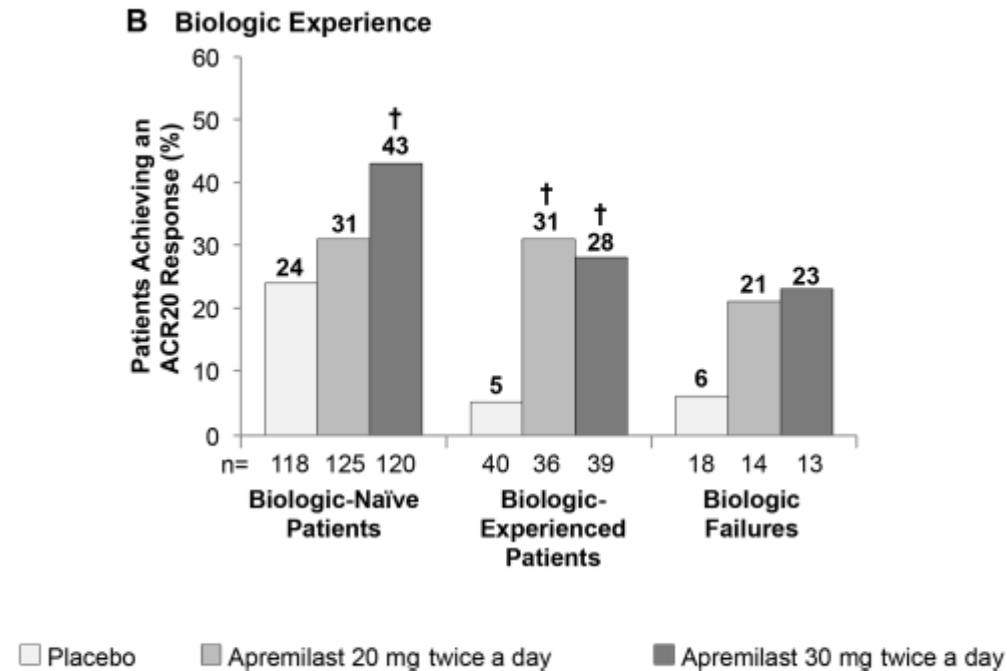
**Παραμονή
(persistence)**

- Οδηγίες του γιατρού
1 χάπι ημερησίως για 1 μήνα
- μέγιστη απόσταση δόσεων
1 ημέρα

Αύγουστος 2016						
ΔΕΥΤΕΡΑ	ΤΡΙΤΗ	ΤΕΤΑΡΤΗ	ΠΕΜΠΤΗ	ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ	ΣΑΒΒΑΤΟ	ΚΥΡΙΑΚΗ
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				
Notes						

Παραμονή στη θεραπεία: 13/30=43%

The proportion of patients achieving an ACR20 response by biologic experience. The per-protocol population (n=489) was analysed using non-responder imputation for missing data; last-observation-carried-forward (LOCF) methodology was used for sensitivity analyses.



[†]p<0.007;
[‡]p<0.001.

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

	APR-Exposure Period* Weeks 0 to ≤52		APR-Exposure Period* Weeks >52 to ≤104		APR-Exposure Period* Weeks >104 to ≤156	
	APR30 n=721	APR20 n=720	APR30 n=520	APR20 n=508	APR30 n=443	APR20 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)
Headache	75 (10.4)	61 (8.5)	17 (3.3)	14 (2.8)	12 (2.7)	11 (2.6)
Upper respiratory tract infection	60 (8.3)	71 (9.9)	27 (5.2)	40 (7.9)	24 (5.4)	30 (7.1)
Nasopharyngitis	41 (5.7)	48 (6.7)	31 (6.0)	29 (5.7)	20 (4.5)	30 (7.1)
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)	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 APR during the time interval relative to the start of APR. [§]Multiorgan failure not suspected to be treatment related. [‡]Motor vehicle accident on Study Day 489.
n/m=number of patients with ≥1 occurrence of the abnormality at any time point/number of patients with ≥1 post-baseline value; ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.

Απρεμιλάστη και κατάθλιψη: συγκεντρωτική ανάλυση και των τριών μελετών στις 16 εβδομάδες

	Placebo (n=494)	Ασθενείς (n=998)
Κατάθλιψη %	0,8	1
Σοβαρή κατάθλιψη %	0	0,2
Αυτοκτονικός ιδεασμός %	0	0,2
Διακοπή φαρμάκου λόγω κατάθλιψης	0	0,3

1. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis 2014;73(6):1020–6;
2. Cutolo M et al. Poster presented at the 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 26–30 October 2013, San Diego, CA (317)

ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΕΣ/ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΟΣ ΙΔΕΑΣΜΟΣ/ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του Otezla (Post-Marketing Reports έως και την 20η Μαρτίου 2016)

- 65 περιπτώσεις αυτοκτονιών/αυτοκτονικού ιδεασμού/αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε 104.754 ασθενείς 0,06%,

εντός των βιβλιογραφικά αναμενόμενων ποσοστών σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

Ανάλυση των 65 περιστατικών

- 5 αυτοκτονίες,
- 4 απόπειρες αυτοκτονίας,
- 50 περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού,
- 5 περιστατικά κατάθλιψης με τάση αυτοκτονίας και
- 1 περιστατικό αυτοκτονικής συμπεριφοράς

*Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure
SMQ = Standardized MedDRA Query

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Η επίπτωση της αυτοκτονικότητας είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ψωρίαση συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και ο κίνδυνος **αυξάνεται** με τη βαρύτητα της νόσου.
- Τα αναφερόμενα ποσοστά συμβαμάτων αυτοκτονικότητας σε ασθενείς με Ψωρίαση και ΨΑ κυμαίνονται από **0.02** έως **0.13** ανά 100 έτη ασθενών
- Επίσης η αναφερόμενη επίπτωση της κατάθλιψης ήταν **2.57** ανα 100 έτη ασθενών σε ασθενείς με μέτρια ψωρίαση (n=146,042) και **3.18** ανα 100 έτη ασθενών στη σοβαρή ψωρίαση (n=3956)¹

Από μία ανάλυση μεγάλης βάσης ασθενών στην Αμερική (Truven Marketscan database, 220 million patient-lives), ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν **18%**³

Μια μεγάλη κοόρτη στο Ηνωμένο Βασίλειο (General Practice Research Database -GPRD), με 146,042 ασθενείς με ήπια ψωρίαση, 3,956 με σοβαρή ψωρίαση, και 766,950 ασθενείς χωρίς ψωρίαση κατέληξε στο εξής:

Οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιο πιθανό
1,39 φορές να έχουν κατάθλιψη ---39%
1,31 φορές να έχουν αγχώδη διαταραχή---31%
1,44 φορές να έχουν αυτοκτονικότητα---44%

1. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-5.
2. Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, et al. Risk of self-harm and non-fatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis - a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Apr 1. doi: 10.1111/bjd.14633. [Epub ahead of print]
3. Shah, K, Paris, M et al. Real-World Burden of Comorbidities in Patients with Psoriasis in the United States. Poster P2049. Presented at EADV, Vienna, Austria, 2016.