

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Apremilast Noucor 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Apremilast Noucor 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de apremilast.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, de color beige, biconvexo, redondo y de 9,5 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis psoriásica

Apremilast, solo o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que no han tolerado un tratamiento previo con FAME (ver sección 5.1).

Psoriasis

El tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido a otros tratamientos sistémicos, como ciclosporina, metotrexato o psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA), o bien presentaban alguna contraindicación o intolerancia a dichos tratamientos.

Enfermedad de Behçet

Tratamiento de pacientes adultos con úlceras orales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos a terapia sistémica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con apremilast debe iniciarse por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica o la enfermedad de Behçet.

Posología

La dosis recomendada de apremilast es de 30 mg por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente (por la mañana y por la noche), sin restricciones alimentarias. Se requiere un programa inicial de escalado de dosis, como se muestra a continuación en la tabla 1. Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un re-escalado.

Tabla 1. Plan de ajuste de la dosis

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y posteriores	
Mañana	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche	Mañana	Noche
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Si los pacientes olvidan tomar una dosis, la siguiente dosis debe tomarse lo antes posible. Si está cerca la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada sino que debe tomarse la siguiente dosis a la hora habitual.

Durante los ensayos pivotales, la mayor mejoría se observó en las primeras 24 semanas de tratamiento en la artritis psoriásica y la psoriasis, y en las primeras 12 semanas de tratamiento en la EB. Si un paciente no muestra indicios de beneficio terapéutico después de este período de tiempo, se debe reconsiderar el tratamiento. Se debe evaluar la respuesta del paciente al tratamiento de forma regular.

Apremilast Noucor 30 mg no permite realizar el escalado de dosis inicial. Existen otras presentaciones disponibles para ello.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en esta población de pacientes (ver secciones 4.8 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de apremilast debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml por minuto estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Para el escalado inicial de la dosis en este grupo, se recomienda tomar únicamente las dosis de apremilast de la mañana del programa de la tabla 1 y saltarse las dosis de la noche (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apremilast en niños de entre 0 y 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diarrea, náuseas y vómitos

Se han producido notificaciones poscomercialización de diarrea, náuseas y vómitos de carácter grave asociados al uso de apremilast. La mayoría de los casos tuvieron lugar en las primeras semanas de tratamiento. En algunos casos, los pacientes fueron hospitalizados. Los pacientes de 65 años o más pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones. Si los pacientes presentan diarrea, náuseas o vómitos de carácter grave, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con apremilast.

Trastornos psiquiátricos

Apremilast se asocia a un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos como insomnio y depresión. Se han observado casos de ideación y comportamiento suicida, incluido el suicidio, en pacientes con o sin antecedentes de depresión (ver sección 4.8). Se deben evaluar con atención los riesgos y beneficios de iniciar o continuar el tratamiento con apremilast si los pacientes refieren síntomas psiquiátricos previos o existentes o si se pretende un tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan causar acontecimientos psiquiátricos. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo, así como cualquier episodio de ideación suicida. Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos nuevos o los que ya presentaban se agravan, o si se identifica un episodio de ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con apremilast.

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal grave, se debe reducir la dosis de apremilast a 30 mg una vez al día (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con peso más bajo de lo normal

Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico general debe evaluar a estos pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante con el inductor enzimático potente del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), rifampicina, produjo una reducción de la exposición sistémica de apremilast, lo que puede producir una pérdida de la eficacia de apremilast.

Por lo tanto, no se recomienda usar inductores enzimáticos potentes del citocromo CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) junto con apremilast. La

administración concomitante de apremilast con dosis múltiples de rifampicina produjo una disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de apremilast y de la concentración sérica máxima ($C_{máx}$) de aproximadamente un 72 % y un 43 %, respectivamente. La exposición de apremilast disminuye cuando se administra de manera concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) y puede dar lugar a una reducción de la respuesta clínica.

En los estudios clínicos, apremilast se ha administrado de manera concomitante con tratamiento tópico (incluidos corticosteroides, champú de alquitrán de hulla y preparaciones de ácido salicílico para el cuero cabelludo) y fototerapia UVB.

No hubo interacción clínicamente significativa entre ketoconazol y apremilast. Apremilast se puede administrar de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4 como ketoconazol.

No hubo interacción farmacocinética entre apremilast y metotrexato en pacientes con artritis psoriásica. Apremilast se puede administrar de forma concomitante con metotrexato.

No hubo interacción farmacocinética entre apremilast y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Apremilast se puede administrar de forma concomitante con anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe descartar el embarazo antes de poder iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Embarazo

Los datos relativos al uso de apremilast en mujeres embarazadas son limitados.

Apremilast está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Los efectos de apremilast sobre el embarazo incluyeron pérdida embriofetal en ratones y monos, y disminución del peso fetal y retraso de la osificación en ratones a dosis superiores a la dosis máxima humana actualmente recomendada. No se observaron dichos efectos cuando la exposición en los animales fue a dosis 1,3 veces la exposición clínica (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha detectado apremilast en la leche de ratones hembra en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Se desconoce si el apremilast o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

No se puede excluir el riesgo para el lactante, por lo que apremilast no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. En los estudios animales con ratones, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos expuestos a niveles de tres veces la exposición clínica ni en hembras expuestas a niveles de 1 vez la exposición clínica. Para consultar los datos de fertilidad de los estudios preclínicos, ver sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de apremilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con apremilast en la artritis psoriásica y psoriasis son trastornos gastrointestinales (GI), que incluyen diarrea (15,7 %) y náuseas (13,9 %). Las otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen infecciones de las vías respiratorias altas (8,4 %), cefalea (7,9 %) y cefalea tensional (7,2 %) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia con apremilast en la EB son diarrea (41,3 %), náuseas (19,2 %), cefalea (14,4 %), infección de las vías respiratorias altas (11,5 %), dolor abdominal superior (8,7 %), vómitos (8,7 %) y dolor de espalda (7,7 %) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada.

Por lo general, las reacciones adversas gastrointestinales se produjeron en las primeras 2 semanas de tratamiento y generalmente se resolvieron en el plazo de 4 semanas.

Las reacciones de hipersensibilidad se observan con poca frecuencia (ver sección 4.3).

Tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con apremilast se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas al medicamento se determinaron basándose en los datos del programa de desarrollo clínico de apremilast y la experiencia poscomercialización. Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento son las notificadas en los grupos de apremilast de los cuatro estudios de fase III de artritis psoriásica (n = 1.945) o de los dos estudios de fase III de psoriasis (n = 1.184), y en el estudio de fase III de la EB (n = 207) (la frecuencia más alta de cada grupo de datos se representa en la tabla 2).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en la artritis psoriásica (APs), psoriasis (Ps) y enfermedad de Behçet (EB)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas ^a
	Frecuentes	Bronquitis Nasofaringitis*
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
		Depresión

	Poco frecuentes	Ideación y comportamiento suicida
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea* ^a
	Frecuentes	Migraña*
		Cefalea tensional*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea*
		Náuseas*
	Frecuentes	Vómitos*
		Dispepsia
		Deposiciones frecuentes
		Dolor abdominal superior*
		Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción
		Urticaria
	Frecuencia no conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Pérdida de peso

*Al menos una de estas reacciones adversas se notificó como grave

^a Frecuencia notificada como frecuente en la APs y en la Ps

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos psiquiátricos

En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, se notificaron casos poco frecuentes de ideación y comportamiento suicida, mientras que los casos de suicidio consumado solo se notificaron en el ámbito poscomercialización. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier episodio de ideación suicida (ver sección 4.4).

Pérdida de peso

El peso de los pacientes se determinó de forma rutinaria en los estudios clínicos. La pérdida de peso media observada en los pacientes con artritis psoriásica y psoriasis tratados hasta 52 semanas con apremilast fue de 1,99 kg. Un total del 14,3 % de los pacientes que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso de entre el 5 y el 10 %, mientras que el 5,7 % de los pacientes que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10 %. Ninguno de estos pacientes presentó consecuencias clínicas evidentes debido a la pérdida de peso. Un total del 0,1 % de los pacientes tratados con apremilast abandonaron el estudio debido a una reacción adversa de pérdida de peso. La pérdida de peso media observada en pacientes con EB tratados con apremilast durante 52 semanas fue de 0,52 kg. Un total del 11,8% de los pacientes que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso de entre el 5 y el 10 %, mientras que el 3,8% de los pacientes

que recibieron apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10 %. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes por la pérdida de peso. Ninguno de los pacientes abandonó el estudio debido a una reacción adversa de pérdida de peso.

Ver la advertencia adicional en la sección 4.4 para pacientes con un peso inferior al normal al inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según la experiencia poscomercialización, los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones de diarrea grave, náuseas y vómitos (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se evaluó la seguridad de apremilast en pacientes con artritis psoriásica, psoriasis o EB con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios clínicos de artritis psoriásica, psoriasis o EB, el perfil de seguridad observado en los pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable al de los pacientes con función renal normal. No se evaluó la seguridad de apremilast en los pacientes con artritis psoriásica, psoriasis o EB con insuficiencia renal moderada o grave en los estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9 Sobredosis

Apremilast se estudió en sujetos sanos a una dosis máxima diaria total de 100 mg (administrada en dosis de 50 mg dos veces al día) durante 4,5 días y no se observaron indicios de toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de efectos adversos e instaurar el tratamiento sintomático adecuado. En caso de sobredosis, se recomienda administrar cuidados sintomáticos y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunodepresores, inmunodepresores selectivos, código ATC: L04AA32

Mecanismo de acción

Apremilast, una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La PDE4 es una PDE específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la

PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de la PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión de TNF- α , IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico también modula los niveles de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la artritis psoriásica y la psoriasis.

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos en pacientes con artritis psoriásica, apremilast moduló significativamente, aunque sin inhibir por completo, los niveles de proteínas plasmáticas de IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3 y TNF- α . Después de 40 semanas de tratamiento con apremilast, se observó una disminución en los niveles de proteínas plasmáticas de IL-17 e IL-23, y un aumento en la IL-10. En los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, apremilast disminuyó el grosor epidérmico de la piel lesionada, la infiltración celular inflamatoria y la expresión de los genes proinflamatorios, incluidos los que codifican para el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8. En los estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Behçet tratados con apremilast, se observó una asociación positiva significativa entre el cambio en el TNF-alfa plasmático y la eficacia clínica medida por el número de úlceras orales.

Apremilast administrado a dosis de hasta 50 mg dos veces al día no prolongó el intervalo QT en sujetos sanos.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis psoriásica

La seguridad y la eficacia de apremilast se evaluaron en 3 estudios multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3) de diseño similar en pacientes adultos con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) a pesar del tratamiento previo con FAME de molécula pequeña o biológicos. Un total de 1.493 pacientes fueron aleatorizados y tratados con placebo, apremilast 20 mg o apremilast 30 mg, administrados por vía oral dos veces al día.

Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de artritis psoriásica desde al menos 6 meses. En el estudio PALACE 3 era necesario tener una lesión psoriásica en la piel valorable (de al menos 2 cm de diámetro). Apremilast se utilizó en monoterapia (34,8 %) o en combinación con dosis estables de FAME de molécula pequeña (65,2 %). Los pacientes recibieron apremilast en combinación con uno o más de los siguientes fármacos: metotrexato (MTX, ≤ 25 mg/semana, 54,5 %), sulfasalazina (SSZ, ≤ 2 g/día, 9,0 %) y leflunomida (LEF; ≤ 20 mg/día, 7,4 %). No se permitió el tratamiento concomitante con FAME biológicos, incluidos los bloqueadores del TNF. En los 3 estudios se incluyeron pacientes con cada subtipo de APs, incluida poliartritis simétrica (62,0 %), oligoartritis asimétrica (26,9 %), artritis en las articulaciones interfalángicas distales (DIP) (6,2 %), artritis mutilante (2,7 %) y espondilitis predominante (2,1 %). Se incluyeron pacientes con entesopatía preexistente (63 %) o dactilitis preexistente (42 %). Un total del 76,4 % de los pacientes había sido tratado previamente solo con FAME de molécula pequeña y el 22,4 % de los pacientes había sido tratado previamente con FAME biológicos, lo que incluye un 7,8 % que no había respondido al tratamiento previo con un FAME biológico. La mediana de duración de la APs fue de 5 años.

Basándose en el diseño del estudio, los pacientes cuyo recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas no había mejorado en al menos un 20 % fueron considerados no respondedores en la semana 16. Los pacientes tratados con placebo que fueron considerados no respondedores fueron reasignados aleatoriamente en una proporción 1:1 de manera enmascarada a apremilast 20 mg o 30 mg dos veces al día. En la semana 24, todos los demás pacientes tratados con placebo pasaron a recibir tratamiento con apremilast 20 mg o 30 mg dos veces al día. Tras 52 semanas de tratamiento, los pacientes podían continuar con apremilast 20 mg o 30 mg sin enmascaramiento en la parte de ampliación a largo plazo de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 durante un total de

hasta 5 años (260 semanas) de tratamiento.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que obtuvo una respuesta ACR20 en la semana 16 conforme a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology).

El tratamiento con apremilast produjo mejorías significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, como determinaron los criterios de respuesta ACR 20 en comparación con placebo en la semana 16. La proporción de pacientes con ACR 20/50/70 (respuestas en los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3, y los datos agrupados de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3) con apremilast 30 mg dos veces al día en la semana 16 se muestran en la tabla 3. Las respuestas ACR 20/50/70 se mantuvieron en la semana 24.

Entre los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al tratamiento con apremilast 30 mg dos veces al día, las tasas de respuesta ACR 20/50/70 se mantuvieron hasta la semana 52 en los estudios agrupados PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 (figura 1).

Tabla 3. Proporción de pacientes con respuestas ACR en los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 y estudios agrupados en la semana 16

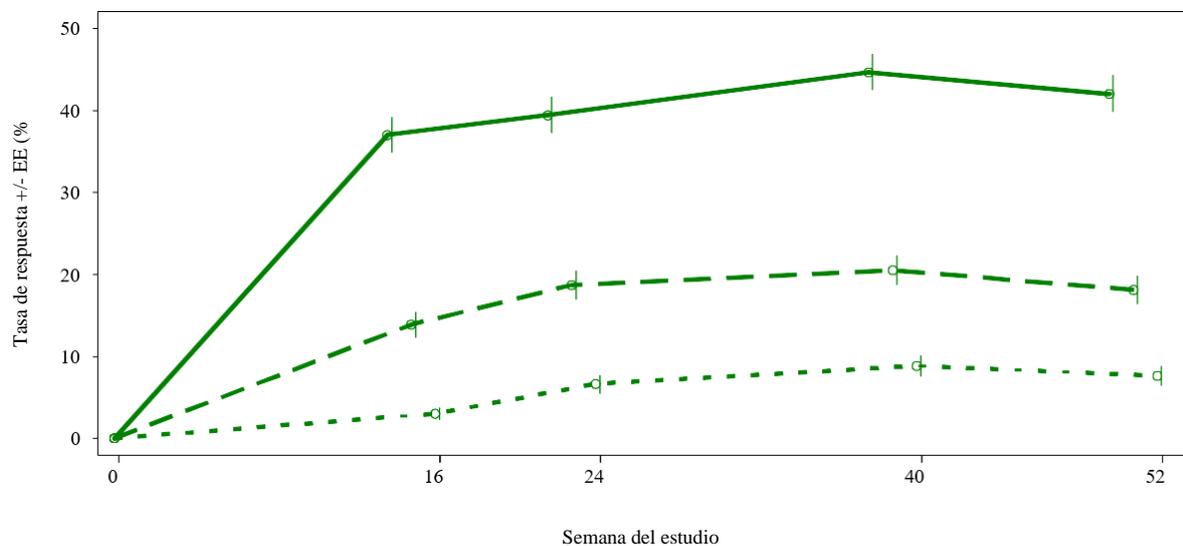
Na	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		AGRUPADOS	
	Placebo +/- FAME N = 168	Apremilast 30 mg dos veces al día +/- FAME n = 168	Placebo +/- FAME N = 159	Apremilast 30 mg dos veces al día +/- FAME n = 162	Placebo +/- FAME N = 169	Apremilast 30 mg dos veces al día +/- FAME n = 167	Placebo +/- FAME N = 496	Apremilast 30 mg dos veces al día +/- FAME n = 497
ACR 20^a								
Semana 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Semana 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Semana 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

* $p \leq 0,01$ para apremilast frente a placebo

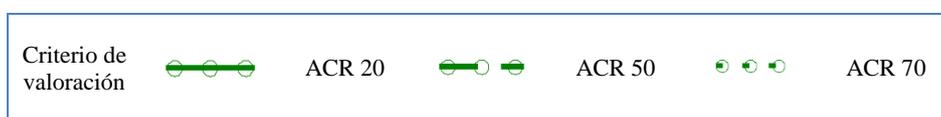
** $p \leq 0,001$ para apremilast frente a placebo

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Figura 1. Proporción de pacientes con respuesta ACR 20/50/70 hasta la semana 52 en el análisis agrupado de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 (NRI*)



Criterio de valoración	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)



*NRI (por sus siglas en inglés, Non-responder imputation): Imputación de no respondedores. Los sujetos que abandonaron antes del punto temporal y los sujetos que no tenían datos suficientes para una determinación definitiva del estado de la respuesta en el punto temporal se cuentan como no respondedores.

Entre los 497 pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día, 375 (75 %) pacientes seguían con este tratamiento en la semana 52. En estos pacientes, las respuestas ACR 20/50/70 en la semana 52 fueron del 57 %, 25 % y 11 % respectivamente. Entre los 497 pacientes

inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día, 375 (75 %) pacientes ingresaron en los estudios de extensión a largo plazo y, de estos, 221 pacientes (59 %) seguían con este tratamiento en la semana 260. Las respuestas ACR se mantuvieron en los estudios de extensión abiertos a largo plazo durante un periodo de hasta 5 años.

Las respuestas observadas en el grupo tratado con apremilast fueron similares entre los pacientes que recibieron y en los que no recibieron FAME de forma concomitante, incluido el MTX. Los pacientes tratados previamente con FAME o tratamientos biológicos que recibieron apremilast lograron una mayor respuesta ACR 20 en la semana 16 en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Se observaron respuestas ACR similares en pacientes con diferentes subtipos de APs, incluida la artritis en las articulaciones IFD. El número de pacientes con los subtipos artritis mutilante y espondilitis predominante era demasiado pequeño para permitir una evaluación significativa.

En PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3, las mejorías en la escala de actividad de la enfermedad (DAS28 por sus siglas en inglés, Disease Activity Score) utilizando la proteína C reactiva (PCR) y en la proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de la APs modificados (PsARC) fueron mayores en el grupo de apremilast, en comparación con placebo en la semana 16 (valor de p nominal $p < 0,0004$, valor de $p \leq 0,0017$, respectivamente). Estas mejorías se mantuvieron en la semana 24. Entre los pacientes que continuaron con el tratamiento con apremilast al que fueron aleatorizados al inicio del estudio, la puntuación DAS28 (PCR) y la respuesta en PsARC se mantuvieron hasta la semana 52.

En las semanas 16 y 24 se observaron mejorías en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica (p. ej., número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas/doloridas, dactilitis y entesitis) y en las manifestaciones cutáneas de psoriasis en los pacientes tratados con apremilast. Entre los pacientes que continuaron con el tratamiento con apremilast al que fueron aleatorizados al inicio del estudio, estas mejorías se mantuvieron hasta la semana 52.

Las respuestas clínicas se mantuvieron en los mismos parámetros de actividad periférica y en las manifestaciones cutáneas de psoriasis en los estudios de extensión sin enmascaramiento durante un periodo de hasta 5 años de tratamiento.

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes tratados con apremilast demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la función física, determinada mediante el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI), respecto del valor inicial, en comparación con placebo a las semanas 16 en PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3 y en los estudios agrupados. La mejoría en las puntuaciones en HAQ-DI se mantuvo en la semana 24.

Entre los pacientes que inicialmente fueron aleatorizados al tratamiento con apremilast 30 mg dos veces al día, el cambio con respecto al valor inicial en la puntuación HAQ-DI en la semana 52 fue de $-0,333$ en el grupo de apremilast 30 mg dos veces al día en un análisis agrupado de la fase abierta de los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3.

En los estudios PALACE 1, PALACE 2 y PALACE 3, se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante los cambios respecto el inicio en las puntuaciones del dominio de función física (FF) del cuestionario de salud abreviado, versión 2 (SF-36v2), y en las puntuaciones de la evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas: fatiga (FACIT-fatigue) en los pacientes tratados con apremilast en comparación con placebo en las semanas 16 y 24. Entre los pacientes que seguían con el tratamiento con apremilast, al que fueron aleatorizados al inicio del estudio, la mejoría en la función física y en la FACIT-fatiga se mantuvo hasta la semana 52.

La mejoría en la función física, evaluada mediante el HAQ-DI y el dominio SF36v2PF, y las puntuaciones de FACIT-fatiga se mantuvieron en los estudios de extensión sin enmascaramiento durante un periodo de hasta 5 años de tratamiento.

Psoriasis

La seguridad y eficacia de apremilast se evaluaron en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2) en los que participaron un total de 1257 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que tenían un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) afectada ≥ 10 %, una puntuación en el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) ≥ 12 , una evaluación global estática del médico (sPGA, por sus siglas en inglés) ≥ 3 (moderada o grave) y que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

El diseño de ambos estudios fue similar hasta la semana 32. En ambos estudios, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a apremilast 30 mg dos veces al día o placebo durante 16 semanas (fase controlada con placebo) y desde la semana 16 hasta la 32, todos los pacientes recibieron apremilast 30 mg dos veces al día (fase de mantenimiento). Durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizada (semanas 32 a 52), los pacientes originalmente asignados aleatoriamente a apremilast que alcanzaron al menos una reducción del 75 % en su puntuación del PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una reducción del 50 % en su puntuación de PASI (PASI-50) (ESTEEM 2) fueron reasignados aleatoriamente en la semana 32 a placebo o apremilast 30 mg dos veces al día. Los pacientes que fueron reasignados aleatoriamente a placebo y que perdieron la respuesta PASI-75 (ESTEEM 1) o perdieron el 50 % de la mejoría en el PASI en la semana 32 en comparación con el valor inicial (ESTEEM 2) volvieron a recibir apremilast 30 mg dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron la respuesta PASI designada en la semana 32, o que inicialmente fueron asignados aleatoriamente a placebo, continuaron con apremilast hasta la semana 52. Se permitió el uso de corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara, las axilas y las ingles, champú de alquitrán de hulla o preparados de ácido salicílico para el cuero cabelludo durante los estudios. Además, en la semana 32, a los sujetos que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en ESTEEM 1, o una respuesta PASI-50 en ESTEEM 2, se les permitió utilizar tratamientos tópicos para la psoriasis y/o fototerapia además del tratamiento con apremilast 30 mg dos veces al día.

Tras 52 semanas de tratamiento los pacientes podían continuar con apremilast 30 mg sin enmascaramiento en la extensión a largo plazo de los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 durante un total de hasta 5 años (260 semanas) de tratamiento.

En ambos estudios, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 16. El principal criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes que alcanzó una puntuación sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) en la semana 16.

La puntuación media en el PASI inicial fue de 19,07 (mediana 16,80), y la proporción de pacientes con una puntuación sPGA de 3 (moderada) y 4 (grave) al inicio fue del 70,0 % y del 29,8 %, respectivamente, con una afectación media del BSA al inicio del estudio del 25,19 % (mediana 21,0 %). Aproximadamente el 30 % de todos los pacientes había recibido fototerapia previa y el 54 % había recibido tratamiento sistémico convencional o biológico previo para la psoriasis (incluidos los que no respondieron al tratamiento), de los que el 37 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo y el 30 % había recibido tratamiento biológico previo. Aproximadamente un tercio de los pacientes no había recibido fototerapia ni tratamiento sistémico convencional o biológico previo. Un total del 18 % de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica.

La proporción de pacientes que alcanzó respuestas PASI-50, 75 y 90 y una puntuación sPGA de blanqueada (0) o casi blanqueada (1) se presentan en la tabla 4 a continuación. El tratamiento con apremilast produjo una mejoría significativa en la psoriasis en placas de moderada a grave, como demostró la proporción de pacientes con respuesta PASI-75 en la semana 16, en comparación con

placebo. También se demostró una mejoría clínica determinada por las respuestas sPGA, PASI-50 y PASI-90 en la semana 16. Además, se demostró el beneficio del tratamiento con apremilast en múltiples manifestaciones de la psoriasis, como prurito, enfermedad ungueal, afectación del cuero cabelludo y medidas de calidad de vida.

Tabla 4. Respuesta clínica en la semana 16 en los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2 (FAS a, LOCFb)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg dos veces al día*	Placebo	APR 30 mg dos veces al día*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
Blanqueada o casi blanqueada en sPGA^d, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Cambio en el BSA^e (%) media ± DE	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Cambio en el prurito en EVA^f (mm), media ± DE	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Cambio en el DLQI^g, media ± DE	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Cambio en el SF-36 MCS^h, media ± DE	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ para apremilast frente a placebo, excepto en el PASI 90 de ESTEEM 2 y cambio en el SF-36 MCS donde $p = 0,0042$ y $p = 0,0078$, respectivamente.

^a FAS = Conjunto de análisis completo

^b LOCF = Imputación de la última observación realizada

^c PASI = Índice de gravedad y área de la psoriasis

^d sPGA = Evaluación global estática del médico

^e BSA (Body Surface Area) = Área de superficie corporal

^f EVA = Escala visual analógica; 0 = nada, 100 = mucho

^g DLQI = Índice de calidad de vida en dermatología; 0 = sin impacto, 30 = máximo impacto

^h SF-36 MCS = Cuestionario de salud abreviado de 36 ítems para el estudio de los resultados médicos, resumen del componente mental

El beneficio clínico de apremilast se demostró en múltiples subgrupos definidos por los datos demográficos iniciales y las características clínicas iniciales de la enfermedad (incluida la duración de la enfermedad psoriásica y los pacientes con historia de artritis psoriásica). El beneficio clínico de apremilast también se demostró independientemente del uso previo de medicación para la psoriasis y de la respuesta a tratamientos previos para la psoriasis. Se observaron tasas de respuesta similares en todos los intervalos de peso.

La respuesta a apremilast fue rápida, con mejorías significativamente mayores en los signos y síntomas de la psoriasis, incluidos el PASI, malestar/dolor en la piel y prurito, en comparación con placebo en la semana 2. En general, las respuestas del PASI se alcanzaron en la semana 16 y se mantuvieron hasta la semana 32.

En ambos estudios, la mejoría porcentual media en el PASI con respecto al inicio se mantuvo estable durante la fase de retirada del tratamiento aleatorizado en los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 (tabla 5).

Tabla 5. Persistencia del efecto entre los sujetos aleatorizados a APR 30 dos veces al día en la semana 0 y reasignados al azar a APR 30 dos veces al día en la semana 32 hasta la semana 52

	Punto temporal	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 32	Pacientes que alcanzaron una respuesta PASI-50 en la semana 32
Cambio porcentual en el PASI con respecto al inicio, media (%) ± DE^a	Semana 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Semana 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
	Semana 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Cambio en el DLQI con respecto al inicio, media ± DE^a	Semana 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Semana 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Semana 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Proporción de sujetos con psoriasis del cuero cabelludo PGA de 0 a 1 (ScPGA), n/N (%)^b	Semana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

^a Incluye a los sujetos reasignados aleatoriamente a APR 30 dos veces al día en la semana 32 con un valor inicial y postinicial en la semana de evaluación del estudio.

^b N se basa en el número de sujetos con psoriasis inicial en el cuero cabelludo moderada o superior que fueron reasignados aleatoriamente a APR 30 dos veces al día en la semana 32. Los sujetos sin datos se contabilizaron como no respondedores.

En el estudio ESTEEM 1, aproximadamente el 61 % de los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 tuvo una respuesta PASI-75 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-75 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32 durante una fase de retirada del tratamiento aleatorizada, el 11,7 % eran pacientes con respuesta PASI-75 en la semana 52. El tiempo medio hasta la pérdida de la respuesta PASI-75 entre los pacientes reasignados aleatoriamente a placebo fue de 5,1 semanas.

En el estudio ESTEEM 2, aproximadamente el 80,3% de los pacientes reasignados aleatoriamente a apremilast en la semana 32 tuvo una respuesta PASI-50 en la semana 52. De los pacientes con al menos una respuesta PASI-50 que fueron reasignados aleatoriamente a placebo en la semana 32, el 24,2 % eran pacientes con respuesta PASI-50 en la semana 52. El tiempo medio hasta la pérdida del 50 % de la mejoría del PASI en la semana 32 fue de 12,4 semanas.

Después de la retirada aleatorizada del tratamiento en la semana 32, aproximadamente el 70 % de los pacientes del estudio ESTEEM 1 y el 65,6 % de los pacientes del estudio ESTEEM 2 recuperaron las respuestas PASI-75 (ESTEEM 1) o PASI-50 (ESTEEM 2) después de reiniciar el tratamiento con apremilast. Debido al diseño del estudio, la duración del retratamiento fue variable y osciló entre 2,6 y 22,1 semanas.

En el estudio ESTEEM 1, a los pacientes asignados aleatoriamente a recibir apremilast al inicio del estudio y que no alcanzaron una respuesta PASI-75 en la semana 32 se les permitió utilizar tratamientos tópicos concomitantes y/o fototerapia UVB entre las semanas 32 y 52. De estos pacientes, el 12 % alcanzó una respuesta PASI-75 en la semana 52 con apremilast más tratamiento tópico y/o fototerapia.

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, se observaron mejorías significativas (reducciones) en la psoriasis ungueal, determinadas mediante el cambio porcentual medio en el Índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI, por sus siglas en inglés) respecto al inicio, en pacientes que recibieron apremilast en comparación con pacientes tratados con placebo en la semana 16 ($p < 0,0001$ y $p = 0,0052$, respectivamente). Se observaron mejorías adicionales en la psoriasis ungueal en la semana 32 en los pacientes tratados de forma continuada con apremilast.

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, se observaron mejorías significativas en la psoriasis del cuero cabelludo de intensidad al menos moderada (≥ 3), determinadas por la proporción de pacientes que alcanzaron una evaluación global del médico para la psoriasis del cuero cabelludo (ScPGA) de blanqueada (0) o mínima (1) en la semana 16, en pacientes que recibieron apremilast en comparación con pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$ para ambos estudios). Las mejorías, en general, se mantuvieron en los sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a apremilast entre la semana 32 y la semana 52 (tabla 5).

En los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida, determinadas mediante el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) y el SF-36v2MCS, en los pacientes que recibieron apremilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (tabla 4). Las mejorías en el DLQI se mantuvieron hasta la semana 52 en los sujetos que fueron reasignados aleatoriamente a recibir apremilast en la semana 32 (tabla 5). Además, en el estudio ESTEEM 1, se logró una mejoría significativa en el índice del cuestionario de limitaciones laborales (WLQ-25, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con apremilast en comparación con placebo.

Entre los 832 pacientes aleatorizados inicialmente a apremilast 30 mg dos veces al día, 443 pacientes (53 %) ingresaron en los estudios de ESTEEM 1 y ESTEEM 2 de ampliación sin enmascaramiento, y de estos, 115 pacientes (26 %) seguían en tratamiento en la semana 260. En el caso de los pacientes que continuaron con apremilast en la parte de ampliación sin enmascaramiento de los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2, las mejorías se mantuvieron, por lo general, en la puntuación PASI, el área de superficie corporal afectada, el prurito, las uñas y las medidas de calidad de vida durante un periodo de hasta 5 años.

Se evaluó la seguridad a largo plazo de apremilast 30 mg dos veces al día en pacientes con artritis psoriásica y psoriasis durante un período total de hasta 5 años de tratamiento. La experiencia a largo plazo en estudios de extensión sin enmascaramiento con apremilast fue, en general, comparable a los estudios de 52 semanas.

Enfermedad de Behçet

La seguridad y eficacia de apremilast se evaluaron en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (RELIEF) en pacientes adultos con enfermedad de Behçet (EB) activa con úlceras bucales.

Los pacientes habían sido tratados previamente con al menos un medicamento no biológico para las úlceras bucales de la EB y eran candidatos para tratamiento sistémico. No se permitió ningún tratamiento concomitante para la EB. La población del estudio cumplió con los criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG, por sus siglas en inglés) para la EB con antecedentes de lesiones cutáneas (98,6 %), úlceras genitales (90,3 %), manifestación musculoesquelética (72,5 %), ocular (17,4 %), del sistema nervioso central (9,7 %) o gastrointestinal (9,2 %), epididimitis (2,4 %) y afectación vascular (1,4 %). Se excluyeron los pacientes con EB grave, definidos como aquellos con afectación

activa de los órganos principales (por ejemplo, meningocefalitis o aneurisma de la arteria pulmonar).

Un total de 207 pacientes con EB fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir apremilast 30 mg dos veces al día (n = 104) o placebo (n = 103) durante 12 semanas (fase controlada con placebo) y de la semana 12 a la 64, todos los pacientes recibieron apremilast 30 mg dos veces al día (fase de tratamiento activo). La edad de los pacientes osciló entre 19 y 72 años, con una media de edad de 40 años. La duración media de la EB fue de 6,84 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de úlceras bucales recurrentes con al menos 2 úlceras bucales en el momento de la selección y la aleatorización: la media de los recuentos iniciales de úlceras bucales fue de 4,2 y 3,9 en los grupos de apremilast y placebo, respectivamente.

El criterio de valoración principal fue el área bajo la curva (AUC) para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron otras mediciones de úlceras bucales: la escala visual analógica (EVA) del dolor de las úlceras bucales, la proporción de pacientes sin úlceras bucales (respuesta completa), el tiempo hasta el inicio de la resolución de las úlceras bucales y la proporción de pacientes que logran la resolución de las úlceras bucales en la semana 6 y que permanecen sin ninguna úlcera bucal en cada visita durante al menos 6 semanas adicionales durante la fase de tratamiento controlada con placebo de 12 semanas. Otros criterios de valoración fueron la puntuación de actividad del síndrome de Behçet (BSAS), el formulario de actividad actual de la EB (BDCAF), que incluye la puntuación del índice de actividad actual de la EB (BDCAI), la percepción del paciente de la actividad de la enfermedad, la percepción general del médico de la actividad de la enfermedad y el cuestionario de calidad de vida de la EB (CdV EB).

Medida de las úlceras bucales

Apremilast 30 mg dos veces al día dio lugar a una mejoría significativa de las úlceras bucales como lo demostró el AUC para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 ($p < 0,0001$), en comparación con placebo.

Se obtuvieron mejorías significativas en otras medidas de úlceras orales en la semana 12.

Tabla 6. Respuesta clínica de las úlceras bucales en la semana 12 en RELIEF (población ITT)

Criterio de valoración^a	Placebo N = 103	Apremilast 30 mg 2 veces al día n = 104
AUC ^b para el número de úlceras bucales desde el inicio hasta la semana 12 (IM)	Media de los mínimos cuadrados 222,14	Media de los mínimos cuadrados 129,54
Cambio desde el inicio en el dolor de las úlceras bucales medido mediante la EVA ^c en la semana 12 (MMRM)	Media de los MC -18,7	Media de los MC -42,7
Proporción de sujetos que logran la resolución de las úlceras bucales (sin úlceras bucales) en la semana 6 y que permanecen sin úlceras bucales en cada visita durante al menos 6 semanas adicionales durante la fase de tratamiento controlada con placebo de 12 semanas	4,9 %	29,8 %
Tiempo medio (semanas) hasta la resolución de las úlceras bucales durante la fase de tratamiento controlada con placebo	8,1 semanas	2,1 semanas

Proporción de sujetos con respuesta completa de la úlcera bucal en la semana 12 (NRI)	22,3 %	52,9 %
Proporción de sujetos con respuesta parcial de la úlcera bucal ^d en la semana 12 (NRI)	47,6 %	76,0 %

ITT=intención de tratar; MC=mínimos cuadrados; IM=imputación múltiple; MMRM=modelo de efectos mixtos para medidas repetidas; ISR=imputación de no respondedores; 2v/d=dos veces al día.

^a valor de $p < 0,0001$ para todos los pacientes con apremilast frente a placebo

^b AUC (area under the curve) = área bajo la curva.

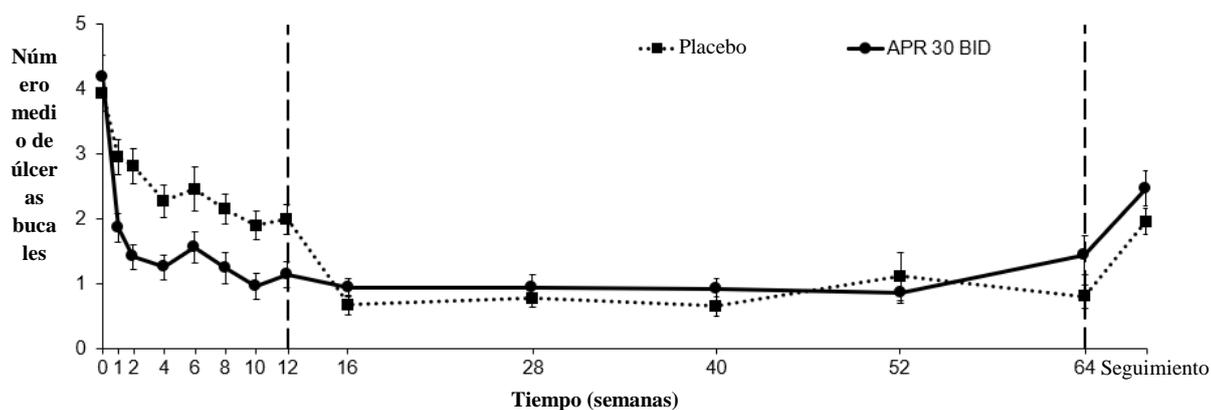
^c EVA = escala visual analógica; 0 = sin dolor, 100 = peor dolor posible.

^d Respuesta parcial de la úlcera bucal = número de úlceras bucales reducidas en ≥ 50 % tras el inicio (análisis exploratorio); Valor de p nominal – $< 0,0001$

De los 104 pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día, 75 pacientes (aproximadamente el 72 %) continuaron con este tratamiento en la semana 64. Se observó una reducción significativa en el número medio de úlceras bucales y dolor de la úlcera bucal en el grupo de tratamiento con apremilast 30 mg dos veces al día en comparación con el grupo que recibió placebo en cada visita, ya desde la semana 1 y hasta la semana 12, en el número de úlceras bucales ($p \leq 0,0015$) y en el dolor de las úlceras bucales ($p \leq 0,0035$). Entre los pacientes que recibieron tratamiento continuo con apremilast y permanecieron en el estudio, las mejorías en las úlceras bucales y a reducción del dolor de la úlcera bucal se mantuvieron hasta la semana 64 (figuras 2 y 3).

Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, las proporciones de pacientes con una respuesta completa y una respuesta parcial de las úlceras bucales se mantuvieron hasta la semana 64 (53,3 % y 76,0 % respectivamente).

Figura 2. Número medio de úlceras bucales por punto temporal hasta la semana 64 (población ITT; DAO)



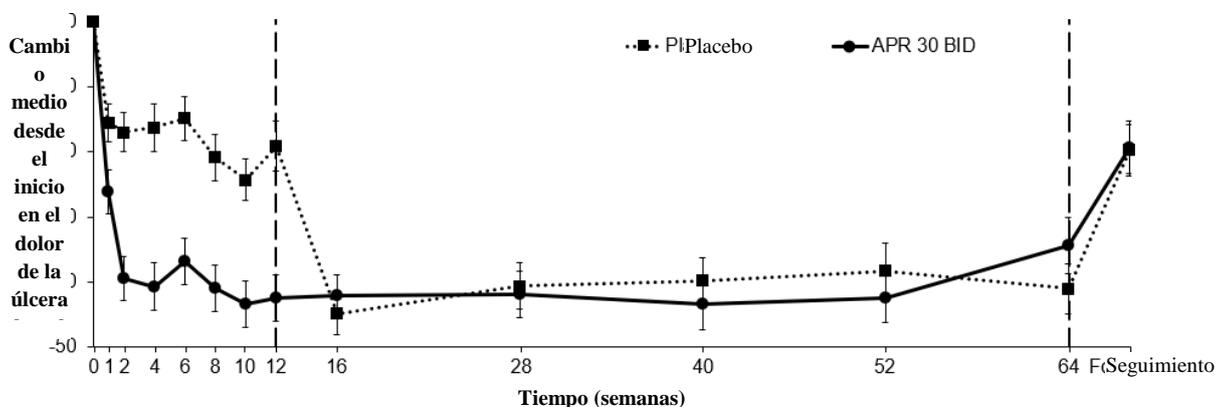
Semanas	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimiento
Placebo, n (Media)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2v/d, n (Media)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)	92 (0,9)	85 (0,9)	79 (0,9)	75 (1,4)	85 (2,5)

ITT = Intención de tratar; DAO = Datos observados. APR 30 2v/d = apremilast 30 mg dos veces al día.

Nota: Placebo o APR 30 mg 2v/d indica el grupo de tratamiento al que fueron aleatorizados los pacientes. Los pacientes del grupo de tratamiento con placebo cambiaron a APR 30 2v/d en la semana 12.

El punto temporal de seguimiento fue 4 semanas después de que los pacientes completaran la semana 64 o 4 semanas después de que los pacientes interrumpieran el tratamiento antes de la semana 64.

Figura 3. Cambio medio desde el inicio en el dolor de la úlcera bucal en una escala visual analógica por punto temporal hasta la semana 64 (población ITT; DAO)



Semanas	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Seguimiento
Placebo, n (Media)	95	96	91	90	85	82	81	82	77	73	70	68	81
	(-15,5)	(-17,0)	(-16,3)	(-14,9)	(-20,9)	(-24,3)	(-19,1)	(-44,8)	(-40,6)	(-39,8)	(-38,3)	(-41,0)	(-19,7)
APR 30 2v/d, n (Media)	95	97	99	94	92	93	95	94	91	84	78	75	84
	(-26,1)	(-39,4)	(-40,7)	(-36,8)	(-41,0)	(-43,4)	(-42,5)	(-42,1)	(-41,9)	(-43,5)	(-42,4)	(-34,3)	(-19,3)

APR 30 2v/d = apremilast dos veces al día; ITT = Intención de tratar; DAO = Datos observados
 Nota: Placebo o APR 30 mg 2v/d indica el grupo de tratamiento al que fueron aleatorizados los pacientes. Los pacientes del grupo de tratamiento con placebo cambiaron a APR 30 2v/d en la semana 12.

El punto temporal de seguimiento fue 4 semanas después de que los pacientes completaran la semana 64 o 4 semanas después de que los pacientes interrumpieran el tratamiento antes de la semana 64.

Mejorías en la actividad general de la enfermedad de Behçet

Apremilast 30 mg dos veces al día, en comparación con placebo, dio lugar a una reducción significativa en la actividad general de la enfermedad, como lo demuestra el cambio medio con respecto al inicio en la semana 12 en el BSAS ($p < 0,0001$) y el BDCAF (BDCAI, percepción de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y percepción general de la actividad de la enfermedad por parte del médico; valores de $p \leq 0,0335$ para los tres componentes).

Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, las mejorías (cambio medio desde el inicio) tanto en el BSAS como en el BDCAF se mantuvieron en la semana 64.

Mejorías en la calidad de vida

Apremilast 30 mg dos veces al día, en comparación con placebo, dio lugar a una mejoría significativamente mayor en la calidad de vida (CdV) en la semana 12, como lo demuestra el cuestionario de CdV EB ($p = 0,0003$).

Entre los pacientes inicialmente aleatorizados a apremilast 30 mg dos veces al día que permanecieron en el estudio, la mejoría en la CdV EB se mantuvo en la semana 64.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Apremilast se absorbe bien con una biodisponibilidad oral absoluta de aproximadamente el 73 %, y

concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) que se alcanzan en un tiempo medio ($t_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 2,5 horas. La farmacocinética de apremilast es lineal, con un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica en el intervalo de dosis de 10 a 100 mg diarios. La acumulación es mínima cuando apremilast se administra una vez al día y aproximadamente del 53 % en sujetos sanos y del 68 % en pacientes con psoriasis cuando se administra dos veces al día. La administración con alimentos no altera la biodisponibilidad, por lo tanto, apremilast se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

La unión de apremilast a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 68 %. El volumen de distribución (Vd) aparente medio es de 87 l, lo que indica una distribución extravascular.

Biotransformación

Apremilast se metaboliza ampliamente por las vías mediadas y no mediadas por el CYP, incluidas las vías de oxidación, hidrólisis y conjugación, lo que sugiere que es poco probable que la inhibición de una única vía de aclaramiento provoque una interacción farmacológica destacada. El metabolismo oxidativo de apremilast está mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2A6. Apremilast es el principal componente circulante tras la administración oral. Apremilast es sometido a un metabolismo exhaustivo y solo el 3 % y el 7 % del compuesto original administrado se recupera en la orina y las heces, respectivamente. El principal metabolito inactivo circulante es el conjugado glucurónico de apremilast *O*-desmetilado (M12). Debido a que apremilast es un sustrato de CYP3A4, la exposición a apremilast disminuye cuando se administra de manera concomitante con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4.

In vitro, apremilast no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que la administración concomitante de apremilast con sustratos de las enzimas de CYP afecte al aclaramiento y la exposición de los principios activos metabolizados por las enzimas del CYP.

In vitro, apremilast es un sustrato y un inhibidor débil de la glucoproteína P ($IC_{50} > 50 \mu M$), sin embargo, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes mediadas por la P-gp.

In vitro, apremilast tiene poco o ningún efecto inhibidor ($CI_{50} > 10 \mu M$) en el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3, o la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y no es un sustrato para estos transportadores. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes cuando apremilast se administra concomitantemente con fármacos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio de apremilast es de unos 10 l/h en sujetos sanos, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 9 horas. Tras la administración oral de apremilast radiomarcado, aproximadamente el 58 % y el 39 % de la radiactividad se recupera en la orina y las heces, respectivamente, con alrededor del 3 % y del 7 % de la dosis radiactiva recuperada como apremilast en la orina y las heces, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

Se estudió apremilast en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años de edad) es aproximadamente un 13 % mayor en el AUC y aproximadamente un 6 % mayor en la $C_{m\acute{a}x}$ para apremilast que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55

años de edad). Los datos farmacocinéticos son limitados en sujetos mayores de 75 años en los ensayos clínicos. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No hay una diferencia significativa en la farmacocinética de apremilast entre sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y sujetos sanos con las mismas características ($N = 8$ cada uno). Los resultados respaldan que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. La dosis de apremilast debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe menor de 30 ml/min/1,73 m² o AcCr < 30 ml/min). En 8 sujetos con insuficiencia renal grave a los que se administró una dosis única de 30 mg de apremilast, el AUC y la C_{máx} de apremilast aumentaron en aproximadamente un 89 % y un 42 %, respectivamente.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de apremilast y la de su principal metabolito, el M12, no se ven afectadas por la insuficiencia hepática moderada o grave. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas. No hay indicios de potencial inmunotóxico, de irritación dérmica o fototóxico.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

En un estudio de fertilidad con ratones machos, la administración oral de apremilast a dosis de 1, 10, 25 y 50 mg/kg/día no produjo efectos en la fertilidad masculina; el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la fertilidad de los machos fue superior a 50 mg/kg/día, tres veces la exposición clínica.

En un estudio combinado de fertilidad en ratones hembra y de toxicidad para el desarrollo embrionario con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día, se observó una prolongación de los ciclos estrales y un aumento del tiempo hasta el apareamiento con las dosis de 20 mg/kg/día y superiores; no obstante, todos los ratones se aparearon y las tasas de gestación no se vieron afectadas. El nivel sin efectos observados (NOEL, por sus siglas en inglés) para la fertilidad de las hembras fue de 10 mg/kg/día (1,0 veces la exposición clínica).

Desarrollo embrionario

En un estudio combinado de fertilidad en ratones hembra y de toxicidad para el desarrollo embrionario con dosis orales de 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día, los pesos cardíacos absolutos o relativos de las madres aumentaron con las dosis de 20, 40 y 80 mg/kg/día. Se observaron un aumento del número de reabsorciones tempranas y una reducción del número de tarsos osificados con las dosis de 20, 40 y 80 mg/kg/día. Se observaron una reducción de los pesos fetales y un retraso en la osificación del hueso supraoccipital del cráneo con las dosis de 40 y 80 mg/kg/día. El NOEL materno y de desarrollo en el ratón fue de 10 mg/kg/día (1,3 veces la exposición clínica).

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario en monos, las dosis orales de 20, 50, 200 y 1000 mg/kg/día dieron lugar a un aumento relacionado con la dosis de pérdidas prenatales (abortos) con las dosis de 50 mg/kg/día y superiores; no se observó ningún efecto relacionado con el medicamento del estudio en las pérdidas prenatales con la dosis de 20 mg/kg/día (exposición clínica 1,4 veces mayor).

Desarrollo prenatal y posnatal

En un estudio prenatal y posnatal, se administró apremilast por vía oral a ratones hembras preñadas a dosis de 10, 80 y 300 mg/kg/día desde el día 6 de gestación (DG) hasta el día 20 de lactancia. Se observaron reducciones en el peso corporal materno y en la ganancia de peso, y un caso de muerte asociada con la dificultad en el parto con la dosis de 300 mg/kg/día. También se observaron signos físicos de toxicidad materna asociados al parto en un ratón con la dosis de 80 y 300 mg/kg/día. Se observó un aumento del número de muertes perinatales y posnatales de las crías y una reducción en la ganancia del peso corporal de las crías durante la primera semana de lactancia con dosis ≥ 80 mg/kg/día ($\geq 4,0$ veces la exposición clínica). No se observaron efectos relacionados con apremilast en la duración de la gestación, el número de ratones hembra preñadas al final del período de gestación, el número de ratones que dieron a luz una camada ni ningún efecto en el desarrollo de las crías pasado el séptimo día de vida. Es probable que los efectos en el desarrollo de las crías observados durante la primera semana del período posnatal estuvieran relacionados con la toxicidad de apremilast en las crías (disminución del peso y la viabilidad de las crías) o la falta de cuidados maternos (mayor incidencia de ausencia de leche en el estómago de las crías). Todos los efectos en el desarrollo se observaron durante la primera semana del período posnatal; no se observaron efectos relacionados con apremilast durante el resto de los períodos anteriores y posteriores al destete, incluidos los parámetros de maduración sexual, conductuales, apareamiento, fertilidad y uterinos. El NOEL en el ratón en cuanto a la toxicidad de las madres y la primera generación F1 fue de 10 mg/kg/día (AUC clínica 1,3 veces mayor).

Estudios de carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no mostraron indicios de carcinogenicidad asociada al tratamiento con apremilast.

Estudios de genotoxicidad

Apremilast no es genotóxico. Apremilast no indujo mutaciones en un ensayo de Ames ni aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana en presencia o ausencia de activación metabólica. Apremilast no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en ratón *in vivo* con dosis de hasta 2000 mg/kg/día.

Otros estudios

No hay indicios de potencial inmunotóxico, de irritación dérmica o fototóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Poli(alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol

Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido ferroso férrico/óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/ PCTFE (policlorotrifluoroetileno)/PVC lámina de aluminio que contienen 14 comprimidos recubiertos con película, en tamaños de envase de 56 comprimidos y 168 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Noucor Health S.A.
Avinguda Camí Reial, 51-57
08184 Palau-Solità i Plegamans (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.017

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<Fecha de la primera autorización: Diciembre 2024
<Fecha de la última renovación: {DD mes AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)