

# Údaje o dlhodobej bezpečnosti perorálne podávaného lieku OTEZLA® (apremilast) u pacientov so psoriázou aj psoriatickou artritídou prezentované na kongrese EADV

Urbanček, S.

Bezpečnosť liekov je spolu s účinnosťou najvýznamnejším parametrom terapie. Skúmanie krátkodobej a dlhodobej bezpečnosti je povinnou súčasťou všetkých štúdií moderných antipsoriatik.

Článok uvádza 3-ročné bezpečnostné dáta apremilastu, prezentované na tohtoročnom kongrese EADV vo Viedni. Analýzy kombinovaných údajov za 3 roky z klinických skúšaní ESTEEM 1 a 2 a PALACE 1 – 3 neukázali žiadne zvýšenie incidencie nežiaducich udalostí ani žiadne nové bezpečnostné signály a ukázali zlepšenú znášanlivosť pri expozícii apremilastu po dobu až 156 týždňov [1].

Miera výskytu významných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí, malignít a závažných infekcií pre apremilast bola do 16 týždňov porovnateľná s placebom a pri dlhodobej expozícii zostávala rovnako nízka.

Na 25. výročnom kongrese Európskej akadémie dermatológie a venerológie (EADV) vo Viedni v Rakúsku prezentovala spoločnosť CELGENE poznatky o dlhodobej bezpečnosti získané z prebiehajúcich klinických skúšaní s apremilastom, perorálne podávaným novým produktom z portfólia tejto spoločnosti. Sympóziu moderoval prof. Peter van de Kerkhof, Radboud University Medical Center v Holandsku a prednášajúcimi boli prof. Elisabeth Riedl, Medical University Vienna z Rakúska a Dr. Andreas Pinter, University Hospital Frankfurt z Nemecka.

Na úvode sympózia odoznelo: „Podľa známych údajov postihuje psoriáza v Európe asi 14 miliónov ľudí. Psoriáza je komplexné, rôznorodé chronické ochorenie a jej liečba je preto náročná. U významného počtu pacientov sa navyše rozvinie psoriatická artritída. Fyzické príznaky a dopad ochorenia sa neobmedzujú na postihnutie kože, preto je pri posudzovaní vhodných možností liečby potrebné zohľadniť niekoľko faktorov vrátane individuálnych potrieb pacienta. Liek apremilast (OTEZLA®) užívalo od jeho schválenia už viac ako 100 000 pacientov na celom svete, preto je dôležité poukázať na jeho profil účinnosti a bezpečnosti vyplývajúci z tejto kombinovanej analýzy údajov za tri roky o psoriáze a psoriatickej artritíde.“

Apremilast je perorálny selektívny inhibítor fosfodiesterázy 4 (PDE4) špecifický pre cyklickú AMP (cAMP). Pôsobí intracelulárne, kde inhibícia PDE4 vedie k zvýšeniu hladiny vnútrobunkovej cAMP, čím sa moduluje produkcia mediátorov zápalu [2]. Dochádza k poklesu produkcie prozápalových mediátorov (TNF-alfa, INF-gama, IL-2, IL-12, IL-17, IL-23A) a k zvýšenej produkcii protizápalových mediátorov (IL-10).

## Program ESTEEM [4]

ESTEEM 1 a 2 sú dve veľké predregistračné, randomizované, placebom kontrolované štúdie fázy III na hodnotenie apremilastu u pacientov, ktorým bola najmenej 12 mesiacov pred skríningom diagnostikovaná stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza a ktorí boli tiež kandidátmi na fototerapiu a/alebo systémovú liečbu. Približne 1 250 pacientov bolo v pomere 2:1 náhodne zaradených na užívanie apremilastu v dávke 30 mg dvakrát denne alebo placeba počas prvých 16 týždňov po úvodnom päťdňovom titračnom období. Nasledovala udržiavacia fáza od 16. do 32. týždňa, v ktorej boli pacienti s placebom prevedení na apremilast v dávke 30 mg dvakrát denne až do 32. týždňa. Súčasťou skúšania bola tiež fáza randomizovaného prerušenia liečby od 32. do 52. týždňa u pacientov reagujúcich na liečbu na základe počiatkovej randomizácie na užívanie apremilastu a odpovede podľa indexu *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Približne 30 percent zo všetkých pacientov sa v minulosti liečilo fototerapiou a 54 percent v minulosti užívalo konvenčnú systémovú a/alebo biologickú liečbu.

## Program PALACE [6]

PALACE 1, 2 a 3 sú tri predregistračné, multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy III s paralelnými skupinami s dvoma aktívne liečenými skupinami. Spolu bolo v týchto štúdiách približne 1 500 pacientov náhodne zaradených v pomere 1:1:1 na užívanie apremilastu v dávke 20 mg dvakrát denne, apremilastu v dávke 30 mg dvakrát denne, alebo placeba s identickým vzhľadom, a to po dobu 16 týždňov. V 16. týždni boli niektorí pacienti liečení placebom randomizovaní do niektorej z dvoch skupín s apremilastom, zatiaľ čo ostatní ďalej užívali placebo až do 24. týždňa. Po 24. týždni pacienti vstúpili do následnej dlhodobej, otvorenej fázy aktívnej liečby. Na štúdiách PALACE 1, 2 a 3 sa zúčastnilo široké spektrum pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou, ktorí boli v minulosti liečení perorálne podávanými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (DMARD) a/alebo biologikami, pričom niektorí pacienti v minulosti absolvovali neúspešnú liečbu blokátorom TNF. Z pacientov liečených v skúšaniach PALACE 1, 2 a 3 apremilastom užívalo vo východiskovom bode 64,2 percenta súčasne DMARD vrátane metotrexátu. Súhrnne je program PALACE najväčším doteraz realizovaným programom týkajúcim sa psoriatickej artritídy, ktorého zámerom bolo regulačné podanie.

## Výsledky

Prezentované boli analýzy poolovaných údajov o bezpečnosti za 156 týždňov (3 roky) zo skúšania ESTEEM 1 a 2 a PALACE 1–3, na ktorých sa zúčastnili pacienti so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou (ESTEEM) a aktívnou psoriatickou artritídou (PALACE) liečení apremilastom podávaným dvakrát denne v dávke 30 mg. Pacienti s psoriatickou artritídou užívali apremilast samotný alebo v kombinácii s konkomitantnými antireumatikami modifikujúcimi ochorenie (DMARD) vrátane metotrexátu.

Do kombinovanej analýzy bezpečnosti bolo zahrnutých 2 242 pacientov do 16 týždňov (placebo n=913; APR30 n=1 329), pričom 1 905 pacientov (3 527,5 pacientorokov) užívalo apremilast v období expozície APR až 156 týždňov [1].

V oboch programoch skúšania do 16 týždňov boli u pacientov s apremilastom najčastejšími nežiaducimi účinkami (NÚ) ( $\geq 5$  % pacientov) hnačka, nevoľnosť, bolesť hlavy, infekcie horných dýchacích ciest a nazofaryngitída. Prípady hnačky/nevoľnosti boli väčšinou mierne až stredne ťažké, vyskytli sa počas prvých dvoch týždňov užívania apremilastu a vo všeobecnosti do jedného mesiaca ustúpili [1].

Miera prerušenia liečby apremilastom pre hnačku a nevoľnosť dosiahla počas obdobia expozície apremilastu od 0 do  $\leq 52$  týždňov 1,3 % a 1,7 %, v uvedenom poradí, a 0,0 % v prípade oboch NÚ počas obdobia expozície apremilastu od  $> 104$  do  $\leq 156$  týždňov [2].

Miera výskytu NÚ, závažných NÚ (ZNÚ) a prerušenia liečby pre NÚ prispôbená expozícii (EAIR/100 pacientorokov) sa počas obdobia expozície apremilastu (0 až  $\geq 156$  týždňov; 3 527,5 pacientorokov) so zvyšujúcou kumulovanou expozíciou nezvýšila. Potvrdilo to hodnotenie miery na základe expozície rok po roku.

Incidencia (EAIR/100 pacientorokov) významných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí (MACE), malignít a závažných infekcií u pacientov s apremilastom bola do 16 týždňov porovnateľná s placebom a pri dlhodobej expozícii zostávala nízka. Neboli hlásené žiadne závažné oportunistické infekcie ani klinicky zmysluplné účinky na laboratórne merania [1].

S narastajúcou kumulovanou dlhodobou expozíciou si väčšina pacientov, ktorí užívali apremilast, udržiavala telesnú hmotnosť s rozdielom do 5 % od východiskovej hodnoty, pričom u vyše 20 % pacientov došlo počas obdobia 156 týždňov k poklesu hmotnosti o  $> 5$  %. Miera prerušenia liečby pre pokles hmotnosti bola nízka [4]. Tento zaujímavý efekt je predmetom ďalšieho bádania v populácii pacientov s metabolickým syndrómom.

Retrospektívna analýza výsledkov skúšania ESTEEM 1 a 2 ďalej skúmala potenciál pre alternatívny nástroj na meranie stupňa závažnosti psoriázy. Najčastejšie používaným spôsobom hodnotenia závažnosti zostáva v klinickej praxi zlepšenie skóre v indexe *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), avšak jeho obmedzenia (vrátane zložitého bodovania a absencie citlivosti voči zmenám) znamenajú príležitosť pre zlepšenie spôsobu hodnotenia stavu pacientov so psoriázou [2].

Kombinácia globálneho hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment* – PGA) a plochy povrchu tela (*Body Surface Area* – BSA) – kompozitné hodnotenie PGABSA predstavuje jednoduchý nástroj, ktorý v skúšaniach ESTEEM preukázateľne meral zmysluplné klinické odpovede pacientov so psoriázou vrátane minimálnej aktivity ochorenia a ktorý je citlivý na zmenu závažnosti ochorenia [3].

## Literatúra

1. Crowley J, et al: Long-term Safety in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Treated With Apremilast: Pooled Analysis for  $\geq 156$  Weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 Phase 3 Trials (Abstract).
2. Schafer PH, et al: Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology* (2010);159,842-855.
3. Gottlieb A, et al: Assessing Clinical Response and Minimal Disease Activity With the Physician Global Assessment and Body Surface Area Composite Tool: an Analysis of Apremilast Phase 3 ESTEEM Data (Abstract).
4. Apremilast Summary of Product Characteristics, January 2015.
5. Augustin M and The European Expert Working Group for Healthcare in Psoriasis: A framework for improving the quality of care for people with psoriasis. *JEADV* 2012, 26 (Suppl. 4);1-16.
6. Lebwohl MG, et al: Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871-881.