

Standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) voor apremilast

Indicatie en behandeling van artritis psoriatica met apremilast

Januari 2016

Samenvatting

Apremilast, alleen of in combinatie met een disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) kan overwogen worden voor de behandeling van actieve PsA bij volwassenen die onvoldoende reactie hadden of intolerant waren voor eerdere DMARD-therapie (conventioneel en biological) in combinatie met een conventioneel DMARD of als mono-therapie.

Apremilast heeft vooralsnog geen plek in de behandeling van axiale betrokkenheid en gezien het ontbreken van radiologische data voor apremilast, is de werkgroep van mening dat terughoudendheid geboden is in PsA patiënten met (progressieve) gewrichtsschade.

Ook gezien de hoge kosten dient apremilast daarom zorgvuldig te worden afgewogen tegen bestaande alternatieve behandelingen

Dit standpunt is tot stand gekomen met gegevens die eind december 2015 beschikbaar waren en kan worden herzien zodra voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten hiertoe aanleiding geven.

Inleiding

Artritis psoriatica (PsA) is een chronische reumatische ontstekingsziekte. PsA is geassocieerd met de huidziekte psoriasis en wordt gerekend tot de spondyloartritiden (1). PsA kan zich op verschillende manieren presenteren. Artritis kan zich uiten als artritis van axiale gewrichten (spondylitis en/of sacroiliitis) en/of als perifere mono-, oligo- of poly-artritis. Daarnaast kan PsA dactylitis of enthesitis veroorzaken. Als gevolg van PsA kan gewrichtsbeschadiging ontstaan waarbij zowel boterosies als ankylosering kunnen voorkomen (2).

Apremilast, is een oraal toegediend immunosuppressivum dat werkt als remmer van fosfodiësterase-4 (PDE4). In vitro is aangetoond dat apremilast een selectieve remmer is van PDE4 en dat apremilast in T-cellen en monocytten door remming van PDE4 een stijging van het intracellulaire cAMP tot gevolg heeft (3). Blootstelling van monocytten aan apremilast zorgt voor verminderde afgifte van TNF- α en verhoogde afgifte van IL-10 (4). In patiënten met PsA behandeld met apremilast was de serum concentratie TNF- α , IL-8 en IL-6 na 16 weken significant meer gedaald ten opzichte van baseline dan bij patiënten die placebo kregen (5).

Dit standpunt is bedoeld als een praktisch hulpmiddel voor reumatologen bij de behandeling van PsA patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met apremilast.

De gepubliceerde literatuur in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften aangevuld met gegevens uit het apremilast assessment report van Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de European Medicines Agency (EMA) hebben bijgedragen aan de onderbouwing van dit standpunt (6).

Dit standpunt is gebaseerd op eind 2015 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied, zodat deze standpuntbepaling op een aantal punten mogelijk slechts kort van waarde is.

Aan het opstellen van de tekst hebben meegewerkt dr. M Vis, dr S. Ramiro en dr. F.A van Gaalen (coördinator) , allen leden van de Werkgroep Spondyloartritis van de NVR. Overige leden van de werkgroep hebben het standpunt van commentaar voorzien.

Effectiviteit

Effectiviteit van behandeling van apremilast is onderzocht in het Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy (PALACE) onderzoeksprogramma. In het rapport van de EMA worden vier fase 3 studies genoemd PSA 002 tot en met 005 ('PALACE 1 tot en met 4'). Drie klinische trials zijn uitgevoerd in PsA patiënten met een onvoldoende reactie of intolerantie voor conventionele synthetische en/of biologische DMARDs en één in onbehandelde PsA.

Van de fase 3 klinische trials is slecht één PALACE 1 (PSA 002) op het moment van schrijven gepubliceerd in een peer reviewed wetenschappelijk tijdschrift.

PALACE 1

In de PALACE 1 studie zijn 504 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) voor placebo, apremilast 20mg 2 maal daags (apremilast 20mg) of apremilast 30mg 2 maal daags (apremilast 30mg) (7).

Patiënten moesten 18 jaar of ouder zijn en voldoen aan de CASPAR criteria voor PsA. Bij screening moesten patiënten minstens drie gezwollen en pijnlijke gewrichten hebben ondanks behandeling met een conventioneel DMARD. Minder dan 10 procent van patiënten mocht eerder een TNF blokker hebben gebruikt. Op baseline gebruikte 65% (327/ 504) een conventioneel DMARD (in de meerderheid 54% (273/504) methotrexaat in een gemiddelde dosis van 16,6mg per week) en 72% (361/504) een NSAID.

De dosering apremilast werd in de eerste week van behandeling opgebouwd waarbij patiënten de eerste dag 10mg kregen en de dosering vervolgens dagelijks met 10mg verhoogd werd totdat de einddosering werd bereikt.

Patiënten die na 16 weken niet minstens 20% verbetering hadden in het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, werden opnieuw gerandomiseerd voor de twee apremilast doseringen (*early escape*).

Artritis: Na 16 weken was het percentage patiënten dat een ACR20 respons behaalde (primaire uitkomst) significant hoger in de apremilast 20mg groep (31,3%) en de apremilast 30mg (39,8%) groep versus de placebo groep (19,4%) (p=0.001 en p=0.0001).

Op week 24 was het percentage patiënten dat een ACR20 en ACR50 respons had behaald respectievelijk 36,6% en 19,9% voor apremilast 30mg, 26,4% en 14,7% voor apremilast 20mg en 13,3% en 4,2% voor placebo (alle significant (p<0.001) versus placebo).

Fysiek functioneren: Na 16 weken was de gemiddelde (SE) verbetering in HAQ significant hoger in de met apremilast behandelde patiënten: -0.09 (0.04), -0.20 (0.04) en -0.25 (0.04) voor respectievelijk placebo, apremilast 20mg en de apremilast 30mg.

Enthesitis: Op week 24 was de daling in de Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) vergeleken met placebo (-0.8) significant groter in de apremilast 30mg groep (-1.7)($p=0.03$) maar niet in de apremilast 20mg groep (-1.6)($p=0.07$).

Dactylitis Op week 24 was de verandering in de dactylitis severity score niet significant beter in patiënten behandeld met beide doseringen apremilast vergeleken met placebo.

Psoriasis: Patiënten behandeld met apremilast hadden op week 24 significant vaker een verbetering van psoriasis dan patiënten op placebo als gemeten met een 50% verbetering in de Psoriasis Area and Severity Index (PASI-50) (apremilast 20mg 33,8%, apremilast 30mg 50,6% ,placebo 18,5%). Ook de PASI-75 was significant beter met apremilast (17,6%, 21,0% en 4,6% respectievelijk). Deze analyse betrof patiënten waarvan meer dan 3% van het lichaamsoppervlak aangedaan was door psoriasis.

Radiologie: In de PALACE-1 studie zijn radiologische uitkomsten niet onderzocht.

In een aparte publicatie zijn de uitkomsten na 1 jaar behandeling in de PALACE 1 studie besproken (8). Na 24 weken werden alle patiënten die nog op placebo stonden gerandomiseerd voor apremilast 20mg en 30mg. Derhalve kregen vanaf dat moment alle patiënten apremilast behandeling. In patiënten die het gehele jaar apremilast 20mg kregen was het percentage met een ACR20 respons op 16 weken 30,4% en 63% na 52 weken en in de apremilast 30mg groep 38,1% op 16 weken en 54,6% na 52 weken .

EMA rapport

Het rapport van de EMA vermeldt dat in de gepoolde data van de drie trials (Palace-1 tot 3) een significante daling in enthesitis (MASES) en dactylitis op 24 weken werd geconstateerd. Het is echter niet duidelijk hoe deze analyses gedaan zijn. Opvallend is dat het rapport óók aangeeft dat er erg weinig evidence is voor een effect op enthesitis (pagina 186).

In het EMA rapport wordt ook het effect op de BASDAI gepresenteerd. Er was een beperkte afname (-0,85, baseline BASDAI 5,95) van de BASDAI. Er is geen onderzoek gedaan of deze patiënten daadwerkelijk axiale betrokkenheid hadden.

In het EMA rapport staan geen data met betrekking tot radiografische uitkomsten, dit wordt ook expliciet benoemt als een tekortkoming.

De EMA stelt dat uit de data van de fase drie trials geen grote verschillen bleken tussen de twee doseringen apremilast alhoewel apremilast 30mg over de gehele linie iets effectiever leek.

Het EMA rapport komt voor apremilast tot de volgende indicatiestelling: *Apremilast, alleen of in combinatie met een disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) is geïndiceerd voor de behandeling van actieve PsA bij volwassen patiënten die onvoldoende respons hebben vertoond op of intolerant waren voor eerdere DMARD-therapie.*

Bijwerkingen

Gedurende de 24 weken placebo fase van de studie waren in de PALACE-1 trial de meest voorkomende adverse events (AEs) diarree, misselijkheid, hoofdpijn en bovenste luchtweginfecties. De meeste bijwerkingen waren mild en uitval uit de studie vanwege bijwerkingen was vergelijkbaar in de verschillende behandelarmen (placebo 4,8%; apremilast 20mg 6% en apremilast 30mg 7,1%). Desalniettemin leken met name diarree (placebo 2,4%, apremilast 20mg 11,3%, apremilast 30mg 19%), misselijkheid (placebo 6,5%, apremilast 20mg 9,5%, apremilast 30mg 18,5%) en hoofdpijn (placebo 4,8%, apremilast 20mg 10,1%, apremilast 30mg 10,7%) vaker voor te komen in de met apremilast behandelde groepen.

Serious adverse events (SAE) waren zeldzamer: er waren vier ernstige infecties waarvan twee in de placebo groep en twee in de apremilast 30mg groep. Eén patiënt op placebo en één op apremilast 20mg kregen een myocard infarct. Een patiënt op placebo bleek prostaatkanker te hebben en een apremilast 30mg patiënt bleek borstkanker te hebben. In de studie is één patiënt overleden. Dit is toegeschreven aan multi-orgaan falen secundair aan een vitamine B12 deficiëntie. Patiënt zat in de apremilast 20mg groep.

Klinisch relevante afwijkingen bij bloedonderzoek waren zeldzaam en over het algemeen vergelijkbaar tussen de groepen. Apremilast behandelde patiënten vielen gemiddeld af in gewicht (-1.3 kg apremilast 20mg groep, -0.97 kg apremilast 30mg groep, +0.19kg in placebo groep).

In het rapport van de EMA wordt in de paragraaf met de conclusies over de klinische veiligheid van apremilast vermeld dat in de fase 3 studies die naast PsA ook psoriasis betroffen, de meest voorkomende AEs diarree (15,7%) en misselijkheid (13,9%) waren maar dat dit meestal milde bijwerkingen waren. Deze bijwerkingen traden meestal op in de eerste twee weken van de behandeling en waren meestal over na 4 weken. Wel waren diarree (1,7%) en misselijkheid (1,5%) de meest voorkomende redenen van stoppen van behandeling.

Naast diarree en misselijkheid waren de meest voorkomende AEs bovenste luchtweginfecties (8,4%), hoofdpijn (7,9%) en spanningshoofdpijn (7,2%).

De EMA concludeert dat de incidentie van SAE laag was en niet een specifiek orgaan leek te betreffen. Gebruik van apremilast tijdens zwangerschap en borstvoeding is gecontra-indiceerd vanwege beperkte ervaring met gebruik in zwangerschap en effecten op foetale groei en ontwikkeling in proefdieren. Het is onbekend of apremilast over gaat in moedermelk.

Beschouwing

Apremilast 2 maal daags 30mg, alleen of in combinatie met een DMARD is geïndiceerd voor de behandeling van actieve PsA bij volwassen patiënten die een onvoldoende respons hebben vertoond op of intolerant waren voor eerdere DMARD therapie. In de PALACE 1 trial is gebleken dat behandeling met apremilast 2 maal daags 30mg leidt tot een grotere verbetering artritis en fysiek functioneren dan placebo.

Na 24 weken, acht weken na de *early escape*, werd een significant effect gezien op psoriasis en enthesitis maar niet op dactylitis. Er zijn geen gegevens bekend over effecten op radiografische uitkomsten en het is dan ook niet duidelijk of apremilast tot de DMARDs (9) gerekend kan worden.

Op korte termijn lijkt apremilast een relatief gunstig bijwerking profiel te hebben.

Het effect van apremilast op artritis is mogelijk minder dan van de TNF blokkers. Er zijn echter geen data beschikbaar van een directe vergelijking (head-to-head). Apremilast heeft vooralsnog geen plek in de behandeling van spondylitis of sacro-iliitis.

Apremilast wordt in Nederland gerekend tot de Medisch Specialistische Zorg en uitgeleverd door de ziekenhuisapotheek. De vergoeding van Apremilast loopt via het ziekenhuisbudget. De kosten ten op zichte van conventionele DMARDs zullen naar verwachting veel hoger zijn.

Apremilast is de eerste geregistreerde orale “targeted therapy” voor PsA.

Werkgroep

De volgende leden van de werkgroep SpA zijn in gelegenheid geweest het standpunt van commentaar te voorzien: D. Baeten, I. van der Horst-Bruisma, , A. van Kuijk, M Nurmohamed, A. Spoorenberg, A. van Tubergen, T. Radstake, A. Weel, M. Wenink

Referenties

- (1) Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Mar;15(3):316
- (2) Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- (3) Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, Man HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014 Sep;26(9):2016-29.
- (4) Perez-Aso M, Montesinos MC, Mediero A, Wilder T, Schafer PH, Cronstein B. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther.* 2015 Sep 15;17:249.
- (5) Schafer PH, Chen P, Fang L, Wang A, Chopra R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res.* 2015;2015:906349.
- (6) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf
- (7) Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, Lespessailles E, Hall S, Hochfeld M, Hu C, Hough D, Stevens RM, Schett G. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1020-6.
- (8) Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, Hochfeld M, Teng LL, Schett G, Lespessailles E, Hall S. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):479-88.
- (9) Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):3-5.